

11242
B



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO NACIONAL DE LA NUTRICION
"SALVADOR ZUBIRAN"

NEOPLASIAS DE PANCREAS. HALLAZGOS POR IMAGEN.
LOCALIZACION PREOPERATORIA DE LOS INSULINOMAS.

[Handwritten signature]

TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TITULO DE:
ESPECIALISTA EN RADIOLOGIA E IMAGEN
P R E S E N T A :
DRA. KARINA CONTRERAS ZURITA

ASESORES DE TESIS: DR. MARCO ANTONIO TELIZ MENESES
DRA. TATIANA CABRERA A.
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE RADIOLOGIA E IMAGEN
DR JORGE VAZQUEZ LAMADRID
JEFE DE ENSEÑANZA DEL INCMNSZ
DR. LUIS FEDERICO LUZCANGA

[Handwritten signature]



MEXICO, D.F. DE CIENCIAS MEDICAS Y NUTRICION
"DR. SALVADOR ZUBIRAN"
DIRECCION DE ENSEÑANZA

2003

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

I-A



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.

AGRADECIMIENTOS

A Dios y a mi padres por haberme dado la vida y la capacidad de disfrutarla.

A mi papá por su apoyo, cariño, comprensión y por enseñarme a luchar a pesar de la marea. Por inculcarme los valores de la amistad, honestidad, y amor a los hombres.

A mi mamá por haberme llenado de amor y cuidados desde antes de mi existencia. Por haberme dado la fortaleza y la capacidad de comprender y amar a mis semejantes. Por inculcarme los valores de la integridad, sinceridad y respeto.

A mi hermano por compartir parte de su vida conmigo y por ser un ejemplo constante de superación.

Al Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubiran" por haberme brindado la oportunidad de crecer profesionalmente y como ser humano. Por haberme dado grandes lecciones de vida.

A los pacientes quienes con quienes reí, aconsejé, lloré; pero sobretodo por que, a pesar de su enfermedad, me permitieron ser Médico.

A todo el personal: médico, enfermeras, técnicos, secretarías, personal de intendencia con quienes labore estos años.

Al Dr. Carlos Yañez García y al Dr. Boris Nurko de quienes aprendí a ser mejor cada día, aprovechar las oportunidades que la vida te da; por ayudarme a crecer profesionalmente.

A Marco A. Teliz (Maestro, amigo y Doctor); quién siempre fue un apoyo incondicional durante este tiempo. Por la participación en la corrección y elaboración de esta tesis.
Sobre todo por su buen sentido del humor y las risas en las buenas y en las malas.

A la Dra. Tatiana Cabrera por su empeño y dedicación en la elaboración y corrección de esta tesis.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Al Dr.Jorge Vazquez y Dra.Bezauri por su cariño y apoyo durante este tiempo.

A mi amiga Mónica por haber sido como una hermana durante este tiempo,por compartir nuestras alegrías y tristezas juntas ,por escucharme y jalarme las orejas.

A mis amigas de toda la vida :Piqui,Ceci,Diana,Chio,Maika ; por la oportunidad de crecer juntas y la amistad ya de tantos años.

A mi amigo Andrés por tus sabios consejos y cariño.

A mi amigo Dani ("el Dañi");por su apoyo incondicional y por haber echo las guardias mas llevaderas.

A Miguel y a Dalia por sus sabios consejos y preocupación constante.

A todos mis compañeros de residencia por los buenos y malos momentos que compartimos.

A Chabela que la tuve que poner por su insistencia,pero sobre todo por el cariño ,amistad,cariño,comprensión y por permitirme reir a carcajas.

Dedicatoria:

A la vida misma por haberme enseñado que el "Éxito es de quién vive feliz,quién ha amado ,reído mucho y de quién ha hecho del mundo un mejor lugar del que encontro al llegar ahí"

Por haberme enseñado que no existen los fracasos solo lecciones ;por que cuando se cierra una puerta se abren cinco ,ya que la suerte no existe solo oportunidades.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

INDICE

Página

RESUMEN

INTRODUCCION..... 7

1. ANATOMIA

1.1 Generalidades.....	9
1.2 Embriología.....	9
1.3 Relaciones Anatómicas.....	11
1.4 Conductos Pancreáticos.....	12
1.5 Irrigación Arterial.....	13
1.6 Drenaje Venoso.....	14
1.7 Drenaje Linfático.....	15
1.8 Inervación.....	15
1.9 Variantes Anatómicas Normales.....	16

2. FISILOGIA

2.1 Páncreas Exocrina.....	164
2.2 Páncreas Endocrino.....	17

3. TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PANCREAS

3.1 Clasificación.....	19
3.2 Insulinomas.....	19
3.2.1 Prevalencia, Sexo y Edad.....	19
3.2.2 Tamaño y Distribución.....	20
3.2.3 Malignidad.....	20
3.2.4 Cuadro Clínico.....	20
3.2.5 Diagnóstico.....	22
3.2.6 Diagnóstico Diferencial.....	23

4. METODOS DE IMAGEN..... 24

5. DIAGNOSTICO POR IMAGEN DE LOS INSULINOMAS

5.1 Hallazgos Ultrasonograficos.....	25
5.1.1 Ultrasonido Endoscópico.....	26
5.2 Tomografía Computada.....	26
5.3 Resonancia Magnética.....	31
5.3.1 ¿Como se observa el páncreas por Resonancia Magnética?.....	34

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.3.2 Hallazgos por Resonancia Magnética de los Insulinomas.....	35
5.4Arteriografía Abdominal.....	36
6. ENFERMEDAD METASTASICA	
6.1Estudios de Imagen para detectar metástasis.....	38
6.1.2Involucro Hepático.....	39
6.1.3Involucro Óseo.....	40
6.1.4Otros Sitios Metastáticos.....	40
7. TRATAMIENTO	
7.1Tratamiento Médico.....	40
7.2Tratamiento Quirúrgico.....	41
8. JUSTIFICACION	42
8.1Objetivos.....	42
9. MATERIAL Y METODOS	42
10. RESULTADOS	43
11.DISCUSION	52
12.CONCLUSIONES	57
Apéndices	
Bibliografía	

RESUMEN

La localización preoperatoria de los insulinomas representa un reto al diagnóstico radiológico. Se realizó un estudio retrospectivo de junio 2001-junio 2003 , en el cual se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico histopatológico de insulinoma.

La mayoría de las lesiones fueron < 2cms.

Se incluyeron 7 pacientes con diagnóstico de insulinoma corroborado mediante histopatológica. La mayoría de los pacientes fueron mujeres 6(85.71%) con una edad promedio de 35 años(22-53). Todos los pacientes presentaron síntomas neuroglicopénicos y triada de Whipple. El tiempo promedio de evolución de la enfermedad fue de 2.5 años(7 meses-7 años) en promedio, desde el inicio de los síntomas hasta su diagnóstico.

No se documentaron casos de malignidad y solo se reportó un caso de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1(NEM tipo 1) con adenomas paratiroides bilaterales e insulinomas múltiples.

A todos los pacientes se les realizaron estudios de imagen (tomografía computada, resonancia magnética, y angiografía abdominal). La tomografía computada fue el método de imagen más utilizado, 6(85.74%), seguido de la resonancia magnética 5(71.42%) y de la angiografía abdominal 4 (57.14%).

Todos los estudios de imagen detectaron los insulinomas.

El tamaño promedio de las lesiones fue de 1.8cms(1.2-2.5), y 4(57.1%) de las lesiones se localizaron en la cola del páncreas. Se comportaron como masas hipervasculares presentando un intenso de reforzamiento durante la administración de material de contraste intravenoso en los estudios topográficos y por resonancia magnética. La angiografía permitió evaluar su vascularidad , e identificó 4 de los insulinomas.

A pesar de las limitaciones que presentan los diferentes métodos de imagen, estos constituyen una herramienta diagnóstica en tumores > 2cms ya que en estos casos la sensibilidad y especificidad es elevada; el reto será para lesiones menores 1cms. Representando el 30% de todos los casos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

INTRODUCCION

Los Insulinomas constituyen el tipo de tumor más frecuente de las células de los islotes pancreáticos; sin embargo; son neoplasias raras, su incidencia se calcula uno por año por millón de habitantes.

Predominan en el sexo femenino (relación 3:2) y el 80% de los casos ocurre entre los 40-60 años de edad. Sin embargo en los pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (NEM1), la edad de presentación es más temprana (20 años).

En 1927, Wilder estableció la asociación entre hiperinsulinismo y tumor funcional de la células de los islotes. En 1929, Graham documentó el primer caso de adenoma de células de los islotes que fue tratado y resuelto quirúrgicamente.

En el pasado, el retardo o falta de diagnóstico resultaba en el manejo erróneo de esta patología.

Los insulinomas constituyen la causa más frecuente de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno.

La mayoría son únicos y benignos (90%). El 8% se asocian a Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo 1 (NEM 1). Se distribuyen de igual forma tanto en cabeza, cola como cuerpo del páncreas. El 90% son menores de 2 cms y 30% son menores de 1cm al momento del diagnóstico.

El diagnóstico de este tipo de tumores es bioquímico y clínico. Se realizan pruebas como: curva de tolerancia oral a la glucosa con una certeza diagnóstica del 60%, la relación Insulina/Glucosa en ayunas; esta última es más alta en sujetos obesos por hiperinsulinismo, en estos casos son útiles las pruebas de ayuno con una exactitud del 95%.

Los métodos de imagen solo estarán indicados una vez que el diagnóstico clínico de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno ha sido determinado mediante las pruebas bioquímicas anteriores, sin embargo es bien conocido que la cirugía determina el 95% de los casos mediante palpación.

Los estudios de imagen que se utilizan con mas frecuencia son: ultrasonido en escala de grises, doppler color, tomografía computada, resonancia magnética; arteriografía abdominal; los cuales solo son capaces de detectar tumores > 2 cms, en casos contrarios (<2cms) el ultrasonido endoscópico ha demostrado una sensibilidad y especificidad del 93% y 95% respectivamente.

Las metástasis hepáticas representan el principal criterio de malignidad, ya que histológicamente no se puede determinar si el tumor primario es maligno o benigno. Los principales sitios de involucro metastático son: ganglios linfáticos regionales, hígado, huesos del esqueleto axial .Otros sitios raros de involucro son: pulmón, mediastino, peritoneo y rara vez cerebro y meninges.

Dentro de los métodos de imagen de elección para la evaluación y seguimiento de las metástasis se encuentran: Medicina nuclear(ocreotoscán),ultrasonografía abdominal, tomografía computada y resonancia magnética.

El ocreotoscán constituye la modalidad de elección de primera línea para evaluar las metástasis con una sensibilidad del 90%, sin embargo dentro de los métodos radiológicos la Resonancia Magnética es considerada la mas sensible en detectar lesiones hepáticas y óseas. Es capaz de detectar lesiones que la medicina nuclear no detecta, y esta recomendada en el seguimiento de la respuesta al tratamiento.

El tratamiento de elección es el tratamiento quirúrgico .

Este trabajo representa la experiencia del Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubiran" en la localización preoperatoria de los insulinomas mediante métodos de imagen. Se realizó una comparación de nuestros resultados con la literatura médica internacional

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. ANATOMIA DEL PANCREAS

1.1 Generalidades

El páncreas es una glándula digestiva accesoria que tiene funciones endócrinas y exócrinas. Se localiza dentro del espacio pararenal anterior.¹

Es lobulado, pequeño, blando que en los adultos mide 15-25cms de largo, 3-5cm de ancho y 1.5 cms de grosor; pesa de 70-110grs. (fig.1).

Tiene una superficie nodular y firme a la palpación, de color amarillo pardo.

La cabeza del páncreas tiene una relación constante con el borde lateral del duodeno y es la porción mas gruesa del páncreas; de ella nace el proceso uncinado, el cual se proyecta dorsal a la vena mesentérica superior.

El cuello del páncreas se localiza anterior a la confluencia de las venas mesentéricas superior y esplénica. El cuerpo hace un arco anterior y lateralmente cruza la columna vertebral y es más delgado que la cabeza y la cola.

La cola no está bien demarcada desde el cuerpo y se extiende hasta el hilio esplénico.

La forma, posición, y eje del páncreas son variables y están influidos por la edad, hábito corporal, cirugías previas y visceromegalía.²

1.2 Embriología

El conducto pancreático se forma de dos esbozos que se originan en el revestimiento endodérmico del duodeno. Mientras que el esbozo pancreático dorsal está situado en el mesenterio dorsal, el esbozo pancreático ventral guarda íntima relación con el conducto colédoco. (fig.2).



Fig. 1. Anatomía Páncreas. Se identifican las relaciones anatómicas y vascularidad del páncreas.

El esbozo pancreático ventral se desplaza dorsalmente, de manera parecida al desplazamiento de la desembocadura del colédoco.

Por último, el esbozo ventral se sitúa inmediatamente por debajo y por detrás del esbozo dorsal.

Más tarde se fusionan el parénquima y el sistema de conductos de los esbozos pancreáticos dorsal y ventral. El esbozo ventral forma el páncreas menor o apófisis unciforme del páncreas y la porción inferior de la cabeza pancreática. El resto de la glándula deriva del esbozo dorsal.

La porción distal del conducto pancreático dorsal y la totalidad del conducto pancreático ventral forman el conducto pancreático principal (de Wirsung). La porción proximal del conducto pancreático dorsal se oblitera o persiste en forma de canal de pequeño calibre, el conducto pancreático accesorio (de Santorini).

El conducto pancreático principal, junto con el colédoco, se introduce en el duodeno en el sitio correspondiente a la carúncula (papila) mayor; la desembocadura del conducto accesorio (cuando existe) se halla en el sitio correspondiente a la carúncula menor.

En un 10% de los casos los conductos no se fusionan y persiste el doble sistema original.

Los islotes pancreáticos (de Langerhans) se desarrollan a partir de tejido pancreático parenquimatoso en el tercer mes de vida intrauterina y se hallan dispersos en la glándula. La secreción de insulina comienza a partir del quinto mes. También a partir de las células parenquimatosas se desarrollan las células que secretan glucagon y somatostatina. La hoja esplácnica de mesodermo que rodea a los esbozos pancreáticos forma el tejido conectivo de la glándula.³

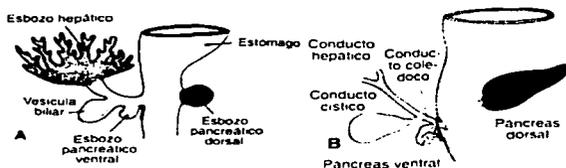


Fig. 2A. Etapas sucesivas del desarrollo del páncreas los 30 días.

B. A los 35 días. El esbozo pancreático ventral está situado en un principio cerca del esbozo hepático, pero posteriormente se desplaza hacia atrás alrededor del duodeno, en dirección al esbozo pancreático dorsal.

1.3 Relaciones Anatómicas

La cabeza descansa a nivel de L1-2, y el cuerpo cruza la columna a nivel de L1; la cola está localizada más superiormente en la región del hilio esplénico. El eje longitudinal del páncreas es de 20° en relación al plano transversal. El eje del páncreas es ocasionalmente transversal. El páncreas puede tener forma de L, S o V invertida.

El cuerpo del estómago y el antro descansan anterior al cuerpo y la cola del páncreas y el píloro está localizado ventral al cuello del páncreas. El duodeno se localiza lateral a la cabeza del páncreas; y también pasa inferiormente a la cabeza, cuerpo y cola. El bazo se encuentra a lo largo de la porción lateral y superior de la cola del páncreas.

El riñón derecho y la glándula suprarrenal se localizan posterior a la cabeza del páncreas y el riñón izquierdo con la suprarrenal correspondiente son dorsales y ocasionalmente caudales a la cola del páncreas.

Dependiendo de su tamaño el lóbulo izquierdo del hígado puede estar anterior al cuerpo del páncreas. La vesícula biliar se encuentra en posición ventral a la cabeza del páncreas. El colon transverso esta anterior e inferior al páncreas. El intestino delgado está por debajo del páncreas pero a veces puede estar ventral a la cola.

El peritoneo cubre al páncreas; el área desnuda del páncreas está formada por el repliegue del peritoneo parietal posterior que forma las dos hojas del mesocolón transverso y el margen posteroinferior del epiplón menor. El área desnuda se inicia en la porción infraampular del duodeno descendente y continúa a través de la cabeza, cuerpo y cola del páncreas.

La cola del páncreas, después de extenderse a través del riñón izquierdo, es una estructura intraperitoneal que se incorpora dentro de las hojas del ligamento esplenorenal.

La raíz del mesenterio se origina inferior al cuerpo del páncreas y es continua con el mesocolón transverso. Por ello, las enfermedades pancreáticas pueden afectar al duodeno y estómago por diseminación directa y el intestino delgado y al colon a través del mesocolón transverso y el mesenterio.⁴

1.4 Conductos Pancreáticos

El conducto biliar común entra en la cabeza del páncreas después de que éste pasa posterior a la primera porción del duodeno en el ligamento hepatoduodenal, se une al conducto pancreático. Este segmento entra en la ampolla de Vater.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

El conducto biliar común mide 7 cm de largo y un diámetro de 7.4mm, desemboca en el ampolla.

El conducto pancreático nace en la cola del páncreas y recibe 20 – 35 tributarias a lo largo de su eje longitudinal y este cruza a través de la cabeza del páncreas. Se localiza en la porción media del páncreas y es ligeramente más dorsal que ventral. A nivel de la papila mayor, el conducto pancreático principal cruza horizontalmente y en la superficie caudal al conducto biliar común formando la ampolla de Vater. El conducto pancreático accesorio de Santorini drena en la porción superior y anterior de la cabeza del páncreas y entra en el duodeno en la papilla menor o conducto pancreático principal.

1.5 Irrigación Arterial

EL flujo sanguíneo arterial del páncreas proviene del tronco celiaco y de la arteria mesentérica superior.

Después de su origen en el tronco celiaco, la arteria hepática común cruza hacia la derecha en la cercanía del cuello y subsecuentemente a la cabeza del páncreas.

La arteria gastroduodenal da origen a las arterias pancreaticoduodenal anterior y posterosuperior-irriga la cabeza del páncreas. Estos vasos ayudan a formar la arcada pancreática al unirse con las arterias mesentéricas anteriores y posteroinferior que se originan separadamente, de la porción proximal del tronco celiaco o de la porción proximal de la arteria mesentérica superior.

La arteria esplénica proviene del tronco celiaco y forma una red de vasos en forma de asa por arriba y por abajo del margen superior del páncreas. Esta se hace mas tortuosa con la edad y en ocasiones se mete dentro del parénquima pancreático.

El cuerpo y la cola del páncreas son irrigados por la arteria pancreática dorsal, la cual proviene de la arteria esplénica o como la cuarta rama del tronco celiaco y por las arterias mesentéricas superiores, hepáticas y esplénicas.(fig.1)

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1.6 Drenaje Venoso

El drenaje venoso del páncreas es constante; los sistemas portales son los marcadores esenciales para localizar el páncreas en los diferentes métodos de imagen. En general las venas del páncreas son paralelas a las arterias y descansan inferior a estas.

Las cuatro venas pancreáticas duodenales forman arcadas venosas que drenan en la cabeza y en el duodeno.

Las venas pancreático duodenales inferiores son más pequeñas que las superiores y no se ven en los métodos de imagen.

Las venas pancreático duodenales posterosuperiores se extienden cefálicamente para unirse caudalmente a la vena porta.

Las venas pancreático duodenales anterosuperiores corren horizontalmente y drenan en el tronco gastrocólico o en la vena gastroepiploica derecha, que se extienden a la vena mesentérica superior.

Tres a trece venas pequeñas del cuerpo y la cola se vacían directamente en la vena esplénica y finalmente en la vena mesentérica superior.

La vena esplénica corre paralela a la arteria esplénica a lo largo de la porción dorsal y margen superior del páncreas.

La vena esplénica se une a la vena mesentérica superior posteriormente al cuello del páncreas y se ve como una dilatación oval o redonda de la línea media, posterior al cuello del páncreas. La vena mesentérica superior cruza anterior al proceso uncinado justo a la derecha de la arteria mesentérica superior.

La vena porta se forma atrás del cuello del páncreas por la unión de las venas esplénica y mesentérica superior y lateralmente hacia el hilio hepático como la vena porta principal extrahepática, dorsal al conducto hepático común y a la arteria hepática. En un tercio de la población la vena mesentérica inferior entra en la confluencia; en otro tercio, está se une a la vena esplénica y el resto se une a la vena mesentérica superior.

1.7 Drenaje Linfático

Los ganglios linfáticos del páncreas se distribuyen a lo largo de las principales vías vasculares. Los canales linfáticos del páncreas se unen en un plexo linfático que se vacía en múltiples direcciones. La anatomía de los linfáticos sugiere que la extracción parcial del cáncer no es suficiente por las múltiples conexiones directas entre los diferentes canales linfáticos.

Las cadenas linfáticas suprapancreáticas e infrapancreáticas reciben ramas linfáticas del cuello, cuerpo y porciones de la cola. Ramas de la superficie posterior de la cabeza y cuello drenan en los ganglios linfáticos pancreaticoduodenales y yuxtaaórticos.

La superficie posterior del cuerpo del páncreas drena en los ganglios suprapancreáticos e infrapancreáticos.

La cola del páncreas drena en los ganglios del hilio esplénico y pliegues gastropancreáticos. Algunos drenajes de la cabeza y porción proximal del cuerpo entran la porta hepatis y pueden extenderse inferiormente hacia las cadenas mesentéricas superiores, mesocólicas o para-aórticas.

Los ganglios suprapancreáticos están relacionados con la arteria y vena esplénica; la cadena infrapancreática está adyacente al mesocolón transversal.

1.8 Inervación

El páncreas recibe una inervación simpática a través de los nervios espláncnicos, y una inervación parasimpática a través del nervio vago.

Los nervios simpáticos acarrean fibras viscerales aferentes dolorosas, y a nivel de la crura diafragmática se unen al plexo celiaco que rodea al tronco celiaco.

Los ganglios mesentéricos superiores y el plexo rodean a la arteria mesentérica superior²

1.9 Variantes anatómicas normales

El aspecto lateral de la cabeza y cuello del páncreas tiene variedades en forma y a veces son prominentes.

El páncreas está rodeado de grasa que define claramente sus márgenes. Así a pesar de la falta de una cápsula pancreática, los lóbulos pancreáticos pueden estar delineados por la grasa. La infiltración puede ser difusa o focal. La posición y la configuración del páncreas son variables y pueden simular entidades patológicas. Por ejemplo, la cabeza no tiene una posición fija, aunque invariablemente mantiene una relación fija y medial a la segunda porción del duodeno y lateral a la raíz de los vasos mesentéricos.

Aunque la vena esplénica usualmente marca el margen dorsal del cuerpo y la cola del páncreas, la punta del páncreas rara vez se puede curvar hacia la vena esplénica y simular anomalías adrenales.

La cola del páncreas puede estar antero lateral al riñón, donde esta simula una pseudomasa en la urografía excretora. En pacientes con nefrectomía izquierda previa o en aquellos con ausencia congénita del riñón izquierdo, la cola del páncreas puede desplazarse en la fosa renal, simulando un tumor recurrente o una lesión retroperitoneal primaria.

El tamaño, la forma y posición del páncreas es variable, con una disminución gradual de la cabeza a la cola sin alteraciones en el contorno. Existe una disminución gradual del tamaño del páncreas con la edad. Las lobulaciones fetales son más comunes en personas obesas y en pacientes de edad avanzada.

El conducto pancreático bífido es una rara anomalía anatómica, en la cual el conducto pancreático principal se bifurca a lo largo de su longitud, está variante se asocia a pancreatitis.

2. FISIOLÓGÍA

2.1 Páncreas Exócrino

El páncreas exócrino contiene ácinos que secretan el jugo pancreático en el duodeno a través de los conductos pancreáticos

activadas. Estas enzimas ayudan en la digestión de los alimentos y preparan a estos para su absorción en el intestino.

Los desórdenes que interfieren en la actividad pancreática enzimática normal (insuficiencia pancreática), causan mala absorción y esteatorrea.

La disfunción exócrina del páncreas es ocasionada por inflamación.⁵

2.2 Páncreas Endócrino

El páncreas endócrino está compuesto por los islotes de Langerhans. Los islotes están distribuidos a través del páncreas y contienen diferentes células productoras de hormonas. Producen hormonas como insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático que son importantes para la absorción de nutrientes, almacén y metabolismo.

Los tumores pancreáticos que secretan cantidades excesivas de hormonas de las células de los islotes son raros, pero su presentación clínica dependerá de la hormona producida.

Los islotes de Langerhans están distribuidos a lo largo del páncreas. Existen un millón de islotes en el páncreas humano, muchos de los cuales contienen cientos de células.

El páncreas endócrino tiene una gran capacidad de reserva; cerca del 70% de las células B pueden perderse antes que ocurra una disfunción.

Existen cuatro tipos principales de células dentro de los islotes, cada una de las cuales produce diferentes tipos de hormonas.

(Ver *apéndice 1*).

Las células B producen insulina se localizan en la porción central de los islotes, y son las células predominantes (80%). Las células A son células productoras de glucagón y son localizadas principalmente en la periferia. Las células D son productoras de somatostatina, y se localizan entre las dos células anteriormente mencionadas y son escasas.

Las células productoras de polipéptido pancreático son células F y están localizadas en el lóbulo posterior de la cabeza del páncreas, una región que embriológicamente deriva de la yema ventral y dorsal y por lo tanto recibe una irrigación sanguínea diferente.

Los islotes están más vascularizados que el páncreas exócrino. La secreción de las células de los islotes pasa directamente al hígado,

principal sitio de acción de la insulina y glucagon, antes de entrar a la circulación sanguínea (ver apéndice 2 y 3).

Los islotes también tienen una rica inervación. Tanto los axones simpáticos como parasimpáticos entran en los islotes y hacen contacto directo o terminan en el espacio intersticial entre las células.

La regulación hormonal de la liberación de hormonas, es a través de fibras simpáticas directamente o indirectamente a través de la estimulación de la liberación de catecolaminas por la médula adrenal, que juega un papel en la homeostasis durante el estrés.⁶

3. TUMORES NEUROENDOCRINOS DE PANCREAS

Los tumores neuroendocrinos o productores de hormonas fueron descritos en 1902. Desde entonces se han descrito cinco síndromes clínicos diferentes asociados con estos tumores, en relación a la hormona que producen.

Los tumores neuroendocrinos ocurren con la misma frecuencia en hombres y mujeres de edad media al momento del diagnóstico 53 años (rango 18-80 años).

La incidencia anual de tumores neuroendocrinos es de 3.5 a 4 millones de habitantes. Algunos tumores pueden ser parte de una enfermedad hereditaria llamada Neoplasia Endocrina Múltiple Tipo I en la cual otros órganos productores de hormonas pueden estar involucrados como (parótidas e hipófisis).

Existe una amplia distribución de tumores primarios del páncreas con excepción de los gastrinomas, los cuales se localizan más frecuentemente en la cabeza del páncreas. El tamaño del tumor puede variar pero por lo general son lesiones menores de 1 cms al momento del diagnóstico.

Otros tumores diagnosticados en estados tardíos pueden ser grandes y afectan a los órganos o vasos adyacentes. Si el tumor crece y no es tratado, existe el riesgo de diseminación linfática o hepática y en estadios más avanzados puede afectar al esqueleto y a los ovarios. En comparación con otros tumores que se originan del tracto gastrointestinal (adenocarcinomas), estos tumores son de crecimiento lento.

El diagnóstico se verifica por la demostración de la hormona producida por el tejido tumoral mediante estudios de inmunohistoquímica o bioquímicos.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

3.1 Clasificación

Los tumores endocrinos del tracto digestivo y los carcinoides gastrointestinales comparten muchas características en común. Los tumores endocrinos del páncreas se clasifican como funcionales y no funcionales.

Los primeros secretan más de una hormona y se denominan de acuerdo a la hormona responsable del síndrome clínico asociado a la sobreproducción hormonal.

Los insulinomas y los gastrinomas son los tumores funcionales más comunes causando síndrome hipoglucémico y síndrome de Zollinger-Ellison. Otros tumores neuroendocrinos funcionales son vipomas, glucagonomas, somatostatínomas, productores de hormona de crecimiento y de ACTH. Se debe enfatizar que el término de tumores neuroendocrinos incluye tumores localizados fuera del páncreas, usualmente en el área duodenopancreática.

Los tumores endocrinos pueden ocurrir como parte de una neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN 1), especialmente en casos de síndrome de Zollinger-Ellison.⁷

3.2 Insulinomas

En 1927, Wilder estableció la asociación entre hiperinsulinismo y tumores de células de los islotes funcionantes. En 1929, Graham reportó el primer caso de adenoma de células de los islotes tratado mediante cirugía.

En una serie de 125 pacientes con tumores neuroendocrinos, los insulinomas contribuyeron a la mayoría de los casos (55%), seguido por los gastrinomas (36%), vipomas (5%) y glucagonomas (3%).

Los insulinomas son la causa más común de hipoglucemia por hiperinsulinismo endógeno.⁸

3.2.1 Prevalencia, Sexo y Edad.

La prevalencia se ha estimado 1 caso por 250,000 pacientes por año o de 1-4 por cada millón de personas.

Las mujeres son más afectadas que los hombres. En dos series largas se reportó una relación de 1.5:1 predominando en el sexo femenino con respecto al masculino.

El insulinoma es una enfermedad típica en pacientes de edades entre 40-60 años, excepto en portadores de NEM tipo 1, en quienes la edad media es a los 20 años.

3.2.2 Tamaño y Distribución

Los insulinomas son usualmente tumores pequeños (90% son menores de 2 CMS en su diámetro mayor). Muchos son pequeños menores de 0.5 CMS, lo cual dificulta su localización. Cerca del 90% de los casos son tumores solitarios; sin embargo pueden ser multifocales o difusos.

Los tumores múltiples se presentan en casos asociados neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM1). Los tumores se distribuyen de igual forma por todo el páncreas, es decir no existe una predilección en cuanto a localización. Los insulinomas extrapancreáticos son extremadamente raros, pero pueden ser localizados en tejido pancreático aberrante.

3.2.3. Malignidad

Los insulinomas malignos no pueden ser distinguidos de los benignos por sus características histológicas.

La definición de malignidad para los insulinomas, como en cualquier otro tumor neuroendocrino se basa en la evidencia de penetración tumoral a través de su cápsula, con invasión y destrucción de los ganglios linfáticos adyacentes, vasos sanguíneos; y la presencia de metástasis regionales o a distancia, generalmente estos tumores son grandes (mayores de 2.5cms de diámetro).

Los sitios más frecuentes de metástasis son hígado, ganglios linfáticos regionales, pero los insulinomas pueden metastatizar a cualquier órgano.

3.2.4 Cuadro Clínico

El hallazgo clásico es la hipoglicemia, la cual es causada por una liberación excesiva de insulina.

La insulina disminuye los niveles de glucosa en la sangre periférica, ya que estimula la recaptura de glucosa periférica (principalmente del músculo); esta liberación de insulina inhibe la producción hepática de glucosa.

Los insulinomas liberan insulina intermitentemente lo cual ocasiona episodios de hipoglucemia.

Los ataques de hipoglucemia pueden ser provocados o agravados por el ejercicio o el ayuno. Por lo tanto la hipoglucemia ocurre comúnmente horas después del último alimento (durante la noche, antes del desayuno, en la tarde o durante periodos de ejercicio, en la enfermedad temprana).

En la enfermedad avanzada o metastásica los ataques de hipoglucemia ocurre a cualquier tiempo y es de duración prolongada.

La hipoglucemia nocturna no despierta al paciente, así que no se diagnóstica, pero es posible que cause pesadillas. Los síntomas pueden estar presentes desde 1 semana hasta décadas antes del diagnóstico (1 mes a 30 meses, promedio 24 meses, encontrados en una larga serie de 59 pacientes).⁹

Los síntomas de hipoglucemia se dividen en dos:

1. Aquellos que son causados por la falta de oxidación cerebral (neuroglucopenia)
2. Aquellos causados por los efectos que ocasiona la liberación de hormonas contra reguladoras de la insulina (catecolaminas).

Los síntomas causados por exceso de catecolaminas están ausentes en pacientes con neuropatía autonómica, hipoglucemia crónica, y durante la disminución progresiva de glucosa plasmática.

Como la hipoglucemia ocasiona confusión, comportamiento anormal, incontinencia, amnesia y convulsiones, los insulinomas son mal diagnosticados como epilepsia, tumores cerebrales o desordenes psiquiátricos.

Los pacientes con insulinomas presentan clásicamente la **triada de Whipple** (en 75% de los casos).

1. Hipoglucemia Episódica
2. Disfunción del Sistema Nervioso Central relacionada a hipoglucemia (confusión, ansiedad, estupor, convulsiones y coma).
3. Regresión dramática de las anomalías del SNC por la administración de glucosa. (Ver apéndice 5)

3.2.5. Diagnóstico

El diagnóstico de insulinoma debe ser sospechado en todo paciente con síntomas de hipoglicemia con concentraciones de glucosa (5 horas después del último alimento) menores a 50mg/dl.

Uno deberá tener en mente que ,el insulinoma es una enfermedad rara ,mientras que la hipoglicemia por otras causas es mas común.

Dentro de estas causas se encuentran; la ingesta deliberada o accidental de insulina o hipoglicemiantes orales, enfermedad hepática difusa, abuso de alcohol, uso de sulfonamidas, aspirina o pentamidina; Estas causas deben ser excluidas antes de sospechar un insulinoma. Frecuentemente el insulinoma causa hipoglicemia en pacientes con Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (tumores de hipófisis, paratiroides, y de los islotes pancreáticos) y en sus consanguíneos.

El diagnóstico de insulinoma por laboratorio se demuestra por: (1) la demostración de hipoglucemia asociada a niveles elevados de insulina y (2) la demostración del tumor.

Como la mayoría de los insulinomas liberan insulina intermitentemente es impráctico esperar a que la hipoglicemia ocurra espontáneamente por lo cual se reducen los niveles de glucosa mediante ayuno.

Si disminuyen por debajo de 40mg/dl, dos a tres muestras son obtenidas cada 5 minutos y el ayuno es discontinuado.

En 70-80% de los pacientes con insulinoma, la hipoglicemia se desarrolla inicialmente antes de las 24 horas de ayuno.

Un paciente que no presenta hipoglicemia después de 72 horas de ayuno y sometido aun periodo de 15-30 minutos de ejercicio, es muy poco probable que tenga un insulinoma.

En sujetos normales, la concentración de insulina disminuye mas de 5mU/l cuando los niveles de glucosa disminuyen a <40mg/Dl. y el índice insulina/glucosa en sangre es menor de 0.3.

En pacientes con insulinomas los niveles de insulina no disminuyen o se elevan, la relación glucosa/insulina debe ser mayor de 0.3.

El diagnóstico bioquímico se establece en 95% de los pacientes durante el ayuno prolongado (más de 72 horas) cuando los siguientes parámetros son encontrados:

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1. Niveles de insulina en suero de 10mcU/ml o mas;
(normal < 6mcU/ml).
2. Los niveles de glucosa son menores de 40 mg/dl
3. Niveles de Péptido C mayores de 2.5ng/ml (normal < 2ng/ml).
4. Los niveles de proinsulina son mayores del 25%(o mas del 90%)
que la insulina inmunoreactiva.
5. El tamizaje de sulfonilurea es negativo¹⁰

La demostración de falta de supresión del péptido C durante la hipoglicemia o hiperinsulinemia euglicémica se ha propuesto como otro método de diagnóstico. Esta prueba se basa en la observación que la hiperinsulinemia suprime (40-50%) la liberación endógena de insulina en sujetos normales, pero no en sujetos con insulinoma.

Las células beta secretan insulina y péptido C en cantidades equimolares, como pequeñas cantidades de péptido C son degradados por el hígado y de la circulación portal pasa a la circulación sistémica, se pueden medir las concentraciones de péptido C como reflejo de la secreción de insulina endógena.

La ventaja de la prueba de supresión del péptido C, es su corta duración (2 horas). Es una prueba muy confiable pero no se ha establecido en muchos pacientes.

En algunos casos es útil, la detección anormal de niveles elevados de proinsulina en relación a la insulina.

3.2.6 Diagnóstico Diferencial.

La hipoglicemia facticia puede ocurrir en pacientes con alteraciones psiquiátricas, o en aquellos que tienen acceso a la insulina o sulfonilureas.

La triada de hipoglicemia inmunorreactiva con niveles elevados de insulina y la supresión de péptido C en plasma es patognomónico de un origen exógeno.

La hipoglicemia inducida por insulina puede ser detectada cuando el índice insulina/péptido C en mayor 1.0.

Otras causas de hipoglicemia incluyen: enfermedades hepáticas, deficiencias endócrinas, tumores productores de insulina extrapancreática (carcinoma de células pequeñas de cervix productores de insulina) e hipoglicemia inducida por el uso de pentamidina.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

4.METODOS DE IMAGEN.

Generalidades.

Tradicionalmente, el páncreas ha sido una de las zonas de más difícil abordaje para su estudio por las distintas técnicas de imagen. Hasta la década de los años 70-80 cuando se generalizó el uso de la ecografía o ultrasonografía abdominal, el estudio del área pancreática sólo era posible mediante laparotomía o, en determinados casos por la laparoscopia. Únicamente, se podía obtener una información escasa e indirecta, acerca de la patología pancreática mediante la radiología convencional, como en la pancreatitis aguda, mediante la detección de asa centinela o derrame pleural; o bien el cáncer de páncreas, con la imagen en el estudio baritado gastroduodenal del signo del tres invertido, causado por el agrandamiento del marco duodenal producido por una masa pancreática.

La aparición de los distintos métodos de imagen, así como sus sucesivas mejoras técnicas, ha supuesto un mejor conocimiento en el diagnóstico de las diversas enfermedades pancreáticas, evitando técnicas de estudio más invasivas y gravadas con una elevada morbimortalidad, así como un mejor conocimiento de su historia natural. Pero, además, estas nuevas técnicas de imagen han permitido dar un salto cualitativo y pasar del campo del diagnóstico a la terapéutica, especialmente con las técnicas endoscópicas como la Colangiografía Retrógrada Endoscópica (CEPRE) y la Ultrasonografía Endoscópica (USE).¹¹

A pesar del gran avance que las técnicas de imagen han supuesto, el pronóstico de determinadas enfermedades como el cáncer de páncreas, continúa siendo ominoso.

5. DIAGNOSTICO POR IMAGEN DE LOS INSULINOMAS

El siguiente paso después de la demostración bioquímica de hipersecreción inapropiada de insulina es la localización del tumor. El propósito es determinar el número, tamaño y posible malignidad; su localización precisa en el páncreas; si estos están localizados en la superficie o embebidos en la profundidad del páncreas; y su localización relativa a los conductos pancreáticos principales o vasos

sanguíneos, para mejorar la localización transoperatoria y la planeación de la resección quirúrgica.

5.1 Hallazgos Ultrasonograficos

El ultrasonido es la técnica de elección para la evaluación inicial de la patología pancreática. Se ha reportado que el páncreas puede verse por USG en un alto porcentaje de paciente (93%), independiente de la interferencia de gas intestinal y grasa.

El área pancreática a veces es difícil de visualizar por el pobre contraste que existe entre la grasa y la glándula y entre el parénquima pancreático sano y los tumores.

Estudios han mostrado que las armónicas mejoran significativamente la penetración y calidad de la imagen de la glándula pancreática.

Al páncreas se le deberán evaluar sus contornos, textura, tamaño y todas sus porciones anatómicas.

El páncreas es homogéneo con una ecogénicidad isoecoica o hiperecoica en comparación a la glándula hepática. El reemplazo graso del páncreas es un hallazgo común con la edad, en mas del 35% de los casos el páncreas puede ser ecogénico a la grasa peritoneal adyacente.

El tamaño del páncreas esta relacionado con el hábito corporal y disminuye con la edad. Cabeza (2cm), cuello < 1cm, cuerpo y cola (1-2cm).¹²

La apariencia ultrasonografica de estos tumores (insulinomas), es hipoeocogénica con el tejido pancreático adyacente. El ultrasonido abdominal detecta solo el 60% de las tumores de células de los islotes.

Los tumores pequeños de 3-4mm pueden ser identificados con ultrasonido intraoperatorio. El ultrasonido intraoperatorio combinado con la palpación del cirujano ha reportado una sensibilidad del 100%, aún en casos de tumores pequeños, así el papel del radiólogo deberá ser un trabajo multidisciplinario en conjunto con los cirujanos y los clínicos.

El promedio del tamaño del tumor de un insulinoma es menor de 20mm. Son tumores hipervasculares (70%). Los tumores no funcionantes ocurren en la cabeza del páncreas y son grandes > 5 cm y tienen un alto potencial maligno (90%). Por lo tanto son menos agresivos que los adenocarcinomas.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

5.1.2 Ultrasonido Endoscópico

El Ultrasonido endoscópico (UE) juega un papel importante en la imagen pancreática por su alta resolución espacial en la imagen del páncreas y las estructuras vasculares que lo rodean.

Es considerado la modalidad más eficaz para la detección de tumores sólidos en comparación con otras técnicas de diagnóstico como el Ultrasonido, Tomografía Computada y la Resonancia Magnética. Especialmente es muy útil para tumores menores de 30mm. Un estudio en el cual se evaluaron 100 tumores neuroendocrinos (diámetro promedio de 1.51 CMS) fue detectado por USE con una sensibilidad y especificidad del 93% y 95%, respectivamente.

Los hallazgos por ultrasonido endoscópico de este tipo de neoplasias son: tumores hipoecogénicos con componentes intratumorales, márgenes bien delimitados, sombras laterales y reforzamiento ecogénico posterior. A diferencia de las masas pancreáticas inflamatorias que revelan una ecogénicidad mixta con bordes mal definidos.¹³

5.2 Tomografía Computada

La tomografía computada es la mejor técnica no invasiva para evaluar el páncreas²². No se ve afectada por la presencia de gas intestinal o por el hábito corporal, ampliamente utilizado y seguro.

Los avances tecnológicos como son el desarrollo de la tomografía espiral y más recientemente el multicorte y el desarrollo de softwares para reconstrucciones tridimensionales, han mejorado la habilidad de la tomografía computada en la detección y evaluación de la patología pancreática.

En la actualidad la tomografía computada es considerada la modalidad de imagen de elección en la detección y estadificación prequirúrgica del cáncer de páncreas.

La eficacia de la tomografía computada para la detección de tumores pancreáticos es aproximadamente del 80-91%. Sin embargo, estos datos provienen de estudios realizados en tomógrafos helicoidales convencionales, por lo cual se piensa que la eficacia en la detección de tumores con los nuevos tomógrafos multicortes, es del 96% como lo se ha demostrado en algunos estudios.¹⁴

El protocolo que se utiliza para visualizar el páncreas consiste en realizar cortes con un grosor de 5-8mm y un pitch de 1 a 1.5. Los pacientes deben recibir un bolo de contraste yodado de 100-150ml con una velocidad de 2-3ml/s con un retardo de 70 segundos. Una colimación de 5mm es adecuada aunque el grosor de 3 mm es útil en tumores de 3 mm. La necesidad de una fase dual dependerá de la entidad patológica sospechada clínicamente. En general es muy útil en la visualización de tumores de las células de los islotes pancreáticos. El uso de reconstrucciones con campo pequeño disminuye el tamaño de píxeles mejorando la definición de detalles pequeños.

La reconstrucción tridimensional y el análisis volumétrico de los datos tomográficos son datos coadyuvantes muy importantes en la tomografía helicoidal.

El uso de reconstrucciones multiplanares permite una mejor identificación de tumores pequeños como los neuroendocrinos.¹⁴

5.2.1 Forma, tamaño y densidad del páncreas normal por Tomografía computada.

La apariencia morfológica del páncreas depende de la cantidad de grasa dentro de los septos intralobares que separan los lóbulos ácinares de la glándula.

En pacientes jóvenes el contorno de la glándula es liso, el parénquima es homogéneo, con una densidad similar a la del bazo y del músculo, pero menor a la del hígado en estudios no contrastados. (fig.3)

Aunque el tamaño del páncreas, cabeza, cuello, cuerpo y cola corresponde generalmente a medidas normales encontradas ultrasonográficamente, no se deben usar valores absolutos en la evaluación del crecimiento de la glándula pancreática.

Es importante observar la simetría dentro de la glándula, con la cabeza (diámetro máximo de 3 CMS), ligeramente mas grande en su diámetro anteroposterior que el cuerpo (2.2 cm) y la cola (2.8cm).

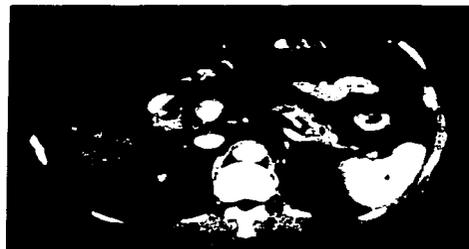


Fig. 3. Tomografía Axial Computada de páncreas. A). Imagen axial del páncreas demostrando la atrofia del páncreas en paciente de edad avanzada. B) Páncreas Normal.

La cola del páncreas puede ser bulbosa en algunos casos y ser más grande que la cabeza. El grosor de la cabeza del páncreas debe ser menor que el diámetro transversal del cuerpo vertebral adyacente; el cuerpo y la cola deben ser menos de dos tercios del tamaño. El cuerpo pancreático puede ser delgado cuando cruza la columna. El contorno lateral de la cabeza del páncreas puede tener discretas lobulaciones lateral a la arteria gastroduodenal o pancreaticoduodenal en un tercio de las examinaciones. El proceso uncinado tiene una forma triangular y se proyecta entre los vasos mesentéricos.

Cortes delgados y reconstrucciones permiten ver vasos muy pequeños. La vena esplénica es un buen marcador anatómico para visualizar el cuerpo y la cola del páncreas. Las venas pancreaticoduodenal postero-superior y anterior se ven en el 98% y 88 de los casos y el tronco gastrocólico puede ser visualizado en 89% de los estudios. Frecuentemente se visualizan las arterias gastroduodenal, gastroepiploica derecha. Ocasionalmente se visualizan, las arterias dorsal pancreática, pancreática magna y pancreaticoduodenal anterior y posterior.¹⁵ (fig.4)



Fig.4. Tomografía Axial Computada de Páncreas con contraste intravenoso que demuestra parte del cuerpo y cola del páncreas de un paciente sin patología a este nivel. Se identifican las diferentes estructuras vasculares que sirven de marcador anatómico de esta glándula. (Arteria esplénica, tronco celiaco, arteria mesentérica superior).

El conducto pancreático normal no debe tener un ancho mayor de 2-3mm, pero ocasionalmente puede ser mas largo en individuos ancianos.

El plano graso normal entre la vena esplénica y el parénquima pancreático no debe ser mal interpretado como conducto pancreático."

5.2.2 Características Tomográficas de los Insulinomas

Los insulinomas son masas hipervasculares que refuerzan intensamente en comparación al parénquima pancreático normal tanto en la fase arterial como en la fase capilar. Se utilizan cortes de 3 mm como complemento adicional que mejora la conspicuidad de los tumores.

Las calcificaciones que se presentan en los tumores neuroendocrinos son más comunes en neoplasias malignas que benignas y se identifican en la fase simple.

Los tumores no funcionantes tienen apariencias similares en la tomografía. Las características que ayudan a diferenciar un tumor

neuroendocrino no funcionante de un adenocarcinoma por CT son: presencia de calcificaciones, falta de encajonamiento vascular, ausencia de obstrucción del conducto pancreático, y menos común la presencia de necrosis o degeneración quística.

Aproximadamente 20% de los tumores neuroendocrinos están calcificados, mientras que <2% de los adenocarcinomas están calcificados.

El encajonamiento del tronco celiaco y la arteria mesentérica superior es raro en este tipo de tumores, sin embargo el encajonamiento de la vena porta y la vena mesentérica superior ha sido reportado.

Los tumores neuroendocrinos cuando son grandes, es menos común que presenten necrosis central o degeneración quística por rica vascularidad, la cual continúa creciendo conforme lo hace el tumor.

Muchas lesiones pequeñas refuerzan intensamente y son mas fáciles de detectar en la fase arterial .En una serie de 11 casos reportados la mayoría de las lesiones fueron hiperdensos y dos tuvieron mayor conspicuidad en la fase arterial.

Se debe hacer un análisis cuidadoso en la fase venosa por que a veces se identifican los tumores mejor en esta fase. (fig.5)

En algunos casos la fase venosa es superior en la detección del tumor, quizás por que las lesiones severas presentan reforzamiento tardío. Así algunos tumores tienen un patrón de reforzamiento atípico y aparecen hipo o isodensas al parénquima normal en una o ambas secuencias.

Los tumores de mas de 5 CMS de diámetro son frecuentemente malignos. Algunas porciones del tumor son isodensas en la fase venosa, el tamaño de la lesión es frecuentemente mas grande en la fase arterial. (fig.6)

Además, la extensión local y el encajonamiento de las arterias y venas peripancreáticas principales, el hígado y los ganglios linfáticos serán sitios comunes de metástasis.

La sensibilidad de la tomografía para localizar tumores funcionantes de los islotes del páncreas varia del 71-82%. Como es de esperable los tumores pequeños se pierden, en esos casos se recomienda realizar ultrasonido endoscópico.

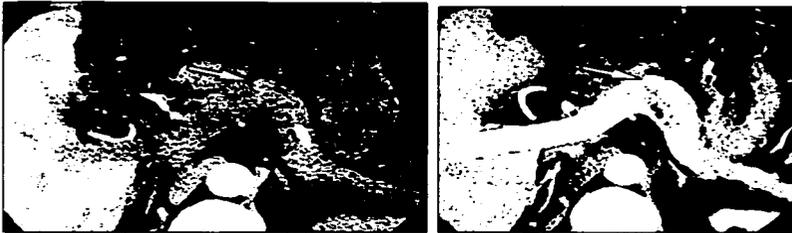


Fig.5Paciente de 69 años de edad con insulínoma.La primera imagen corresponde a la fase arterial.Notese la dificultad para identificar la lesión(flecha).En la segunda imagen ,la lesión se define mejor en la fase pancreática(reforzamiento intenso).

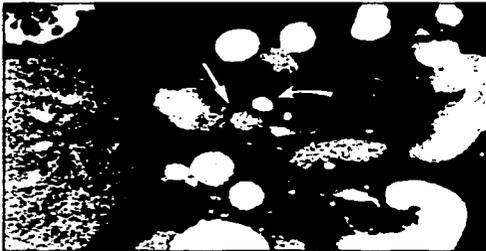


Fig.6.Mujer de 60 años.Se identifico insulínoma en proceso uncinado de páncreas durante la fase arterial (flecha recta).

5.3 Resonancia Magnética

El páncreas ha sido uno de los órganos más difíciles de evaluar mediante resonancia magnética hasta el desarrollo de imágenes con respiración sostenida, las secuencias de saturación grasa y el reforzamiento con gadolinio.

Algunos estudios que han comparado la tomografía helicoidal a la resonancia magnética, encontraron que la resonancia magnética es superior en la identificación de adenocarcinomas pancreáticos.

El páncreas es mejor evaluado con un sistema de alto gradiente. Las antenas de torso pueden mejorar el índice de relación – ruido significativamente, permitiendo el uso de un campo de vista(FOV) pequeño con cortes delgados. Los sistemas de alto gradiente permiten la generación de un eco de gradiente rápido (GRE), o secuencias en T2 con respiración sostenida de un solo disparo (SSFSE o HASTE), y la colangiopancreatografía por resonancia magnética.

La combinación de las técnicas anteriormente mencionadas permite la realización de resonancia magnética en todas las secuencias incluyendo secuencias T1 GRE, colangiopancreatografía por resonancia magnética e imágenes en Tercera Dimensión con supresión grasa.

Los protocolos estándares para enfermedades pancreáticas son los siguientes:

1. Localizador coronal con secuencias SSFSE o HASTE (TR/TE: infinito/90).
2. T2 moderado con FSE (3000/93= respiración sostenida) y SSFSE o HASTE con o sin saturación grasa.
3. T1 en fase GRE con respiración sostenida.
4. Colangiorensonancia coronal y axial con SSFSE o HASTE para evaluar el conducto pancreático y las lesiones quísticas.¹⁶

5.3.1 Cual es la apariencia del Páncreas por Resonancia Magnética?

EL páncreas normal tiene una intensidad de señal intermedia similar al hígado que rodea la grasa retroperitoneal con alta intensidad de señal en T1.

En las secuencia en fase opuesta T1 un anillo hipointenso rodea al páncreas observado, en los bordes del parénquima graso por la presencia de artificios. El reemplazo graso del parénquima pancreático como proceso degenerativo se ve en los ancianos, como una reducción en la intensidad de la señal de tipo heterogénea en las imágenes de fase opuesta en el T1. En las secuencias de supresión grasa, la intensidad de señal del páncreas incrementa dramáticamente debido a un incremento en el rango dinámico como la presencia de una proteína acuosa en los elementos glandulares del páncreas,

facilitando la detección de condiciones patológicas que disminuyen la intensidad de señal.

El conducto pancreático principal en la mayoría de los individuos representa la fusión de los conductos ventrales y dorsales, se vacía en la luz duodenal a través de la papilla mayor.

Las secuencias de la colangiografía son indispensables para la evaluación del sistema de conductos pancreáticos así como para la detección de enfermedades pancreáticas quísticas

Las imágenes ponderadas en T2 son particularmente importantes para la detección de los tumores de las células de los islotes pancreáticos, para evaluar los hallazgos asociados a la pancreatitis aguda y las características del páncreas asociadas a enfermedades autoinmune.(fig.7).El páncreas es un órgano muy vascularizado y muestra una alta intensidad de señal durante la fase arterial con la administración de un bolo de gadolinio. (fig.8)

El reforzamiento máximo del páncreas ocurre después del reforzamiento aórtico y permanece alto durante la fase portal de reforzamiento hepático. Durante los primeros tres minutos, la intensidad de señal del páncreas disminuye por el lavado del gadolinio.

La colangiografía, permite la visualización normal o anormal del conducto pancreático sin la necesidad de usar procedimientos invasivos como la CEPRE.

Se utilizan secuencias de pulso con T2 pesado en la cual los conductos se identifican por los niveles líquido-aire, con una baja intensidad de señal de los tejidos que los rodean.

Muchas de las secuencias se usan con respiración sostenida que pueden ser fácilmente agregadas a las imágenes rutinarias de páncreas. Utilizando imágenes postprocesamiento se pueden visualizar imágenes similares a las obtenidas por CEPRE.

La administración de secretina antes de la adquisición de imágenes dinámicas se ha usado para mejorar la visualización de los conductos pancreáticos, diagnosticar estenosis papilar o disfunción y evaluar la reserva exocrina reducida.

La colangiografía magnética puede ser particularmente útil en la evaluación de pacientes postoperados en los cuales la CEPRE es técnicamente imposible.¹⁷(fig.10)



A



B

Fig. 7. Páncreas normal. A) Secuencia T1 en donde el páncreas presenta una intensidad de señal mayor a la del músculo. B) Secuencia T2 .Se identifica el parénquima pancreático y el conducto pancreático.



A

B

Fig.8. Secuencia T1 con supresión grasa antes(A); y después(B) de la administración de gadolinio.



Fig.9.Colangiorenancia Magnética.Se identifica el colédoco, vesícula biliar y conducto pancreático de características normales.

5.3.2 Hallazgos por Resonancia Magnética de los insulinomas

Para la evaluación de los tumores de las células de los islotes se utilizan secuencias con supresión grasa en T1 simple y con gadolínico, así como secuencias en T2 con supresión grasa y las imágenes con respiración sostenida en T2 son de gran utilidad.

Las características por resonancia magnética de las neoplasias endocrinas son únicas.

Los tiempos de relajación de las secuencias T1 y T2 de estos tumores son largos en comparación al páncreas normal.Los tiempos de relajación largos ocasionan alta intensidad de señal en las secuencias T2, lo cual facilita la detección de tumores pequeños.

Estos tumores son usualmente hipervasculares y demuestran un reforzamiento homogéneo o en anillo durante la fase arterial en los estudios realizados con fases dinámicas.

Las características morfológicas de los tumores grandes no funcionantes incluyen falta de encajonamiento vascular y ausencia de necrosis central.

Los insulinomas demuestran baja intensidad de señal en T1 y alta intensidad de señal en T2.Los insulinomas se demuestran con imágenes de supresión grasa en T1.Los insulinomas pequeños refuerzan homogéneamente con el gadolínico.Como los tumores neuroendocrinos rara vez ocasionan obstrucción del conducto

pancreático, las imágenes con supresión grasa en T1 muestran alta intensidad de señal en el páncreas que rodea al tumor en la mayoría de los casos. (fig.10)

5.4 Arteriografía

En las dos últimas décadas, la angiografía había probado ser el único estudio útil en la evaluación de los insulinomas.

La inyección selectiva de material de contraste, junto con los procedimientos de sustracción digital y la magnificación incrementa el número de insulinomas localizados por este método.¹⁸

El éxito de la arteriografía en la localización de los tumores neuroendocrinos (isulinoma) varía del 63-90% y del 15-88% para gastrinomas.

Los riesgos incluyen extravasación, pancreatitis y embolización en pacientes ancianos.

Las características arteriográficas de los insulinomas son: tumor denso, con reforzamiento intenso homogéneo en el parénquima pancreático.

La toma de muestra preoperatorio de sangre venosa portal, es una técnica obsoleta por el alto índice de complicaciones (10%), pero puede ser utilizada cuando otros procedimientos de imagen fallan en la detección del insulinoma y los hallazgos quirúrgicos son negativos.



A



B



C



D



E

*Fig.10 Mujer de 51 años con insulinoma en la cola del páncreas. Se observa el comportamiento típico de estos tumores por resonancia magnética.
 A. T1 spin-eco muestra baja intensidad de señal.
 B. Secuencia en T2 spin-eco con aumento de intensidad de señal en la lesión.
 C. T1 Fat-Sat. intensidad de señal aumentada, se mejora la conspicuidad de la imagen.
 D. T1 Fat-Sat con Gadolinio. Reforzamiento intenso de la lesión con intensidad de señal mayor a la del resto del parenquima.
 E. Lesión Vascular con anillo de calcificación .q*

En la actualidad ésta última técnica ha sido sustituida por la aplicación de gluconato de calcio intraarterial, un secretagogo de la insulina, que al ser aplicado durante el procedimiento angiográfico, eleva los niveles de insulina en casos de insulinomas.

Esta técnica se reserva para aquellos casos en los cuales ningún método de imagen no invasivo no ha detectado el tumor productor de insulina y la sospecha es alta, o cuando la angiografía convencional no detecta el tumor y en los casos que serán reoperados. Es una técnica sencilla que se realiza en el momento de la angiografía; en un estudio¹⁹ se demostró que es más confiable que la toma de muestra de sangre portal.

6. ENFERMEDAD METASTASICA

Aproximadamente 90% de los tumores neuroendocrinos no funcionales y 50-60% de los gastrinomas son malignos, mientras que el 90% de los insulinomas son benignos.

Las metástasis hepáticas representan el criterio principal de malignidad, así los hallazgos histológicos del tumor primario no son confiables para este propósito.

Los sitios principales de metástasis son ganglios linfáticos regionales, hígado y hueso, los cuales están involucrados en 50-30% y gastrinomas en 7% de los casos, respectivamente.

Los pulmones, el mediastino, el peritoneo y rara vez el cerebro y meninges pueden estar involucrados.

El involucro de ganglios linfáticos no tiene pronostico significativo, el involucro hepático se asocia a una corta sobrevivencia.

6.1 Estudios de Imagen Para Detectar metástasis.

Medicina Nuclear (Ocreoscan).

Estudio de alta sensibilidad, que constituye la modalidad de imagen de primera elección para estatificar los tumores endocrinos.

Las lesiones calientes indican la presencia de receptores de somatostatina de alta afinidad, localizados en la mayoría de las células endocrinas de los tumores. Particularmente útil para detectar metástasis y es útil para predecir los beneficios de la terapia análoga con somatostatina.

Solo un cuarto de los insulinomas tienen receptores a somatostatina.

USG, CT e IRM.

Las técnicas radiológicas identifican información anatómica esencial para localizar las lesiones calientes identificadas con el ocreoscan.

Aunque la mayoría de estos estudios han sido considerados como menos sensibles para la detección de metástasis en comparación al ocreoscan, estos han demostrado metástasis que no se localizan por medicina nuclear.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

La Resonancia Magnética es considerada la técnica más efectiva para detectar metástasis hepáticas y óseas y parece ser el mejor método de imagen para monitorizar la respuesta a tratamiento.

6.1.1 Involucro Hepático

Las metástasis hepáticas son hipo o isointensas con respecto al parénquima hepático normal en la secuencias en T1 e hiperintensas en T2. Rara vez muestran hiperintensidad en T1 o hipointensidad en T2. Algunas metástasis hipervasculares se comportan con una intensidad de señal alta en T2 que simulan un hemangioma. (fig.11)

Las fases dinámicas con gadolinio diferencian estas lesiones con reforzamiento temprano y transitorio típico de las metástasis y no muestran nodularidad periférica. El mismo patrón de reforzamiento se identifica en la tomografía computada.

Las calcificaciones son atribuidas a calcificaciones espontáneas del tumor o embolización previa.

La transformación quística o la presencia de gas intralesional, indica necrosis, puede ser vista antes de la embolización.

Los hallazgos ultrasonográficos son; lesiones hepáticas hiperecogénicas que imitan hemangiomas, las metástasis por tumores neuroendocrinos deben ser incluidas en el diagnóstico diferencial de nódulos pseudoangiomatosos hepáticos.

También se pueden observar metástasis con halo hipo o isoecogénicas.

6.1.3 Involucro Óseo

Las metástasis óseas frecuentemente tienen un patrón radiográfico osteoesclerótico o una mezcla de patrón osteolítico con osteoesclerótico; solo el 10% son osteolíticas.

Después del tratamiento las metástasis óseas se vuelven escleróticas, lo cual puede ser mal diagnosticado como progresión de la enfermedad.

La Resonancia Magnética es considerada con una alta sensibilidad, comparada con la Medicina Nuclear.

Las lesiones son Hipointensas en T1 y refuerzan posterior al uso de gadolinio. Las lesiones osteoblásticas generan señales de intensidad

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

heterogénea o hiperintensas en T2.Las metástasis óseas se localizan en el esqueleto axial.No es común el involucro epidural.

6.1.4 Otros sitios Metastáticos.

La metástasis torácicas se presentan como nódulos pulmonares y adenopatías mediastinales y se ven mejor en CT.La metástasis aisladas pueden ser indistinguibles de los carcinomas bronquiales primarios asociados a tumores pancreáticos en NEM tipo 1. La carcinomatosis peritoneal ha sido descrita en asociación con tumores neuroendocrinos excepto en casos de gastrinomas.

7. TRATAMIENTO

7.1 Tratamiento Médico

Esta indicado en pacientes con insulinomas malignos y en aquellos que no pueden ser sometido a cirugía.Estas medidas están designadas a prevenir la hipoglicemia, reducir el tamaño del tumor y en pacientes con tumores malignos.

1. Diazóxido- Es un diurético asociado a las tiazidas y reduce la secreción de insulina.Los efectos adversos incluyen retención de sodio y la tendencia a presentar Insuficiencia Cardíaca Congestiva.
2. Hidroclorotiazida- Contrarresta los efectos de edema e hiperkalemia secundarios al diazóxido y potencia su efecto hiperglucémico.
3. 50% de los pacientes se benefician con el uso de ocreotido(análogo de la somatostatina) que previene la hipoglicemia.El efecto de esta terapia depende de la presencia de receptores a la somatostatina tipo 2 en el insulinoma

7.2 Tratamiento Quirúrgico

La resección quirúrgica tiene un índice de curación del 90%, actualmente es la terapia de elección. Se expone todo el páncreas , incluyendo la maniobra de Kocher lo cual permite una palpación.

La enucleación simple es el procedimiento de elección en los casos de insulinomas de la cabeza del páncreas.

En los casos de NEM tipo 1, la hipercalcemia debe ser corregida por paratiroidectomía antes de la resección de insulina.

En los casos de insulinomas múltiples en los casos de NEM tipo 1, el manejo quirúrgico es difícil y la curación es rara.

El procedimiento quirúrgico no detecta los insulinomas en 10% de los casos. En estos casos si el paciente responde al tratamiento médico se deberá continuar este, y se realizarán estudios de imagen invasivos antes de repetir la cirugía.

Cuando el paciente no tolera el tratamiento médico, la cirugía no detecta el tumor está indicada la pancreatoclectomía total, con un éxito en 25% de los casos.

Los tumores que no se localizan durante el procedimiento quirúrgico normalmente están localizados en cabeza (54%), cuerpo (20%) y cola (14%).

El índice de morbilidad postoperatoria fue del 14% en una serie recientemente publicada, las principales complicaciones fueron fístula después de resecciones pancreáticas. El índice de mortalidad postoperatoria en otra serie de insulinomas fue de 7.7%.²⁰

El índice de supervivencia de enfermedad metastásica al hígado fue de 16-26 meses.



Fig. 11. metástasis hepáticas de un tumor neuroendocrino no funcional. Se identifica el reforzamiento homogéneo y periférico de las metástasis.

8. JUSTIFICACION

Es bien conocido que los tumores neuroendocrinos de páncreas son una entidad poco frecuente y constituyen un reto en el diagnóstico por imagen, la mayoría se presentan como lesiones menores de 2 cms, lo cual dificulta su detección en la mayoría de los métodos de imagen. En este trabajo se reporta la experiencia del Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán" se cuenta con una amplia experiencia en patologías pancreáticas por lo cual se desea dar a conocer la experiencia del Instituto en la detección preoperatoria de estas lesiones mediante el uso de diferentes modalidades de imagen.

8.1 Objetivos

Establecer los hallazgos preoperatorios de los insulinomas de acuerdo a los diferentes estudios de imagen realizados en esta patología. (Tomografía Computada, resonancia magnética, angiografía). Determinar el protocolo ideal en cuanto a estudios de tomografía computada y resonancia magnética para la localización preoperatoria de los insulinomas en base a la experiencia del Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubirán".

9. MATERIAL Y METODOS

Criterios de Inclusión

Se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino de páncreas comprobados mediante histopatología, obtenidos de bloques quirúrgicos. Se realizaron cortes en blanco para peroxidasa contra anticuerpos genéricos de neoplasias e inmunohistoquímica

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Criterios de Exclusión

Se excluyeron pacientes con diagnostico dudoso (aquellos pacientes cuyos tumores eran productores de mas de una hormona, además de insulina), hiperplasia de células beta, así como aquellos cuyo diagnostico patológico final , fue diferente al de insulinoma.

TAMAÑO DE LA MUESTRA

Estudio retrospectivo que se llevo a cabo en el Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán en el periodo comprendido de junio 2001 a junio 2003. Se presentaron 8 casos con diagnostico histopatológico de tumor neuroendocrino de páncreas, de los cuales 7(87.5%) fueron productores de insulina y solo un caso fue productor de glucagon (12.5%); por lo cual este ultimo fue excluido de la población a estudiar. Se documentaron los métodos de imagen utilizados en la localización preoperatoria de las lesiones.(Tomografía Computada, Resonancia Magnética y Angiografía Abdominal). En los cuales se analizaron los siguientes parámetros: número de lesiones, localización, reforzamiento posterior a la administración de contraste intravenoso y conspicuidad.

10.RESULTADOS

Se incluyeron 7 pacientes con diagnostico de insulinoma corroborado por histopatología. De acuerdo con la distribución de los sexos ,la mayoría fueron mujeres 6(85.7%) en relación al sexo masculino 1(14.2%). El promedio de edad fue de 35.8 años(22-53).

El tiempo desde la aparición de los síntomas hasta el momento del diagnostico fue 30 meses(7-84).

Solo un paciente, presentó NEM tipo 1 con hiperplasia de paratiroides y dos adenomas en la misma localización e insulinomas múltiples de difícil control.

El tiempo de evolución de la enfermedad en está paciente fue el mas corto(7 meses) al momento del diagnóstico.

Curso con cifras elevadas de calcio, acompañadas de hipofosfatemia e hiperparatiroidismo. Es importante mencionar que esta paciente ya ha sido intervenida quirúrgicamente con pancreatectomía parcial, sin embargo persiste la lesión mas grande en la cola del páncreas(2.5cms).

Los síntomas mas frecuentes se presentan en el cuadro 1.

Todos los pacientes presentaron tríada de whipple y 6 pacientes (85.7%) presentaron por lo menos un episodio de convulsiones tónico clónico generalizadas (CTCG) antes de su ingreso al hospital, y fue el principal motivo de consulta.

Dos pacientes fueron tratados como CTCG durante 2 años con carbamacepina por el diagnóstico de epilepsia antes de su ingreso a este Instituto.

En cuanto a las pruebas bioquímicas utilizadas para el diagnóstico de insulinoma se incluyeron: medición de glucosa basal, prueba de ayuno de 72 horas, relación insulina-glucosa; así como medición de péptido-C y proinsulina; que confirmaron el diagnóstico bioquímico de insulinoma.

Síntomas	n=7	%
Conducta Anormal	5	71.4
Convulsiones	6	85.7
Sudoración	7	100
Debilidad	6	71.4
Confusión	7	100
Perdida de Conciencia	6	85.7

Cuadro 1. Síntomas.

Relación de Insulina y Glucosa de ayunas:

La glucosa de ayunas se considero positiva cuando sus valores eran de 60mg/dl para hipoglicemia.

Se tomó en cuenta la relación insulina/glucosa, para una mayor sensibilidad (valor de referencia < 0.3). La glucemia de los 7 pacientes fue 33mg/Dl. (17-49mg/Dl.), la insulina de ayuno (valor de referencia < 6 mU/ml) fue 44mU/ml (20.6-70 mU/ml) y la relación insulina/glucosa fue >0.3, excepto en el caso de NEM tipo 1 que fue de 0.19.

Prueba de ayuno de 72 horas:

Se realizó en todos los pacientes para confirmar el diagnóstico de insulinoma. En esta prueba se mantuvo hospitalizado al paciente durante 72 horas.

Consistió en la extracción secuencial de muestras de sangre venosa cada 4-6 horas para determinar la glucemia y los niveles de insulina inmunorreactiva durante un período de privación de alimentos. La prueba se suspendió cuando aparecían síntomas neuroglucopénicos.

En los pacientes estudiados el tiempo de suspensión de la prueba de ayuno se obtuvo en los siete pacientes y el promedio del tiempo de aparición de la neuroglucopenia fue de 8.2 horas y los tiempos mínimo y máximo fueron 5 y 15 horas respectivamente.

Estudios de Imagen

A todos los pacientes con diagnóstico bioquímico e histopatológico de insulinoma, se les realizaron estudios de imagen para la localización prequirúrgica de la lesión.

Todos los estudios de imagen fueron evaluados prospectivamente y cada imagen fue interpretada por separado por dos radiólogos, los cuales conocían el cuadro clínico de los pacientes.

Los estudios de imagen que se realizaron fueron: Tomografía Axial Computada, Resonancia Magnética y Angiografía Abdominal. El método de imagen más solicitado fue la tomografía computada, seguida de la resonancia magnética y la angiografía abdominal.

Los métodos de imagen se utilizaron para evaluar la localización, tamaño, conspicuidad de la lesión, reforzamiento con la administración de material de contraste, involucro a estructuras anatómicas adyacentes y metástasis tumorales.

El tamaño del tumor y la localización de la lesión fue correlacionado con los hallazgos quirúrgicos.

De los 7 pacientes incluidos en este estudio, 6 (85.7%) fueron sometidos a estudio tomográfico, 5 (71.4%) a resonancia magnética y solo a 4 (57.1%) pacientes se les realizó angiografía abdominal.

(Ver Gráfico 1)

En seis pacientes el primer estudio realizado fue la tomografía axial computada y solo en un paciente el examen de inicio fue la angiografía (se desconoce motivo). Detectándose las lesiones en todos los casos sin necesidad de otro tipo de imagen.

**Estudios de Imagen
Localización Preoperatoria Insulinomas**

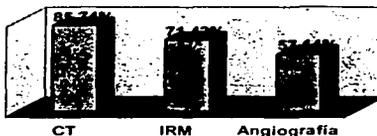


Gráfico 1. Métodos de Imagen Utilizados en la localización preoperatoria de los insulinomas

Tomografía Axial Computada.

Seis pacientes fueron evaluados con tomografía axial computada.

Se utilizó un tomógrafo helicoidal (Shimadzu) de cuarta generación

Se realizó protocolo convencional de tomografía computada abdominal en 4(66.6%) pacientes con cortes de 10mm de espesor desde la base del tórax hasta las cabezas femorales, con una colimación de 10mm.

Las imágenes se obtuvieron posterior a la administración de material de contraste intravenoso 120ml de yodotalamato de meglumina al 60% (Conray; Mallinckrodt, St Louis) a través de un catéter largo durante la fase venosa.

Sesenta minutos previos al estudio se administraron 1250ml de solución de yodotalamato de meglumina al 3% vía oral, con el fin de distender y opacificar el tubo digestivo.

En dos(33.3%) pacientes se utilizó protocolo bifásico.

Consistió en obtener imágenes durante la fase arterial y venosa, con cortes de 5mm de espesor en la región pancreática, pitch 1.5 y reconstrucciones 3 mm. Se desconoce el tiempo de retraso utilizado para obtener las fases.

Se consideró fase arterial cuando el material de contraste se localizó en arteria mesentérica superior y la fase venosa cuando se opacificaron las venas suprahepáticas y porta.

El reforzamiento de la lesión fue evaluado de acuerdo a su grado de atenuación con respecto al resto del parénquima pancreático como hipo-iso-hiperdenso. Y se determinó si la atenuación interna de la lesión como homogénea o heterogénea.

Se consideró como heterogénea cuando se identificaron diferentes densidades en la lesión posterior a la administración de material de contraste intravenoso y homogénea cuando no existían diferencias en la atenuación de la lesión.

La tomografía computada fue el estudio de imagen que se utilizó como parámetro para evaluar el tamaño de la lesión y su localización en 6 casos (85.7%). La angiografía se utilizó con este fin en un solo caso por ausencia de estudio tomográfico. Lo anteriormente mencionado se corroboró en los otros estudios de imagen.

Con respecto a lo anterior, encontramos que el principal sitio de lesión tumoral fue la cola del páncreas en 4 (57.1%) pacientes, y el resto en cabeza 1 (14.20%), proceso uncinado 1 (14.20%) y cuerpo (14.20%).

(Ver gráfico 2).

El tamaño promedio de los insulinomas fue de 1.85 cms con tamaño máximo de 2.5 cms-el cual se encontró en la paciente con NEM tipo 1- y un tamaño mínimo de 1 cms. Esto hallazgos fueron corroborados con los hallazgos quirúrgicos. (Ver gráfico 3).



Gráfico 2. Distribución Anatómica de la Lesión. La mayoría de los insulinomas se localizaron en la cola del páncreas.

En relación a las características tomográficas de las lesiones, se reportaron 4 (57.14%) lesiones de aspecto sólido y 2 (28.52%) quísticas.

Las lesiones sólidas posterior a la administración de material de contraste presentaron aumento en su atenuación con respecto al parénquima pancreático, presentando reforzamiento homogéneo durante la fase venosa. En los dos pacientes evaluados con protocolo bifásico; una de las lesiones se comportó isodensa al parénquima pancreático durante la fase arterial e hiperdensa en la fase venosa. En

el segundo caso ,durante la fase arterial se incremento la atenuación y en ambos casos el reforzamiento fue homogéneo ,mejorando la conspicuidad de la imagen.(fig.12)
 Las lesiones quísticas presentaron reforzamiento homogéneo en la periferia, siendo hipodensas al páncreas.



A

B

Fig.12.Femenina 35 años con Insulinoma en cola de páncreas.
 Fase arterial y Venosa.A.Identificamos el importante reforzamiento del insulinoma.B.Durante la fase venosa no se logra identificar la lesión.

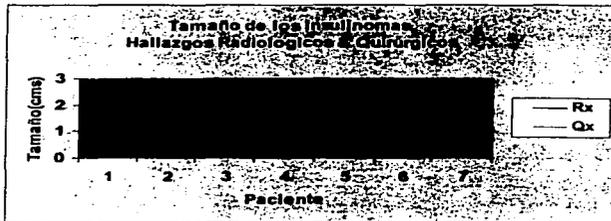


Gráfico 3.Tamaño de los Insulinomas.Se identifica la relación entre los hallazgos radiológicos y quirúrgicos en cuanto al tamaño de la lesión.Solo en el 2º paciente existía diferencia entre el tamaño de la lesión medida por imagen en comparación a los hallazgos de la pieza quirúrgica (2cms & 1 cms).

Resonancia Magnética

De los siete pacientes incluidos en el estudio, a 5 pacientes se les realizó estudio de resonancia magnética se utilizó un resonador de 1.5 Testlas. A todos los pacientes se les realizó las siguientes secuencias: T1 y T2 spin-eco. Posterior a la obtención de estas secuencias, se administro material de contraste por vía intravenosa a 0.1mmol/kg de gadolieno (Magnevist; Shering). Las imágenes se obtuvieron 5-10 minutos después de la administración del contraste en secuencias T1 spin-eco y fat-sat T1. El grosor del corte utilizado fue de 5-10mm. Se obtuvieron las imágenes en cortes axiales y coronales, de acuerdo con los protocolos preestablecidos en el Instituto Nacional de Nutrición "Salvador Zubiran".

Las lesiones se evaluaron de acuerdo a su comportamiento en las diferentes secuencias de resonancia magnética, antes y después de la administración de material de contraste intravenoso. El reforzamiento se clasificó como homogéneo o heterogéneo. Se consideró homogéneo cuando no existían diferentes intensidades de señal en la lesión y heterogéneo cuando si existían.

En la secuencia en T1 spin-eco, las cinco (100%) lesiones se comportaron isointensas al parénquima pancreático. Es importante mencionar la dificultad para localizar la lesión en esta secuencia; por el comportamiento similar del insulinoma al resto del páncreas.

Durante la secuencia T2 spin-eco encontramos que cuatro (80%) de los insulinomas; tuvieron la misma intensidad de señal que el parénquima pancreático y solo uno (20%) - el cual tenía aspecto quístico por tomografía- fue hiperintenso al resto de la glándula.

Con la administración de gadolieno; tanto en las secuencias T1 spin-eco y T1 fat-sat, todas las lesiones presentaron un aumento en la intensidad de señal con respecto al páncreas.

El reforzamiento fue homogéneo en dos casos (40%) y heterogéneo en tres casos (60%). En estos últimos, la localización de la lesión se dificultó, por que la intensidad de señal era muy similar a la del resto del páncreas, en comparación a los otros dos casos.

En solo uno de los casos se realizaron fases dinámicas en la adquisición de las imágenes, similares a las obtenidas por tomografía (*ver tomografía computada*), durante un breve periodo de apnea comportándose hiperintensa durante la fase arterial, en este paciente.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

Angiografía Abdominal.

La angiografía visceral se realizó en 4(57.14%) pacientes, antes de la cirugía.

La técnica angiográfica que se utilizó, fue la detallada por *falton et al.*²¹ Es importante mencionar que a todos los pacientes se les aplicó gluconato de calcio durante la angiografía; sin embargo carecemos de resultados fiables a este respecto, por lo cual dicho parámetro no fue tomado en cuenta en la evaluación angiográfica de las lesiones.

Las imágenes se tomaron en proyección antero posterior y oblicua, algunas fueron magnificadas y todas se obtuvieron por sustracción digital.

Todos los insulinomas fueron detectados por este método de estudio. Estas lesiones se identificaron como tumores redondeados a ovalados bien circunscritos, los cuales presentaban una intensa vascularidad detectada en la fase arterial. Dos se localizaban en la cola del páncreas, uno en la cabeza y otro en el proceso uncinado del páncreas. (fig.14)

Todos los pacientes fueron tratados quirúrgicamente con técnica de enucleación, logrando la curación total en 6(85.71%) de los casos. La única paciente portadora de NEM tipo 1 continua sin mejoría; ha presentado insulinomas múltiples y será reintervenida quirúrgicamente.



A

B

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



C

D

Fig13. Paciente femenina 30 años .Insulinoma cola de páncreas. A. Secuencia T1 spin-eco, la lesión presenta intensidad de señal similar al páncreas. B. Secuencia en T2 spin-eco, el insulinoma se comporta isointenso parenquima. C. T1 Fat-Sat se identifica el insulinoma isointenso y D. posterior al gadolínico en la misma secuencia el insulinoma presentó reforzamiento moderado.



Fig.14. Arteriografía Abdominal. Imágenes en localización anteroposterior obtenidas por sustracción digital de la cola del páncreas. Se identifica insulinoma en la cola del páncreas compare imagen en positivo & negativo, apreciándose gran vascularidad de la lesión.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

10. Discusion

La experiencia en el Instituto es limitada por la poca frecuencia de estas neoplasias; en un periodo de dos años (junio2001-junio2003) se registraron 7 casos. Sin embargo, la frecuencia con que se presentan este tipo de neoplasias en el Instituto coincide con la experiencia reportada por otros autores. Dale et al; en 1976 presentó una serie de 60 casos consecutivos que ocurrieron en un periodo de 12 años, lo cual equivale a 5 casos por año.²² En otra serie reportada en 1991 se reportaron 224 casos en un periodo de 60 años²³, lo cual equivale a 3.7 casos por año, en comparación a los 3.5 casos por año de este estudio.

Las características generales de la población de esta serie, en cuanto al predominio del sexo femenino (85.75%) fue mayor a la de una serie reportada por el Instituto en 1999. En este estudio, López Alvarenga et al; reportaron que el 61.1% de los pacientes fueron mujeres.²⁴ Sin embargo, la población estudiada fue de 18 pacientes en comparación a los 7 casos de esta serie, lo cual explicaría el fuerte predominio de los insulinomas en el sexo femenino. En la literatura mundial se ha reportado un ligero predominio por este genero del 59%.²⁵

El tiempo entre la aparición de los síntomas y el diagnóstico se ha informado con rangos entre 10 días y 15 años, con un promedio de 32.5 meses, nuestra serie coincide con este lapso de tiempo (30 meses).²⁶

Aunque en esta serie no se presentó ningún caso de malignidad; si se presentó un caso de insulinomas múltiples en el cual los síntomas fueron tempranos (7 meses) con respecto al resto de la población.

En nuestro medio existe una alta incidencia de síntomas neuroglicopenicos y la mayoría de los pacientes antes de acudir a un centro de tercer nivel son tratados como pacientes neurológicos o psiquiátricos. Esto explicaría el largo tiempo que lleva hacer el diagnóstico.

En esta serie dos paciente fueron tratados como pacientes con epilepsia durante dos años. Estos hallazgos son similares en algunos estudios de décadas atrás en países desarrollados²⁷, ya que en la actualidad la tendencia es al diagnóstico temprano.

Un hallazgo frecuente en los pacientes con insulinoma es la hipoglicemia de ayuno y tardía.¹⁰

En la medición de glucemia e insulina de ayuno los pacientes con insulinoma mostraron una relación mayor de 0.3, así como

hiperinsulinismo. Las pruebas de ayuno fueron suspendidas antes de 24 horas, en promedio a las 8 horas. Este tipo de pacientes no toleran ayunos mas largos.

La paciente con NEM tipo 1 fue la que presentó el tiempo mas corto de hipoglicemia durante la prueba de ayuno(5 horas)y el menor tiempo de evolución de los síntomas 7 meses. Lo anterior, se correlaciona con estudios epidemiológicos de esta enfermedad, que han demostrado que los pacientes con insulinomas múltiples o NEM tipo 1, se diagnostican mas tempranamente. El riesgo de recurrencia en estos casos es del 21% a 10 años posterior a la cirugía en comparación al 5% a 10 años en pacientes sin neoplasia endocrina múltiple²¹.

En esta serie, no se presentó ningún caso de malignidad, sin embargo la muestra es pequeña.

En la serie realizada en 1999 en el Instituto se presentaron cuatro casos, de los cuales tres presentaron metástasis hepáticas. La frecuencia de insulinoma maligno es del 6.5%²⁴ con una supervivencia del 29% a 10 años en comparación al 91% del insulinoma benigno a 10 años.²³

El tamaño promedio de los insulinomas en nuestros pacientes fue de 1.8 cms (1-2.5cms). Hallazgos muy similares a los reportados en otras series. Boukhman et al²⁵, en 1999 dieron a conocer la experiencia en la Universidad de San Francisco, en la localización preoperatoria de los insulinomas, reportando un tamaño promedio de 1.8 cms.

En cuanto al tamaño es importante mencionar que la mayoría de los métodos de imagen utilizados en la localización de estas lesiones son dependientes de ello. Como se ha descrito en algunos estudios , en lo cuales, se demostró que entre mas pequeña es la lesión (<1cms) ; la sensibilidad diagnostica de los métodos de imagen no invasivos decrece (Tomografía computada, ultrasonografía y Resonancia Magnética).²⁶

El área anatómica mas afectada fue la cola del páncreas en cuatro de los pacientes (57.1%) de los casos, hallazgos similares a los reportados por Fidler J, et al²⁷. Sin embargo desde las primeras descripciones de esta entidad nosológica; es conocido que no existe una predilección por un área anatómica en especial.²³

Los estudios de imagen (tomografía computada, resonancia magnética y angiografía); detectaron en todos los casos los insulinomas. Sin embargo, se debe tener en cuenta que la muestra es pequeña y que este estudio no está diseñado para evaluar sensibilidad y especificidad

de los diferentes métodos de imagen empleados en la detección de estos tumores, ya que en otras series mas grandes, se reportan casos en los cuales no se detectan los tumores por imagen.²⁸

La tomografía computada fue el método de imagen mas solicitada. Todas las lesiones evaluadas por este método de imagen presentaron aumento de su atenuación con la administración de contraste intravenoso por la alta vascularidad de las mismas.

Sin embargo, es importante mencionar que la mayoría de los estudios fueron realizados en fase venosa, y de acuerdo a los protocolos mencionados en la literatura;²⁷ los estudios tomográficos en estos casos deben ser multifasicos (fase arterial, fase pancreática y fase venosa) con cortes finos de 5mm en el área pancreática.

Se ha reportado que la sensibilidad y especificidad de la tomografía computada en la localización preoperatorio de los insulinomas es diferente para cada fase del estudio. Van Hoe et al.²⁹ reportaron que la conspicuidad en la fase arterial es mayor que en la fase venosa. Fidler et al.²⁷ concluyeron que la fase pancreática tiene una mayor conspicuidad a la fase arterial, sin embargo los tumores fueron hiperdensos en todas las fases, pero se pierden algunas lesiones en fase arterial o en la fase venosa.

Si bien es cierto que la mayoría de los insulinomas son hipervasculares y refuerzan intensamente con el contraste intravenoso, algunos presentan comportamientos atipicos. En esta serie, uno de los insulinomas se comportó como hipodenso en la fase arterial, con intenso reforzamiento en la fase venosa y dos fueron quísticos; ahí es donde radica la importancia de los estudios multifasicos ya que no todos tienen el típico comportamiento. Ya está demostrado, que esta técnica mejora la conspicuidad de la lesión. La fase pancreática es la de mayor utilidad en la localización preoperatoria.²⁷

La resonancia magnética actualmente, es ampliamente utilizada en la evaluación preoperatorio de los insulinomas. Los tiempos de relajación tanto del T1 como del T2 en este tipo de neoplasias se reportan como prolongados¹³, ocasionando una baja intensidad de señal en la secuencia T1 y una alta intensidad de señal de la secuencia en T2.

Lo anterior, no fue cierto en esta serie ya que en la secuencia en T1 y T2 las lesiones se comportaron isointensas al páncreas. Esto podría ser explicado por un alto contenido de tejido fibroso en las lesiones, que podría ocasionar alteración en la intensidad de señal.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

En las secuencia T1 y T1 fat-sat con gadolneo las lesiones fueron hiperintensas. Algunos reportes han demostrado la gran utilidad de esta ultima secuencia , en ausencia y presencia de gadolneo. Se obtienen imágenes sin la grasa retroperitoneal y la grasa propia del páncreas, lo cual permite distinguir mejor los insulinomas³⁰ sin la aplicación de medios de contraste. En una serie, donde se utilizaron secuencias dinámicas , no mostró cambios significativos en la identificación de la lesión con respecto a la resonancia magnética sin fases dinámicas.³²

La angiografía abdominal se realizó en cuatro pacientes, identificando los insulinomas en todos los casos. Es conocido que este método ha sido el mas empleado en la detección de estas lesiones con una sensibilidad que puede o no ser dependiente del tamaño del tumor ³¹ desde un 75-100%.

Sin embargo siempre se debe tener en cuenta que es un procedimiento invasivo, con las complicaciones propias del mismo.

En algunos pacientes se aplicó gluconato de calcio durante el procedimiento, sin embargo carecemos de la información obtenida en estos casos, por lo cual esta técnica no fue evaluada.

La localización preoperatorio de los insulinomas, desde la descripción del primer caso, ha sido motivo de disputa médica. Existen gran cantidad de estudios, retrospectivos y prospectivos que han analizado las diferentes sensibilidades de los diferentes métodos de imagen que se utilizan para evaluar a los pacientes con diagnostico de insulinoma.

Sin embargo, no existe ninguno concluyente en cuanto al abordaje inicial de estos pacientes desde el punto de vista de imagen. Lo anterior ha condicionado, las inclinaciones a favor y en contra de la localización preoperatorio de las lesiones mediante métodos de imagen no invasivos e invasivos. Por ejemplo, la sensibilidad reportada del Ultrasonido y la Tomografía Computada , va desde un 25-63% y de 30%-81% respectivamente y los tumores menores de 7 mm son de difícil detección en cualquier modalidad. Estos amplios rangos de sensibilidad podrían estar influenciados por la experiencia del radiólogo ya que son tumores raros y el tamaño de los mismos.

La selección de pacientes a los cuales se les realizaran estudios de imagen preoperatorios, siempre depende de las inclinaciones del cirujano, por que es bien conocido que la sensibilidad y especificidad en la localización de estas lesiones durante el acto quirúrgico mediante palpación es del 75-95% y aumenta a un 100% en

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

combinación con el ultrasonido transoperatorio. La única limitación que se ha reportado por esta técnica, es la dificultad en localizar lesiones en cola de páncreas y que es dependiente del operador.³¹

En la actualidad, los avances de la tecnología en el campo de la tomografía axial computada y la resonancia magnética, permiten detectar con mayor sensibilidad estas lesiones. Ichikawa et al; realizaron un estudio donde comparan la sensibilidad y especificidad de la tomografía axial computada multicorte en fases arterial y venosa, contra la resonancia magnética. Reportaron que ambos métodos de imagen tiene una efectividad similar en la detección de las lesiones.³²

La angiografía abdominal constituye el gold Standard de esta patología cuya sensibilidad va desde 50-90% ,la cual se incrementa si se aplica gluconato de calcio durante el procedimiento.

Sus limitaciones son: no permite detectar tumores menores de 5mm, los tumores localizados en la cabeza del páncreas son de difícil localización por este método de estudio.

En base a lo obtenido en esta serie y lo revisado en la literatura medica internacional, el abordaje desde el punto de vista de imagen para este tipo de pacientes podría ser el siguiente.

Todo paciente con sospecha de insulinoma corroborado por pruebas de laboratorio, se debe someter a una tomografía computada de abdomen de preferencia multicorte, multifasica o a resonancia magnética.

Si ninguno de estos métodos detecta el insulinoma , se podrá realizar angiografía abdominal con gluconato de calcio.

Si bien es cierto la palpación y el usg podrían detectar el insulinoma sin necesidad de un procedimiento de intervención, se han reportado casos en los cuales, se recomienda realizar angiografía abdominal previa a la cirugía, evitando pancreatectomías parciales innecesarias. La conducta de algunos cirujanos es la pancreatectomía parcial cuando no se localiza el tumor.³¹

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

12. CONCLUSIONES

A pesar de los avances, en los métodos de imagen preoperatorios, el reto diagnóstico persistirá en los casos de tumores <1 cms, por que la mayoría de los estudios de imagen son dependientes del tamaño de la lesión. La mayor sensibilidad y especificidad en la localización de estos tumores con imagen se ha reportado en tumores > 2 cms.

El método de imagen en la localización preoperatoria de la lesión dependerá de las preferencias del médico, el contexto clínico del paciente y la relación costo-beneficio tanto para el paciente como para la Institución.

Se recomienda iniciar con tomografía computada o resonancia magnética en la localización de los insulinomas y dejar los procedimientos intervencionistas, cuando los métodos anteriores no sean concluyentes.

La localización preoperatoria de los tumores de las células de los islotes, en particular los insulinomas, tiene dos utilidades: (1) permite al cirujano aumentar la certeza diagnóstica durante la palpación, (2) en la evaluación de malignidad y establece el mapa quirúrgico para evitar posibles complicaciones durante y después del procedimiento quirúrgico.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

APENDICES

Apéndice 1. Tipos de Células en los Islotes Pancreáticos de Langerhans

Tipos de Células	Productos Secretados
Cel A (alfa)	Glucagon
Cel B (Beta)	Insulina, Peptido C, proinsulina, amilina, GABA
Cel D (Delta)	Somatostatina
Cel F (PP)	Polipéptido Pancreático

Apéndice 2. Efectos Fisiológicos de la Insulina

Sitio	Efecto
Hígado	<ul style="list-style-type: none"> >Glicogénesis <Gluconeogenesis <Glucogenolisis Lipogenesis, proteolisis
Tej. Adiposo	<ul style="list-style-type: none"> < Lipólisis >Síntesis de ácidos grasos y triglicéridos >transporte de glucosa > Síntesis de Glicerol
Músculo	<ul style="list-style-type: none"> > Transporte de Glucosa, >Glucólisis >Síntesis de Glucógeno >Recaptura de Aminoácidos > Síntesis de Proteínas.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**

Apéndice 3.Efectos Fisiológicos del Glucagon

Sitio	Efecto
Hígado	>Glucólisis >Gluconeogenesis Inhibe secreción de insulina >Proteolisis.
Tej.Adiposo	>Lipólisis Oxidación de ácidos Grasos y cetogenesis
Músculo	Efecto antianabolico ,inhibe síntesis de proteínas

Apéndice 4-Síntomas de Hipoglicemia

Neuroglicopenia	Exceso Catecolaminas.
Alteraciones Visuales Somnolencia Irritabilidad Comportamiento anormal Confusión Amnesia Parestesias Stupor Coma,convulsiones	Ansiedad Palpitaciones Debilidad, fatiga Cefalea Sudoración Tremor.

ESTA TESIS NO SALE
TESIS CON FALLA DE ORIGEN

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Morton A.,Mayers.Radiología Dinamica Del Abdomen..Springer-Verlag Ibérica.4ª Edición.1995,pags:405-425.
- ² GoreM, Richard, Levine S, Marc. Textbook of Gastrointestinal Radiology. W.B.Saunders Company, 2000, pags:1728-1745.
- ³ Sandler, T.W Ph.D. Embriología Médica con Orientación Clínica. Editorial Médica Panamericana.8ª Edición.2001.pags:277-278.
- ⁴ Moore L, Keith, Dalley F, Arthur. Clinically oriented ANATOMY. Lippincott Williams & Wilkins. Fourth Edition. 1999, pags:257-262.
- ⁵ Bullock John, Boyle Joseph, Wang Michael. Physiology. National Medical Series for Independent Study. Williams & Wilkins 3rd Edition. 1985, pags:434-445.
- ⁶ McPhee J, Stephen, Vishwanath R, Lingappa. Pathophysiology of Disease. Appleton & Lange. 2th Edition. 1997, pags:423-425.
- ⁷ Debray M.P, Geoffroy J.P, Silbermann-Hoffman; et al. Imaging Appearance of Metastases From Neuroendocrine Tumours of the Pancreas. *BJR* 74;2001:1065-1070.
- ⁸ Barbro, E. Neuroendocrine Pancreatic Tumors-Clinical Presentation, Diagnosis and Medical Treatment. *carpa bulletins* 1;2000:145-158.
- ⁹ Guenther Boden, MD. Glucagonomas and Insulinomas. *Gastroenterology Clinics Of North America*. Vol. 18, No. 4, December 1989, pags:837-845.
- ¹⁰ Service J. MD. Hypoglycemic Disorders. *N Engl J Med* 1995;32;17:1144-1152.
- ¹¹ Romero Castro R. Métodos de Diagnóstico por Imagen del Páncreas. *Revis Gastroenterol* 2(2);2000: 97-107.
- ¹² Martínez-Noguera A, Monserrat E, Tornubia S, Monill J.M, Estrada P. Ultrasound of the Pancreas Update and Controversies. *Eur Radiol* 11;2001:1594-1606.
- ¹³ Kazumitsu Koito, Tsumoto Namieno, Tatsuya Nagakawa; et al. Pancreas Imaging Diagnosis with color/power Doppler Ultrasonography, endoscopic ultrasonography, and intraductal ultrasonography. *EJR* 38;2001:94-104.
- ¹⁴ Tomoaki Ichikawa, Peterson Mark, Federle Michael, Islet Cell Tumor of the Páncreas: Biphasic CT versus MR Imaging in Tumor Detection. *Radiology* 216;2001:163-171.
- ¹⁵ Lee K, Joseph, MD, Stanley J, Robert. Body CT correlación RM. Editorial Marban. 3a Edición. 1999, pags:873-889.
- ¹⁶ Piironen Anneli, Riku Kivisaari, Pekka Laippala, et al. Pancreatic Carcinoma and Fast MR imaging: technical considerations for signal intensity difference measurements. *EJR* 38;2001:137-145
- ¹⁷ Katsuyoshi Ito, Shmiji Koike, Naofumi Matsunaga. MR Imaging of Pancreatic Diseases *EJR* 38;2001:78-93
- ¹⁸ Vinik I, Aaron, M.D. Moaltari Reza, M.D. Treatment of Endocrine Tumors of the Pancreas. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. Vol 18, No 2, June 1989:483-493.
- ¹⁹ Doppman L, John, MD, Miller L, Donald, MD, Chang Richard, MD, et al. Insulinomas: Localization with Selective Intraarterial Injection of Calcium. *Radiology* 1991;178:237-241.
- ²⁰ Khawaja Azimuddin, MD Chamberlain Ronald, M.D. The Surgical Management of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Surgical Clinics of North America*. Vol. 81, No 3, June 2001, pags:511-542.
- ²¹ Fulton, RE, Sheedy PF, McIlrath DC, Ferris DO. Preoperative Angiographic Localization of insulin-producing Tumors of the Pancreas. *AJR* 1975;123:367-377.
- ²² Dale D, Allan, Elveback R, Liliai, Nai-Siang J. Insulinoma Clinical and Diagnostic Features of 60 Consecutive Cases. *Mayo Clin Proc July* 1976;51:417-427.
- ²³ McMahon Molly, Ballard, M.D. Functioning Insulinoma-Incidence, Recurrence, and Long-Term Survival of Patients: A 60-Year Study. *Mayo Clin Proc July* 1991;66:711-719.
- ²⁴ López Alvarenga, Caceres Agreda, Rivera Leonel, et al. Diagnóstico de los insulinomas malignos y benignos. Experiencia en el Instituto Nacional de la Nutrición. *Rev Invest Clin* 1999;51:167-173.
- ²⁵ Boukhman Mitana, Karan John, Shaver John; et al. Localization of Insulinomas. *Arch Surg* 1999;134:818-823.
- ²⁶ Kuzin M, Nikolay, Aleksey V, Ergorov, Sergey A, Kondrashin, et al. Preoperative and Intraoperative Topographic Diagnosis of Insulinomas. *World J. Surg* 1998;22:593-598

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

- ²⁷ Fidler J.L.,Fletcher G.J.,Reading C.C.**Preoperative Detection of Pancreatic Insulinomas on Multiphasic Helical CT.***AJR* 2003;181:775-780.
- ²⁸ Hiramoto Jade S,Vickie A,Feldstein,Laberge M,Jeanne, et al.**Intraoperative Ultrasound and Preoperative Localization Detects All occult Insulinomas.***Arch Surg* 2001;136:1020-1026.
- ²⁹ Van Hoe Lieven,Gryspeerd Stéfaan,Marçal Guy,et al.**Helical CT for Preoperative Localization of Islet Cell Tumors of the Pancreas:Value of Arterial and Parenchymal Phase Images.***AJR* 1995;165:1437-1439.
- ³⁰ Mori M,Fukuda K,Kohzani S,et al.**Insulinoma:correlation of short-T1 inversion-recovery(STIR) imaging and histopathologic findings.***Abdom Imaging* 1996;21:337-341.
- ³¹ Boltger Thomas C,Theo Junginger.**Is preoperative Radiographic Localization of Islet Cell Tumors in Patients with Insulinoma Necessary?***World J.Surg* 1993;17:427-432.
- ³² Ichikawa T,Peterson M,Baron Richard.**Islet Cell Tumor of The Pancreas:Biphasic CT versus MR Imaging in Tumor Detection.***Radiology* 2000;216:163-171.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN