



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**



FACULTAD DE ODONTOLOGÍA

**MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y COMPLICACIONES
SISTÉMICAS DEL CÁNCER DE PÁNCREAS.**

T E S I N A

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

CIRUJANA DENTISTA

P R E S E N T A:

DULCE MARÍA CABANILLAS GONZÁLEZ

TUTORA: C.D. LAURA MARGARITA MÉNDEZ GUTIÉRREZ

ASESORA: C.D. LUZ DEL CARMEN GONZÁLEZ GARCÍA

MÉXICO, D. F.

2008



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis 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.

Nunca consideres el estudio como un deber, sino como una oportunidad para penetrar en el maravilloso mundo del saber.

Albert Einstein

GRACIAS:

A Dios, por enseñarme que la vida es conocimiento, la vida es comprensión. No hay comprensión sin perdón, sólo así se alcanza el Amor.

El Amor es paz, en la familia, con los amigos.

En Él encontramos la risa y el llanto, al final, todo es alegría. De la alegría, surge optimismo. Con optimismo, se logra el triunfo. El triunfo es vida.... La vida es Dios. Gracias por dejarme alcanzar mi propio triunfo y mi propia alegría.

A Mamita, porque me has enseñado a ser mujer. Me has enseñado que ante todos los problemas y adversidades teniéndolo todo para perder, el darse por vencido nunca es la solución.

Me has enseñado que es ser humilde, es ir a darle la cara a una persona que acaba de humillarte y no devolverle el insulto, sino perdonarlo y dejarle las puertas abiertas.

Me has enseñado y corregido inteligentemente en mis momentos de desorientación, me has servido cuando la que debería de servirte soy yo.

Has estado presente cuando te he necesitado, en los momentos de felicidad para alentarme y en los momentos de tristeza para consolarme y aconsejarme.

Pero más que todo, me has enseñado a ser una mujer fiel, dedicada, responsable y justa. Que suerte de tener una mamá como tú, una amiga, la mejor amiga de todas. Gracias mami este logro es también TUYO. Te amo.

A mi familia, por ofrecerme su guía a la juventud para darle significado y dirección. Brindarme fuerza contra el sufrimiento, la pena y la frustración. Gracias a cada una de las integrantes de mi familia por todo su apoyo y palabras de aliento para que yo pudiera salir adelante y lograr mis triunfos,

mis metas a cumplir. Gracias: Tía Chela, María Elena, Tita, Gaby, Nelly, enano adorado y boli.

***A mi abuelita,** por estar conmigo y haberme apoyado cuando te necesité; porque comprendo el esfuerzo inmenso que hiciste. Te quejabas y me regañabas, pero estuviste hasta al final. Yo sé que nunca me dejarás, así sea en otro lugar, siempre me cuidarás y te seguirás preocupando por mí como hasta ahora. Gracias por ser parte de este momento tan importante de mi vida.*

***A Jorge,** por confiar en mí y decirme a cada segundo que lo lograría, que terminaría, que siguiera y no me rindiera. Por ser mi compañero, mi amigo, mi novio, mi razón de vivir y estar. Gracias por las alegrías, las tristezas, por esas tardes de tareas, pláticas y estudio, inolvidables risas, juegos, simplemente por todo. Yo no te digo que el amor no haga daño, lo que te digo es que estoy resuelta a amarte mientras viva, a amarte siempre, siempre, siempre..... Te amo. LO LOGRAMOS!!!!!!.*

***A Carito y Denisse,** por multiplicar mis alegrías, dividir mis penas y cuya honestidad es inolvidable. Por entender mi silencio, por no dudar de mí. Son mis clarividentes que tienen el valor de decirme, “Haces mal”. Tienen el corazón muy grande que olvida y perdona. Gracias por estos 6 años de amistad incondicional. Las quiero mucho.*

***A mis maestras, la C.D. Luz del Carmen González García y la C.D. Laura Margarita Méndez Gutiérrez,** por estos tres meses de arduo trabajo, por su tiempo, dedicación, consejos y conocimientos. No sé como agradecerles todo lo que hicieron por mí para que saliera adelante tanto como persona como profesionista. Gracias de todo corazón.*

*Quiero agradecer de **manera especial al Dr. Luis Alberto Tavares de la Paz, INCAN,** por su dedicación en este proyecto, por sus conocimientos, consejos, paciencia, por ponerle a esta tesina una parte de usted.*

Gracias, esta tesina no sólo me pertenece a mí, también es de usted.

“Por mi raza hablará el espíritu” Orgullosamente UNAM.

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN	
CAPÍTULO I. Anatomía del Páncreas	8
a) Descripción	8
b) Constitución Anatómica	9
c) Irrigación e Inervación	9
CAPÍTULO II. Morfología Funcional, Hormonas y Enzimas	13
- Insulina: Biosíntesis, almacenamiento y sus efectos metabólicos	15
- Glucagón. Mecanismos de acción y efectos	18
- Somatostatina. Funciones de la somatostatina en el páncreas	21
- Polipéptido pancreático. Funciones del PP	21
La secreción pancreática incluye enzimas que digieren los principales alimentos	22
CAPÍTULO III. Genética y Cáncer	24
- La Base Genética	24
- Oncogenes y genes supresores	26
- Factores Ambientales	28
CAPÍTULO IV. Tumores del Páncreas Exocrino	29
- Epidemiología	29
- Etiología	29
- Patrones demográficos	30
- Factores del Huésped	30
- Factores Ambientales	30
- Consideraciones Genéticas	31
- Genes supresores de tumor	31
- Inestabilidad Cromosómica	32
- Modelo de Progresión del Cáncer Pancreático	32
- Factores de Riesgo Genéticos	33

- Cáncer Pancreático familiar	33
- Pancreatitis Hereditaria	33
- Síndrome de Peutz- Jeghers	33
- Estrategias de Prevención y Protección	34
- Estilo de vida	34
- Exámenes clínicos usando marcadores moleculares	34
- Exámenes secundarios	35
- Patología	36
- Anatomía Patológica	37
- Tumores epiteliales no endocrinos sólidos primarios	37
- Adenocarcinoma Ductal	37
- Carcinoma adenoepidermoide	40
- Carcinoma de células gigantes	40
- Carcinoma de células acinares	40
- Pancreatoblastoma	40
- Tumores epiteliales no endocrinos quísticos primarios	40
- Localización del cáncer pancreático	41
- Carcinoma de cabeza de páncreas	41
- Carcinoma de cuerpo y cola del páncreas	41
- Curso clínico y diagnóstico	41
- Diagnóstico por imágenes	44
- Diagnóstico histológico	53
- Estadificación	53
- Tratamiento por etapas	56
- Tratamiento Paliativo	57
- Paliación no quirúrgica	57
- Paliación quirúrgica	62
- Tratamiento Quirúrgico	64
- Duodenopancreatectomía por tumores periampulares	65
- Complicaciones	70

- Pancreatectomía distal por tumores del cuerpo y cola	71
- Terapia quimiorradiante	73
- Oncología radioterápica	73
- Terapia adyuvante	76
- Terapia neoadyuvante	81
- Vigilancia	83
CAPÍTULO V. Tumores del páncreas endocrino y Neoplasia	84
Endocrina Múltiple I	
- Gastrinoma: Síndrome de Zollinger- Ellison	86
- Epidemiología	86
- Presentación clínica	87
- Diagnóstico mediante pruebas de bioquímica clínica	87
- Localización del tumor	88
- Tratamiento	88
- Enfermedad Metastásica	90
- Insulinoma: Síndrome de Hipoglucemia	90
- Epidemiología	90
- Presentación clínica y diagnóstico	91
- Localización del tumor	92
- Manejo quirúrgico	93
- Enfermedad metastásica	95
- Complicaciones del Tratamiento	96
- Glucagonoma: Síndrome Hiperglucémico- cutáneo	97
- Presentación clínica y diagnóstico	97
- Localización del tumor	102
- Tratamiento	102
- Somatostatina	104
- Neoplasia Endocrina Múltiple	104
2. CONCLUSIONES	106
3. REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA	109

INTRODUCCIÓN

El páncreas desempeña un papel muy importante en el proceso digestivo, produciendo enzimas esenciales en la digestión de la comida. La otra función del páncreas es la de producir insulina, que afecta a las personas con diabetes. Más del 95% de las células del páncreas son glándulas exocrinas, encargadas de producir jugo pancreático, que contiene enzimas que desintegran las grasas y las proteínas de la alimentación para que las sustancias nutritivas puedan ser absorbidas por el intestino delgado y utilizadas por el organismo.

Sólo un pequeño porcentaje de las células del páncreas son glándulas endocrinas, dispuestas en pequeños grupos o cúmulos llamados islotes de Langerhans. Las células de los islotes liberan tres hormonas (insulina, glucagón y somatostatina) que hacen posible que el cuerpo metabolice los alimentos.

El cáncer de páncreas o cáncer pancreático es un tumor maligno que se origina en la glándula pancreática. Cada año, alrededor de 32.000 personas se diagnostican de esta enfermedad en los Estados Unidos, y más de 60.000 en Europa. Dependiendo de la extensión del tumor en el momento del diagnóstico, el pronóstico es generalmente muy malo ya que pocos enfermos sobreviven más de cinco años después del diagnóstico.

Es importante conocer cuál es el papel que juega el Cirujano Dentista ante estos pacientes una vez que conozca el cuadro clínico y sus complicaciones, así como la terapéutica médica y su interdisciplinariedad con la odontología.

CAPÍTULO I

El cáncer de páncreas es una neoplasia altamente letal, en México ocupa el trigésimo tercer lugar en frecuencia entre todas las neoplasias malignas y constituye 0.5% de éstas con una tasa de mortalidad de 1 por cada 100 000 habitantes y sigue en incremento. Este capítulo abarca la anatomía del páncreas para entender más adelante las complicaciones a nivel sistémico de estos pacientes, al igual de las estructuras que por metástasis son invadidas.

ANATOMÍA DEL PÁNCREAS

El páncreas es una glándula mixta: su secreción externa, el “jugo pancreático”, es vertida en el duodeno por los conductos pancreático (de Wirsung, principal) y pancreático accesorio (de Santorini); su secreción interna, la insulina, se vierte en la sangre.

Es un órgano profundo, retrogástrico y corresponde, adelante, a las regiones supramesocólicas e inframesocólicas del abdomen.

a) Descripción

Órgano que mide 12 a 20 cm de largo, pesa 70 a 100 g, localizado a la altura de L1-2.²⁰

La glándula es alargada de derecha a izquierda y de abajo hacia arriba, aplastada en sentido antero posterior.

Se describen una cabeza, el proceso unciforme (parte inferior de la cabeza)⁶, el cuello y la cola:

Cabeza. Se encuentra orientada algo adelante y a la derecha, enmarcada por el duodeno en forma de C.⁵

Cuello o istmo. Une la cabeza al cuerpo. Presenta dos tubérculos: uno anterior, duodenal y otro posterior: tubérculo omental. Es anterior a los vasos

mesentéricos superiores, y posterior al cuello del páncreas, las venas mesentérica superior y esplénica que se unen para formar la vena porta.⁵

Cuerpo. Se dirige hacia la izquierda y arriba y es cóncavo hacia atrás. Presenta tres caras: anterior, posterior e inferior.

Cola o extremidad izquierda. Está dirigida hacia el bazo.¹ Termina cuando pasa entre las capas del ligamento esplenorrenal.⁵

b) Constitución Anatómica

Formada por dos tejidos diferentes:

- la glándula de secreción externa con ácinos glandulares, cada uno de éstos con un conducto excretor.

- la glándula de secreción interna formada por los islotes pancreáticos de Langerhans (entre los ácinos). Vía de excreción de la insulina. El páncreas humano tiene de 1 a 2 millones de islotes cada uno con 0.3 mm de diámetro.³

Conducto pancreático de Wirsung. Mide en diámetro 3.5 mm en cabeza, 2.5 mm en cuerpo y 2 mm en cola.²⁰

Empieza en la cola. Se dirige hacia la derecha a través del cuerpo, y después de entrar en la cabeza, cambia de dirección inferiormente. En la porción inferior de la cabeza del páncreas, el conducto principal se une al conducto colédoco. La unión de estas dos estructuras forma la ampolla de Vater o hepatopancreática, que se introduce en la papila mayor del duodeno.⁵ Drena la cola, el cuerpo y la parte posterior de la cabeza.

Conducto pancreático de Santorini. Drena la parte anterior de la cabeza del páncreas¹ en el duodeno por encima de la papila mayor en la papila menor del duodeno.⁵

c) Irrigación e Inervación

La arteria esplénica, la rama más larga del tronco celíaco a su paso por el límite superior del páncreas da varias ramas que irrigan el cuello, cuerpo y cola de páncreas.⁵

Arterias. Encontramos los arcos pancreáticoduodenales formados por las ramas de la gastroduodenal y de la mesentérica superior.¹ La arteria gastroduodenal se divide en dos ramas terminales, la arteria gastrointestinal derecha y la arteria pancreáticoduodenal superior. La arteria pancreáticoduodenal superior se divide en las ramas anterior y posterior al descender, e irriga la cabeza del páncreas y el duodeno.⁵ De la arteria mesentérica superior; a nivel del borde inferior del páncreas se puede observar la arteria pancreáticoduodenal inferior (de Testut) que va hacia la cola e irriga ampliamente el cuerpo de la glándula. Es la primera rama de la mesentérica superior. Se divide inmediatamente en las ramas anterior y posterior que ascienden por el lado correspondiente de la cabeza de páncreas. Estas arterias se anastomosan con las arterias pancreáticoduodenales anterior y posterior superior, y esta red irriga la cabeza y el proceso unciforme del páncreas y el duodeno.⁵

En el páncreas, las ramas arteriales se anastomosan entre sí proporcionando a los islotes de Langerhans un dispositivo muy particular.

Venas. Un arco pancreáticoduodenal posterior y superior que une a la vena porta a la vena mesentérica superior. Varias venas dirigidas hacia el confluente portal. La sangre que llega al hígado es rica en hormonas pancreáticas.³

Venas pancreáticas procedentes del cuerpo y de la cola del páncreas.⁵

Linfáticos. Se dividen en cuatro grupos: superior, anteriores, izquierdos y cefálicos.

Nervios. Proviene del plexo celíaco (solar), del plexo mesentérico superior. Son nervios mixtos: simpáticos y parasimpáticos, pero igualmente sensitivos y secretores.

La secreción está asegurada por el vago (inervación parasimpática),⁵ mientras que la sensibilidad pertenece al simpático (inervación simpática).^{1, 5}

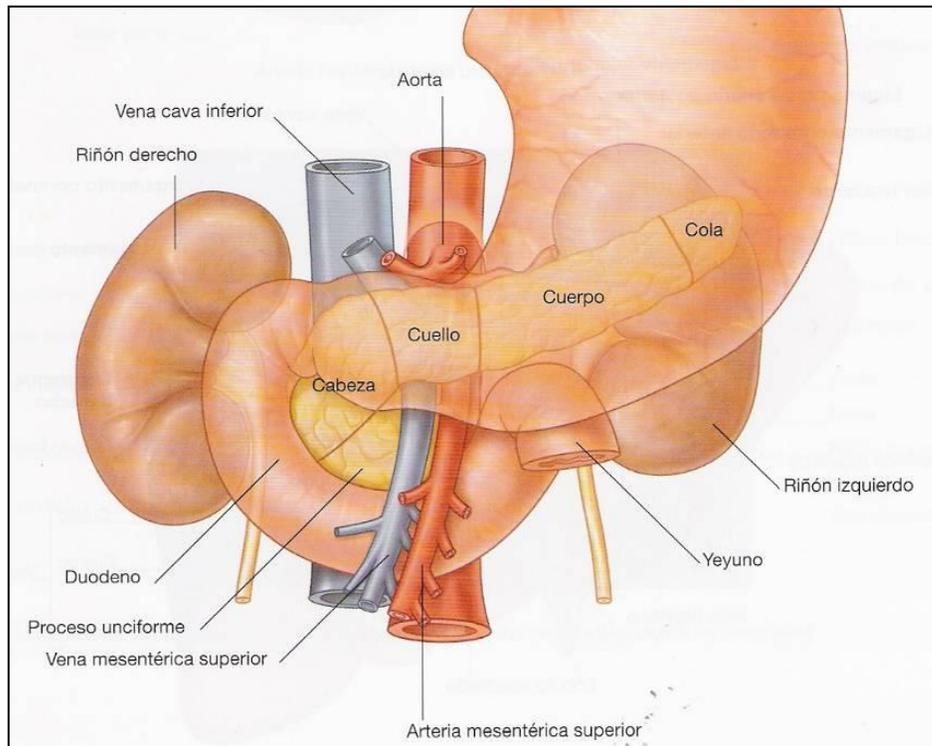


Fig. 1 Anatomía del páncreas y estructuras anatómicas adyacentes⁵

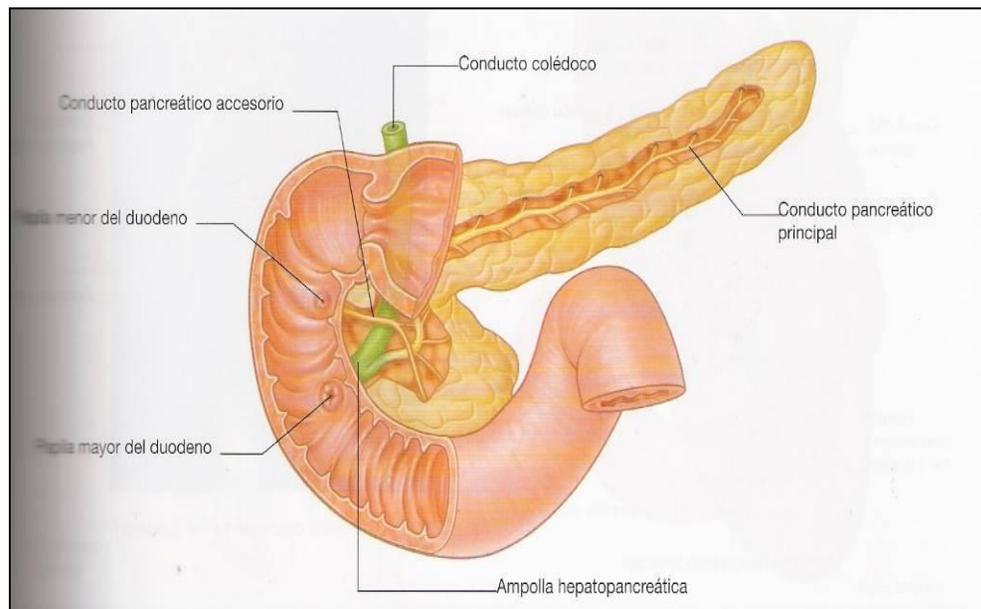


Fig.2 Conducto pancreático principal y accesorio⁵

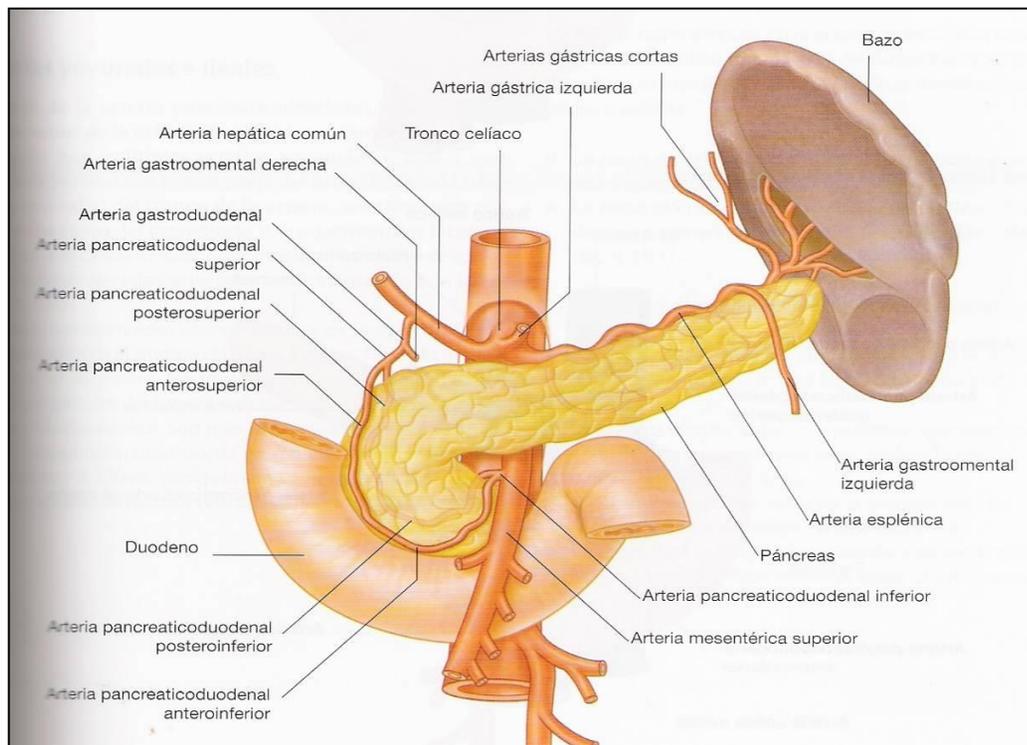


Fig.3 Arterias encargadas de la irrigación del páncreas⁵

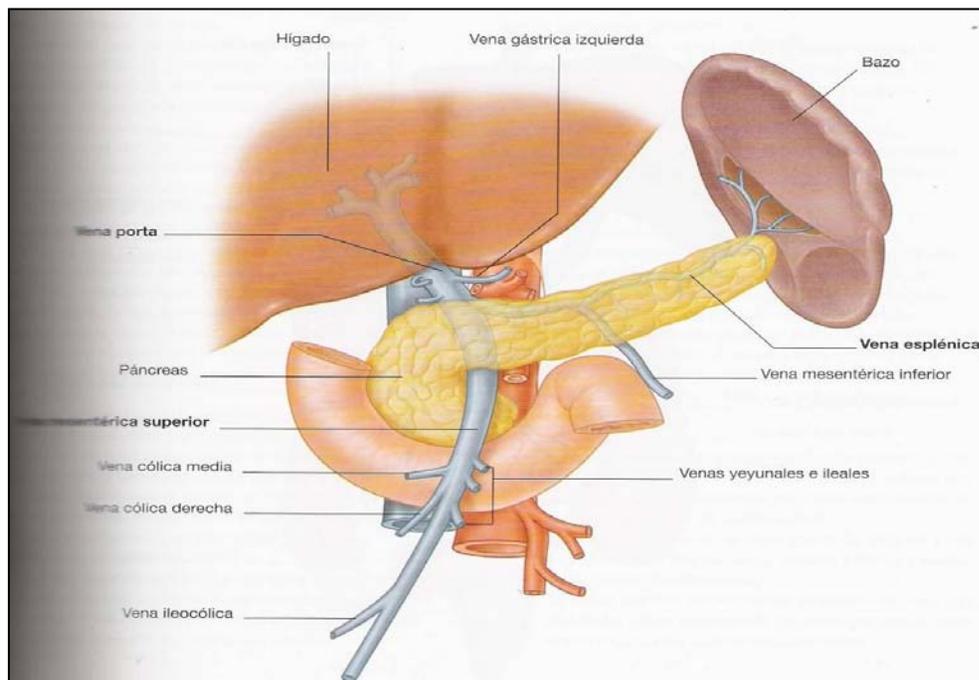


Fig.4 Venas principales: vena esplénica, vena mesentérica superior y vena porta.⁵

CAPÍTULO II

MORFOLOGÍA FUNCIONAL, HORMONAS Y ENZIMAS

El páncreas está compuesto de dos tipos principales de tejidos: los ácinos, que secretan jugos digestivos al duodeno y, los islotes de Langerhans que secretan insulina y glucagón a la sangre.

Los islotes contienen tres tipos principales de células, *alfa*, *beta* y *delta*.

Las células beta que constituye aproximadamente el 60% de todas las células, situadas principalmente en el centro de cada islote, secretan insulina.

Las células alfa, aproximadamente el 25% del total, secretan glucagón. Y las células delta, alrededor de un 10% del total, secretan somatostatina.

Existe un tipo más de célula, la célula PP que secreta una hormona de función incierta denominada polipéptido pancreático.²

La localización de los islotes conduce la secreción de insulina y glucagón hacia las venas pancreáticas y, a través de ellas, a la vena porta. Esta situación hace que el hígado esté expuesto a concentraciones altas de estas hormonas.⁸ En el hígado estas hormonas regulan el almacenamiento o la oxidación de los sustratos ingeridos.

La glucosa ($C_6H_{12}O_6$) es un azúcar sencillo que se encuentra en ciertos alimentos, especialmente las frutas, y que constituye una fuente fundamental de energía presente en los líquidos corporales de los animales y el hombre. Cuando se ingiere o es producida por la hidrólisis digestiva de los disacáridos y los almidones, pasa a la sangre, procedente del intestino. El exceso de glucosa en la circulación normalmente se polimeriza y se almacena en el hígado y los músculos en forma de glucógeno, que a su vez es hidrolizado para producir la glucosa que se libera a medida que se va necesitando.⁴

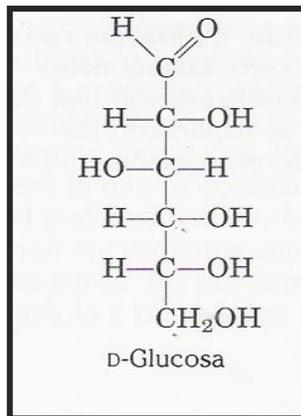


Fig.5 Estructura Química de la glucosa⁷

La Gluconeogénesis es la síntesis de glucosa a partir de precursores tales como piruvato, lactato y ciertos aminoácidos.⁴

El Glucógeno es el polisacárido que constituye el componente más importante de almacenamiento de carbohidratos en las células. Se forma a partir de glucosa y se almacena principalmente en el hígado y, en menor grado, en las células musculares. Se hidroliza formando glucosa que se libera en la circulación según las necesidades del organismo. Denominado también: almidón animal; dextrina celular; hepatina.⁴ Es el polisacárido de reserva más importante en las células. Es especialmente abundante en el hígado (hepatocitos), donde puede llegar a representar el 7% de su peso; también se encuentra en el músculo esquelético. Algunos gránulos de glucógeno contienen las enzimas responsables de su síntesis y degradación.⁷ En las células del músculo esquelético (miocitos), la movilización del glucógeno almacenado para proporcionar combustible para la glucólisis es realizada por la glucógeno fosforilasa que degrada al glucógeno en glucosa. El objetivo de la glucólisis en músculo es la producción de ATP y así llevar a cabo la contracción muscular. La activación de la glucógeno fosforilasa se da por la adrenalina la cual es liberada a la sangre por las glándulas suprarrenales; es una señal para que el músculo esquelético ponga en marcha los procesos para la producción de ATP.⁷

En el hígado encontramos a la glucógeno fosforilasa hepática, que al igual que la glucógeno fosforilasa muscular está bajo control hormonal, el glucagón.

El equilibrio entre síntesis y degradación de glucógeno en el hígado está controlado por las hormonas glucagón e insulina.

Insulina: Biosíntesis, almacenamiento y sus efectos

metabólicos

La insulina fue aislada por primera vez del páncreas en 1922 por Banting, Best, Collip y Macleod⁸ dando rápidamente una nueva esperanza a los pacientes diabéticos.²

Es un polipéptido de peso molecular de 5700 a 6100. Vida media: 5 minutos. En el humano, el gen de la insulina está localizado en el brazo corto del cromosoma 11.³

Cuando aumenta la glucosa en la sangre, se estimula la secreción de insulina por parte de las células beta de los islotes. Las cifras de secreción de insulina son de 1.0 a 2.5 mg/día.⁸ La insulina promueve la entrada de la glucosa a diversos tipos de células en el organismo, la cual se aprovecha o se almacena en forma de glucógeno, proteínas y triglicéridos, principalmente en el hígado, el músculo y el tejido graso. La misión global de la acción de la insulina es facilitar el almacenamiento de sustratos e inhibir su liberación.⁸ Al entrar la glucosa en las células, su concentración en la sangre disminuye y cesa el estímulo que inició la liberación de insulina. Con una concentración plasmática menor de 50 mg/dl no se segrega nada o casi nada de insulina, mientras que su respuesta es máxima con valores superiores a 250 mg/dl. Una breve exposición de las células beta a la glucosa provoca una liberación de insulina.⁸

Los mecanismos de acoplamiento entre el estímulo y la secreción en las células beta son complejos. No existe un receptor membranal a la

glucosa, ésta entra a la célula por difusión facilitada utilizando una proteína que transporta glucosa desde el medio extracelular,³ en específico el transportador GLUT2.⁸

La ruta metabólica de la glucosa en la célula beta es similar a la de otros tejidos: glucólisis, ciclo de ácido cítrico y la fosforilación oxidativa y en estos procesos se sintetiza ATP.

Las células beta presentan actividad eléctrica asociada a la secreción de la insulina; cuando aumenta la concentración de glucosa por arriba de 7mM, las células presentan una actividad eléctrica la cual consiste en la despolarización lenta seguida de una despolarización rápida, hasta un nivel de meseta en donde entra calcio a las células, a través de los canales de calcio, aumenta la concentración de éste en el citosol y con ello la exocitosis de los gránulos que contienen insulina.

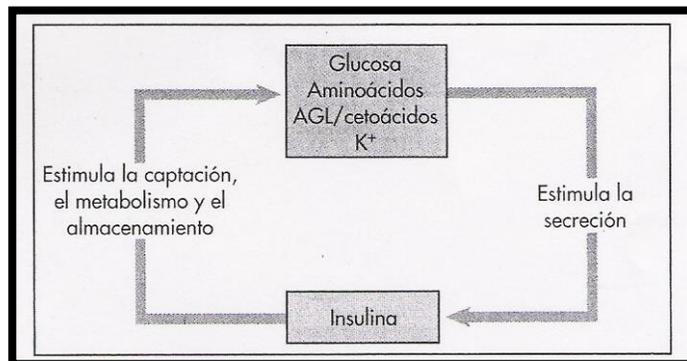


Fig.6 Acción de la Insulina⁴

Acciones de la insulina

- Promueve la entrada de glucosa a las células diana: La insulina viaja por la sangre hasta sus células diana, donde interactúa con el receptor de la insulina, que es una proteína transmembranal. El gen humano que codifica al receptor de la insulina está localizado en el brazo corto del cromosoma 19.³

- Aumenta la entrada de glucosa predominantemente a las células musculares esqueléticas en reposo y a los adipositos.
- Estimula la conversión de glucosa a glucógeno.⁸
- Desplaza el equilibrio entre la glucólisis y la gluconeogénesis hacia la primera, en contra de la última. Acelera la glucólisis por que aumenta a las enzimas claves fosfofructocinasa, piruvato- cinasa y piruvato- deshidrogenasa; la gluconeogénesis se endentece porque la insulina disminuye las enzimas fosfoenolpiruvato- carboxinasa, piruvato- carboxilasay fructuosa-1,6- difosfatasa.⁸
- En el hígado, aumenta la síntesis y el almacenamiento de glucógeno, la síntesis de proteínas y triglicéridos.
- En los adipositos promueve la entrada de la glucosa, la cual sirve como precursor para la formación de ácidos grasos y glicerol. Tiene acciones catabólicas porque impide la lipólisis, reduciendo la liberación de ácidos grasos a la sangre. La insulina reduce la tasa basal de oxidación de lípidos en más del 90%; como estimula también la síntesis y el almacenamiento de triglicéridos, favorece al aumento de peso.⁸
- Aumenta la síntesis de proteínas en las células musculares.
- Actúa sobre el metabolismo de los electrolitos porque disminuye la concentración plasmática de potasio, al estimular la entrada de éste a las células musculares y al hígado.
- Inhibe la proteólisis, el resultado es una ganancia neta de proteínas corporales.
- Acción Anticetógena

Durante el ayuno, los nutrientes almacenados son liberados en forma de glucosa, aminoácidos, ácidos grasos y glicerol, lo cual es regulado por otra hormona pancreática, el glucagón, en conjunción con las catecolaminas, los glucocorticoides y la hormona del crecimiento son denominadas “contrarreguladoras de la insulina”.²

Glucagón

Es un regulador importante del metabolismo intrahepático de la glucosa y de los ácidos grasos libres. En contraposición con la insulina, la síntesis de glucagón es inhibida por las concentraciones elevadas de glucosa y estimulada por sus concentraciones bajas.

El otro sustrato energético importante, los ácidos grasos libres, también suprime la liberación de glucagón, mientras que en un descenso brusco de sus valores plasmáticos la estimula.⁸ Los alimentos proteicos y aminoácidos activan la secreción de glucagón, pero esta respuesta se ve amortiguada por la presencia de glucosa o insulina.

El gen humano está localizado en el cromosoma 2. El glucagón se sintetiza a partir del precursor llamado preproglucagón.

La biosíntesis del glucagón es estimulada cuando disminuye la concentración plasmática de glucosa y es inhibida cuando ésta aumenta.

Mecanismos de acción y efectos

Los receptores del glucagón son glucoproteínas membranales y se han identificado principalmente en hepatocitos, adipocitos y células beta.

Sus efectos son predominantemente catabólicos, ya que estimula la ruptura y utilización de proteínas, lípidos y carbohidratos.³

- a) Metabolismo de los carbohidratos. Promueve la gluconeogénesis a partir de aminoácidos como la alanina, la glicina, la serina y la cisteína. El aumento de la concentración de glucagón eleva con rapidez el contenido plasmático de glucosa.⁸
- b) Metabolismo de las grasas. Hormona cetógena. Produce una elevación de ácidos grasos y glicerol en el plasma. Estimula la cetogénesis cuando la lipogénesis está bloqueada. La vía cetogénica se produce durante el ayuno prolongado y las cetonas son el combustible para el cerebro y los tejidos. La sobreproducción de cetonas en una deficiencia grave de insulina se puede producir

cetoacidosis. La ingestión de grasas aumenta la secreción de glucagón.

c) Metabolismo de las proteínas

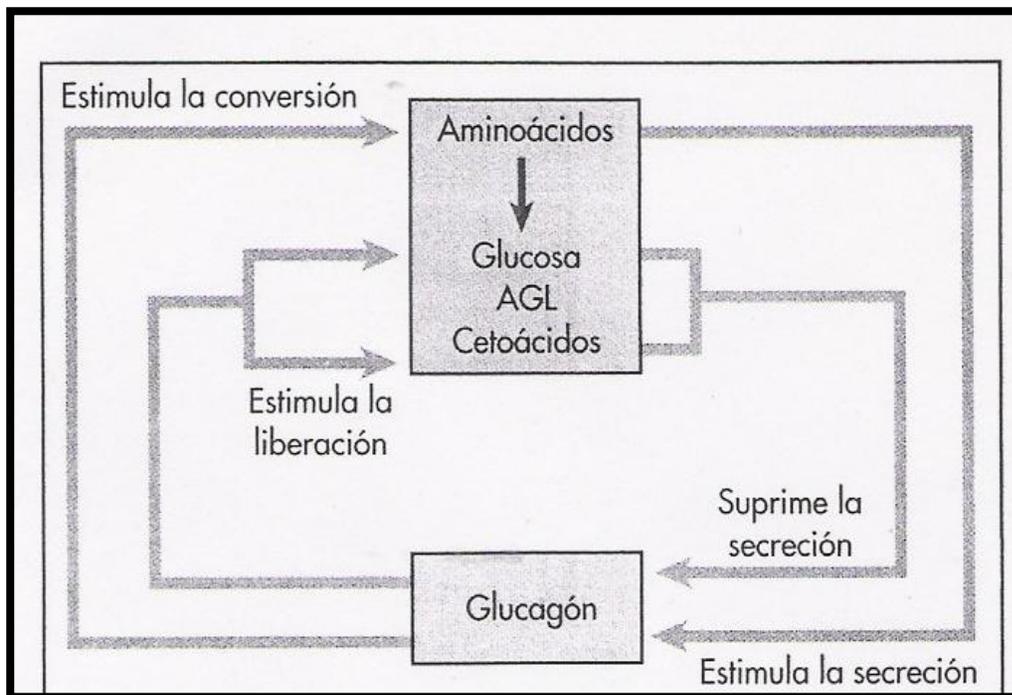


Fig.7 Acción del Glucagón⁴

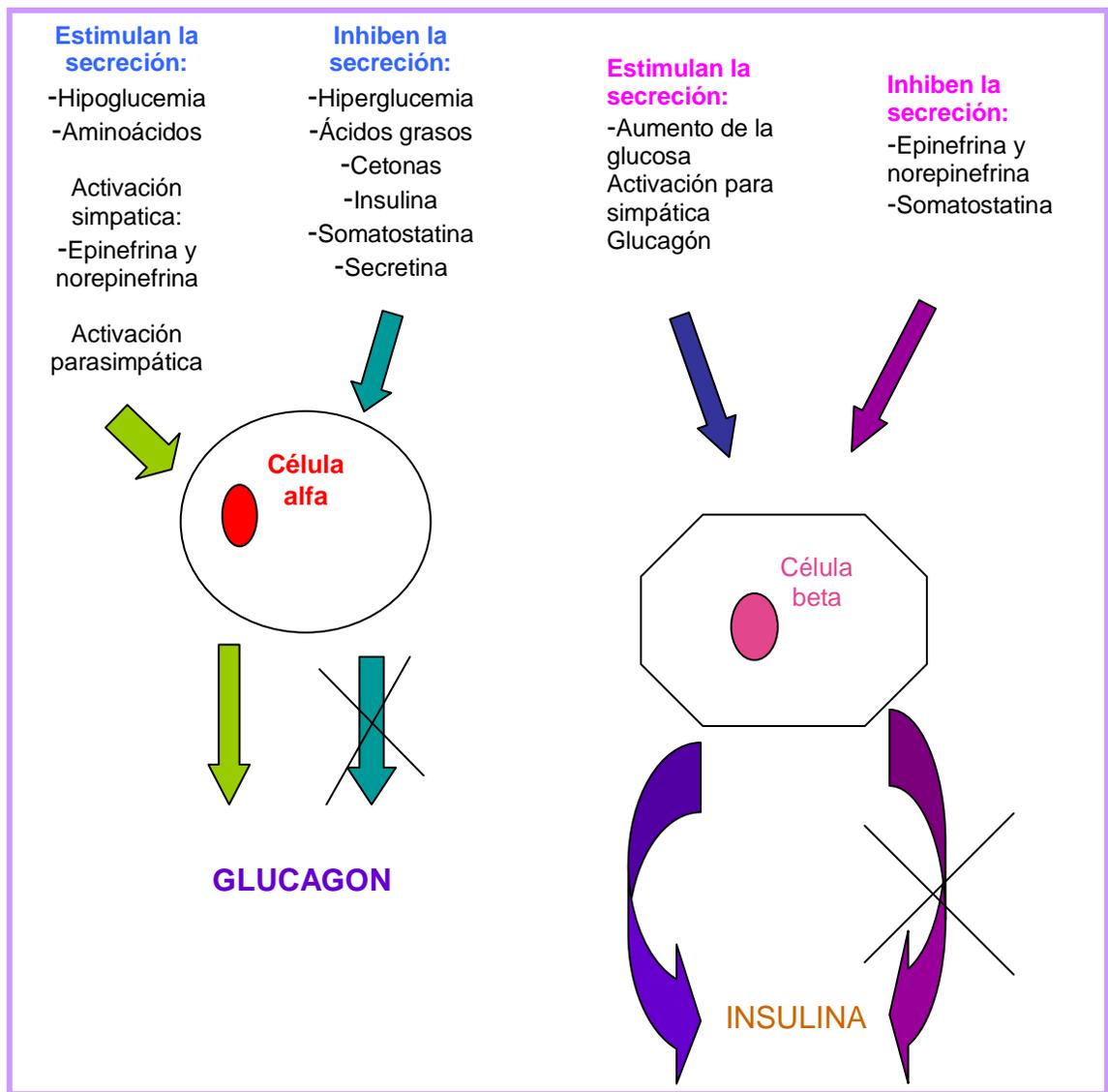


Fig.8 Factores que estimulan e inhiben la secreción de insulina y glucagón.¹⁹

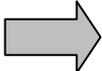
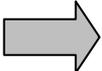
El aumento en la utilización de glucosa producido por la insulina provocaría hipoglucemia; sin embargo el aumento concomitante en el nivel de glucagón mantiene la producción de glucosa en una tasa suficiente para prevenir la hipoglucemia. Si no se puede estimular la secreción de insulina, el aumento en la secreción de glucagón produciría hiperglucemia.

La adrenalina estimula la secreción de glucagón e inhibe la secreción de insulina, reforzando así su efecto movilizador combustible y frenando su almacenamiento.⁷

Somatostatina

Es producida también por el hipotálamo e inhibe la secreción de hormona del crecimiento. Existen al menos dos formas de somatostatina activa, la 14 y la 28. El gen de la somatostatina humana está localizado en el cromosoma 3.³

Biosíntesis:

Preprosomatostatina  Prosomatostatina  Somatostatina

La somatostatina 14 es producida en las células delta del páncreas, del estómago y de nervios del intestino, cerebro e hipotálamo.

La somatostatina 28 es secretada por algunos nervios hipotalámicos y por algunas regiones del intestino.

FUNCIONES DE LA SOMATOSTATINA EN EL PÁNCREAS:

Inhibición de la secreción de insulina, glucagón y polipéptido pancreático.³

También actúa como neurotransmisor en el sistema nervioso central, inhibidor de la secreción externa e interna de la hipófisis, páncreas exócrino, tiroides y riñones e, inhibidor de la proliferación celular.

Polipéptido Pancreático

El gene del cromosoma humano para el polipéptido pancreático se localiza en el cromosoma 17.

Se sintetiza a partir del prepropolipéptido pancreático a partir del cual se forma propolipéptido pancreático y finalmente el Polipéptido pancreático.³

El principal regulador del PP es el nervio vago.

FUNCIONES DEL PP:

- Inhibe la secreción de insulina y somatostatina
- Inhibe la secreción de jugo pancreático y la secreción ácida gástrica
- Reduce la motilidad intestinal, retrasa la digestión

La secreción pancreática incluye enzimas que digieren los principales alimentos

El páncreas posee funciones secretoras exocrina y endocrina. El jugo exocrino está formado por un componente acuoso rico en HCO_3^- que ayuda a neutralizar el contenido duodenal y un componente enzimático que posee enzimas para digerir hidratos de carbono, proteínas y grasas.

Las células acinares segregan el componente enzimático. Los ácinos están organizados en lobulillos; los pequeños conductos para su vaciamiento se denominan conductos intercalados. Éstos drenan a su vez en conductos intralobulillares. Los conductos intralobulillares de cada lobulillo vierten en un único conducto extralobulillar que vacía el lobulillo en conductos aún mayores. Estos conductos mayores convergen en un conducto principal que penetra en el duodeno (conducto principal de Wirsung) junto al conducto biliar común.¹

Las células endocrinas del páncreas se hallan en los islotes de Langerhans. Las hormonas liberadas son la insulina, glucagón, la somatostatina y el polipéptido pancreático.

La secreción del jugo pancreático se estimula con la actividad parasimpática y se inhibe con la simpática.

Dentro del componente acuoso vamos a encontrar concentraciones de Na^+ (plasma: 135-145 mEq/L; páncreas: 140) y K^+ (plasma: 3.5-5 mEq/l, páncreas: 5)⁴; Cl^- (98-110 mEq/L) y HCO_3^- (plasma: 24mEq/L páncreas: 80-140 mEq/L).

El componente acuoso es segregado por las células ductales de los conductos intercalados y en otros conductos intralobulillares.

La secretina es el principal estímulo funcional para la secreción del componente acuoso y es producida por ciertas células que recubren el duodeno y el yeyuno⁴; y la CCC (colecistoquinina) estimula la secreción de enzimas pancreáticas.

Las secreciones de las células acinares constituyen el componente enzimático. Si faltan estas enzimas se produce mal absorción de lípidos, hidratos de carbono y proteínas.

Las proteasas del jugo pancreático se segregan en forma de zimógenos inactivos. Las principales son: tripsina, quimiotripsina y carboxipeptidasa. Se segregan en forma de tripsinógeno, quimiotripsinógeno y procarboxipeptidasa. El tripsinógeno es activado por la enteropeptidasa que se segrega en la mucosa duodenal.

El jugo pancreático contiene una α -amilasa pancreática la cual rompe las moléculas de almidón en oligosacáridos.

También contiene lipasas, entre las principales: triacilglicerol-hidroxilasa, la colesterol-éster-hidrolasa y la fosfolipasa A2.

CAPÍTULO III

GENÉTICA Y CÁNCER

El cáncer es una de las enfermedades más comunes y graves de la medicina clínica. Las estadísticas muestran que el cáncer afecta a más de un tercio de la población y produce más del 20% de las muertes.

Es un proceso patológico que se caracteriza por una proliferación celular incontrolada que provoca la formación de una masa o tumor (neoplasma). Para que un neoplasma sea considerado cáncer debe ser también maligno, que significa que su crecimiento ya no está bajo control y el tumor es capaz de invadir tejidos vecinos y/o diseminarse (metástasis). Existen tres tipos principales de cáncer: sarcomas, en los que el tumor surge del tejido mesenquimático, como el hueso, el músculo o el tejido conectivo; carcinomas, que se originan en el tejido epitelial como las células que recubren el intestino, los bronquios o los conductos mamarios, y cánceres hematopoyéticos y linfoides, como las leucemias y los linfomas.

La neoplasia, una acumulación anormal de células, se produce debido a un desequilibrio entre la proliferación y la extinción celular (apoptosis).¹⁰

La Base Genética del cáncer

1. Forma repetida en varios miembros de la familia como rasgo hereditario.
2. Están implicados diferentes tipos de genes que incluyen los que codifican:
 - Proteínas de vía de señalización de proliferación celular.
 - Reguladores del ciclo mitótico.
 - Componentes de la maquinaria de muerte celular programada.
 - Proteínas encargadas de detectar y reparar mutaciones.¹⁰
3. Diferentes tipos de mutaciones como:
 - De ganancia de función de un alelo de un protooncogén.

- Pérdida de función de alelos o mutación dominante de un gen supresor de tumor.
- Translocaciones cromosómicas que causan una expresión errónea de los genes o crean genes que codifican proteínas con nuevas propiedades funcionales. ¹⁰ Redistribución del material genético en un mismo cromosoma o a otro no homólogo.⁴

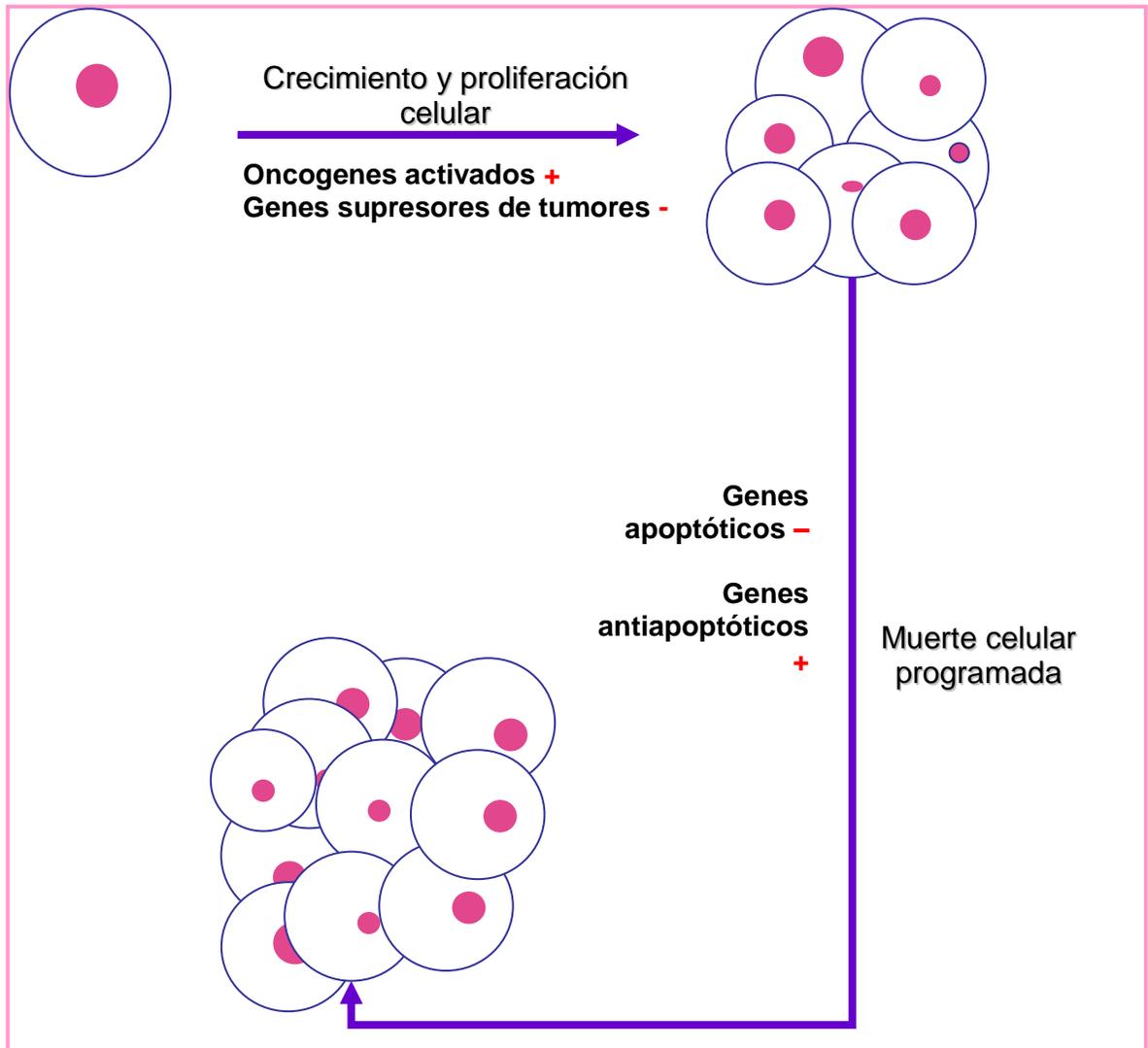


Fig.9 Crecimiento y proliferación celular descontrolada y disminución en el proceso de apoptosis en el desarrollo tumoral.¹⁹

Las translocaciones o mutaciones pueden ocurrir como eventos iniciales o durante la progresión del tumor.¹¹

4. El cáncer evoluciona por acumulación de daño genético adicional mediante mutaciones o silenciamiento de los genes que codifican la maquinaria celular que repara el ADN dañado y mantiene la normalidad citogenética.¹⁰

Las mutaciones en genes que controlan la proliferación y la muerte son los responsables del cáncer.

El cáncer es causado por alteraciones en oncogenes, genes supresores de tumor y genes microRNA. Estas alteraciones son usualmente eventos somáticos, sin embargo mutaciones en la línea germinal pueden predisponer a una persona a cáncer hereditario o familiar.¹¹

Apoptosis. Es una vía que el organismo tiene para remover los daños genéticos en las células. Cuando ocurre daño en el DNA, el organismo tiene muchas oportunidades de reparar el daño y prevenir el cáncer. Si el reparo del DNA no ocurre, la última opción del organismo es destruir la célula entera. Esta muerte celular programada o destrucción selectiva recibe el nombre de apoptosis.¹⁵ Cuando los genes son mutados, la apoptosis está limitada y el riesgo de que la célula se vuelva cancerosa incrementa.¹⁵

A los genes implicados en el cáncer los encontramos en dos categorías:

Oncogenes y genes supresores.

Los primeros suelen ser alelos mutantes “activados” de una clase de genes normales, los protooncogenes. Suelen producirse como consecuencia de mutaciones de ganancia de función que facilitan la transformación maligna, además de provocar una estimulación anormal de la división y de la proliferación celular.¹⁰ Los oncogenes codifican proteínas que controlan la proliferación celular, apoptosis o ambas. Éstas pueden ser activadas por alteraciones estructurales resultantes de la mutación o fusión del gen.¹¹

Los productos de los oncogenes pueden ser clasificados en seis grupos: factores de transcripción, remodeladores de cromatina, factores de crecimiento, receptores de los factores de crecimiento, traductores de señal y reguladores de apoptosis.

Oncogenes como factores de crecimiento. Son poco frecuentes y codifican proteínas extracelulares que actúan como reguladores del crecimiento. Algunos factores de crecimiento son capaces de transformar células normales y el mismo proceso de transformación hace que se secreten factores de crecimiento. Frente a una estimulación continua se produce la pérdida de la regulación en la división celular.¹⁶

La activación del gen de factor de crecimiento puede contribuir a la transformación maligna.¹¹ Estos factores son: el factor de crecimiento transformante beta y el factor de crecimiento epidérmico.¹⁶ El primero favorece la angiogénesis, inhibe la formación de osteoclastos y la reabsorción ósea. Tiene efecto mitogénico en las células mesenquimales; el segundo tiene función mitogénica, proapoptótica, migración y diferenciación no sólo en células epiteliales sino también en mesenquimales.¹⁷

Cuando un oncogen es activado por mutación, la estructura de la proteína codificada cambia y transforma su actividad.

Oncogenes como transductores de señales

Muchos tipos de mutación ocurren en oncogenes, ejemplos son los genes RAS (KRAS, HRAS, y NRAS), nombrados así por su homología con el virus del sarcoma de Harvey y Kirsten, mientras que el N-ras recibió esta denominación al ser descubierto en neuroblastomas.^{11, 16} Sólo cuando la proteína RAS tiene unida una molécula de trifosfato de guanosina es capaz de enviar señales de crecimiento al núcleo, mientras que la forma libre del nucleótido es la proteína inactiva. Los estímulos que promueven el crecimiento y actúan sobre los receptores de membrana activan las proteínas RAS, lo cual permite que se unan a un GTP. Parece que esta forma activa representa la señal que a través de las proteínas RAS activan una gran

cantidad de proteincinasas y el acontecimiento final es una señal estimuladora de crecimiento.¹⁶

Se conocen actualmente más de un centenar de oncogenes¹⁶; uno de los primeros oncogenes activados descubiertos fue el gen RAS, el cual es la diana mutacional de conocidos carcinógenos.¹⁰ Las mutaciones de KRAS son comunes en carcinomas de pulmón, colon y páncreas.¹¹

Los supresores de tumor tienen la función de bloquear el desarrollo del tumor regulando el crecimiento celular. Son de dos tipos los llamados guardianes que regulan el crecimiento celular y, los cuidadores los cuales reparan el ADN dañado.¹⁰

MicroRNA genes, a diferencia de los demás genes involucrados en el cáncer, no codifican proteínas. Los productos de estos genes tienen la función de regular la manera en que se expresan los genes.¹¹

FACTORES AMBIENTALES

El riesgo depende de las exposiciones a mutágenos y carcinógenos del ambiente.

- Radiación

- Carcinógenos químicos

- a) *Tabaco*
- b) *Componentes de la dieta*
- c) *Carcinógenos industriales*
- d) *Residuos tóxicos*

Los genes codifican enzimas que metabolizan fármacos y químicos, entre las cuales encontramos a la enzima Aril Hidrocarburo Hidroxilasa (AHH) una proteína inducible que metaboliza a los hidrocarburos policíclicos, como los que se encuentran en el humo del cigarro. La AHH convierte a los hidrocarburos y su producto es el carcinógeno.

CAPÍTULO IV

TUMORES DEL PÁNCREAS EXOCRINO

EPIDEMIOLOGÍA

Los tumores malignos son la segunda causa de muerte en México. En el caso de varones, el número de fallecimientos por tumores malignos fue de 28 mil 574, los cuales representan el 11.2% de las muertes. En las mujeres el monto fue de 30 mil, la proporción significa 14.7% de los decesos femeninos.¹⁴

Las tres principales causas de muerte en varones son cáncer de tráquea, bronquios y pulmón (16%), de próstata (14.8%) y estómago (9.6%). En las mujeres, el de cuello uterino (14.4%), de mama (12.9%) asimismo, el de estómago, de hígado y de vías biliares (7.9% cada uno) tienen la mayor incidencia. Con respecto al cáncer de páncreas los varones presentan una incidencia del 4.9%, mientras que las mujeres una incidencia del 5.2%.¹⁴

En los Estados Unidos, es la segunda causa de muerte y responsable de aproximadamente 30 300 muertes al año.^{12, 13}

Es una enfermedad agresiva, fatal, que incluso con todos los avances quirúrgicos y de tratamiento, el pronóstico sigue siendo desfavorable.¹²

ETIOLOGÍA

El cáncer pancreático es una enfermedad agresiva con un pronóstico pobre.

Su origen es multifactorial con factores de riesgo que predisponen la alteración celular que desencadena la pérdida de control y retraso de la muerte celular programada ante la exposición de carcinógenos. Para Wynder y colaboradores, la bilis puede contener carcinógenos de la dieta, consumo de tabaco y del medio ambiente que cuando la bilis entra en contacto con los conductos pancreáticos, ésta puede causar las alteraciones necesarias para la formación de cáncer de páncreas.¹³

PATRONES DEMOGRÁFICOS:

La edad avanzada es un factor de riesgo para el cáncer de páncreas y la mayoría de los casos se comprueba en personas de 60 a 80 años. La distribución sexual casi se ha equiparado, aunque la incidencia es ligeramente mayor entre los hombres. Los negros presentan el máximo riesgo de cáncer de páncreas en todo el mundo.¹⁸

Desde una perspectiva universal las tasas de cáncer de páncreas son más altas en los países occidentales e industrializados y más bajas en los países en vías de desarrollo.¹⁸

FACTORES DEL HUÉSPED:

Éstos desempeñan un papel importante en el desarrollo del cáncer. Los ejemplos más notables son los seis síndromes genéticos asociados, éstos son el cáncer colorrectal hereditario sin poliposis, el cáncer de mama familiar asociado con mutaciones de BCRA2, el síndrome de Peutz- Jeguers, el síndrome de ataxia- telangiectasia, el melanoma atípico familiar y la pancreatitis.¹⁸

Los factores hereditarios han sido reportados en un 10% de los casos.¹²

La diabetes mellitus se ha asociado también con la aparición del cáncer pancreático, pero es más bien una complicación de esta neoplasia que un factor etiológico.¹⁶ En aproximadamente un 10% de los casos el primer signo de cáncer de páncreas es la instalación de diabetes mellitus.¹⁸

FACTORES AMBIENTALES:

La mayor frecuencia se ha atribuido a tabaquismo, dieta y carcinógenos químicos. Se advierte mayor riesgo de cáncer pancreático entre los químicos, y la exposición de agentes industriales, a las actividades de los trabajadores de industrias metalúrgicas.^{12, 16}

El tabaco es el factor etiológico más importante y el segundo factor son los antecedentes familiares.¹²

El Instituto Nacional de Cáncer en Liverpool ha realizado análisis moleculares de exámenes clínicos detectando las mutaciones genéticas asociadas con el cáncer de páncreas. Esta detección, combinada con la reducción de los factores de riesgo y el uso de medidas de protección, han presentado la posibilidad de detectar la enfermedad en una etapa temprana pre- invasiva.¹²

CONSIDERACIONES GENÉTICAS

GENES SUPRESORES DE TUMOR

Las mutaciones de estos genes resultan en un fallo de la regulación del ciclo celular. Son clasificados en: guardianes (TP53, p16^{INK4A}), cuidadores (BCRA2) y jardineros (PRSS1).¹² Los primeros son mutados en la carcinogénesis muy tempranamente; los segundos mantienen la integridad del ADN y los últimos actúan en el microambiente que en el tumor mismo.

El cáncer pancreático está asociado con el alto índice de inactivación de cinco genes supresores de tumor: TP53, p16^{INK4A}, SMAD4, DPC4 y BRCA2.^{12, 18}

Tabla1. Mutaciones genéticas en Cáncer de páncreas¹²

Gen	Incidencia de mutaciones en porcentaje
KRAS	53- 81
p16	71-87
p21	75-85
P53	27-47
SMAD4	50-85

El gen DPC4 desempeña una función en la transducción de señales relacionada con el receptor para el factor de crecimiento transformador beta.

La inactivación del gen DPC4 es específica para el cáncer de páncreas.¹⁸ La mutación del gen BCRA2 consiste en una mutación de la estirpe germinativa hereditaria.

El gen K- ras es el principal oncogen involucrado en el cáncer pancreático y es mutado aproximadamente en 80% de los casos.¹²

La presencia de mutaciones en los codones 12, 13 y 61 del gen K- ras representa una alteración genética frecuente en pacientes con cáncer de páncreas.¹⁸

INESTABILIDAD CROMÓSOMICA

Los telómeros consisten en una secuencia de nucleótidos que son sumadas por la acción de la enzima telomerasa. Una excesiva reducción del telómero debido a una disfunción de la telomerasa resulta en un complejo re-arreglamiento cromosomal y ocurre tempranamente en el desarrollo del tumor. Niveles elevados de telomerasa en cáncer pueden ser detectados en exámenes clínicos.¹²

MODELO DE PROGRESIÓN DEL CÁNCER PANCREÁTICO

Variadas lesiones precursoras conocidas como metaplasia, displasia, hiperplasia y neoplasia, están relacionadas con el cáncer pancreático. El primer lazo reportado fue por Sommers quien notó una hiperplasia en el conducto pancreático en un 9% de los pacientes sin cáncer pancreático y lesiones similares en más del 33% de pacientes con cáncer.¹²

El término PanIN (pancreatic intraepitelial neoplasia) ahora describe los varios cambios vistos en el sistema de conductos pancreático y es graduado de 1 a 3 de acuerdo al grado de displasia estructural y atipia.

PanIN3, previamente referido como lesiones carcinoma in situ, demuestra severa atipia y es favorable para el progreso de un carcinoma invasivo.¹²

Tabla2. Mutaciones genéticas en los diferentes grados de PanIN¹²

KRAS	100 % PanIN3
p21 (sobrexpresión)	Tempranamente
p53	PanIN2- 3
SMAD4 (Pérdida de expresión)	PanIN3
Telomerasa	96% Cáncer Invasivo

FACTORES DE RIESGO GENÉTICOS

Los factores de riesgo genéticos asociados con el cáncer de páncreas pueden ser divididos en tres grupos: 1. síndromes genéticos asociados, y 2. grupo familiar y 3. pacientes con cáncer con relación primaria a pacientes con no cáncer.¹²

- Cáncer pancreático familiar

Fue descrito por primera vez en 1987, La causa de la mutación aún es incierta, sin embargo actuales trabajos han identificado una mutación en la línea germinal de la proteína BRCA2, la cual esta involucrada con el ciclo celular y la reparación del DNA. Al perder ésta su función, se produce una inestabilidad cromosomal.¹²

- Pancreatitis hereditaria

Condición autosómica dominante caracterizada por ataques recurrentes en la infancia de pancreatitis aguda resultando el desarrollo de pancreatitis crónica en la adolescencia. Se cree que un desequilibrio entre las proteasas y sus inhibidores, resultado de una mutación genética, conduce a una autodigestión e inflamación del páncreas. La mutación hereditaria se produce en el gen PRSS1.¹²

- Síndrome de Peutz- Jeghers

Consiste en múltiples hamartomas bucales e intestinales. Está asociado con el desarrollo de cáncer de diversos sitios en especial de páncreas. Condición autosómica dominante.¹²

ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN Y PROTECCIÓN

- Estilo de vida

La llave es la eliminación de factores de riesgo directos como el tabaco, y de los factores indirectos que promueven la pancreatitis crónica, principalmente el consumo excesivo del alcohol.¹²

- Exámenes clínicos usando marcadores moleculares

Los marcadores de tumor pueden ser factores solubles secretados, proteínas alteradas o genes mutados provenientes de las células cancerosas.¹⁵

La elevación de los niveles de los marcadores detectados en sangre pueden orientar al clínico a sospechar la presencia tumoral, sin embargo su mayor utilidad radica en la medición consecutiva para la evaluación del tratamiento y seguimiento.^{13, 15}

Algunos tumores secretan altos niveles de hormonas las cuales son usadas como marcadores de tumor y ayudan a identificar el cáncer.¹⁵

La alteración genética más extensamente investigada, es la mutación del oncogen K- ras, un evento temprano y probablemente esencial en la patogénesis del cáncer pancreático. Es posible detectar mutaciones específicas de K- ras, p53, p16^{INK4A} y SMAD4 en el jugo pancreático, fluido duodenal, biliar y en las heces.

La elevación del Antígeno Carcinoembrionario (ACE), una glicoproteína localizada en la superficie de los enterocitos²¹ y asociada a las células tumorales. Se observa elevado en una mayoría de los tumores malignos del tracto digestivo, considerándose niveles altos de 8- 10 ng/ml (nivel normal de 5ng/ml).²¹ Su elevación en casos de cáncer de páncreas está asociado a carcinomas en estados avanzados.¹³ Su utilidad radica como marcador pronóstico, marcador de recurrencia y actualmente se estudia como blanco en la inmunoterapia dirigida a tumores.²¹

Otra de estas sustancias asociadas con el cáncer de páncreas es el Antígeno Carbohidrato CA19-9¹³, una glucoproteína en la superficie de la

célula tumoral pancreática. El CA19-9 radioinmunoensayo es una simple prueba de sangre que mide el nivel de tumor asociado a antígenos encontrados en la sangre de una persona que tiene cáncer de páncreas. El CA19-9 ensayo se realiza periódicamente para evaluar la eficacia de diferentes terapias utilizadas en el tratamiento de cáncer de páncreas. Ésta prueba se realiza tomando una simple muestra de sangre del paciente y luego enviada a un laboratorio para la realización de pruebas para determinar el nivel de CA19-9 presentes en sangre. Esta muestra de sangre se mide mediante radioinmunoensayo. El radioinmunoensayo es un ensayo a base de anticuerpos marcador tumoral de ensayo utilizado para la detección de un antígeno específico, como CA19-9. EL RIA ensayo cuantifica la cantidad de antígenos tumorales en la sangre. Unidades de antígeno tumoral se mide mediante un contador gamma y los valores resultantes se comparan con una norma que contiene la curva conocida niveles de antígeno.¹² En sujetos normales presenta valores superiores a 37U/ml, el cual está establecido como nivel superior normal. En pacientes con cáncer de páncreas los niveles por encima de 90U/ml tienen una exactitud del 85%, aumentando a 95% cuando los niveles son mayores a 200U/ml.¹³

El antígeno oncofetal se encuentra hasta en 90% de los tumores pancreáticos y sólo en 10% de las neoplasias benignas.¹⁶

La actividad de la telomerasa que es altamente específica en la malignidad puede ser detectada en pequeños exámenes celulares tales como jugo pancreático y bilis. Iwao y cols. reportaron la actividad de la telomerasa en pacientes con cáncer, pero no en pacientes con pancreatitis. Estos reportes sugieren que la actividad de la telomerasa puede ser detectada clínicamente en etapas tempranas de la enfermedad.¹²

- Exámenes secundarios

Es aconsejable el uso de exámenes tales como la endoscopia luminal ultrasónica y la tomografía axial computarizada (TAC). Un examen más agresivo es la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica y puede ser

utilizada para diagnóstico inicial, pero su uso sigue siendo controversial. Durante la exploración endoscópica en el tracto gastrointestinal, el conducto pancreático puede ser canalizado¹² obteniendo muestras celulares por aspiración con aguja fina,¹³ o puede ser inyectado un método de contraste para obtener imágenes del conducto pancreático.

Actualmente, el análisis genético del jugo pancreático es el examen más confiable para la detección temprana del cáncer pancreático.¹²

PATOLOGÍA

Las neoplasias ocurren más a menudo en sexto, séptimo y octavo decenios de la vida.

Se originan del epitelio del conducto, del tejido conectivo, de las células acinares y de los depósitos linfáticos. 80% de los tumores son adenocarcinomas y sólo 2% de los tumores pancreáticos son benignos.¹⁶

El cáncer puede nacer en cualquier sitio del páncreas, pero en todos los estudios se advierte distribución bastante constante: cabeza 60 a 70%; cuerpo 20 a 30%, y cola 5 a 10%. Hasta 65% de los pacientes tiene metástasis en el momento del diagnóstico.¹⁶

La diseminación por extensión directa ocurre hasta en 60 a 70 % en quienes tienen invasión a duodeno, estómago y colon transversal. La diseminación linfática ocurre en ganglios pancreáticos superiores. La diseminación hematológica se da principalmente al hígado hasta en un 70% de los casos.¹⁶

Los tumores de la cabeza del páncreas comprimen fácilmente la ampolla hepatopancreática, colédoco y duodeno, y, por ello, causan síntomas de obstrucción biliar.

En cambio, los cánceres del cuerpo y la cola del páncreas pueden crecer silenciosamente durante largo tiempo y manifestarse sólo por la extensión a estructuras adyacentes y por diseminación metastásica.

Éstos se van a clasificar según su origen, tipo histológico y frecuencia en:^{13,16}

Origen del conducto

- Adenocarcinoma ductal
- Carcinoma de células gigantes
- Carcinoma escamoso

Origen Acinar

- Adenocarcinomas de células ductales

Histogénesis incierta

- Pancreatoblastoma
- Tumor papilar quístico

ANATOMÍA PATOLÓGICA

El cáncer de páncreas y la región periampular puede clasificarse en primario, metastásico o sistémico.

TUMORES EPITELIALES NO ENDÓCRINOS SÓLIDOS PRIMARIOS

ADENOCARCINOMA DUCTAL

Es el tumor maligno primario que con mayor frecuencia afecta al páncreas y la región periampular. Esta neoplasia representa más del 75% de todos los tumores no endocrinos originados en esta región, que abarca el páncreas, la ampolla hepatopancreática o de Vater, el segmento distal del colédoco y el duodeno.¹⁸ En muchos de los casos el tumor se origina en la rodilla del conducto pancreático principal. El examen macroscópico revela masas mal delimitadas de consistencia firme y color blanco amarillento que a menudo obstruyen el conducto pancreático principal o el colédoco y provocan una dilatación postobstructiva.¹⁸

El examen microscópico revela glándulas infiltrantes de diversas configuraciones y tamaños rodeadas por una respuesta desmoplásica intensa. Los núcleos celulares con frecuencia presentan polimorfismo, hiper cromasia, y nucleolos prominentes.¹⁸

Los adenocarcinomas ductales son tumores agresivos; la mayor parte de los adenocarcinomas resecados ya han metastatizado en los ganglios linfáticos regionales. Pueden crecer por extensión directa y afectar al colédoco, el duodeno, el estómago, el bazo, el colon transverso y las glándulas suprarrenales.¹⁸

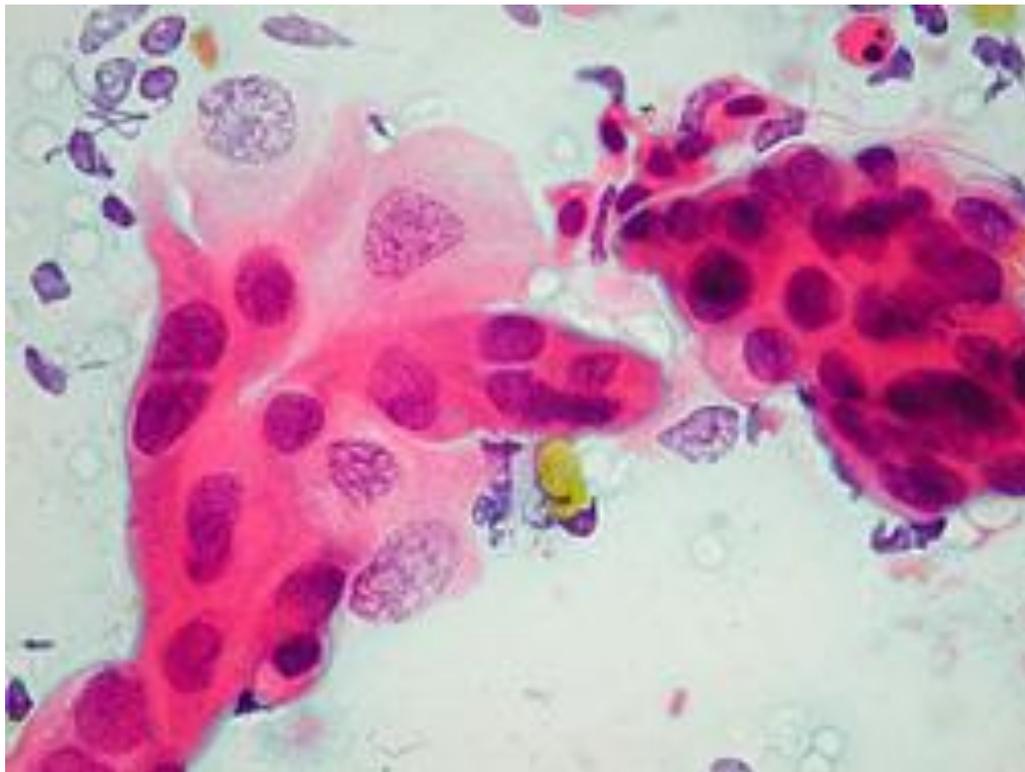


Fig.10 Examen histológico del adenocarcinoma ductal²²

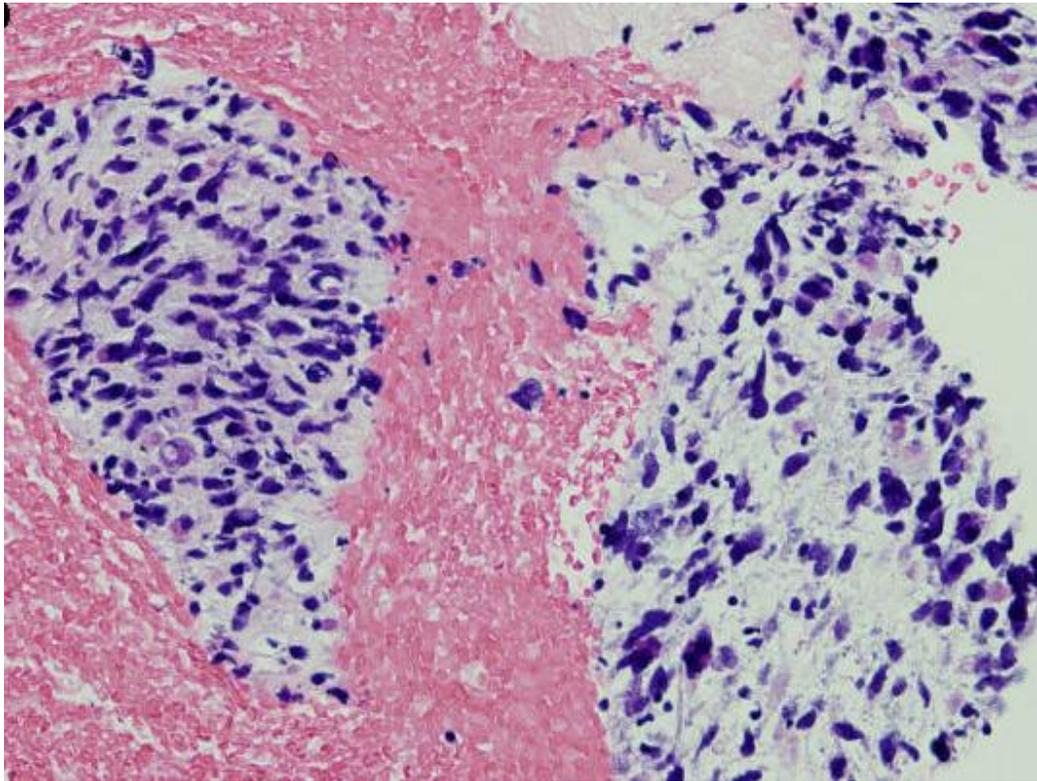


Fig. 11 Corte histológico del adenocarcinoma ductal. Se observan núcleos celulares polimórficos e hiper Cromáticos.²⁶

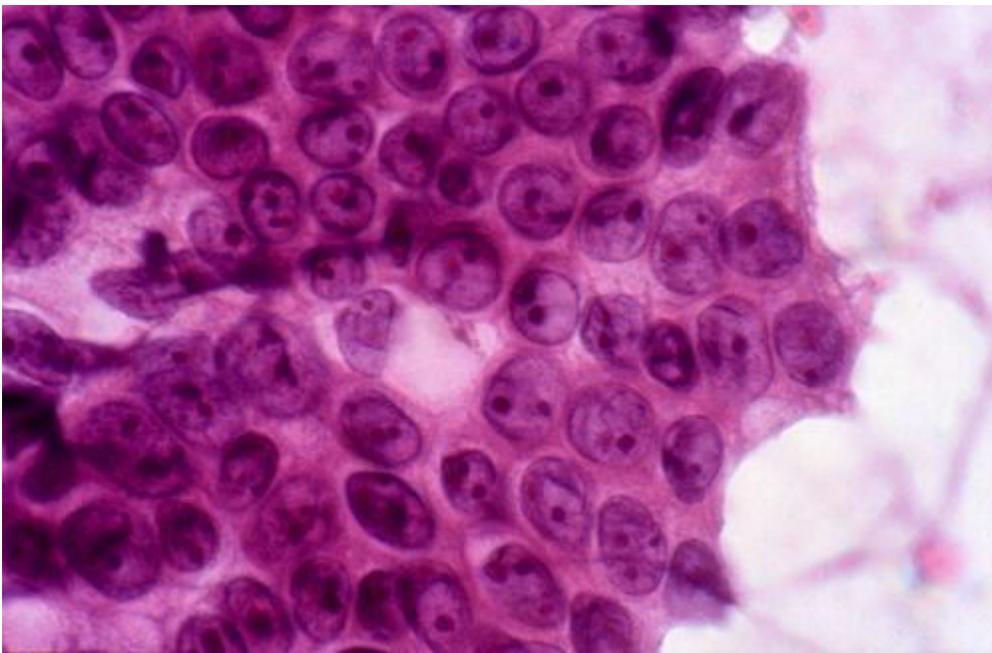


Fig.12 Cáncer ductal de páncreas bien diferenciado. Nótese el alargamiento de los núcleos y nucléolos. H.E. 1000x.³⁷

CARCINOMA ADENOEPIDERMOIDE

Es una variante de adenocarcinoma con diferenciación glandular y epidermoide.

CARCINOMA DE CÉLULAS GIGANTES

Se origina con igual frecuencia en la cabeza, cuerpo y cola del páncreas y microscópicamente se caracteriza por ser voluminoso y hemorrágico. Microscópicamente se encuentran células mononucleadas o multinucleadas grandes muy pleomorfas con núcleos hiper cromáticos.¹⁸

CARCINOMA DE CÉLULAS ACINARES

Caracterizado por la presencia de acinos muy grandes, carnosos y hemorrágicos.

PANCREATOBLASTOMA

También es llamado cáncer pancreático de la infancia y afecta a niños de hasta 15 años.

Son infrecuentes y tienen tasas de supervivencia ligeramente superiores a las observadas con el adenocarcinoma ductal.

TUMORES EPITELIALES NO ENDOCRINOS QUÍSTICOS PRIMARIOS

Las neoplasias quísticas representan menos del 15% de todas las lesiones pancreáticas. La identificación de estas lesiones reviste de importancia en la medida que su tratamiento difiere significativamente del de otras lesiones pancreáticas, y se encuentran los siguientes: tumores quísticos serosos, tumores quísticos mucosos, tumores papilares mucosos intraductales y tumores papilares sólidos y quísticos.¹⁸

Los cánceres primarios que con mayor frecuencia metastatizan en el páncreas son los carcinomas de células renales, mama, colorrectal, pulmonar de células pequeñas y los melanomas.¹⁸

LOCALIZACIÓN DEL CÁNCER PANCREÁTICO

CARCINOMA DE LA CABEZA DEL PANCREAS

Lesiones bastantes pequeñas, otros son masas de 8 a 10 cm. El tumor es cirroso homogéneo, de color gris blanco, infiltra y substituye la arquitectura lobular y el color amarillo del páncreas.

El tumor a menudo estrecha el colédoco y el conducto de Wirsung.

La participación del colédoco origina gran distensión de la vesícula biliar. Según la ley de Courvoisier, la obstrucción neoplásica del flujo biliar produce la distensión de la vesícula, en tanto que la obstrucción calculosa significa colecistitis crónica. A causa de la obstrucción de vías biliares los pacientes que mueren de carcinoma de páncreas presentan estasis biliar intensa en hígado y otros tejidos, y a menudo hay cirrosis biliar.

Casi todos los carcinomas del páncreas evolucionan con disposición glandular más o menos diferenciada; por ello, son adenocarcinomas. Estos tumores pueden ser mucosos o no secretar moco. Pero las glándulas pueden ser atípicas, irregulares y pequeñas y de formas extrañas, revestidas de células epiteliales anaplásicas cúbicas o cilíndricas. Extensión a ganglios linfáticos peripancreáticos con pequeñas metástasis a hígado.

CARCINOMA DE CUERPO Y COLA DEL PÁNCREAS

Estos tumores pueden ser voluminosos, duros e irregulares, borran casi por completo la cola y cuerpo del páncreas. Se palpan con facilidad sobre todo en sujetos delgados. Estos carcinomas a menudo se extienden más ampliamente que los de cabeza. Comprimen el raquis, se extiende por el espacio retroperitoneal hacia arriba y abajo, y a veces invaden el bazo o la suprarrenal adyacente. Las metástasis hepáticas masivas son características del carcinoma de cola y cuerpo; se atribuyen a la invasión de la vena esplénica que pasa directamente sobre el borde del órgano.

CURSO CLÍNICO Y DIAGNÓSTICO

Los síntomas son vagos en las fases evolutivas tempranas de la enfermedad, siendo éstos ignorados y ello demora el diagnóstico. Los

pacientes consultan al médico después de la instalación de ictericia obstructiva secundaria a la obstrucción del segmento intrapancreático del colédoco. En una fase temprana de la enfermedad el dolor a menudo es descrito como una molestia difusa en el epigastrio o espalda.¹⁸

Las manifestaciones clínicas son tardías, secundarias a la invasión del plexo celiaco, obstrucción de la vía biliar o alguna porción del las vías digestivas.¹⁶

Son lesiones que indudablemente han existido meses, y posiblemente años, antes de producir síntomas atribuibles a la expansión. Los síntomas principales incluyen:

- a. Pérdida de peso
- b. Dolor abdominal
- c. Dorsalgia
- d. Anorexia, vómito
- e. Ictericia
- f. Malestar general y debilidad
- g. Signo de Corviosier

La manifestación más común es la pérdida de peso que ocurre hasta en 90% de los casos, seguida por ictericia (85%), dolor epigástrico (70%) y el signo de Corviosier (vesícula palpable no dolorosa) que se encuentra en un 33% de los pacientes.¹⁶ Otras manifestaciones son poco frecuentes como la tromboflebitis migratoria.

El dolor es inicialmente de baja intensidad, de origen visceral y mal localizado en el abdomen superior. El dolor severo localizado en la parte inferior del tórax o en la región lumbar superior es característico de la enfermedad avanzada debido a la invasión del plexo celiaco.²³

La pérdida de peso es la consecuencia de la mala absorción y de la baja ingestión calórica.²³

La ictericia se presenta como una coloración amarillenta de piel, mucosa y conjuntiva provocada por el aumento de los niveles normales de

bilirrubina. Se acompaña de náuseas, vómito, prurito, dolor abdominal, heces de color de arcilla y orina oscura.⁴

La náusea y el vómito, por lo general como consecuencia de una obstrucción temprana del tracto de salida gástrico o del duodeno, son frecuentes y puede ser un signo de la enfermedad localmente avanzada.¹⁸

Suele considerarse enfermedad indolora hasta etapa muy avanzada. El curso de los síntomas es breve y progresivo. La duración promedio de los síntomas hasta el diagnóstico es de 4 meses, y el lapso entre los síntomas y la muerte es de 8.3 meses. El 80 a 90% de los pacientes con cáncer de páncreas presentan concentración aumentada “positiva” de antígeno carcinoembrionario (ACE).

Los análisis que indican obstrucción biliar son útiles en los cánceres de la cabeza pancreática. En la ictericia obstructiva, hay aumento de la bilirrubina y la concentración de urobilinógeno en la orina disminuye. La concentración de fosfatasa alcalina casi siempre está aumentada.

Los pacientes con un tumor pancreático y del colédoco distal generalmente se presentan con ictericia obstructiva, mientras que en los que tienen un tumor primario ampular o duodenal la ictericia es menos frecuente. En pacientes con tumores de cola y cuerpo del páncreas aumenta la posibilidad de pérdida de peso y dolor abdominal en ausencia de ictericia. Por este motivo los tumores del lado izquierdo se diagnostican en una fase más tardía y tiene peor pronóstico.¹⁸

La trombosis venosa espontánea, también llamada flebitis migratoria y clínicamente conocida como signo de Trousseau, a veces se observa en pacientes de carcinoma pancreático; se ha sugerido que los productos necróticos del tumor suscitan estado de hipercoagulabilidad.

Los signos potenciales del cáncer metastásico incluyen la presencia de hígado nodular, linfadenopatía supraclavicular izquierda (ganglio de Virchow), linfadenopatías periumbilicales (ganglio de la hermana Joseph) y metástasis pelvianas alrededor de la región perirrectal (resalto de Blumer).¹⁸

Es indispensable elaborar una historia clínica cuidadosa y hacer un examen físico completo, buscando sobre todo datos que indiquen enfermedad metastática.

Diagnóstico por Imágenes

Los procedimientos radiológicos pueden ayudar a diagnosticar y estimar el sitio de los tumores pancreáticos:

La ecografía ultrasónica puede aportar información acerca de la metástasis hepática, masas pancreáticas, linfadenopatías peripancreáticas y ascitis.¹⁸ La ecografía revela la presencia de una masa ocupante pancreática en el 60 a 70% de los casos.

La ultrasonografía endoscópica (USE) es la exploración más adecuada para la detección de tumores pequeños del páncreas, menores de 3 cm de diámetro, los cuales no son bien visualizados en la TAC.²⁸ La sensibilidad de la USE en el diagnóstico del cáncer de páncreas es superior al 90%. En cuanto a la especificidad del diagnóstico de cáncer de páncreas mediante las distintas técnicas de imagen, un estudio empleando el hallazgo quirúrgico como patrón oro demostró una especificidad cercana al 90% para la USE.



Fig.13 Cáncer de páncreas de 19x23mm de tamaño en cabeza de páncreas con infiltración del colédoco intrapancreático.²⁹

Aunque la USE ha supuesto un avance importante en el diagnóstico de tumores pancreáticos, el diagnóstico definitivo de malignidad requiere la realización de biopsia. Esto es posible actualmente gracias al desarrollo de equipos de USE lineal en los últimos años. Estos ecoendoscopios permiten la realización de biopsia guiada, existiendo actualmente en el mercado, para tal fin agujas de 19, 22 y 25 Gauges.



Fig.14 Punción- aspiración de un tumor de páncreas.²⁹

La biopsia guiada por USE es el procedimiento menos agresivo de punción pancreática, con tan sólo un 1% de complicaciones menores, más aún mediante el empleo simultaneo de tecnología doppler-color asociado a la USE, que permite la localización adecuada de las estructuras vasculares peritumorales. Por otra parte, y quizás aún más importante, la ruta transgástrica o transduodenal de punción disminuye marcadamente el riesgo de difusión de células tumorales descrita con la punción percutánea y además, en el caso de tumores de la cabeza del páncreas, la ruta de punción será igualmente extirpada durante la duodenopancreatectomía cefálica.

Hoy por hoy, la biopsia guiada por USE es la mejor técnica para la obtención de tejido de lesiones pancreáticas, con una sensibilidad superior al 85% y con un impacto importante en la posterior decisión terapéutica²⁴

La tomografía axial computarizada (TAC) tiene una sensibilidad de 77% y especificidad de 80% en la detección de tumores pancreáticos.¹⁶ Es la modalidad diagnóstica inicial de elección. El cáncer de páncreas generalmente se manifiesta como un área aumentada de tamaño en el interior del páncreas, usualmente en la forma de una lesión focal

hipodensa.¹⁸ Puede mostrar una diseminación del tumor al hígado, los ganglios linfáticos peripancreáticos o las estructuras retroperitoneales. Además, la TAC puede utilizarse para evaluar posibles signos de invasión o trombosis tumorales en los vasos mayores situados en la vecindad del páncreas (arteria y vena meséntericas superiores, vena porta, vena esplénica, arteria hepática). Los tumores menores de 1 cm de diámetro pueden pasar inadvertidos en la TAC y manifestarse exclusivamente por una dilatación de los conductos biliares intrahepáticos y extrahepáticos.¹⁸

La obstrucción de la vena porta o los vasos mesentéricos superiores y las evidencias de circulación colateral periportal predicen la inoperabilidad del tumor y contraindican la resección curativa para los tumores de cabeza, el cuello o el proceso unciforme. Los tumores del cuerpo y cola del páncreas a menudo comprometen u obstruyen la vena esplénica, pero este hallazgo aislado no contraindica la resección tumoral.¹⁸

La biopsia por aspiración guiada *por TAC* precisa el diagnóstico hasta en un 95%, y está indicada en los sujetos que no son candidatos a cirugía y necesitan confirmación diagnóstica para recibir radioterapia paliativa.¹⁶

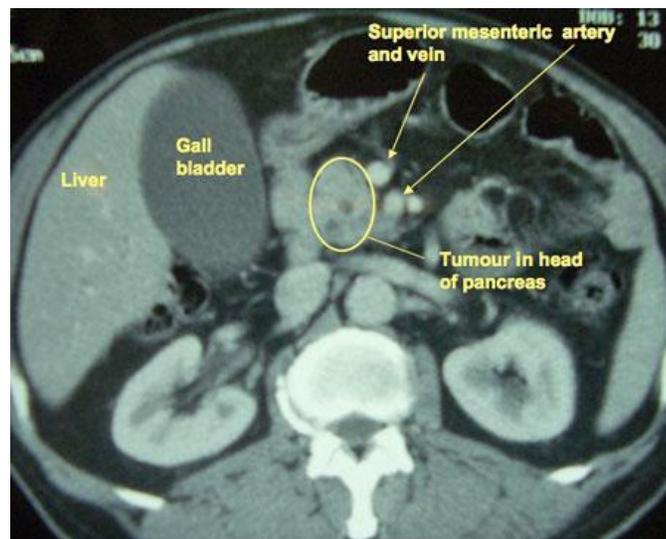


Fig.15 TAC de tumor de cabeza de páncreas²²

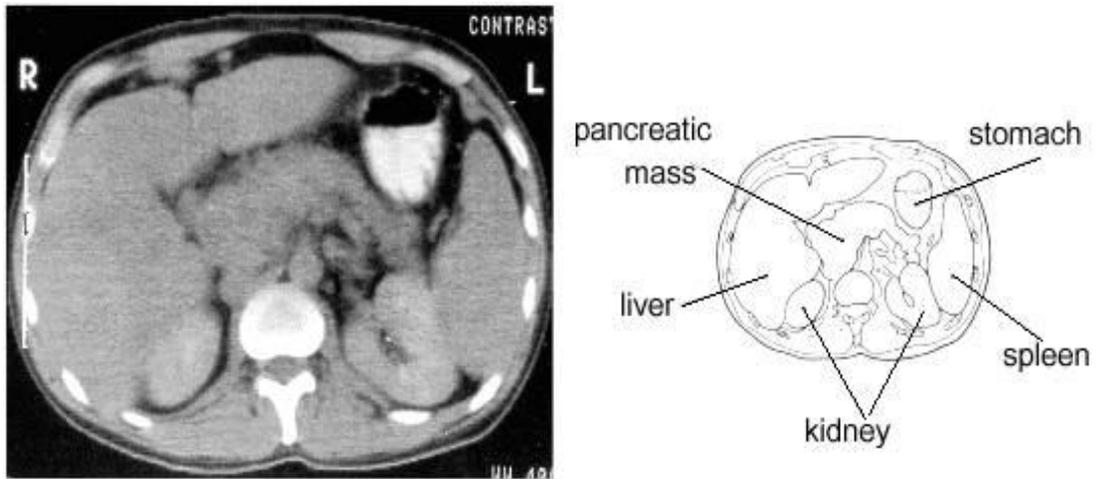


Fig.16 TAC de un adenocarcinoma ductal.²⁶



Fig.17 TAC después de la administración del medio de contraste. Muestra un nódulo no homogéneo hipodenso en la parte dorsal de la cabeza del páncreas. Adenocarcinoma ductal²⁷

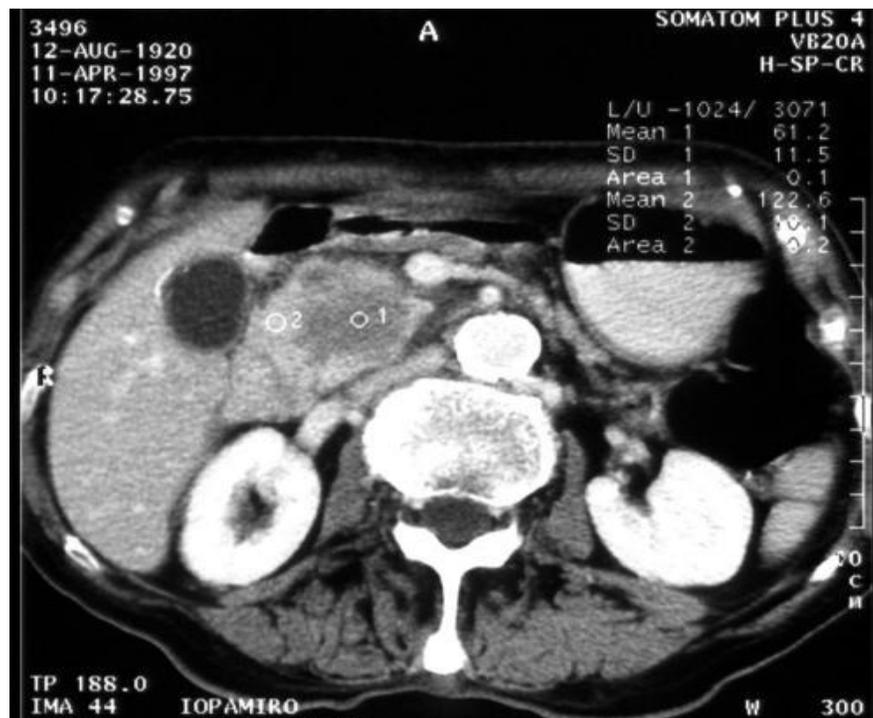


Fig.18 TAC. Se observa una lesión hipodensa de 3 cm de diámetro en el proceso unciforme. Adenocarcinoma ductal.²⁷

Colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE) y la colangiopancreatografía transhepática percutánea (CTP).¹⁸ La CPRE es una modalidad diagnóstica y terapéutica¹⁹ cuya sensibilidad para el cáncer de páncreas oscila alrededor del 90%.

La CTP permite definir la anatomía biliar y puede ser acompañada del drenaje biliar para el alivio de la ictericia. Ésta se realiza si el stent no puede ser colocado de manera endoscópica. Los radiólogos pueden necesitar instalar el stent a través de la piel e hígado dentro del conducto biliar para el drenado.^{18, 28}



Fig.19 CPRE. Introducción del endoscopio, una vez localizado el colédoco y l el árbol biliar se introduce el alambre guía atravesando la estenosis y colocar el stent.²⁵



Fig.20 Imagen endoscópica en la cual se observa la masa tumoral de gran tamaño en la cabeza del páncreas.^{25, 26}

La colangiopancreatografía por resonancia magnética CPRM es una técnica no invasiva promisoría para obtener imágenes de los sistemas ductales y pancreáticos similares a las obtenidas con la CPRE.

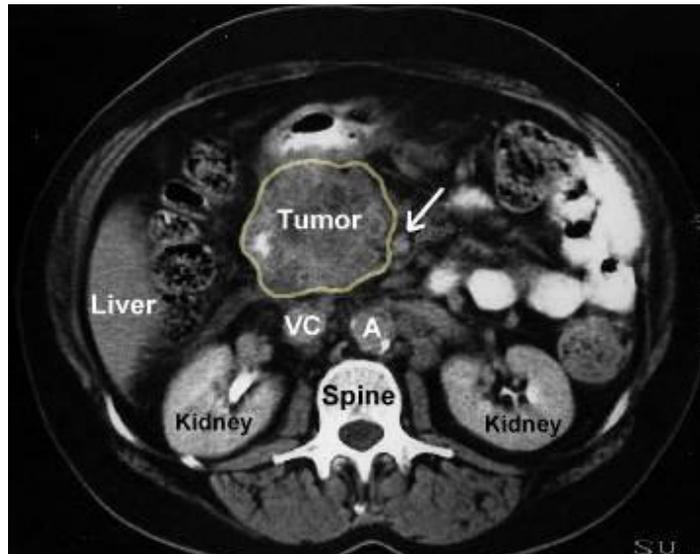


Fig.21 RM. Tumor visible en la cabeza del páncreas. La flecha indica la arteria mesentérica superior.²⁶

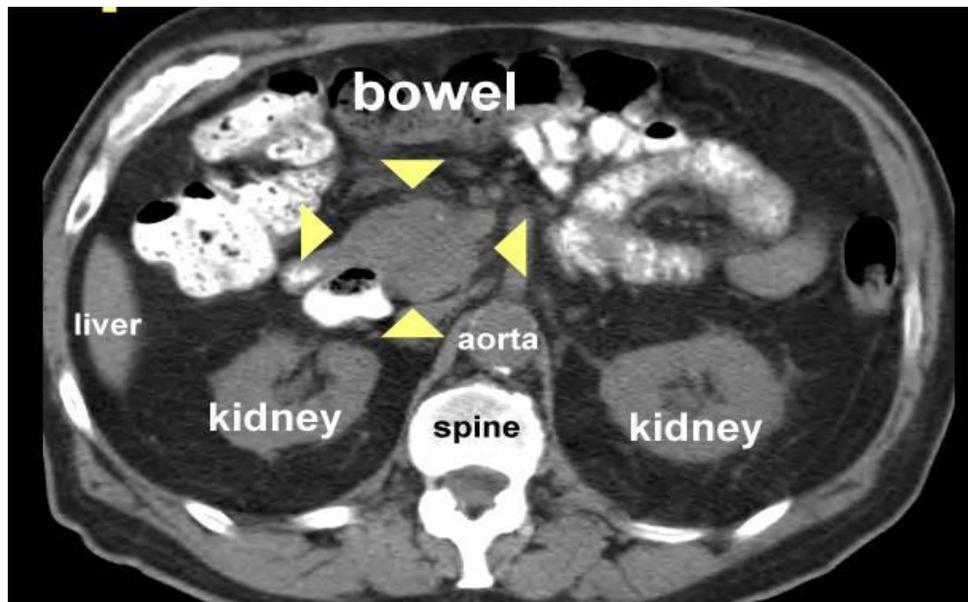


Fig.22 RM. Las flechas amarillas indican la masa tumoral ubicada en la cabeza del páncreas.²⁶

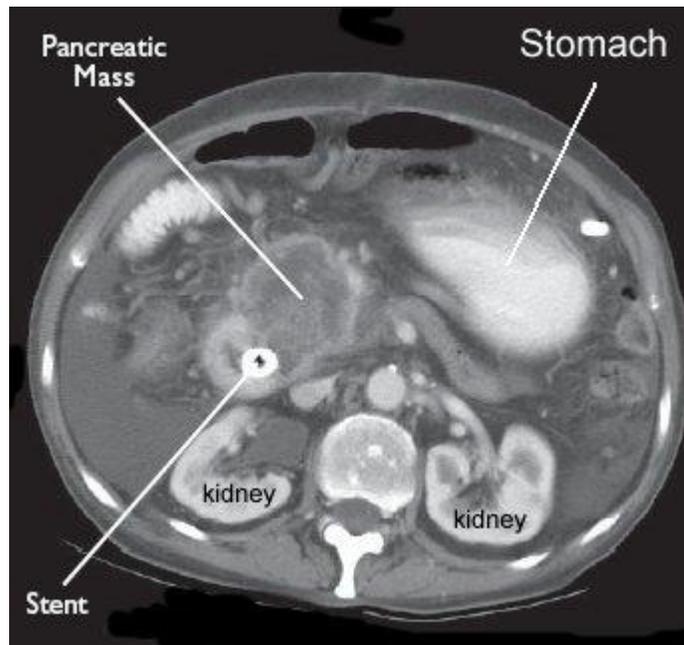


Fig.23 RM en la cual se observa una masa pancreática tumoral y la coacción de un stent para el drenaje biliar.²⁶

La arteriografía con RM es una técnica no invasiva que permite evaluar el compromiso tumoral de los vasos sanguíneos principales en casos en los que los resultados de la TAC son equívocos.^{16, 18}

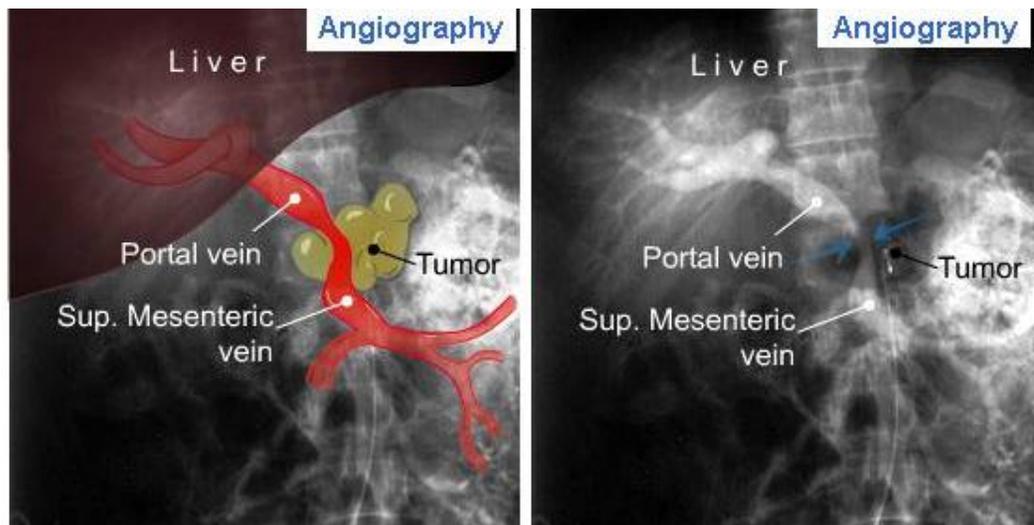


Fig.24 Angiografía en la cual se observan las estructuras vasculares principales involucradas en el proceso tumoral.²⁶

Laparoscopia exploradora hace posible una mejor valoración de la extensión de la enfermedad, especialmente en los sujetos de riesgo quirúrgico significativo pueden ser paliados por métodos no invasores.¹⁶

Tomografía por emisión de positrones o la PET se basa en el incremento del metabolismo de la glucosa por las células pancreáticas cancerosas¹⁸

Diagnóstico histológico

La biopsia dirigida por TAC o ecografía tiene especificidad de casi 100% y sensibilidad del 70 al 80% en manos experimentadas. La biopsia percutánea generalmente no se asocia con riesgos mayores, pero se han comunicado raros casos de complicaciones, incluidos fístula pancreática, pancreatitis, hemorragia, formación de abscesos y fallecimiento. Existen preocupaciones relacionadas con la diseminación del tumor secundaria a la punción capsular de la neoplasia.

INDICACIONES

En pacientes considerados de muy alto riesgo quirúrgico y en quienes el tumor se considera inoperable debido a la presencia de la enfermedad localmente avanzada o diseminación metastásica. Éstos pueden ser candidatos adecuados para la quimiorradiación paliativa, la que no puede aplicarse sin un diagnóstico histológico previo.¹⁸

No se utiliza en pacientes de bajo riesgo quirúrgico, el tumor se considera operable. En caso de que se requiera un diagnóstico histológico es preferible el acceso endoscópico con biopsia o aspiración con aguja fina (AAF).¹⁸

ESTADIFICACIÓN

La estadificación hace posible comparar diferentes planes de tratamiento. Es un sistema basado en la tríada tumor- ganglios- metástasis (TNM). Este sistema clasifica al tumor de acuerdo con la extensión del tumor primario (T), el compromiso de los ganglios linfáticos regionales (N) y la

presencia y ausencia de metástasis (M) y determina cuatro grupos de estadios TNM.

La Japan Páncreas Society ha propuesto otro sistema de estadio más complejo que tiene en cuenta otros factores, entre ellos la invasión serosa (factor S), la invasión retroperitoneal (factor RP) y la invasión del sistema venoso portal (factor PV).¹⁸

Estadificación propuesta por la American Joint Commite on Cancer (AJCC):¹⁶

T Tumor Primario

Tx El tumor primario no puede evaluarse

T0 No existe evidencia de tumor primario

T1 El tumor se limita al páncreas

T1a Tumor de menos de 2 cm. en su máxima dimensión

T1b Tumor de más de 2 cm.

T2 Tumor que se extiende directamente a duodeno, conductos biliares, tejidos peripancreáticos.

T3 El tumor se extiende directamente a estómago, bazo, colon y grandes vasos adyacentes.

N Ganglios regionales

Nx Los ganglios no pueden valorarse

N0 No hay ganglios metastásicos

N1 Metástasis a ganglios regionales

Estadios Clínicos

Estadio I: T1, N0, M0

T2, N0, M0

Estadio II: T3, N0, M0

Estadio III: T1-3, N1, M0

Estadio IV: T1-3, N0-1, M1

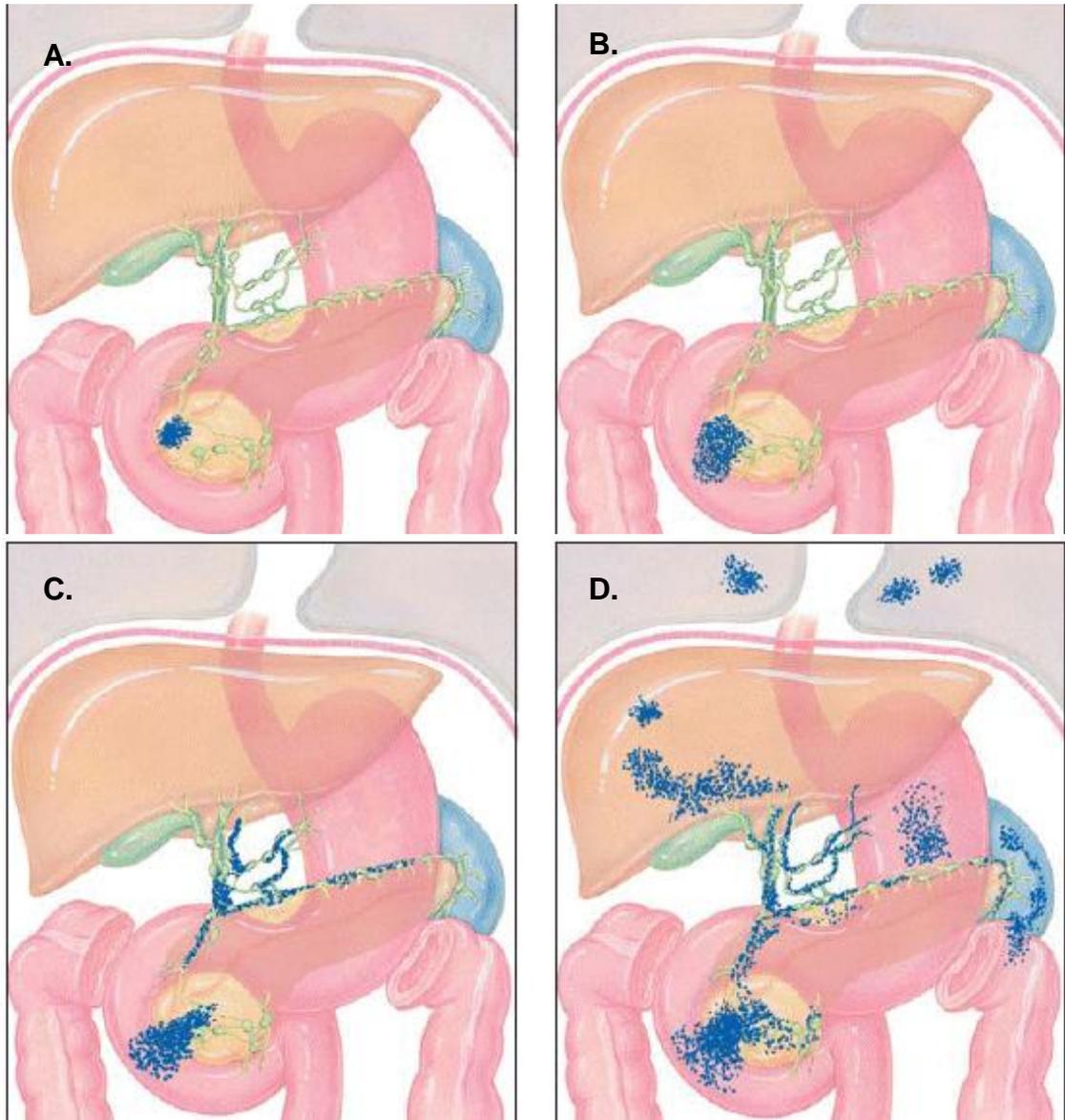


Fig.25 A. Estadio1. El tumor es confinado al páncreas, usualmente en la cabeza del páncreas; B. Estadio2. El cáncer se ha diseminado a órganos cercanos incluyendo duodeno y estómago; Estadio3. El cáncer ha invadido los ganglios peripancreáticos; Estadio4. Metástasis a órganos distantes tales como hígado y pulmón.²⁶

TRATAMIENTO POR ETAPAS

Estadio I. La cirugía resectiva es el tratamiento de elección. Los procedimientos utilizados son la operación de Whipple y la pancreatoclectomía total. Posteriormente radiación y quimioterapia.¹⁶

Estadio II. El tumor se considera irresecable. La cirugía no resectiva se puede ofrecer con fines paliativos para aliviar la obstrucción biliar o gástrica. El dolor se trata con bloqueo del plexo celiaco. La ictericia puede paliarse mediante la colocación de endoprótesis por vía endoscópica.¹⁶

Estadio III. Los ganglios regionales metastásicos probados se consideran irresecables. Se efectúan los mismos procedimientos quirúrgicos o endoscópicos paliativos. Quimio- radioterapia.¹⁶

Estadio IV. Los pacientes con metástasis a distancia tienen supervivencia muy escasa, el tratamiento sólo se encamina disminuir los síntomas. Cirugía paliativa, colocación endoscópica de endoprótesis, planes de quimioterapia o bloqueo químico de los nervios espláncnicos.¹⁶

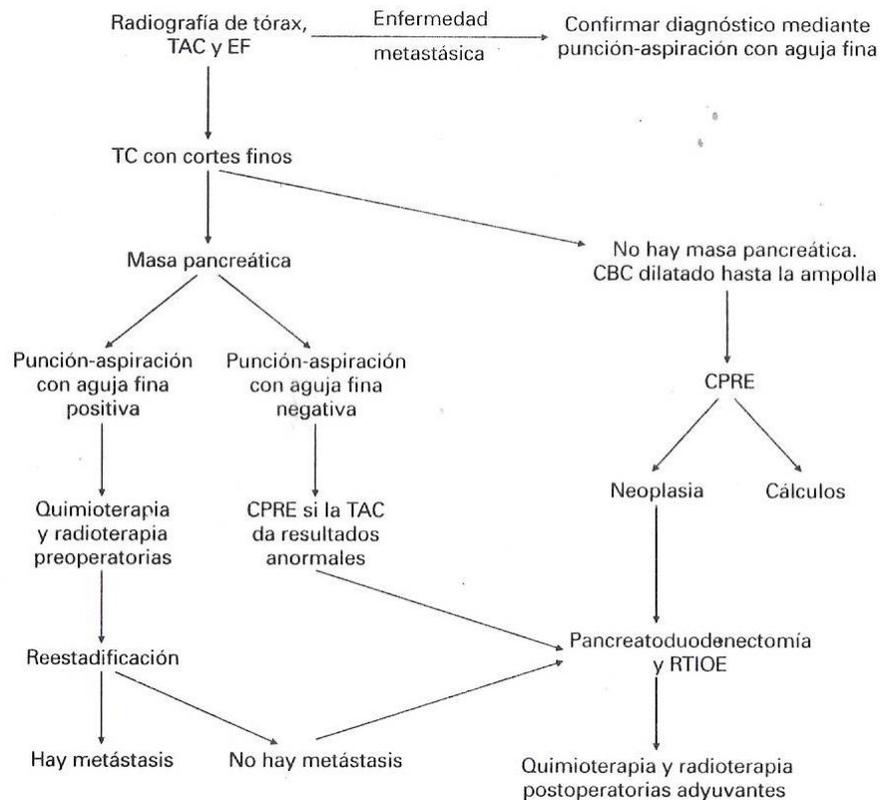


Fig. 26 Algoritmo para la evaluación diagnóstica y tratamiento de los pacientes con ictericia y dilatación de la vía biliar extrahepática. (EF: exploración física; CBC: conducto biliar común; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; RTIOE: radioterapia intraoperatoria con electrones).²³

TRATAMIENTO PALIATIVO

Paliación no quirúrgica

Solo un 15 a 20% de los casos con cáncer de páncreas tienen posibilidades de resección curativa en el momento de la presentación, dado que la presencia de metástasis o compromiso local extenso contraindican la resección. La paliación de los síntomas sigue siendo un componente importante del manejo de esta enfermedad. El tratamiento paliativo tiene la finalidad de aliviar tres síntomas principales: la ictericia obstructiva, la

obstrucción de los tractos de salida gástrico o duodenal y el dolor asociado con el tumor.¹⁸

Los pacientes con metástasis alejadas, enfermedad local inoperable o tumores intraabdominales diseminados son candidatos apropiados para el manejo conservador. El tratamiento no quirúrgico está indicado en pacientes con una enfermedad debilitante en quienes la anestesia y la cirugía se consideran de alto riesgo. La edad por sí sola no es una contraindicación para la resección o la paliación quirúrgicas.¹⁸

- *OBSTRUCCIÓN BILIAR*

En ausencia de tratamiento para la ictericia obstructiva puede conducir a disfunción hepática progresiva, insuficiencia hepática y un deceso temprano.¹⁸ El prurito asociado a la obstrucción biliar puede ser intenso y refractario.

Es posible lograr la descompresión biliar mediante técnicas endoscópicas o transhepáticas percutáneas.¹⁸

La colangiografía diagnóstica permite determinar el sitio de la obstrucción y dirigir el drenaje biliar. Una vez obtenido el acceso al árbol biliar, después de la dilatación biliar intrahepática, se introduce un alambre guía en el interior del árbol biliar intrahepático hasta atravesar la obstrucción y llegar al duodeno. Luego se coloca un tutor pequeño (en general, 8 Fr) por arriba del alambre guía para dilatar la obstrucción. Usualmente se deja transcurrir un periodo de drenaje externo para minimizar el riesgo de colangitis.

Las complicaciones de este procedimiento incluyen hemobilia, peritonitis biliar, colangitis, pancreatitis y colecistitis aguda.¹⁸

El problema de de la obstrucción biliar tardía resultante de la oclusión del tutor puede contrarrestarse mediante la colocación de endoprótesis metálicas autoexpansivas. El abordaje endoscópico tiene varias ventajas:

puede revelar una masa tumoral periampular y permitir la biopsia para el diagnóstico histológico. La endoscopia permite realizar una pancreatografía que aporte información acerca del origen del tumor. Después del examen endoscópico se lleva a cabo una esfinterotomía y se intenta la canalización biliar. Luego se manipula un alambre guía en el área proximal de la estenosis y se introduce una endoprótesis. Las más utilizadas tienen diámetros de 7 a 10 Fr. Las complicaciones más frecuentes incluyen colangitis y pancreatitis.¹⁸

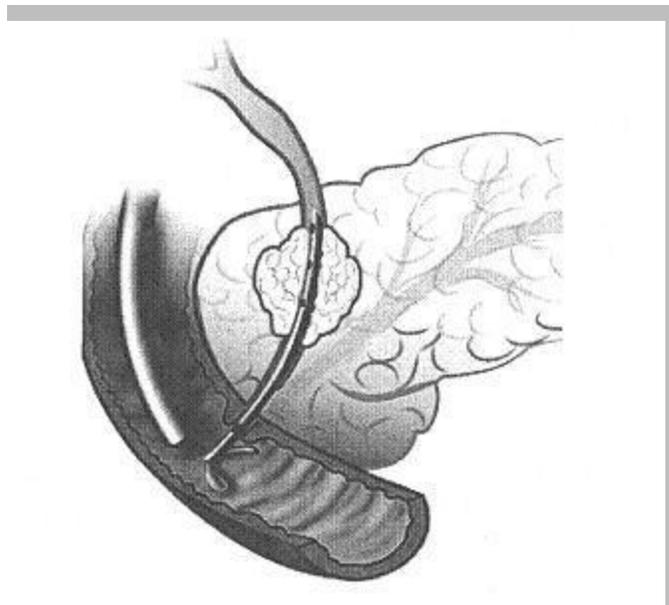


Fig.27 Stent colocado para liberar la obstrucción biliar.²⁸

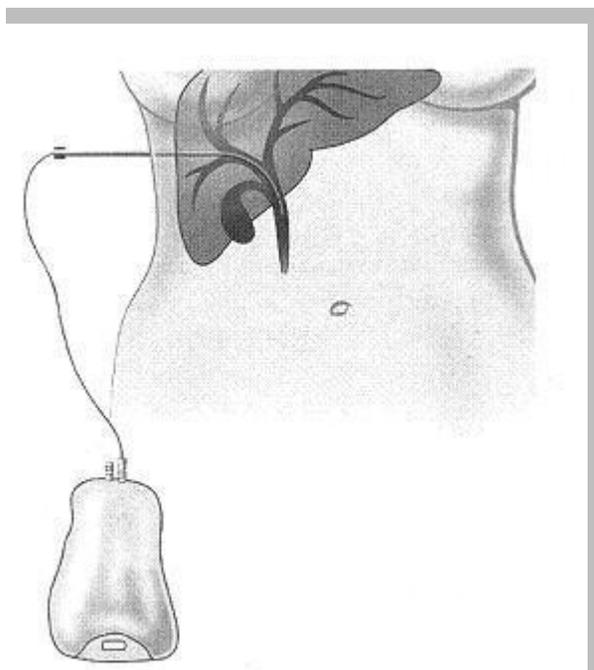


Fig.28 CTP. Drenaje biliar realizado de manera percutánea. Éste procedimiento se lleva a cabo siempre y cuando la CPRE haya sido fallida.²⁸

- DOLOR

Lamentablemente el dolor asociado con el cáncer de páncreas no revierte, es discapacitante y a menudo no se trata correctamente. Las posibles causas son la infiltración tumoral al plexo celíaco, dolor relacionado con la saciedad temprana, la obstrucción gastroduodenal y la obstrucción de la vesícula biliar o el árbol biliar, el incremento de la presión intraparenquimatosa secundaria a la obstrucción del conducto pancreático principal y la inflamación pancreática.¹⁸

El tratamiento consiste en la administración de analgésicos orales de acción prolongada en dosis apropiadas.

En los casos de dolor refractario se cuenta con varias posibles intervenciones paliativas no quirúrgicas, incluidos el bloqueo percutáneo del nervio celíaco y la radioterapia externa.¹⁸

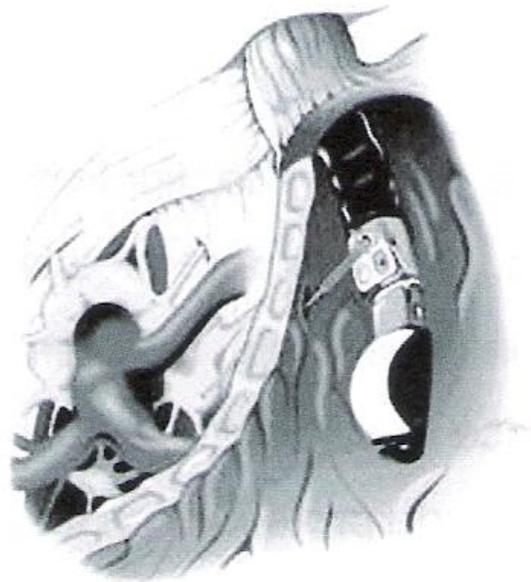


Fig.29 Ilustración de la posición del plexo celiaco, tronco celiaco y estómago utilizando la ultrasonografía endoscópica para el bloqueo o neurólisis.³¹

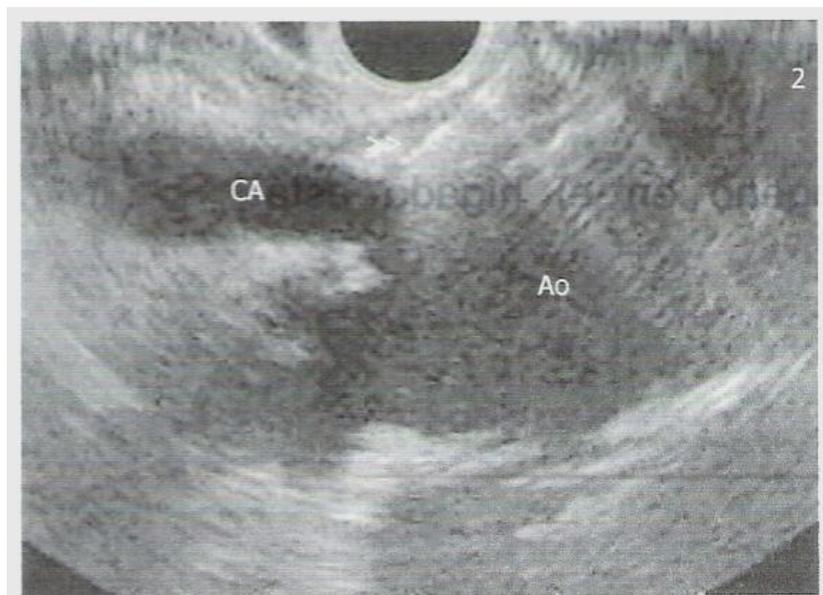


Fig.30 USE durante el bloqueo del plexo celiaco.³¹

Paliación quirúrgica

La cirugía paliativa se encuentra indicada en pacientes en quienes el tumor se considera inoperable y en quienes los síntomas no pueden ser aliviados mediante las técnicas paliativas conservadoras.

- ICTERICIA OBSTRUCTIVA

Los procedimientos empleados con mayor frecuencia para la paliación de la ictericia obstructiva incluyen la hepaticoyeyunoanastomosis o la coledocoyeyunoanastomosis, la coledocoduodenoanastomosis y la colecistoyeyunoanastomosis.¹⁸ (Fig. 32).

La técnica de elección es la derivación bilioentérica hacia el yeyuno en la forma de una coledocoyeyunoanastomosis o una hepatoyeyunoanastomosis término- lateral con colecistectomía simultánea¹⁸. Estas uniones junto con la gastroyeyunoanastomosis para liberar la obstrucción duodenal forman la llamada reconstrucción en Y de Roux.¹⁹

- DOLOR

En el momento de la operación paliativa puede realizarse una esplacnectomía química para aliviar el dolor discapacitante asociado con el cáncer de páncreas. Fue introducido por Copping y col. en 1969.

La técnica del bloqueo del nervio celíaco con alcohol se realiza inyectando 20 a 50 mL de alcohol a ambos lados de la Aorta en el nivel del tronco celiáco. (Fig.31).¹⁸

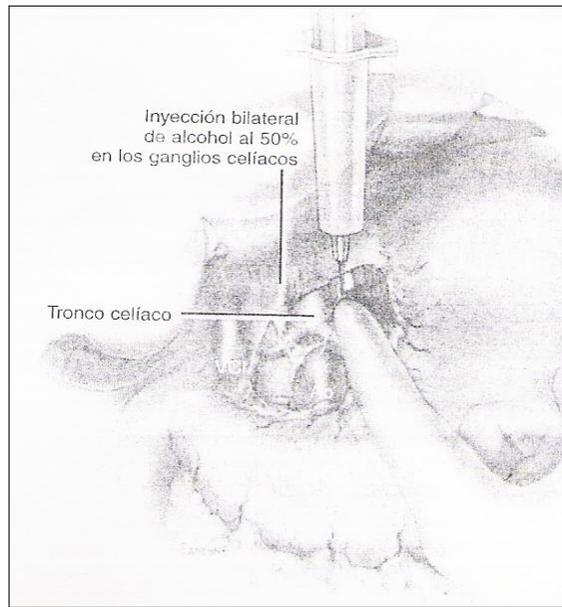


Fig.31 Técnica del bloqueo celíaco con alcohol¹⁸

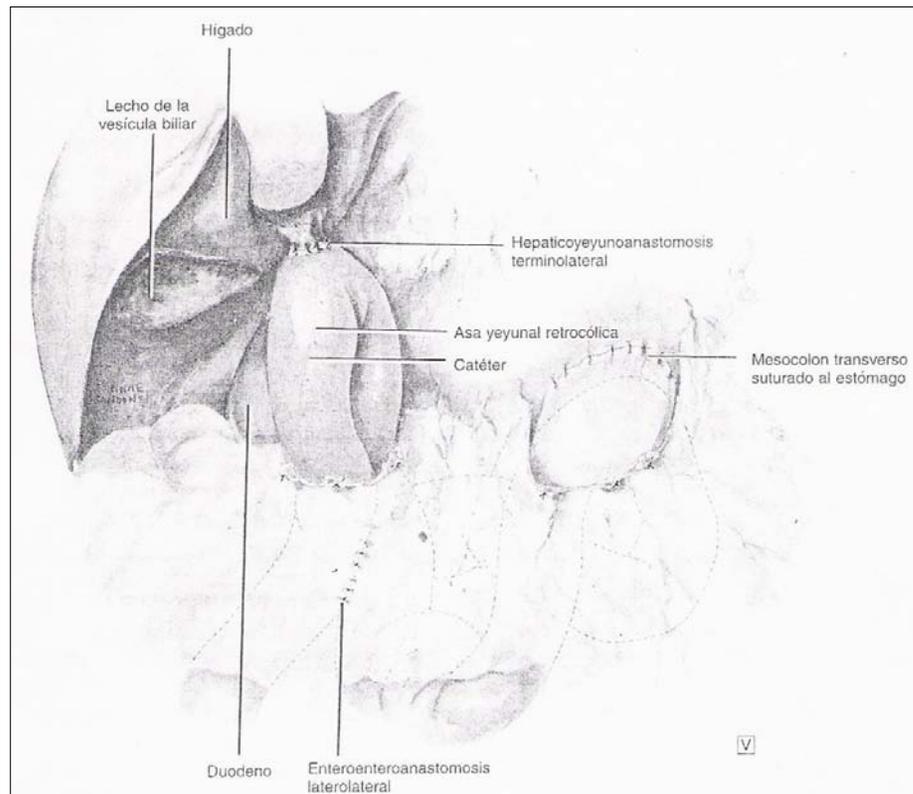


Fig. 32 Estructuras anatómicas después de un método de intervención paliativa. Se observa hepatoyeyunoanastomosis, yeyunoyeyunoanastomosis y gastroyeyunoanastomosis.¹⁸

- OBSTRUCCIÓN DUODENAL

La evolución natural de la obstrucción duodenal asociada con las neoplasias periampulares comenzó a estudiarse a partir de la década de 1970.

Todos los pacientes con obstrucción duodenal un 10% a un 15% deben ser tratados con gastroyeyunoanastomosis antes del deceso y 20% fallecen con síntomas de obstrucción duodenal.¹⁸

En estos pacientes la expectativa de vida es limitada y pueden ser tratados con bloqueantes de la histamina (H2) o inhibidores de la bomba de protones para prevenir úlceras marginales en la anastomosis gastroyeyunal.¹⁸

TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento por resección constituye quizás una de las cirugías más demandantes de técnica y con un porcentaje de complicaciones importante, que en muchos casos conlleva a múltiples reintervenciones y hasta la muerte del paciente, el cáncer de páncreas mantiene un mal pronóstico a pesar de estos esfuerzos.¹³ Sólo un 20% de los casos son resecables y de éstas, se espera que hasta un 80% de los casos operados presenten recurrencia. Entre un 10 y 20% son candidatos para cirugía. Sin tratamiento estos pacientes tienen una sobrevida promedio de 3 a 6 meses. Posterior a una resección exitosa, el pronóstico permanece aún bastante pobre, con una sobre vida promedio de 13 a 15 meses, reflejada en un 10% a 5 años.¹³

La mejoría de la sobrevida posterior al tratamiento quirúrgico es vista para los adenocarcinomas de la ampolla y del duodeno, al igual que los carcinomas de las células de los islotes más que para los de cabeza.¹³

La terapia convencional actual del carcinoma de cabeza de páncreas es bien el procedimiento de Whipple o bien la pancreatoduodectomía con preservación del píloro. Una exploración abdominal exhaustiva debe

preceder a la resección. No tiene ningún sentido la resección de un adenocarcinoma en presencia de metástasis.²³

Duodenopancreatectomía por tumores periampulares

Halsted realizó la primera resección exitosa de un tumor periampular en 1898. Codivilla llevó acabo la primera resección en bloque exitosa de un cáncer periampular y Hausch realizó la primera resección en bloque mediante un procedimiento de dos etapas. Whipple y col. popularizaron el procedimiento en las décadas de 1930 y 1940.¹⁸

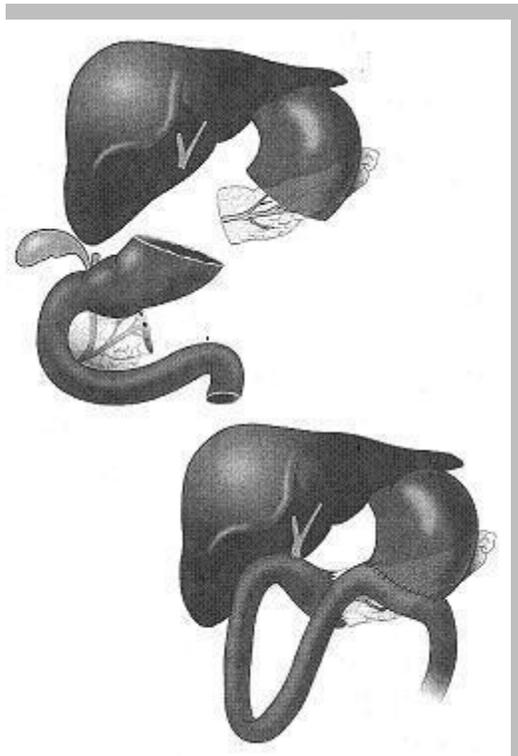


Fig.33 Técnica de Whipple sin preservación de píloro²⁸

El concepto de la preservación del píloro fue popularizado por Traverso y Longmire en 1978.

En la actualidad la duodenopancreatectomía con preservación del píloro es el procedimiento de elección debido a que permite mantener intactos el reservorio gástrico y el mecanismo pilórico.¹⁸

TÉCNICA QUIRÚRGICA

La primera parte del procedimiento consiste en determinar la operabilidad del tumor. Para ello se examinan meticulosamente el hígado, las superficies viscerales y peritoneales y el epiplón para identificar posibles metástasis. La vena cólica media se identifica, liga y secciona antes de su unión con la vena mesentérica superior (VMS). La sección de rutina de la vena cólica media permite una mayor exposición de la porción intrapancreática de la VMS y previene el daño iatrogénico por tracción durante la disección de la unión de la VMS con la vena cólica media (Maniobra de Cattell- Braash para la exposición de la VMS). Luego se lleva a cabo una maniobra de Kocher con separación del duodeno y la cabeza del páncreas del retroperitoneo, la evaluación de la vena mesentérica superior y la palpación del pulso de la arteria mesentérica superior en su localización retropancreática.^{18, 23}

En la disección portal se extirpan los ganglios linfáticos de la región para exponer la arteria hepática y la vena porta. La movilización de la vesícula biliar y el seguimiento del conducto cístico hasta la unión del conducto hepático permiten evaluar un posible compromiso tumoral del hilio hepático.^{18, 23}

Si el tumor se localiza en la región periampular o la cabeza, el cuello o proceso unciforme del páncreas y no existen evidencias de metástasis alejada o compromiso de las estructuras vasculares mayores, puede llevarse a cabo la resección.¹⁸ Una vez que se estableció la operabilidad de tumor el duodeno se secciona aproximadamente a 2 cm del píloro. También se disecciona y secciona el yeyuno a nivel distal al ligamento de Treitz. El yeyuno y el duodeno se rebaten hacia el lado derecho del paciente por detrás de los vasos mesentéricos superiores para facilitar la disección del proceso unciforme del páncreas de la porción lateral derecha de la vena mesentérica superior. Luego se secciona el cuello del páncreas con electrocauterio y se separa el resto de la cabeza y el proceso unciforme del páncreas de los

vasos principales¹⁸ (quirúrgicamente esta etapa se llama punto de no retorno).¹⁹

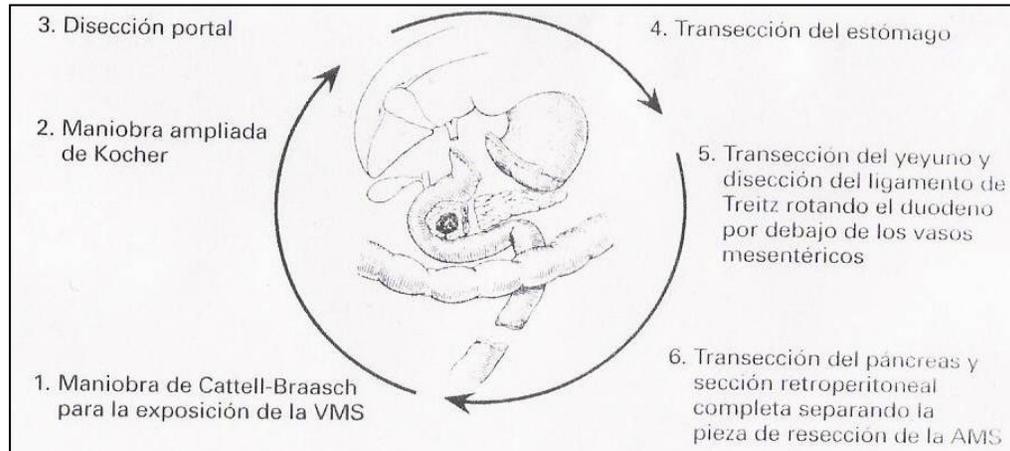


Fig.34 Los seis pasos quirúrgicos de la pancreatoduodectomía (resección en sentido de las agujas del reloj)²³

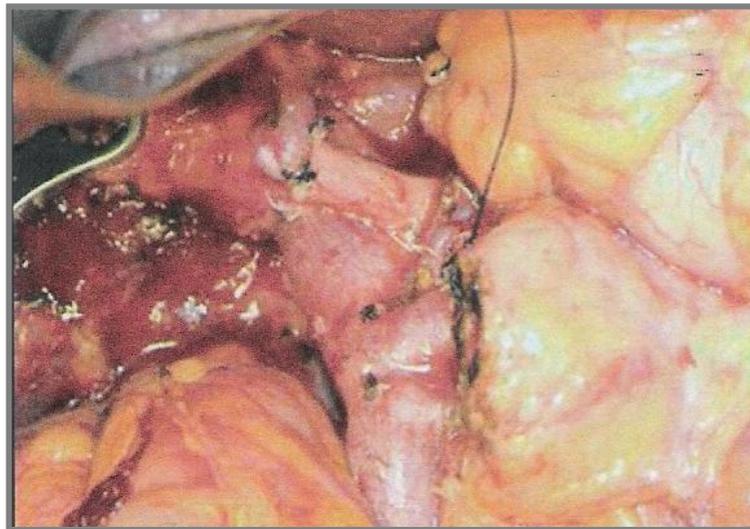


Fig.35 Pancreatoduodectomía. Exposición de la vena mesentérica superior, posterior a resección del páncreas¹³

Se cuenta con diversas opciones para restaurar la continuidad gastrointestinal. La técnica de reconstrucción más utilizada consiste en la anastomosis del colédoco y el duodeno. La anastomosis pancreática más frecuente consiste en la pancreatoyeyunoanastomosis término-terminal o

términolateral. Otro método opcional de reconstrucción consiste en una pancreaticogastroanastomosis, la que se ha informado que reduce la incidencia de fístula pancreática postoperatoria.¹⁸

La anastomosis biliar típica es una hepatoyeyunoanastomosis 10 cm distal a la anastomosis pancreática. Por último, se realiza una duodenoyeyunoanastomosis 10 a 20 cm más allá de la hepatoyeyunoanastomosis.¹⁸

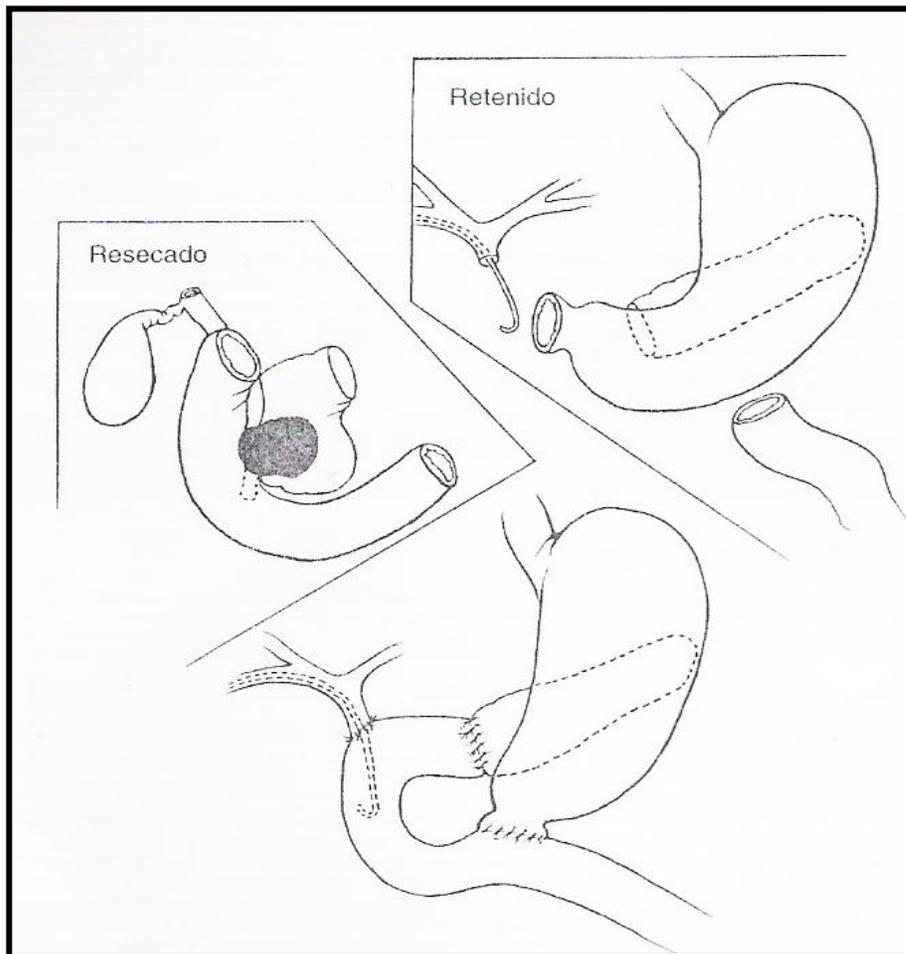


Fig.36 Duodenopancreatectomía con preservación del píloro. Arriba a la izquierda, las estructuras resecadas incluyen el duodeno (salvo los primeros 1 a 2 cm distales del píloro); la cabeza, cuello y el proceso unciforme del páncreas junto con el tumor (área negra), la vesícula biliar y el árbol biliar extrahepático. Arriba a la derecha, las estructuras conservadas el estómago, el píloro, 1 a 2 cm de duodeno, el cuerpo y cola del páncreas, el árbol biliar

proximal y el yeyuno distal al ligamento de Treitz. Abajo, se ilustra la reconstrucción en la forma de una pancreatoyeyunoanastomosis, una hepatoyeyunoanastomosis descomprimida mediante un catéter y una duodenoyeyunoanastomosis distal.¹⁸

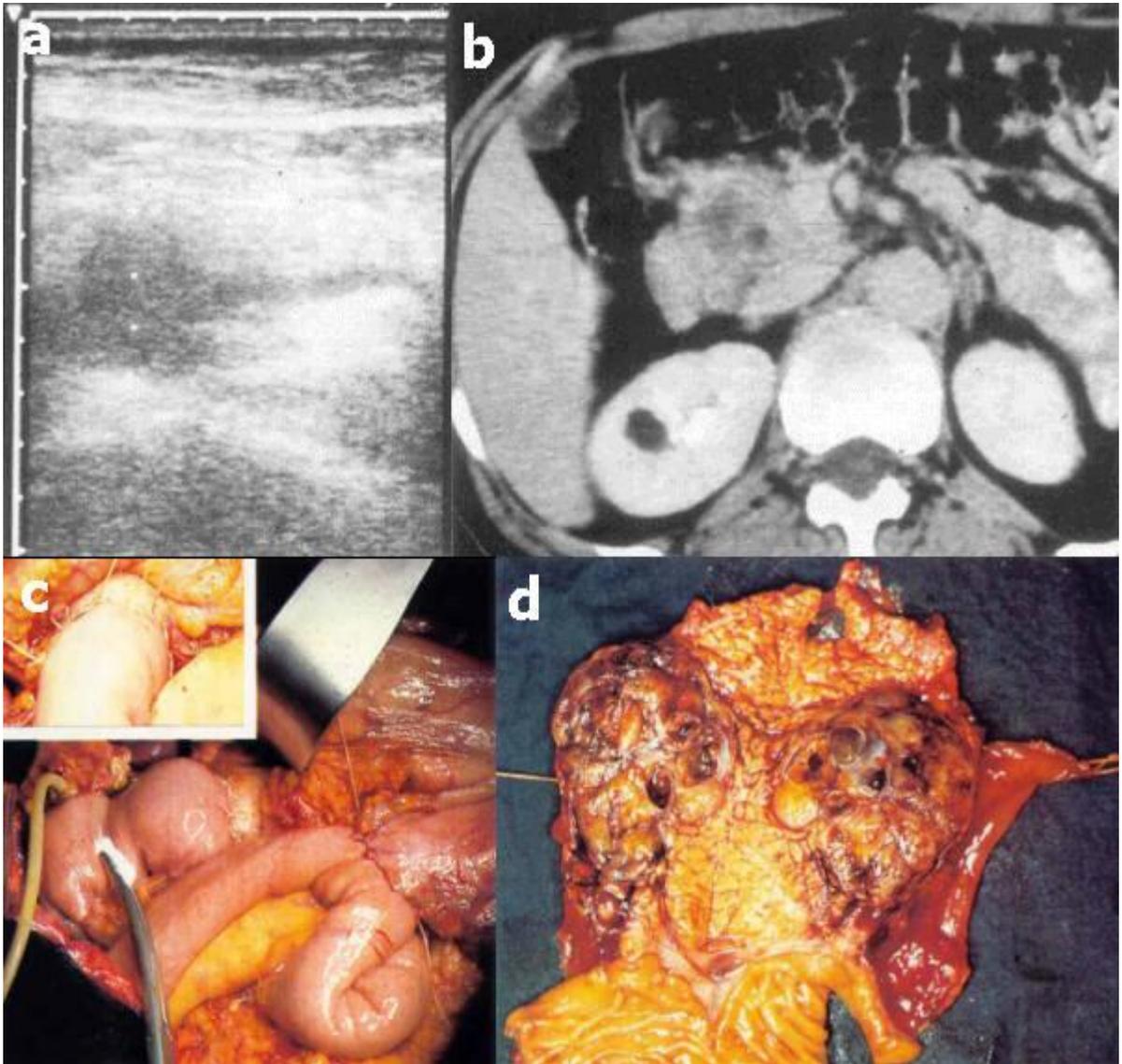


Fig.37 a) y b) estudios radiológicos ultrasonido y TAC mostrando la masa pancreática tumoral. c) duodenopancreatectomía y reconstrucción de las estructuras anatómicas seccionadas y d) se muestra el espécimen retirado junto con estómago y árbol extrahepático.²⁶

COMPLICACIONES

Resultados del tratamiento quirúrgico

La resección quirúrgica agresiva de los tumores de cabeza de páncreas ha sido un tema de intensa discusión; aunque, actualmente la pancreatoduodectomía sigue siendo el único procedimiento capaz de curar el adenocarcinoma de esta localización.²³

La incidencia de complicaciones posoperatorias sigue siendo de hasta 40 a 50%. Las dos causas principales de morbilidad son el retardo del vaciamiento gástrico en una fase temprana y la ruptura o la filtración de la anastomosis pancreática (fístula pancreática). El retardo del vaciamiento gástrico se observa hasta en un 20% de los pacientes. Aunque no implica un riesgo para la vida y por lo general es autolimitado, el retardo del vaciamiento gástrico puede prolongar significativamente la estadía hospitalaria y el costo global. La morbilidad asociada con una filtración de la anastomosis pancreática puede reducirse mediante la colocación de drenajes con sistema de aspiración cerrada de la anastomosis a fin de crear una fístula controlada y minimizar el riesgo de una colección intraabdominal. Una fístula pancreática se instala después de transcurridos 7 o más días de la operación, en el momento en que el drenaje consiste en una cantidad abundante de líquido lechoso (> 50ml/ día) con un alto nivel de amilasa. En alrededor de un 80% de los pacientes la filtración anastomótica cierra con nutrición parenteral, la abolición estricta de la vía oral y el mantenimiento de los drenajes pancreáticos.¹⁸

La supervivencia a los 5 años después de una pancreatoduodectomía curativa para el tratamiento del cáncer de páncreas sigue siendo menos del 25%, con una mediana de supervivencia de 20 meses.²³

Tabla3. Complicaciones postoperatorias más frecuentes asociadas a la pancreatoduodectomía^{18, 23}

Sepsis	13%
Retardo del vaciamiento gástrico	19%
Fístula pancreática	10%
Fístula biliar	5%
Fallo renal	13%
Hemorragia gastrointestinal	10%
Pancreatitis	2%

Pancreatectomía distal por tumores del cuerpo y cola.

Un pequeño grupo de pacientes presenta tumores originados en el cuerpo y la cola del páncreas. Dado que estas lesiones no obstruyen el colédoco y no provocan ictericia en una fase temprana el diagnóstico a menudo se demora. En consecuencia, estos tumores con frecuencia son de mayor tamaño y tienen la probabilidad de extensión local o diseminación metastásica.¹⁸

En los casos en los que los métodos de estadificación no revelan la presencia de metástasis o enfermedad local inoperable debe intentarse la resección curativa.

El compromiso de los ganglios linfáticos no contraindica la resección, pero reduce la probabilidad de supervivencia a largo plazo.

Si después de una exploración se llega a la conclusión de que el tumor es operable, la cara inferior del páncreas se moviliza para evaluar el compromiso retroperitoneal. Aunque el compromiso extenso del retroperitoneo contraindica la resección, el compromiso de los vasos esplénicos no se considera una contraindicación quirúrgica.¹⁸

El bazo se moviliza con ligadura temprana de la arteria esplénica para facilitar la disección del cuerpo y cola del páncreas del retroperitoneo. (fig. 38).

Luego se secciona el páncreas de manera de dejar un borde macroscópico de 1 a 2 cm de parénquima desde el tumor. El cierre del borde pancreático puede llevarse a cabo mediante suturas de colchonero o una engrapadora lineal. Debe colocarse un tubo de drenaje por aspiración cerca del remanente pancreático para controlar cualquier filtración desde el parénquima pancreático suturado en ida y vuelta y el conducto pancreático principal seccionado.

En el caso de que el tumor no sea resecable debe considerarse una de las vías paliativas posibles. La esplenectomía química con alcohol aminora o evita la progresión del dolor y reduce el requerimiento de opiáceos.¹⁸

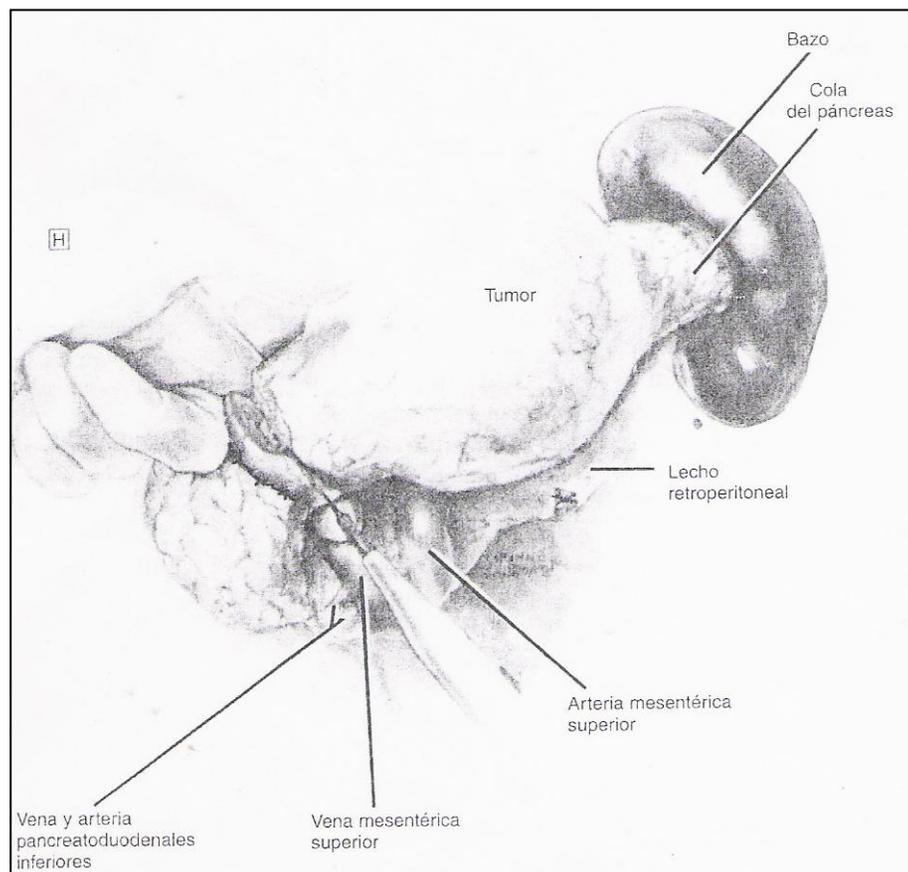


Fig.38 Poco antes de completar una pancreatectomía distal. El parénquima pancreático se está seccionando con electrocauterio.¹⁸

La tasa de operabilidad para el adenocarcinoma pancreático distal era de aproximadamente el 10% antes de la aplicación sistémica de laparoscopia, que permite detectar la presencia de metástasis. Globalmente los pacientes con enfermedad operable tienen pronóstico desfavorable dado que el tiempo de supervivencia medio es de 7 a 13 meses y la tasa de supervivencia a los 5 años es menor del 10%.¹⁸

TERAPIA QUIMIORRADIANTE

Oncología radioterápica

Mecanismo de acción de las radiaciones ionizantes

La exposición selectiva del tejido tumoral a los efectos de la radiación ionizante constituye la base de la radioterapia. La radiación ionizante se produce de manera natural por descomposición de un isótopo radiactivo o bien de forma artificial en un acelerador de partículas que libera energía tras la colisión de electrones de alta velocidad con un blanco de metal de elevado número atómico (rayos x).³³

La interacción de los fotones de alta energía (gamma o rayos X) con la materia se produce de dos formas en función de la energía de la misma:

DIRECTA

INDIRECTA: Es la responsable de la mayoría de los efectos de la radioterapia. La radiación ionizante interacciona con las moléculas de H₂O intracelular y la radiolisis de las mismas produce radicales iónicos y radicales libres de vida breve tales como radicales hidroxilo (OH⁻), radicales superóxido (O₂), átomos de hidrógeno (H[·]) y electrones activos, que inician una cascada de reacciones químicas que afectan a las moléculas vecinas produciendo daño biológico.

El concepto de Transferencia Lineal de Energía (LET) hace referencia a la cantidad de energía depositada por unidad de longitud y está en directa relación con la energía del haz de radiación incidente.³³

La eficacia de la radiación ionizante dependerá de la capacidad de ocasionar daños al ADN de la célula tumoral y de la capacidad de ésta de repararlos. El daño molecular del ADN consistirá en la aparición de rupturas simples (en una cadena de ADN), dobles (en ambas cadenas de ADN), pérdidas o cambios de bases y/o establecimiento de uniones aberrantes ADN-ADN o AND- proteína.³³

El número de lesiones inducidas por la radiación ionizante depende: de la dosis total administrada, de la tasa de dosis (velocidad a la que se administra la radiación) y de la LET.

La muerte celular inducida por la radiación ionizante es consecuencia del daño ocasionado al ADN y de la incapacidad de la célula para repararlo. La acumulación de aberraciones cromosómicas durante ciclos mitóticos consecutivos conduce rápidamente a la muerte celular por necrosis o apoptosis.³³

Dosis absorbida: parte de la energía que es absorbida por la materia cuando inciden sobre ella los rayos X o gamma, se mide en Gray (Gy) o en Kilograys (KGy).⁴

Tasa de dosis: es la radiación emitida por una o varias fuentes radiactivas por unidad de tiempo, se mide en Gy/ hora. La dosis total varía en función de la intención del tratamiento (radical o paliativo), yendo de 8-70 Gy, repartidas en fracciones diarias de 1.8 a 2 Gy (teleterapia) o administrada en dosis única (braquiterapia).³³

Radioterapia externa en el cáncer de páncreas

La intención del tratamiento del cáncer de páncreas con radioterapia es la de inactivar las células neoplásicas que se encuentran tanto en el tumor primario (en su lecho) como en los tejidos vecinos y los territorios linfáticos tributarios del drenaje linfático del páncreas. Se ha establecido en 50 Gy la dosis complementaria a una cirugía radical y en 60 Gy tras una cirugía con márgenes positivos. La dosis de radiación se administra en fracciones diarias de 1.8 a 2 Gy, 5 días a la semana.

El tejido que debe irradiarse con las dosis prescritas es el volumen blanco o PTV.

Simulación virtual. Planificación tridimensional

Es importante que el blanco esté fijo, pero también lo es conocer exactamente la localización y extensión del tumor, así como la de los órganos próximos que van a ser irradiados y que pueden presentar una tolerancia limitada a la irradiación; órganos que llamamos críticos y que en algunas situaciones pueden condicionar la planificación terapéutica.

La TAC y la resonancia magnética han permitido el paso de la consideración de la distribución de la dosis de radiación no solo en planos, sino en volúmenes. Esto ha dado lugar a un desarrollo importantísimo de la dosimetría permitiendo el cálculo preciso de dosis en cualquier punto del volumen irradiado.³³

PTV o volumen de planificación es un concepto geométrico del volumen y que trata de garantizar la homogeneidad de la dosis sobre el CTV (Volumen tumoral clínico), añadiendo un margen de seguridad debido tanto a condicionamientos técnicos, como fisiológicos.

En el cáncer de cabeza de páncreas se considera que el PTV debe incluir las siguientes estructuras: tumor primario o su lecho quirúrgico, las regiones ganglionares del hilio hepático, del tronco celíaco y vasos mesentéricos superiores, de la vena esplénica, ganglios peripancreáticos y paraaórticos.³³

Una de las características de la radioterapia del páncreas es que la radiación se administra en un territorio en el que se encuentran importantes órganos sensibles a la misma. La totalidad del hígado puede recibir hasta 20-30 Gy en 10- fracciones sin riesgo. Por encima de éstas dosis puede aparecer la enfermedad veno oclusiva que se caracteriza por la congestión de los sinusoides en la porción central de los lobulillos hepáticos y por la atrofia de los hepatocitos próximos a la vena central.

Ambos riñones pueden ser irradiados sin complicaciones hasta una dosis de 20 Gy (con un fraccionamiento convencional de 2 Gy/ día). Dosis más elevadas pueden producir una esclerosis de las arteriolas y capilares con estrechamiento y oclusión de la luz y atrofia de glomérulos y túbulos renales asociado a una fibrosis intersticial renal.

Los campos de irradiación se conforman construyendo un molde-colimador a medida para cada paciente. La selectividad de la irradiación depende de la técnica de localización y planificación.³³

Planificación 2D: la dosimetría se calcula en un solo plano y se asume que el resto de las estructuras están dosimétricamente representadas en este plano.

Planificación 3D: se realiza una TAC especial para reconstruir la anatomía. Se requiere que la TAC se realice en la misma posición en la que se ejecutará la radioterapia. El posicionamiento de los haces de radiación se lleva a cabo a partir de marcas en la piel visibles tanto en la TAC de planificación como en el paciente. La distribución en la totalidad de PTV y de los órganos de interés puede evaluarse hasta seleccionar un plan de tratamiento óptimo.

La precisión y el grado de control dosimétrico es claramente mayor que en la planificación 2D.³³

TERAPIA ADYUVANTE

Las series de autopsias indican que el 85% de los pacientes tendrá recidiva en el campo de resección. Además, el 70% tendrá metástasis en el hígado. Por lo tanto, la terapia adyuvante debe intentar disminuir la tasa de fallo a distancia (quimioterapia) y locorregional (radioterapia).²³

El principal obstáculo a la curación de una adenocarcinoma pancreático después de su resección sería la carga remanente del tumor regional.¹⁸

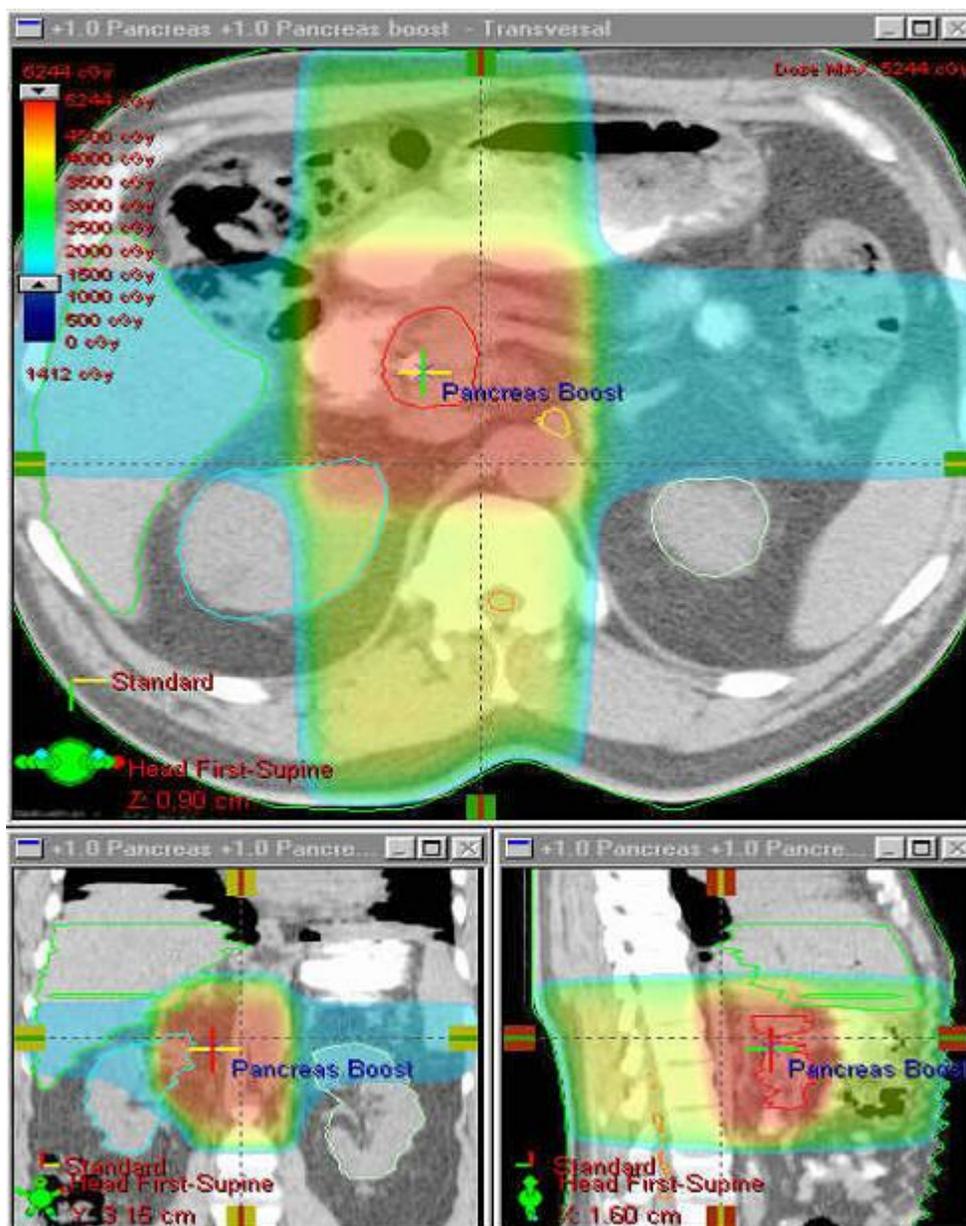


Fig.39 Plan de tratamiento tridimensional identificando el volumen del tumor y su dosificación, así como de las estructuras anatómicas normales adyacentes.³²

Los principios que rigen la utilización de quimioterapia sistémica incluyen la administración de la dosis máxima tolerada en ciclos repetidos, en el momento de la menor carga tumoral posible, utilizando combinaciones de fármacos de máxima eficacia. La combinación de quimioterapia y

radioterapia incorpora los beneficios asociados a cada una de estas modalidades por separado. La radioterapia reduce la carga tumoral en la región en la que se resecó el tumor, mientras que la quimioterapia combate la diseminación sistémica microscópica.¹⁸

Los agentes quimioterápicos más utilizados poseen actividad antitumoral limitada en el caso de cáncer pancreático. El 5- fluorouracilo (5-FU) es el único agente citotóxico activo, pero su efecto es limitado. Los estudios con 5- FU han demostrado que éste actúa como un radiosensibilizador (es decir, aumenta la respuesta tumoral a la radioterapia).

El 5- Fluorouracilo es un antimetabolito que inhibe a la enzima Timidilato sintetasa, la cual se encarga de involucrar a la pirimidina, que siendo parte de la molécula del DNA detiene su formación. El fármaco es específico del ciclo de fase celular, fase S (etapa donde se lleva a cabo la duplicación del material genético).^{19, 36}

El 5-FU puede administrarse por infusión continua a 12 o 24 hrs. dependiendo del esquema determinado por el médico, y por bolos intravenosos, los cuales deben ser suministrados a menos de 30 minutos para evitar la prolongación de los efectos adversos.¹⁹

Entre los efectos adversos del 5- FU se encuentran: leucopenia, anemia, náusea, vómito, mucositis y disfunción hepática.⁴¹

Se ha informado que la combinación de 5- FU y radioterapia aumenta significativamente la supervivencia en los pacientes con enfermedad localmente avanzada.

Las primeras observaciones relacionadas con la combinación de 5- FU y radioterapia para el tratamiento de tumores malignos gastrointestinales fueron comunicados por Moertel y col. Los efectos beneficiosos fueron confirmados por el GITSG (Gastrointestinal Tumor Study Group) en 1985 y 1987.¹⁸

En un estudio realizado por el GITSG los pacientes con cáncer pancreático irresecable fueron asignados aleatoriamente a tres brazos de

tratamiento: radioterapia postoperatoria sola a altas dosis (60 Gy), radioterapia postoperatoria a altas dosis (60 Gy) más 5- FU y radioterapia convencional con dosis convencional (40 Gy) y 5-FU. Los pacientes que recibieron 5- FU y radioterapia tuvieron una ventaja en supervivencia significativa comparados con los pacientes que recibieron únicamente radioterapia.²³

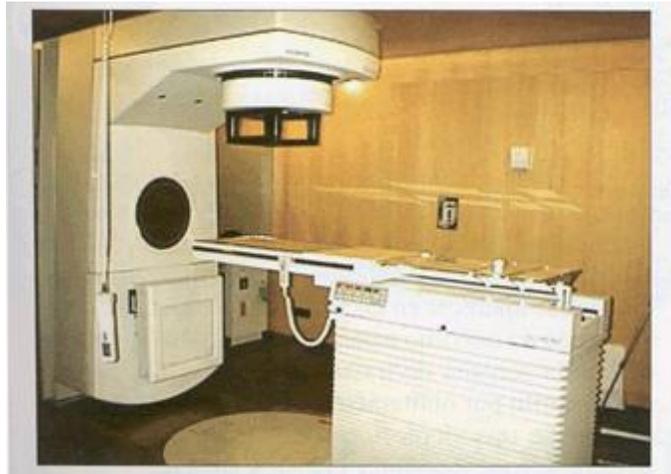


Fig.40 Acelerador lineal²⁵

La combinación de radioterapia externa postoperatoria y 5- FU como tratamiento adyuvante después de la resección de un cáncer pancreático fue investigada por el GITSG. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a dos brazos de tratamiento para ser tratados con cirugía sola, o en el otro brazo del estudio a cirugía seguida de radioterapia (40 Gy administrados en dos cursos de 20 Gy) y 5- FU (500 mg/m² administrados mediante bolo intravenoso diario durante los 3 primeros días iniciales de cada curso de radioterapia y, luego, semanalmente durante 2 años). La mediana de supervivencia fue de 21 meses en el grupo que recibió tratamiento adyuvante, significativamente más prolongada que la observada de 11 meses en los pacientes tratados con cirugía sola.^{18,23}

La gemcitabina ha demostrado actividad en el cáncer de páncreas.²³

La gemcitabina es una droga usada para tratar los estadios avanzados del cáncer de páncreas, pulmón y otros. Su nombre de marca es Gemzar. Es

utilizada para tratar el cáncer de páncreas cuando ha metastatizado a otros órganos del cuerpo (estadio IV).¹⁵

Es un tipo de medicina llamada antimetabolito de la pirimidina, porque interfiere con el metabolismo y el crecimiento de las células. Hace ésto mediante el reemplazo de la deoxicitidina pirimidina en el DNA, por lo que previene al DNA de ser reparado. Como resultado, las células no pueden reproducirse y eventualmente mueren.¹⁵

Gemzar puede disminuir el dolor y otros síntomas del cáncer pancreático avanzado e incrementa la supervivencia por semanas o dos meses. Es administrado por inyección en bolos iv (1000mg/m²) en un periodo menor de 30 minutos.

Entre los efectos adversos frecuentes encontramos la reducción en el número de las células blancas de la sangre, particularmente durante los primeros 10- 14 días después de la administración. La inmunización debe ser llevada a cabo durante o después del tratamiento con gemcitabina. Gemzar incluso puede disminuir el número de plaquetas en sangre. El riesgo de sangrado puede ser reducido mediante la precaución en el cepillado de los dientes, evitar el trabajo dental, cortadas y otras lesiones.¹⁵

Otros efectos adversos comunes incluyen: náusea, vómito, fiebre, anorexia, dolor de cabeza, dolor muscular, fatiga, disnea, sudoración de las manos, pies, piernas y cara, insomnio, por mencionar algunos. Éstos pueden aparecer durante o después de terminado el tratamiento. Entre los efectos adversos fatales encontramos vasculitis, o inflamación de los vasos sanguíneos.¹⁵

Estudios clínicos del cáncer pancreático comparan la efectividad en la combinación de tratamientos usando gemcitabina con 5-FU, cisplatino, o radioterapia.

Actualmente se estudia el uso de otro quimioterápico para el cáncer de páncreas, el oxaliplatino, el cual solo se utiliza para el cáncer colorrectal.¹⁹

Aproximadamente el 25% de los pacientes que sufren pancreatoduodectomía no llegan a recibir radioterapia ni quimioterapia debido a lo prolongado del periodo postoperatorio necesario para la recuperación.²³

TERAPIA NEOADYUVANTE

La terapia neoadyuvante consiste en la administración de quimiorradiación antes de la exploración quirúrgica y la resección potencial de la lesión tumoral.¹⁸

La utilización preoperatorio de radioterapia y quimioterapia vienen avalada por las siguientes consideraciones:²³

1. La radioterapia es más eficaz en células bien oxigenadas que no han sido desvascularizadas por la intervención quirúrgica.
2. La implantación de células tumorales en el peritoneo provocada por la manipulación quirúrgica puede prevenirse mediante radioterapia y quimioterapia preoperatorias.
3. Dado que la quimioterapia y la radioterapia se administran antes de la operación, el largo postoperatorio asociado con las intervenciones quirúrgicas del páncreas no afectará al tratamiento combinado.

La M.D. Anderson propone administrar preoperatoriamente quimioterapia y radioterapia de fraccionamiento estándar durante 5.5 semanas hasta una dosis total de 50.4 Gy (1.8 Gy/fracción) conjuntamente con una infusión continua de 5- FU a una dosis de 300mg/m² día, 5 días por semana, a través de un catéter venoso central. Para evitar la toxicidad gastrointestinal que se observa con este régimen convencional de 5.5 semanas. La radioterapia de fraccionamiento rápido concomitante con quimioterapia consiste en la administración de una dosis total de 30 Gy (3 Gy/fracción) 5 días por semana. El 5- FU se administra conjuntamente mediante infusión continua a una dosis de 300mg/m²/día, 5 días a la semana.

El tratamiento con quimio y radioterapia preoperatorios de fraccionamiento rápido asegura la administración de todos los pacientes

elegibles, con una duración del tratamiento significativamente más corta comparada con la requerida por la terapia de fraccionamiento convencional administrada tanto antes como después de la pancreatoduodectomía.

La radioterapia intraoperatoria con electrones (RTIOE) se puede utilizar para dar una sobreimpresión de refuerzo a las dosis de irradiación administrada al lecho pancreático y a las áreas de drenaje linfático adyacentes de alto riesgo. La RTIOE para el tratamiento de los tumores irresecables localmente avanzados parece reducir los síntomas de enfermedad avanzada y prolongar la supervivencia.

La radioterapia intraoperatoria técnica puesta en 1907, por Bech, cirujano alemán que la utilizó para el tratamiento de pacientes con cáncer gástrico y de colón.

Las ventajas de la radioterapia intraoperatoria son que se puede determinar visualmente la zona de tratamiento y realizar la irradiación con alta precisión, además de preservar los órganos y tejidos adyacentes, pudiendo colocarlos fuera del campo de irradiación por la utilización. Las dosis administradas varían entre 10 y 25 Gy.

El método terapéutico que actualmente se utiliza en el centro hospitalario M.D. Anderson para los pacientes de cáncer de páncreas resecable es quimio y radioterapia preoperatorios seguidas de una resección en bloque del tumor y de los ganglios linfáticos más RTIO (10 Gy) administrada al lecho pancreático.²³

El Instituto Nacional de Cancerología INCAN establece un esquema diferente basado en la Nacional Comprehensive Cancer Network (NCCN):

Terapia Adyuvante: 5 –Fluorouracilo 500mg/m² en bolos de 15 minutos o de 850 mg/ m² en infusión continua 1 vez a la semana; Gemzar 1000 mg/m² en bolos iv en menos de 30 minutos o de 500 mg/ m² en infusión continua 1 vez a la semana.

VIGILANCIA

Los sujetos tratados se controlan cada dos a tres meses. En las visitas de seguimiento se debe proceder a una anamnesis cuidadosa y a una exploración física, así como un hemograma completo y pruebas de función hepática. Se deben tener radiografía de tórax y TAC a intervalos de 6-12 meses.^{16, 23}

Después de la operación, todos los pacientes reciben algún tipo de complemento nutricional entérico a través del tubo de la yeyunostomía durante al menos 6 semanas. El estado nutricional debe de evaluarse muy cuidadosamente en visitas de control, incluyendo la determinación del nivel de albúmina sérica, hábitos dietéticos y exploración de la complexión física. Los pacientes deben también ser evaluados con el fin de detectar precozmente cualquier signo de malabsorción con origen en una insuficiencia de enzimas pancreáticas. Este problema se puede tratar fácilmente con terapia enzimática de sustitución.²³

CAPÍTULO V
TUMORES DEL PÁNCREAS ENDOCRINO Y NEOPLASIA
ENDOCRINA MÚLTIPLE I

Los tumores endocrinos pancreáticos son relativamente raros, con una incidencia de aproximadamente 1 por 100 000 personas/ año. La mayoría de estos tumores son funcionantes, y los pacientes presentan síntomas atribuibles a un exceso de secreción de hormonas pancreáticas endocrinas. Se originan en las células de los islotes pancreáticos, pero pueden localizarse en el intestino delgado, especialmente en el duodeno, así como en las glándulas suprarrenales.²³

Suelen dividirse en funcionantes y no funcionantes. Más del 75% de estos tumores son funcionantes en el momento del diagnóstico y, con frecuencia, secretan más de una hormona. Los tumores funcionantes se clasifican en función de la hormona principal que secretan, que puede explicar el síndrome clínico observada. Estas hormonas pueden ser gastrina, insulina, glucagón, somatostatina, neurotensina, polipéptido pancreático (PP), péptido intestinal vasoactivo (VIP) y factor liberador de la hormona de crecimiento (GRF). Los tumores se denominan entópicos si producen hormonas o péptidos que generalmente se encuentran en el páncreas (por ejemplo insulinomas, glucagomas, somatostatinomas, y PPomas) o ectópicos si las hormonas o péptidos no son nativas del páncreas normal (gastrinomas, vipomas, tumores productores de GRF y los neurotensinomas).²³

El diagnóstico de los tumores endocrinos pancreáticos se hace generalmente mediante reconocimiento del síndrome clínico provocado por el exceso de producción hormonal. Sin embargo, los PPomas y los tumores no funcionantes de las células de los islotes pancreáticos no secretan ninguna hormona que de lugar a síntomas clínicamente reconocibles y se diagnostican basándose en los síntomas asociados con los efectos de la masa tumoral o como un hallazgo casual en una TAC abdominal.

Se puede lograr un diagnóstico histológico del tumor mediante punción- aspiración con aguja fina bajo control de TAC.²³

Los tumores endocrinos pancreáticos son más indolentes que el adenocarcinoma ductal y conllevan un mejor pronóstico; e incluso los pacientes que presentan metástasis hepáticas, tienen supervivencia media de aproximadamente 5 años.

Tabla4. Características de las neoplasias endocrinas pancreáticas²³

Tumor	Secreción hormonal	Tipo de célula pancreática	Síndrome clínico	% de malignidad
Gastrinoma	Gastrina	D	Úlcera péptica y diarrea	60-90
Insulinoma	Insulina	B	Hipoglucemia	10-15
Glucagonoma	Glucagón	A	Hiperoglucemia	60-70
Tumor secretor de PP	Polipéptido Pancreático	PP	Ninguno	>60
Somatostatino- ma	Somatostatina	D	Hiperoglucemia esteatorrea y cálculos biliares	90

Tabla5. Distribución anatómica de los tumores endocrinos pancreáticos dentro del páncreas (cabeza, cuerpo y cola), así como en tejido extrapancreático, incluyendo el duodeno.²³

Tumor	Cabeza %	Cuerpo %	Cola %	Tejido extrapancreático/ duodeno %
Gastrinoma	30	12	14	44
Insulinoma	25	41	33	1
Glucagonoma	23	37	40	0
Tumor secretor de PP	52	14	14	20
Somatostatinoma	62	4	12	22

GASTRINOMA: Síndrome de Zollinger- Ellison

En 1955, Zollinger y Ellison descubrieron un síndrome caracterizado por la triada de ulceración péptica atípica y grave, hipersecreción gástrica e hiperacidez, y un tumor pancreático de las células de los islotes no productor de insulina. Varios años más tarde se descubrió la hormona gastrina, encontrándose que era la causa de la hiperacidez péptica, por lo que se dio el nombre de síndrome de Zollinger- Ellison a estos tumores pancreáticos. La incidencia global de gastrinoma se estima en alrededor de 4 a 6 casos por millón de habitantes por año^{18, 23}

Epidemiología

Menos del 0.1% de los pacientes con úlcera duodenal y aproximadamente el 2% de los que sufren úlceras recurrentes después del tratamiento médico adecuado tienen un gastrinoma. En torno al 75% de los gastrinomas son de aparición esporádica; el restante 25% están asociados con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (NEM- 1). La edad media de los pacientes es de 60 años, aunque puede manifestarse a

cualquier edad entre la infancia y la novena década de la vida.¹⁸ Aproximadamente el 60% son varones. Los gastrinomas asociados con la NEM-1 son benignos, multicéntricos y extrapancreáticos. En los pacientes con NEM-1, más de la mitad de los tumores pancreáticos son gastrinomas.²³ Los investigadores llegaron a la conclusión de que el síndrome de ZE es la manifestación pancreática más frecuente de la NEM-1.¹⁸

Presentación Clínica

Los niveles elevados de gastrina estimulan a las células parietales del estómago, haciendo que secreten ácido en exceso, de una forma descontrolada. Ésto conduce a una úlcera grave, así como a la lesión mucosa del intestino delgado, localizado más allá del ligamento de Treitz, lo cual origina diferentes grados de malabsorción intestinal. En el 50% de los pacientes se observa diarrea acuosa profusa secundaria a la combinación de hipersecreción ácida y lesión de la mucosa del intestino delgado. Además de secretar gastrina, la mayoría de los gastrinomas producen al menos otra hormona peptídica, tal como la insulina, PP o glucagón.²³

Las manifestaciones clínicas del gastrinoma están relacionadas fundamentalmente con los niveles de gastrina elevados. En el 90% de los pacientes se observa ulceraciones del tracto gastrointestinal superior; estas úlceras se acompañan de dolor abdominal. Hay hemorragia digestiva y perforación. El 50% de los casos presentan diarrea secretora. Es frecuente que inicialmente los pacientes con síndrome de Zollinger- Ellison reciban diagnóstico erróneo, tal como lo demuestra el hecho de que el intervalo medio entre el inicio de la sintomatología y el diagnóstico sea de más de 6 años.^{18, 23}

Diagnóstico mediante pruebas de bioquímica clínica

Se debe obtener una determinación del nivel de gastrina sérica en ayunas. Un nivel de más de 1.000 pg/ml es por lo general diagnóstico de gastrinoma. La mayoría tienen niveles de gastrina sérica en ayunas entre 200 y 1.000 pg/ml (rango normal de 100- 200 pg/ml). *Pruebas de provocación de*

estimulación con secretina: Después de un ayuno nocturno, se administran por vía intravenosa 2 unidades de secretina por kilogramo de peso corporal. Se determinan los niveles séricos de gastrina a los 2,5, 10 y 20 minutos de la inyección introduciendo una sonda nasogástrica para obtener jugo gástrico.¹⁸

Localización del tumor

Se ha demostrado que la resección quirúrgica de una gastrinoma está asociada con un pronóstico excelente, siendo con frecuencia curativa. El estudio de TAC con cortes finos y contraste administrado mediante bolo intravenoso es la técnica de imagen inicial de elección, ya que tiene la sensibilidad y especificidad globales más elevadas (50% y 95%, respectivamente). La mayoría de los gastrinomas se encuentran en el denominado triángulo del gastrinoma (una área anatómica delimitada medialmente por el cuello del páncreas, inferiormente por la unión de la segunda y la tercera porciones del duodeno y superiormente por la unión del conducto cístico y el conducto biliar común).²³

Hasta un 50% de los pacientes sufrirán una exploración quirúrgica para la localización preoperatorio del tumor sin ningún éxito. No obstante, la combinación de la maniobra de Kocher para la palpación bimanual de la cabeza del páncreas, endoscopia intraoperatoria y duodenotomía ha permitido la identificación de prácticamente todos los gastrinomas (incluyendo algunos bastante pequeños).^{18, 23}

Tratamiento

Una vez que se ha establecido el diagnóstico de gastrinoma el primer paso es controlar la hipersecreción ácida gástrica. En la mayoría de los pacientes con gastrinoma, la hipersecreción puede controlarse inicialmente con antagonistas de los receptores de H₂, pero con el paso del tiempo la mayoría necesita ir aumentando progresivamente la dosis. Por otro lado, el omeprazol, un inhibidor de las bombas de protones gástrico, está asociado con una tasa más baja de fallo terapéutico y presenta una pauta de dosificación más conveniente.

En los pacientes con gastrinoma, una exploración quirúrgica con resección de intención curativa debe seguir los estudios de localización, con independencia de si el tumor se ha identificado preoperatoriamente. Dado que del 10% al 40% de los tumores no pueden ser localizados antes de la operación, debe procederse a una exploración quirúrgica estandarizada y detallada. 50% de los gastrinomas son malignos y tiene capacidad metastásica. Es muy importante proceder a una movilización completa del páncreas hasta el nivel de la vena mesentérica superior para poder evaluar directamente y por palpación manual la totalidad de proceso unciforme. Si después de la movilización completa, la inspección y la palpación del páncreas no se ha identificado ningún tumor debe procederse a reseca los ganglios linfáticos y evaluarlos mediante el examen de cortes congelados. La mayoría de los gastrinomas esporádicos primarios de la cola, el cuerpo y el proceso unciforme o la cabeza del páncreas miden más de 1 cm de diámetro y pueden detectarse mediante la inspección y palpación. Los raros tumores del cuerpo o la cola del páncreas mayores de 2 cm de diámetro deben tratarse con una pancreatocistomía distal. En un 40 a 70% o más de los pacientes la exploración metódica del páncreas no permite detectar ningún tumor. En estos casos la atención debe ser al duodeno, el que sin duda representa el sitio de mayor frecuencia en la localización de un tumor primario. Si la palpación cuidadosa del duodeno desde el píloro hasta el ligamento de Treitz no revela ningún nódulo sospechoso se debe proceder a una duodenotomía longitudinal en la segunda porción del duodeno con el punto medio localizado en el nivel de la ampolla hepatopancreática.¹⁸ Una exploración bimanual detallada de la pared intestinal acompañada de eversión puede ser de utilidad para la identificación de gastrinomas duodenales, dado que estos tumores se localizan con frecuencia en la submucosa. Cuando el tumor es pequeño (<2 cm), los gastrinomas duodenales se pueden reseca dejando un pequeño margen de tejido normal, mientras que los gastrinomas pancreáticos son extirpados por completo. Los

tumores grandes generalmente requieren algún tipo de resección pancreática, tal como duodenopancreatectomía o pancreatectomía distal.^{18,23}

Los microgastrinomas pueden medir tan solo 1 mm de diámetro y su detección requiere la palpación de la submucosa después de evertir la pared duodenal en la incisión de duodenotomía.¹⁸

La resección de un gastrinoma en pacientes con NEM-1 casi nunca normaliza los niveles séricos de gastrina, lo que indica que las probabilidades de curar estos pacientes con cirugía son extremadamente bajas. Muchos autores recomiendan que los pacientes con NEM-1 y gastrinoma no sufran exploración quirúrgica. Otros opinan que la resección del tumor localizado puede conducir a reducir riesgo de enfermedad metastásica a distancia y, en consecuencia, recomiendan que estos pacientes sean sometidos a una exploración quirúrgica como parte del tratamiento.^{18, 23}

Enfermedad Metastásica

Con un tratamiento médico efectivo en pacientes con síndrome de Zollinger- Ellison, es muy raro encontrar muertes debidas a complicaciones relacionadas con la úlcera péptica. Estos pacientes viven más tiempo y, cuando mueren a causa de la enfermedad, suelen ser por enfermedad metastásica a distancia. La quimioterapia casi nunca consigue curar la enfermedad, si bien algunos regimenes quimioterápicos tienen tasas de respuestas razonables. Los pacientes con metástasis aisladas a hígado han sido tratados con embolización de la arteria hepática, procedimiento que puede contribuir a disminuir el tamaño de estos tumores generalmente bien vascularizados.²³

Insulinoma: Síndrome de *Hipoglucemia*

Epidemiología

Son los tumores más frecuentes de las células de los islotes pancreáticos, y se estima que afecta a 2 millones de habitantes al año. Presentan una ligera preferencia por las mujeres. La edad promedio está

entre los 40 y 50 años. Casi siempre son benignos y mayoritariamente son lesiones solitarias de pequeño tamaño situadas en el páncreas. En cambio, cuando están asociados con NEM-1 suelen ser multicéntricos.^{18, 23}

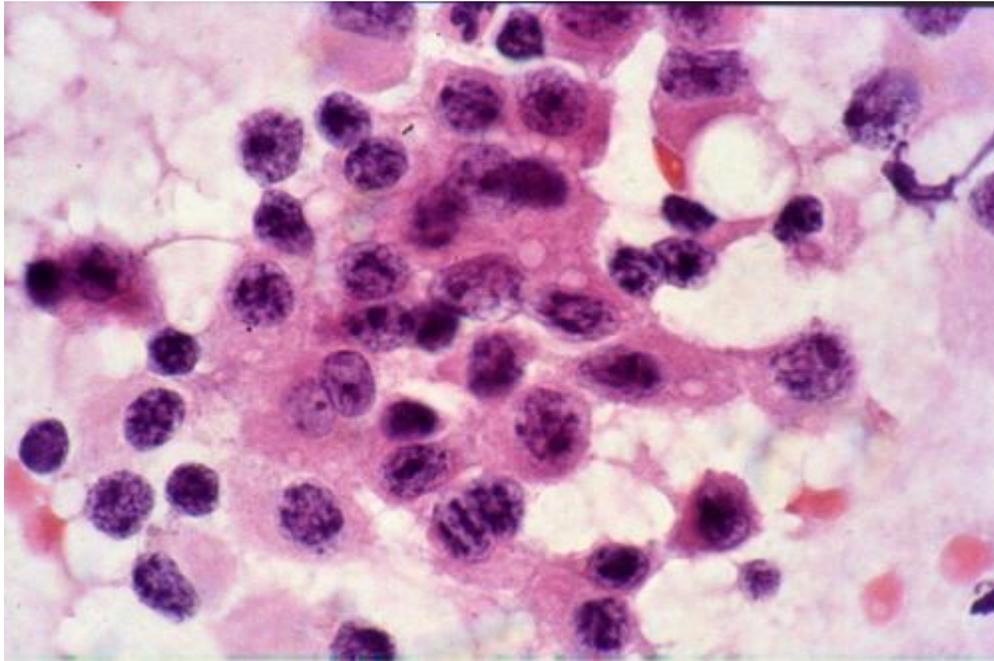


Fig.41 Foto citológica característica de un tumor endócrino. Este tumor prueba de ser un insulinoma benigno después del examen histológico. H.E. 400x.³⁷

Presentación clínica y diagnóstico

Los criterios de diagnóstico del insulinoma se conocen como tríada de Whipple, a quien debemos la primera descripción del síndrome. Esta triada consiste en: 1) síndrome de hipoglucemia en ayunas, 2) niveles de glucosa en sangre de menos 50mg/dl y 3) alivio de los síntomas después de la administración de glucosa. Los síntomas clínicos de los insulinomas se deben a la hipoglucemia inducida por el exceso de la secreción de insulina. Los síntomas más frecuentes son síntomas neuroglucopénicos tales como alteraciones visuales, confusión, alteraciones de conciencia, debilidad y

ataques convulsivos; y síntomas relacionados con el exceso de adrenalina, ejemplos taquicardia, palpitaciones, nerviosismo, irritabilidad y sudación.^{18, 23}

Sólo un 50% de los pacientes con un insulinoma presentan una glucemia en ayunas inferior a 60mg/dl.

La prueba única de mayor valor es la determinación de los niveles de glucosa e insulina después de un ayuno de 72 horas con observación vigilante del paciente. Deben obtenerse determinaciones seriadas de los niveles de glucosa e insulina hasta que el paciente se torne sintomático. El insulinoma se asocia con un nivel de insulina en ayunas mayor de 24 mU/ml en alrededor de un 50% de los casos en presencia de una glucemia menor de 40mg/ml.¹⁸

Localización del tumor

Una vez confirmado el diagnóstico de hiperinsulinismo debe intentarse localizar el origen de la producción excesiva de insulina.¹⁸

La mayoría de los insulinomas son pequeños (< 2 cm de diámetro), y sólo el 10% son multicéntricos. No existen criterios histológicos para determinar la malignidad de un insulinoma, por lo que el diagnóstico del tumor maligno se basa en la demostración de enfermedad metastásica, la cual se observa en el 10% de los casos.²³

Las imágenes dinámicas de TAC son por lo general la primera prueba que se realiza para la localización del tumor, ya que con este procedimiento se pueden detectar aproximadamente dos tercios de los tumores primarios y la mayoría de las lesiones metastásicas.^{18, 23}

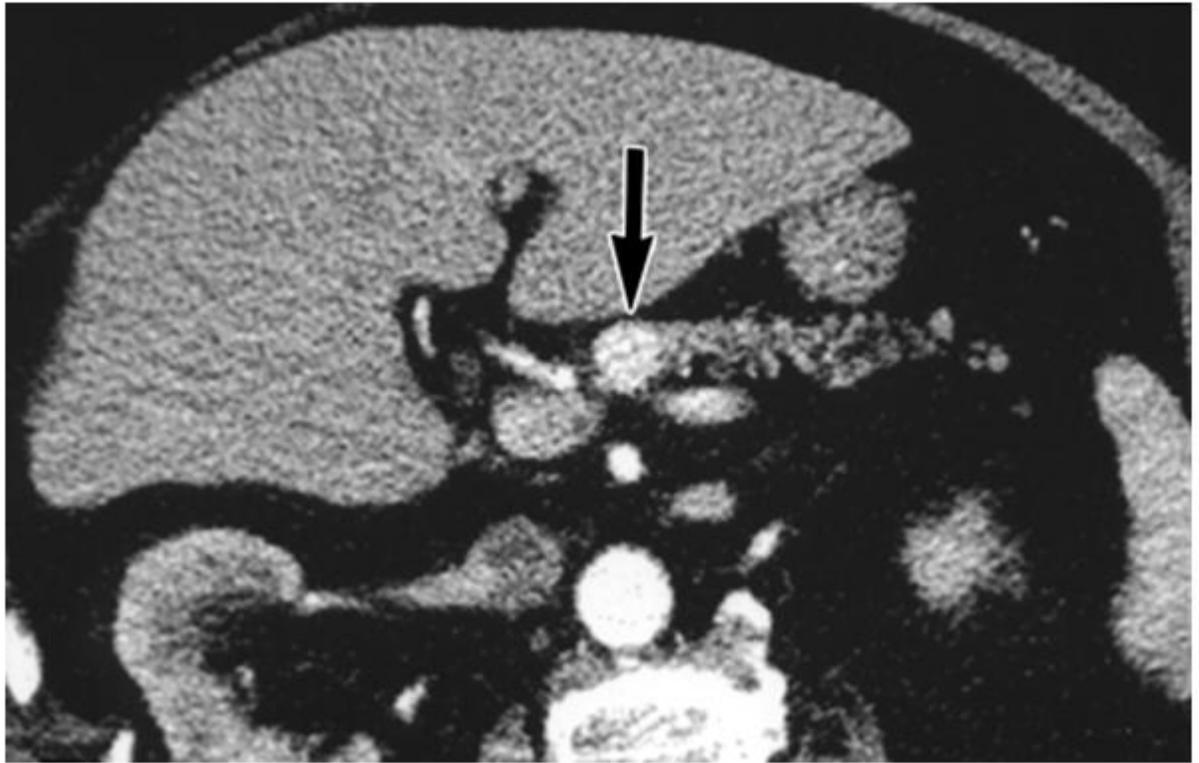


Fig.42 TAC scan. Se observa el insulinoma como una lesión bien definida en páncreas.³⁷

Manejo quirúrgico

Después de confirmar el diagnóstico de hiperinsulinismo y localizar o regionalizar el origen de la secreción excesiva de hormona está indicada la exploración pancreática.¹⁸

En la exploración quirúrgica, el páncreas debe ser movilizado por completo, tal y como se ha explicado en el caso de los gastrinomas intrapancreáticos.

Aproximadamente el 95% de los insulinomas se detectan por exploración quirúrgica inicial.²³

Una incisión transversa en la parte superior del abdomen entre el ombligo y el apéndice xifoides permite una exposición apropiada de la totalidad del páncreas y las vísceras circundantes, lo que es importante para la identificación exitosa de un insulinoma. Si la evaluación inicial no revela

ningún hallazgo anormal debe seccionarse el pliegue lateral del duodeno para rebatir el duodeno y la cabeza del páncreas en dirección medial de la aorta. La maniobra de Kocher se extiende a lo largo de la tercera porción del duodeno hasta el nivel de los vasos mesentéricos superiores de manera que también puede inspeccionarse el proceso unciforme del páncreas. Los vasos mesentéricos superiores deben separarse hacia la izquierda para permitir la palpación adecuada del proceso unciforme.

Si se detecta una lesión de aspecto benigno en la cabeza, el proceso unciforme, el cuello o el cuerpo del páncreas y el tumor se localiza cerca de la cara expuesta de la glándula, puede intentarse la enucleación sin lesionar las estructuras ductales profundas. La aplicación de una técnica cuidadosa sin maniobras bruscas generalmente permite extirpar la mayoría de los tumores sin gran dificultad.

Un insulinoma de la cola o el cuerpo del páncreas también puede researse mediante una pancreatomecómía distal, sobre todo sí la lesión está cerca del conducto pancreático principal.

El tratamiento óptimo de un tumor profundo localizado en el cuello o la parte proximal del cuerpo del páncreas o múltiples tumores del cuerpo y la cola del páncreas es la pancreatomecómía distal. Aunque la mayoría de las lesiones benignas de la cabeza del páncreas pueden enuclearse independientemente de su tamaño, en ciertos casos se requiere un procedimiento de Whipple o una pancreatomecómía distal casi total para obtener la resección completa.¹⁸

Los insulinomas malignos del cuerpo o la cola del páncreas, con metástasis o sin ellas, deben tratarse mediante una pancreatomecómía distal con esplenectómía y disección de los ganglios linfáticos hasta el tronco celíaco. Los insulinomas malignos incurables, definidos por la presencia de metástasis hepáticas, requieren de tratamiento agresivo con la intención de extirpar la mayor cantidad posible de tumor primario y metástasis. Estos

procedimientos pueden ofrecer una paliación significativa y reducir la necesidad de quimioterapia.¹⁸

En casos en los que la resección se extiende hasta abarcar más del 85% del páncreas aumenta de manera significativa el riesgo de instalación de diabetes.

Enfermedad metastásica

Los pacientes con enfermedad metastásica maligna deben ser considerados candidatos a resección curativa del tumor primario y de las lesiones metastásicas accesibles. Aproximadamente el 65% de los pacientes con un insulinooma maligno tendrá recidiva con una media en torno a los 2.8 años de finalizado el tratamiento inicial. La supervivencia libre de enfermedad media es de aproximadamente 5 años en los pacientes con insulinooma maligno sometidos a resección quirúrgica curativa. El tratamiento paliativo puede consistir en quimioterapia y en cirugía.^{18, 23}

Los pacientes con insulinomas como componente de un síndrome NEM-1 requieren consideraciones especiales. Estos pacientes deben ser tratados con pancreatectomía distal además de la enucleación de todos los tumores palpables. Debido a que algunos pacientes con síndrome de NEM-1 también pueden presentar gastrinomas, se les ordena un estudio del nivel sérico de gastrina, si el nivel es alto se realiza una duodenotomía para evaluar la posible presencia de un pequeño tumor duodenal. En la mayoría (aunque no en la totalidad) de los pacientes con más de un insulinooma finalmente se establece diagnóstico de síndrome de NEM-1.¹⁸

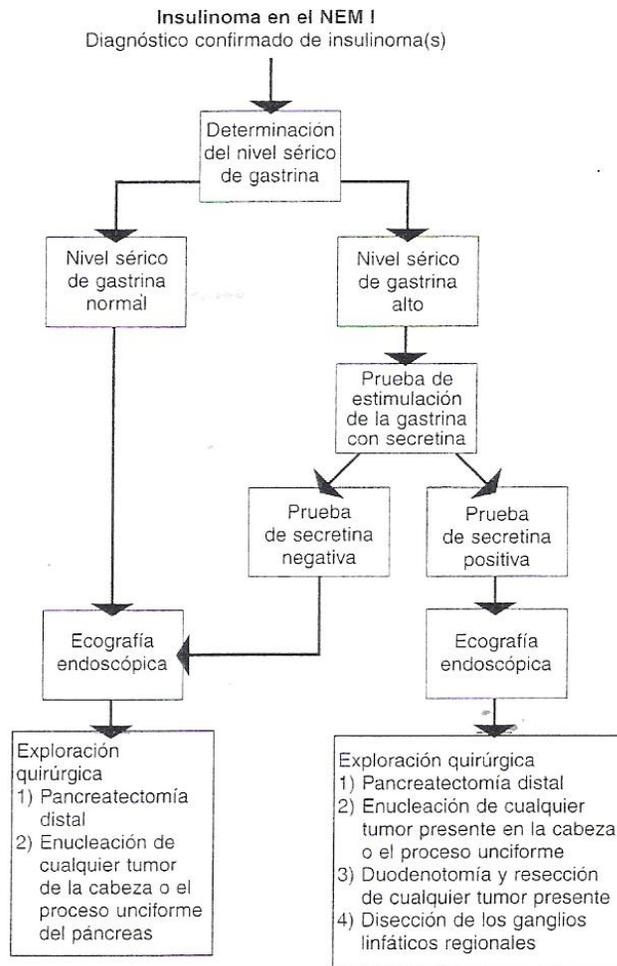


Fig.43 Algoritmo: insulinoma en la neoplasia múltiple de tipo I.¹⁸

Complicaciones del tratamiento

La enucleación o la resección pancreática siguen asociándose con el riesgo de complicaciones significativas.

Las fístulas pancreáticas se observan con mayor frecuencia después de la enucleación luego de la pancreatectomía distal. En todos los casos deben colocarse drenajes aspirativos cerrados.^{18, 23}

Alrededor de un 10% de los pacientes desarrollan una diabetes mellitus independientemente de la magnitud de la resección, no obstante en el 90% de los pacientes que no tienen enfermedad maligna los resultados por

lo general son excelentes. Los pacientes con un síndrome NEM-1 deben ser seguidos en forma periódica durante el resto de sus vidas debido al riesgo de desarrollar nuevos tumores de las células de los islotes del páncreas u otras manifestaciones del síndrome.¹⁸

Glucagonoma: Síndrome Hiperglucémico- Cutáneo

Los glucagonomas se originan a partir de las células alfa de los islotes pancreáticos de Langerhans. Se debe a una secreción excesiva de glucagón. Algo contrario de los que ocurre con los otros tumores endocrinos pancreáticos, los glucagonomas son por lo general de considerable tamaño en el momento del diagnóstico (>5 cm) y casi nunca se encuentran fuera del páncreas. Aproximadamente el 70% de los casos son malignos.²³

Presentación clínica y diagnóstico

Generalmente los pacientes presentan diabetes leve que casi nunca requieren administración de insulina y una dermatitis severa denominada eritema migratorio necrolítico.

El eritema migratorio necrolítico es un síndrome asociado al glucagonoma pancreático.

Clínicamente, se caracteriza por la presencia de placas eritematosas, de características epidermolíticas, de extensión anular y centrífuga que se desarrollan especialmente en la región abdominoperineal y zonas adyacentes. El rash cutáneo está localizado la mayoría de las veces en la parte inferior del abdomen, periné, área perioral y/o pies.

Habitualmente remiten de forma espontánea, pero recidivan en intervalos cortos de tiempo.

Se acompaña de glositis dolorosa con la lengua de color rojo carne^{18,23}, pérdida de peso, diarrea a brotes intermitentes, cambios emocionales y, ocasionalmente, trombosis venosa profunda (se desconoce su causa).^{18,23}

La Diabetes Mellitus concomitante ha sido demostrada en la mayoría de los casos.

El diagnóstico se establecerá por la sintomatología descrita y se confirmará con la determinación de niveles altos de glucagón en sangre y el hallazgo por ecografía, escáner o arteriografía de una tumoración pancreática.

El tratamiento consiste en la exéresis quirúrgica del tumor o la quimioterapia —treptozocina o dimetiltriacenoimidazol—en aquellos enfermos en que no sea factible realizar cirugía.

Estas manifestaciones se resumieron como el síndrome de las 4D: diabetes, diarrea, demencia y dermatosis.¹⁸



Fig.44 EMN: Eritema migratorio necrolítico³⁸

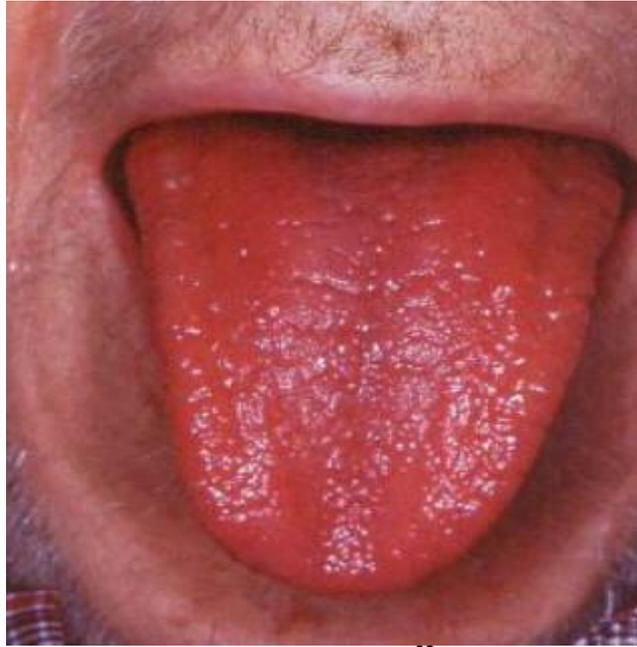


Fig.45 Glositis³⁸

Los glucagonomas afectan con una frecuencia ligeramente mayor a las mujeres y la mayoría de los pacientes con este síndrome tienen entre 40 y 60 años. Se han comunicado casos de tumores de células alfa de solo 1 cm de diámetro, el tamaño de estos tumores en pacientes con glucagonomas ha oscilado entre 3 y 35 cm.

Entre estos pacientes alrededor de un 50% presenta metástasis hepáticas y en porcentaje algo menor metástasis en ganglios linfáticos peripancreáticos. En un pequeño subgrupo de pacientes con glucagonomas malignos se documentó la presencia de metástasis óseas.¹⁸

La confirmación diagnóstica se obtiene documentando la presencia de un nivel sérico de glucagón elevado en ayunas, siendo éste casi siempre superior a 500pg/ml (rango normal: 0-150pg/ml). Además el diagnóstico puede confirmarse mediante los hallazgos característicos en la biopsia del rash cutáneo y la instalación de la diabetes.^{18, 23}

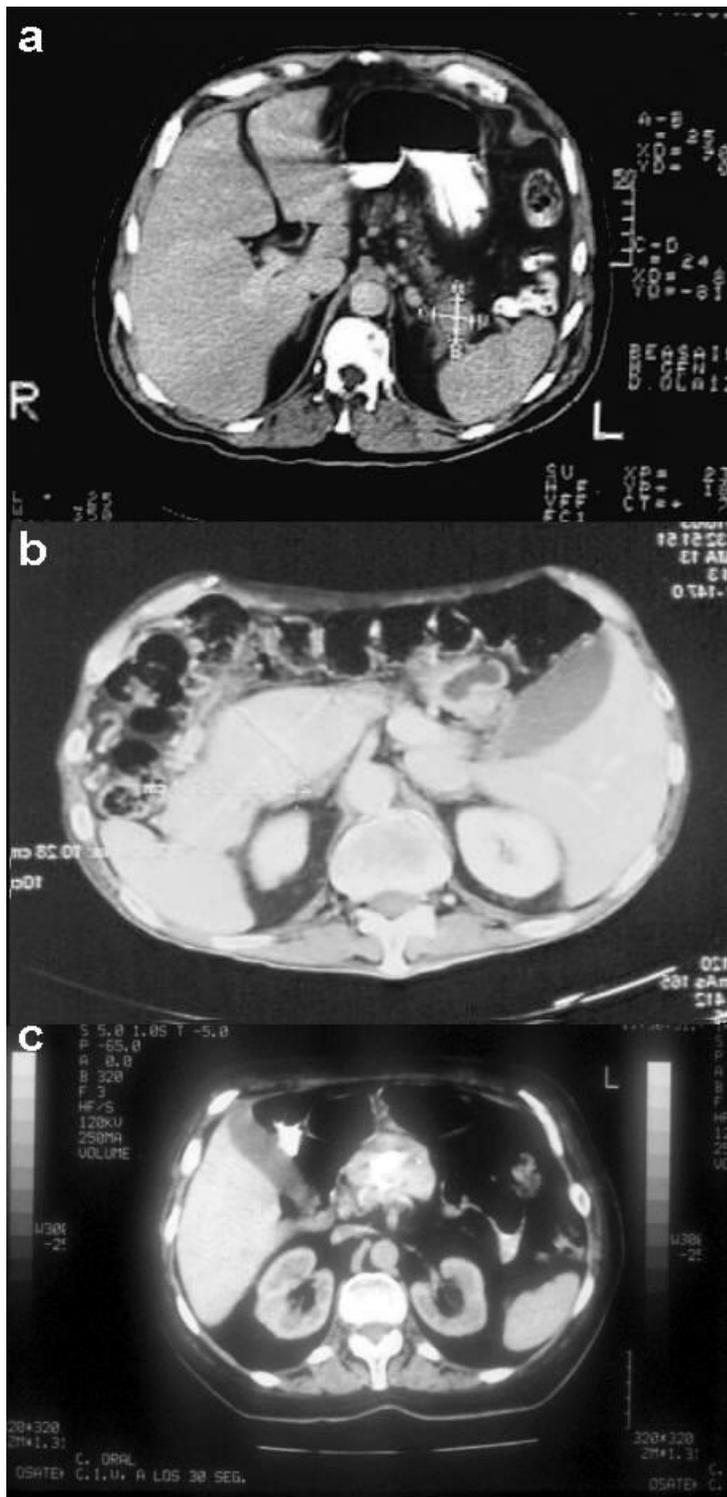


Fig.46 TAC. Glucagonoma ubicado en: a) Cabeza; b) Cuerpo y cola; c) Cola³⁸

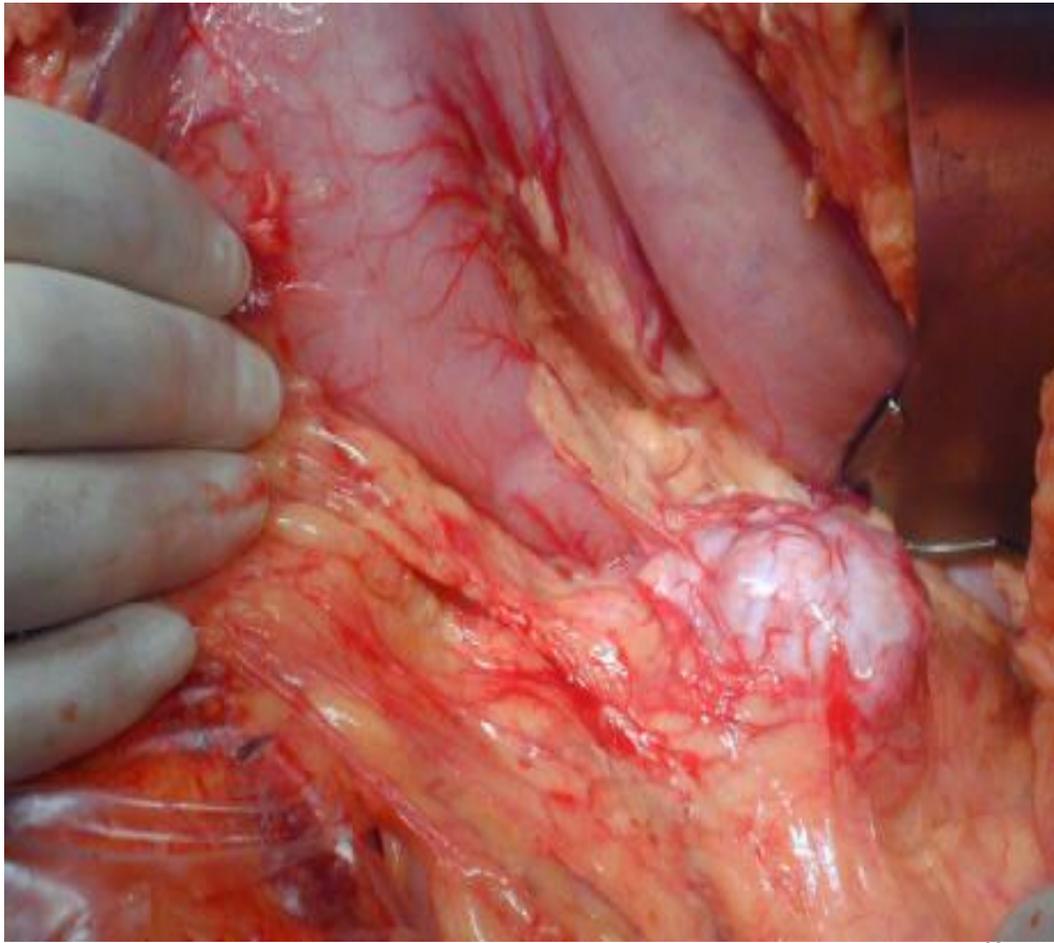


Fig.47 Campo quirúrgico: glucagonoma en el cuerpo del páncreas.³⁸

En algunos casos la naturaleza maligna del tumor puede demostrarse por un aumento del nivel de antígeno carcinoembrionario o del antígeno carbohidrato CA 19-9.¹⁸

En el momento del diagnóstico la mayoría de los pacientes se presentan con una pérdida de peso corporal excesiva. En un porcentaje significativo de pacientes se palpa un tumor en la parte superior del abdomen. Muchos de estos pacientes informan la presencia de diabetes o un eritema durante períodos de hasta 10 años, y el eritema a menudo es severo y discapacitante. Estos hallazgos sugieren que en la mayoría de los casos el crecimiento del tumor es lento.

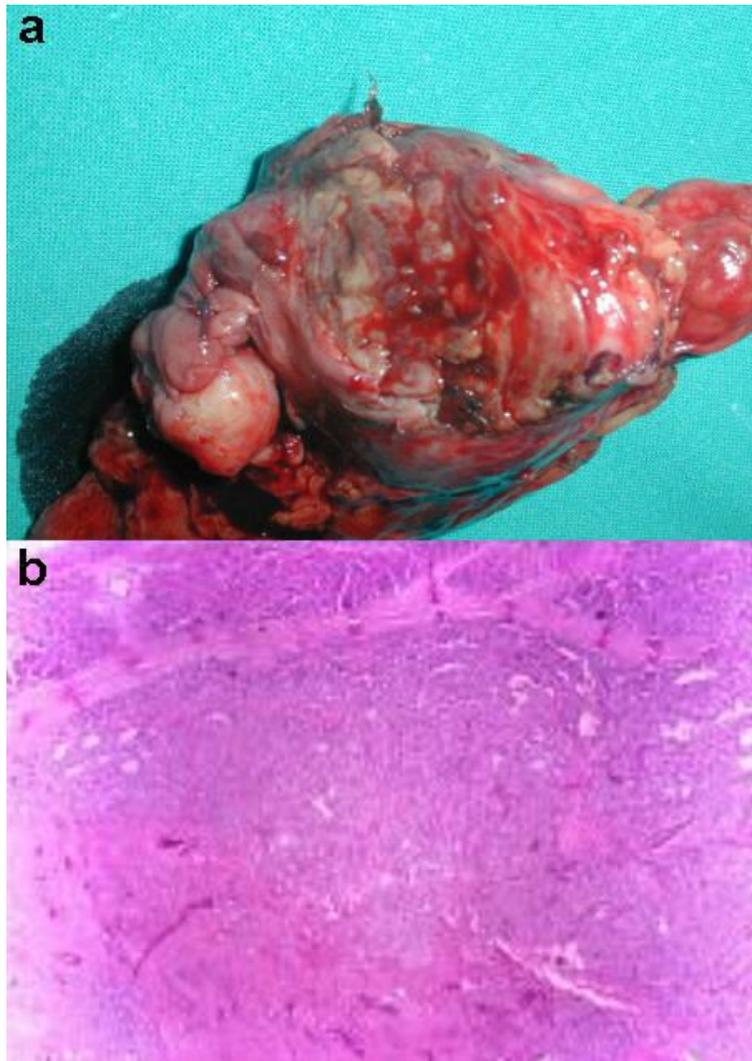


Fig.48 a. Espécimen quirúrgico b. Estudio histopatológico (H&E x200)³⁸

Localización del tumor

El estudio inicial para la localización de un glucagonoma es la TAC. La mayoría de estos tumores son grandes y están localizados por lo general en el cuerpo y cola del páncreas.²³

Tratamiento

Se debe proceder a la extirpación quirúrgica en todos los casos en los que se considera que el tumor es resecable. El 68% de los pacientes con

glucagonoma tendrá enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, detectada mediante estudios preoperatorios o bien en el momento de la exploración quirúrgica. No obstante, está indicada la resección quirúrgica agresiva debido a que la reducción de la carga tumoral puede aliviar los efectos debilitantes de la hiperglucagonemia.¹⁸

El manejo preoperatorio de pacientes con glucagonomas reviste una especial importancia. Se dispone de varias opciones para mejorar en estado metabólico de estos pacientes con una pérdida de peso severa es imperativo instaurar un régimen de hiperalimentación transitorio y recurrir a transfusiones sanguíneas. En casos severos de eritema cutáneo se administraron antibióticos y corticoesteroides.

Se encuentran medicadas medidas profilácticas, incluida la administración de heparina en dosis reducidas, para prevenir las trombosis venosas.¹⁸

Estos tumores son potencialmente fatales debido a la secreción hormonal asociada y al potencial maligno de las lesiones. En el caso de tumores localizados en el páncreas, la resección quirúrgica puede revertir completamente todas las manifestaciones clínicas del síndrome y conducir a una curación duradera.¹⁸ La declinación postoperatoria rápida del nivel sérico de glucagón mejora el eritema en el curso de 24 a 48 horas de la operación.

Aún en los casos en los que no existe la posibilidad de una resección curativa, la reducción quirúrgica de la carga tumoral o la resección de las metástasis hepáticas más grandes pueden ser beneficiosas. Estos procedimientos pueden incluir la pancreatectomía distal, la pancreatectomía del 95% y en raros casos incluso un procedimiento Whipple.^{18, 23}

La dacarbazina (más eficaz en un estadio avanzado de la enfermedad)¹⁸ y la estreptozocina se han utilizado con algún éxito en el tratamiento de los pacientes con glucagonoma irresecable o recidivante.²³

Somatostatinoma

Los somatostatinosomas se originan a partir de las células delta de los islotes de Langerhans, siendo de las neoplasias endocrinas más infrecuentes; se calcula una incidencia anual de 1 caso por cada 4 millones de personas. El síndrome provocado por este tumor se caracteriza por hiperglucemia, colelitiasis, esteatorrea y diarrea. El diagnóstico precoz de esta patología es difícil, debido a la inespecificidad de los síntomas. La mayoría de estas lesiones se localizan en la cabeza del páncreas. Más del 90% de estos tumores son malignos y dan origen a enfermedad metastásica. En los pacientes sometidos a una intervención quirúrgica de intención curativa para el tratamiento de la enfermedad tumoral debe también realizarse colecistectomía, debido a la elevada incidencia de colelitiasis.²³

Neoplasia Endócrina Múltiple

Introducción

Actualmente existen tres síndromes bien definidos de neoplasia endócrina múltiple (NEM): NEM-I, NEM-II Y NEM-III, caracterizados todos ellos por una predisposición familiar a sufrir tumores, ya sea sincrónicos o metacrónicos, en diferentes glándulas endocrinas. La NEM-I ha sido mapeados mediante sobrecruzamiento con el cromosoma 11q13, sin embargo, aún no se ha podido determinar con precisión el gen responsable. En cambio, si ha podido demostrarse que el gen implicado en NEM-II es el oncogén RET receptor de la tirosina quinasa.²³

NEM-I

La NEM-I, también conocido como síndrome de Wermer, se caracteriza por el desarrollo de hiperplasia paratiroidea, tumores hipofisarios y de las células de los islotes pancreáticos. Presenta un patrón autosómico dominante. Las manifestaciones clínicas del síndrome se desarrollan frecuentemente en la tercera o cuarta década de la vida y pueden ser muy

variadas dependiendo del tejido endócrino afectado y las hormonas producidas por el tumor.²³

Tumores pancreáticos

La segunda neoplasia más frecuente asociada a la NEM-I son los tumores de las células de los islotes pancreáticos, los cuales se observan en aproximadamente el 60% de los pacientes con este síndrome. Los más frecuentes son los gastrinomas seguidos de los insulinosomas. Muy rara vez se encuentran glucagonomas, vipomas o somatostatinosomas. Los tumores de las células de los islotes pancreáticos que aparecen en la NEM-I son multifocales y pueden ser de localización extrapancreática, como ocurren frecuentemente en los gastrinomas.²³

CONCLUSIONES

El cáncer de páncreas es una neoplasia altamente letal. En México ocupa el trigésimo tercer lugar en frecuencia entre todas las neoplasias malignas y constituye 0.5% de éstas con una tasa de mortalidad de 1 por cada 100 000 habitantes. El 80% de los casos ocurren entre los 60 y 80 años de edad con una mediana de 69 años, y es más frecuente en el género masculino, con una relación de 1.5:1 respecto del femenino.

El consumo de tabaco incrementa el riesgo de generar cáncer de páncreas y los hábitos dietéticos implicados en el desarrollo de esta neoplasia incluyen el consumo de dieta rica en carnes, grasas y alcohol.

La diabetes mellitus y la pancreatitis crónica son más bien complicaciones de esta neoplasia más que factores etiológicos.

El 80% de los tumores son adenocarcinomas y sólo 2% de los tumores pancreáticos son benignos. El sesenta por ciento de los tumores se localizan en la cabeza del páncreas y el 20% en cuerpo y cola. Hasta 65% de los pacientes tiene metástasis al momento del diagnóstico, debido a que la sintomatología en etapas tempranas es muy vaga y retarda el diagnóstico.

El cáncer de páncreas es difícil de detectar con anticipación. No causa síntomas de inmediato. Cuando los síntomas aparecen suelen ser vagos o imperceptibles.

Sólo 15% de los tumores es resecable; 40% de los pacientes tiene enfermedad localizada pero irresecable y el restante 45% presenta metástasis a distancia al momento de establecer el diagnóstico.

Sólo un 15% a 20% de los casos con cáncer de páncreas tiene posibilidades de resección curativa en el momento del diagnóstico. La paliación de los síntomas sigue siendo un componente importante del manejo de esta enfermedad.

La cirugía resectiva es el tratamiento de elección y constituye quizás una de las cirugías más demandantes de técnica y con un porcentaje de complicaciones importante, que en muchos casos conlleva a múltiples

reintervenciones y hasta la muerte del paciente, el cáncer de páncreas mantiene un mal pronóstico a pesar de estos esfuerzos. Sin tratamiento estos pacientes tienen una sobrevida promedio de 3 a 6 meses. Posterior a una resección exitosa, el pronóstico permanece aún bastante pobre, con una sobre vida promedio de 13 a 15 meses, reflejada en un 10% a 5 años.

Posterior a la cirugía se trata al paciente con terapia adyuvante, es decir quimioterapia y radioterapia.

Si el cáncer es irresecable, igualmente se lleva a cabo la quimio y la radioterapia, pero si éste presenta metástasis a distancia, solamente se trata con quimioterapia paliativa, pero no es muy significativo el incremento de la supervivencia y la sobrevida libre de enfermedad.

Sin tratamiento estos pacientes tienen una sobrevida promedio de 3 a 6 meses.

Globalmente los pacientes con enfermedad operable tienen pronóstico desfavorable dado que el tiempo de supervivencia medio es de 13 a 15 meses y la tasa de supervivencia a los 5 años es menor del 10%.

Cerca del 95% de los tumores pancreáticos son adenocarcinomas. El 5% restante son tumores neuroendocrinos pancreáticos como el insulinooma, que tienen un diagnóstico y tratamiento completamente diferente, con un mejor pronóstico generalmente.

En relación a los tumores del páncreas endocrino, los mejores resultados se obtienen en pacientes con tumores de las células de los islotes del páncreas funcionantes que causan síntomas identificables. El diagnóstico en una fase evolutiva temprana permite la curación de muchos pacientes que en épocas pasadas sólo podían recibir un tratamiento paliativo o farmacológico.

Los tumores de las células de los islotes del páncreas no funcionantes siguen siendo un problema terapéutico debido a que su detección en una TAC solicitada por otras indicaciones o una TAC del páncreas en pacientes con síndrome de NEM-I por lo general no se produce antes de la invasión local o

el desarrollo de metástasis hepáticas. Los pacientes con estos tumores generalmente reciben un tratamiento paliativo con quimioterapia o una operación de derivación para saltar un área de obstrucción de la vía biliar o duodenal.

Los efectos secundarios del tratamiento contra el cáncer dependen del tipo y extensión del mismo, del tratamiento que se haya seguido y del estado de salud del paciente.

El Cirujano Dentista debe concientizar a los pacientes con cáncer de páncreas en su higiene oral, debido a la inmunosupresión que presentan por la quimioterapia, siendo un efecto adverso de ésta, la disminución de plaquetas y de leucocitos, llevándolos a una infección persistente o a un sangrado excesivo.

REFERENCIA BIBLIOGRÁFICA

- 1) Latarjet. **Anatomía Humana Vol. II**, Editorial Médica Panamericana Buenos Aires 3a. edición, págs. 1535-1546.
- 2) Guyton, Arthur C.; John E. Hall. **Tratado de fisiología Médica**. Interamericana McGrawHill España Ed. 2002. Pàg. 1063.
- 3) Drucker Collin, René. **Fisiología Médica**. Editorial Manual Moderno, 2005, Págs. 631-642.
- 4) **Diccionario Médico Mosby**. Editorial Océano. España, Pàg. 199, 648- 649, 1163
- 5) **Drake,L.D**, Vogl.W, Mitchell, W.M.A **Gray Anatomía para estudiantes**. Trigésima octava edición. 2005 España. Págs. 288-289, 293, 295, 297, 298, 304, 305, 310,311
- 6) Harrison, **Principios de Medicina Interna**, 13ª. Edición, Vol. II Interamericana Mc Graw Hill. Madrid, España. Pp. 1762-1764.
- 7) Lehninger,A.L., Nelson, D.L., Cox, M.M. **Principios de Bioquímica**. Segunda Edición. Ediciones Omega, S.A. , Barcelona. Págs. 310, 428-429, 756, 760.
- 8) Robbins y Cotran, **Patología estructural y funcional**, Séptima edción, Editorial Elsevier, Madrid, España. Pp. 1195-1211.
- 9) Ayala, Q.E., Morales, R. **Miscelánea Patológica pancreática**, Revisión de Tema.
- 10) Thompson & Thompson, Nussbaum R.L, McInnes, R.R, Williard, H.F. **Genética en Medicina**. Editorial Masson. 5a. edición. Barcelona. Págs. 329-351.
- 11) M.D. Croce, C.M. **The New England Journal of Medicine. Pancretic cancer**. January 31, 2008. Massachusetts Medical Society. Págs. 502-511.
- 12) Vimalachandran, D.MB,ChB,MRCS. Ghaneh, P.MB, ChB, FRCS. Costello, E. BSc, PhD, Neoptolemos, J.P. MD, FRCS. **Genetics and**

- Prevention cancer. Cancer Control.** January/ February 2004, Vol. 11, No. 1. Royal Liverpool University Hospital, Liverpool, United Kingdom. Págs. 6-14.
- 13) MD. Argüello A.P.T. **Cáncer de páncreas. revisión de tema.** 2006 Asociaciones Colombianas de gastroenterología, endoscopia digestiva, coloproctología y hepatología. Págs. 190-195.
 - 14) INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA, GEOGRAFÍA E INFORMATICA. *Información sobre tumores malignos. México, D.F.* a 3 de febrero del 2005. Págs. 1-2.
 - 15) Lange, J.C. **The Gale Encyclopaedia of Cancer.** Thompson & Gale. Second edition 2005. Pág. 195, 502-504.
 - 16) INSTITUTO NACIONAL DE CANCEROLOGÍA Dr. Herrera, G.A., **Manual de Oncología. Procedimientos médico- quirúrgicos,** MacGrawHill 2000, Págs. 18-22, 308-312.
 - 17) Martínez, G.J. y cols. **Surgical Pathology. Medicina Oral** Vol. 7. no.5 2002. Págs. 55-63.
 - 18) Zuidema, D.J., Yeo, C.J. **Cirugía del aparato digestivo.** Editorial Médica Panamericana. Argentina 2002. Págs. 74-101; 106-139.
 - 19) **Fuente Propia**
 - 20) Gómez E.O. Dr., Uscaña, D.L.F. **Gastroenterología.** Sistemas Inter-Editores. Pág. 145.
 - 21) **www.ctv.es/users/pasi/labora/marctman.htm**
 - 22) **www.hpblondon.com Hepato- Pancreato- Biliary Surgery.** The Royal London Hospital
 - 23) Anderson, M.D Feig, B.W., Berger, D.M., Furhram, G.M. **Oncología.** Segunda edición 2000. Marban Cancer Center, Department of Surgical Oncology, Houston, Texas. Págs. 256-289.
 - 24) Wiersema M, Vilman P, Giovannini M, Chang KJ. **Endosonography-guided fine needle aspiration biopsy: diagnosis accuracy and complication assessment. Gastroenterology** 1997; 112:1087-95.

- 25) Midwinter MJ, Beveridge CJ, Wilsdon JB, Bennett MK, Baudoin CJ, Charnley RM. **Correlation between spiral computed tomography, endoscopic ultrasonography and findings at operation in pancreatic and ampullary tumors.** Br J Surg 1999; 86:189-93.
- 26) www.aboutcancer.com/pancreas1.htm
- 27) Winternitz, T., Habib, H., Kiss, K., Tihany, T. Department of Surgery and Department of Radiology, Medical Faculty of Semmelweis University, Budapest, Hungary. **Pancreatic Head Mass: What can be done? Diagnosis: CT scan.** JOP J pancreas 2000; 1(3 Suppl) 95-96
- 28) Lee, C.J., M.D and Simeone, D. University of Michigan Department of Surgery. **Surgical Treatment of Pancreatic Cancer.** Págs. 1-6.
- 29) Domínguez M.J.E .**Posibilidades diagnósticas en el carcinoma de páncreas: ecografía endoscópica, PAAF transduodenal y percutáneo.** Oncología (Barc) vol. 27, no.4 Madrid Abril 2008 Alpe Editores, S.A.
- 30) Marguliis, A.R., Burhenne, H.J. **Radiología Del aparato digestivo, Tomo II,** Salvat Editores, S.A. Págs. 1591-1597, 1074- 1075, 1078-1094.
- 31) Michaels, A.J., Draganov, P.V. Endoscopic **ultrasonography guided celiac plexus neurolysis and celiac plexus block in the management of pain due to pancreatic cancer and chronic pancreatitis.** World Gastroenterol 2007 July 14; 13(26): 3575-3580
World Journal of Gastroenterology ISSN 1007-9327.
www.wjgnet.com/1007-9327/13/3575.asp
- 32) Congreso Virtual Hispanoamericano de Anatomía patológica y I Congreso de Preparaciones de Virtuales por Internet. **Mutaciones del gen K- Ras en tumores pancreático- biliares.**
Www.conganat.org/7congreso/final/vistalmpresion.aspxid-trabajo
- 33) Muhammad, W.S., Moody, J.S., Russo, S.M. **Gastrointestinal Bleeding Associated with Concurrent Capecitabine and**

- radiotherapy in patients with pancreatic cancer.** Jop j Pancreas (Online) 2005; 6(4): 325-333. Division of Haematology- Oncology and Division of Radiation Oncology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, USA. Www. joplink. net/prev/200411/14.html
- 34) Ramos, A., Hervás, A., Montero, A., Morera, R., Sonsoles, S., Córdoba, S., Corona, J.A., Rodríguez, I. Servicio de Oncología Radioterápica, Hospital Ramón y Cajal. Madrid. **La Oncología Radioterápica Moderna: Situación Actual.** Psicooncología. Vol.1, 2004, pp. 13.30
- 35) Lahuerta, M.A.A., Villalta C.J., Servicio de Medicina Interna, Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital de Barbastro, Huesca. **Tratamiento paliativo del cáncer de cabeza de páncreas, dos años antes del diagnóstico.** 0212-7199 (2006) 23: 12; pp 585-587 Anales de medicina interna. Aran ediciones, S.L.
- 36) American College of Gastroenterology. **Pancreatic cancer manifesting as liver metastases and eosinophilic leukemoid reaction: a case report and review of literature.** The American Journal of Gastroenterology. April 2008. Volume 103, Number 4. Pp.1052-1053.
- 37) **5- Fluorouracilo** – Wikipedia, la enciclopedia libre. pp. 1-2. www. es. wikipedia.org/wiki/5- fluorouracilo
- 38) **www.aboutcancer2.com/pancreas1/htm.**
- 39) Muhammad, W.S., Moody, J.S., Russo, S.M. **Glucagonoma.** Jop j Pancreas (Online) 2004; 5(4): 179-185. Division of Haematology- Oncology and Division of Radiation Oncology, Department of Medicine, University of Alabama at Birmingham, USA. Www. joplink. net/prev/200411/14.html
- 40) A report by Varadhachary, G.R., Abrúcese, J.L. **Treatment of Pancreatic Cancer.** Business Briefing: US gastroenterology Review 2005. University of Texas MD Anderson Cancer Center

- 41) Ozkan, K, Turkkan, E., Ender, K., Manavoglu, O. Department of Medical Oncology, Faculty of Medicine, Uludag University, Bursa, Turkey. ***Treatment of metastatic pancreatic cancer with a combination of gemcitabine and 5- fluorouracil: a single center phase II study.*** Tumori, 90: 192-195, 2005.
- 42) Awad, I., Abou- Zaied, M. Department of clinical Oncology and Nuclear Medicine, Mansoura University. ***Protected 5- FU Infusion with concurrent radiotherapy as a treatment for locally advanced pancreatic carcinoma.*** Journal of Egyptian Nat. Cancer Inst., Vol.12, No. 4, December: **253-257, 2000.**
- 43) Sanchez, A.J.F., Martínez, M.R., Rico, M.F. Unidad de Tumores Mixtos, Servicio de Oncología, Hospital General de México OD. ***Niveles séricos de CA19-9 como predictor de la resecabilidad quirúrgica en adenocarcinoma de páncreas.*** Gamo Vol.6 Número 3, Mayo- Junio 2007.
- 44) Bensmaine, et. Al. ***Factores predictivos de la eficacia de oxaliplatino en combinación con 5- FU, en uso compasivo en una cohorte de 370 pacientes con cáncer colorrectal avanzado, resistentes a 5-FU.*** European Journal of Cancer (Ed. Española) 2001; 1: 2007-215.
- 45) Carretero, M. Vocal de distribución del COF de Barcelona. ***Oxaliplatino.*** Medicamentos de Vanguardia, Vol. 21 Número 1 Enero 2002.