

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“Tumores neuroendócrinos de páncreas, prevalencia, algunas consideraciones
clínicas y complicaciones del tratamiento quirúrgico en pacientes del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2005 al 2010”**

TESIS QUE PRESENTA

DR. RAYMUNDO SANTIAGO VALDOVINOS

PARA OBTENER EL TITULO

EN LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGIA GENERAL

ASESOR: DR. JOSE LUIS MARTINEZ ORDAZ



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

FACULTAD DE MEDICINA

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL

UMAE DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

**“Tumores neuroendócrinos de páncreas, prevalencia, algunas consideraciones
clínicas y complicaciones del tratamiento quirúrgico en pacientes del Hospital de
Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2005 al 2010”**

FOLIO:F-2011-3601-140

TESIS QUE PRESENTA

DR. RAYMUNDO SANTIAGO VALDOVINOS

PARA OBTENER EL TITULO

EN LA ESPECIALIDAD EN

CIRUGIA GENERAL

ASESOR: DR. JOSE LUIS MARTINEZ ORDAZ

Doctora
DIANA G. MENEZ DIAZ
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Doctor
ROBERTO BLANCO BENAVIDES
Profesor Titular del Curso de Cirugía General
Jefe del servicio de Gastrocirugía
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

Doctor
JOSE LUIS MARTINEZ ORDAZ
Asesor de Tesis
Médico Adscrito al servicio de Gastrocirugía
UMAE Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda G.”
Centro Médico Nacional Siglo XXI.

AGRADECIMIENTOS

AL DR. ROBERTO BLANCO BENAVIDES.

Por ser un ejemplo de perseverancia y de calidez humana. Por dejarnos enseñanzas y razones para seguir adelante en este largo camino que es la cirugía.

AL DR. JOSE LUIS MARTINEZ ORDAZ.

Por sus enseñanzas y ayuda durante mi formación profesional. Por su contribución a la elaboración de la tesis y por ser una persona con gran calidad y calidez humana.

A MIS MAESTROS.

Por el apoyo mostrado a lo largo de estos 4 años, por su contribución en mi desarrollo profesional. Por sus conocimientos de tantos años de experiencia.

DEDICATORIA

A MIS PADRES Y HERMANOS

Por su comprensión, apoyo en todo momento, soporte emocional y amor. Porque gracias a su perseverancia y tesón puedo concluir satisfactoriamente mis estudios.

Gracias a mi padre, a la machi, a Ochy y Rafush, por formar parte de esta gran etapa en mi vida profesional, que aunque estuvieron a kilómetros de distancia, siempre los sentí cerca.

INDICE

Resumen	1
Introducción	2
Material y métodos	11
Resultados	12
Discusión	16
Conclusión	18
Bibliografía	19

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son de baja incidencia. La incidencia general de los tumores Neuroendócrinos se estima de 1-1.5 por cada 100,000 habitantes, resultando en 2500 casos por año en los Estados Unidos. Representan del 1% al 2% de todas las neoplasias pancreáticas. Presentan un pico de incidencia entre los 30 a 60 años de edad, sin preferencia de género.

Se estima que la mayoría de los casos es esporádica, aunque pueden ser parte de síndromes oncológicos endócrinos familiares. Se originan de las células endodérmicas embrionarias que posteriormente dan origen a las células del islote de Langerhans. Tanto los funcionantes como los no funcionantes son embriológica e histológicamente idénticos y sólo difieren en su capacidad para producir hormonas.

Se trata de un estudio transversal, retrospectivo, descriptivo de prevalencia en el que se revisaron los expedientes clínicos de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional siglo XXI en un periodo de 6 años comprendido del año 2005 al año 2010.

Los resultados mostraron 11 casos de pacientes con diagnóstico de tumor neuroendócrino de páncreas, los síntomas iniciales más frecuentes fueron: diarrea (6 casos); astenia y adinamia (7 casos); pérdida de peso (5 casos) y dolor abdominal (4 casos). 9 pacientes se sometieron a procedimiento quirúrgico, siendo la enucleación/resección del tumor, el procedimiento mas realizado (5 casos); seguida de pancreatectomía distal (3 casos). La terapia sistémica se administró a 8 pacientes; a 6 pacientes se les administró posterior a cirugía. Identificando 2 casos con metástasis al momento del diagnóstico (Estadio clínico IV), siendo no candidatos para cirugía, por lo que fueron candidatos a tratamiento sistémico con Sandostatina LAR e interferón alfa. El sitio más frecuente de metástasis fue el hígado (3 casos) seguido de ganglios linfáticos (1 caso).

El USE combinado con biopsias en manos experimentadas es el método mas sensible para detectar los tumores pancreáticos. El ultrasonido, la TC, y la RM pueden ser usados para detectar los tumores primarios y metástasis.

El estándar de oro para diagnosticar los GEP NET es el estudio histopatológico.

Las dos principales estrategias quirúrgicas para el tratamiento de los tumores Neuroendócrinos son la enucleación y la resección. Algunas complicaciones posteriores a enucleación de tumores Neuroendócrinos son: Fístula pancreática 15%; Infección superficial de herida quirúrgica 8%; Pancreatitis 4%; Tromboflebitis de la vena subclavia 4%; Sepsis de la línea 4%; Abscesos intraabdominales 4%; Hemorragia postquirúrgica 4% y Retraso del vaciamiento gástrico 4%.

1. DATOS DEL ALUMNO

SANTIAGO

VALDOVINOS

RAYMUNDO

55-13-42-71-43

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA

CIRUGIA GENERAL

508217184

2. DATOS DEL ASESOR

MARTINEZ

ORDAZ

JOSE LUIS

3. DATOS DE LA TESIS

“Tumores neuroendócrinos de páncreas, prevalencia, algunas consideraciones clínicas y complicaciones del tratamiento quirúrgico en pacientes del Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del año 2005 al 2010”

No de Paginas

Año 2011

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son de baja incidencia. La incidencia general de los tumores Neuroendócrinos se estima de 1-1.5 por cada 100,000 habitantes, resultando en 2500 casos por año en los Estados Unidos. Representan del 1% al 2% de todas las neoplasias pancreáticas. Presentan un pico de incidencia entre los 30 a 60 años de edad, sin preferencia de género.¹

No se comprende bien su fisiopatología, por lo tanto su etiología no ha sido determinada en forma categórica. Se estima que la mayoría de los casos es esporádica, aunque pueden ser parte de síndromes oncológicos endócrinos familiares, tales como la neoplasia endócrina múltiple de tipo 1 (MEN1), la neoplasia endócrina múltiple de tipo 2 (MEN 2), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel Lindau y el llamado complejo de Carney.²

Se originan de las células endodérmicas embrionarias que posteriormente dan origen a las células del islote de Langerhans. Tanto los funcionantes como los no funcionantes son embriológica e histológicamente idénticos y sólo difieren en su capacidad para producir hormonas.^{2,3}

Un número importante de ellos se malignizan, dan metástasis en el hígado y pueden incluso llevar a la muerte. Sin embargo, algunos como los no funcionantes malignos, tienen mejor pronóstico si se comparan con el adenocarcinoma pancreático.

El USE combinado con biopsias en manos experimentadas es el método mas sensible para detectar los tumores pancreáticos. El ultrasonido, la TC, y la RM pueden ser usados para detectar los tumores primarios y metástasis. La centelleografía con análogos de la somatostatina se utiliza rutinariamente en investigación tanto para tumores primarios como de sus metástasis. Sin embargo, los tumores mas pequeños, especialmente los insulinosomas, pueden ser difíciles de visualizar por este método, por lo que el US intraoperatorio continúa siendo el método mas sensible.¹

De acuerdo con Gibril y Jensen, el US puede detectar un 9%, la TC 31%, la RM 30%, angiografía 58% de los gastrinomas probables.¹

El estándar de oro para diagnosticar los GEP NET es el estudio histopatológico. En la mayoría de los casos el diagnóstico no es difícil y se hace con el microscopio de luz. Así mismo, es adecuado hacer un panel de inmunohistoquímica rutinario, principalmente en los casos con dificultad diagnóstica que incluya Cromogranina A, sinaptofisina, citokeratinas y enolasa neuronal específica. El ki-67 es un marcador del índice de proliferación celular que puede emplearse con fines pronóstico.²

Las características morfológicas que ayudan a predecir la conducta biológica de los GEP NET son:

- a. Diferenciación celular
- b. Funcionalidad
- c. Tamaño
- d. Invasión local
- e. Invasión vascular (IV)

Actualmente, la cirugía es el único tratamiento curativo con sobrevida prolongada, siempre que se detecten tumores pequeños. Si hay metástasis, se requieren otras terapias, dependientes de la rapidez de crecimiento tumoral y de la magnitud del trastorno hormonal. La quimioterapia actual no es muy exitosa.

Las dos principales estrategias quirúrgicas para el tratamiento de los tumores Neuroendócrinos son la enucleación y la resección. La enucleación de los tumores del páncreas sin reconstrucción deberá realizarse únicamente para tumores sin evidencia de malignidad, si el conducto pancreático principal puede preservarse, y sin no se deja un defecto mayor en el parénquima pancreático. Los tumores pequeños generalmente se enuclean, así como los tumores largos que crecen en el borde del páncreas.

La resección se realiza en tumores que no entran en los criterios previos. La resección segmentaria, incluyendo la pancreaticoduodenectomía, la resección central segmentaria, la pancreatectomía distal se han descritos. Para los tumores de cabeza de páncreas no susceptibles de enucleación, la pancreaticoduodenectomía persiste como el procedimiento preferido. Para los tumores localizados en el cuerpo del páncreas, la resección segmentaria central, en lugar de la pancreatectomía distal, tiene la ventaja de preservar el páncreas distal con la disminución en el riesgo de diabetes postoperatoria e insuficiencia exócrina. Aunque el índice de fístulas con la pancreatectomía central es ligeramente mayor comparado con la pancreatectomía distal, la mayoría de estas fístulas son de comportamiento benigno y rara vez requieren de intervención quirúrgica.³

Los tumores endócrinos del páncreas se clasifican de acuerdo a sus síntomas clínicos en funcionales y no funcionales. Los tumores no funcionales constituyen el grupo mas grande representando el 50%. Le siguen en incidencia los insulinomas y gastrinomas, constituyendo el 25 y 15% respectivamente. Los VIPomas, glucagonomas, somatostatonomas representan el restante 15%. Los tumores endócrinos pancreáticos pueden ocurrir a cualquier edad sin predominancia de sexo. Cerca del 15-30% de los pacientes tienen NEM-1. Generalmente los tumores pancreáticos en NEM-1 son no funcionales en edades tempranas y posteriormente a la edad de 40 años pueden convertirse en gastrinomas o en algún otro tumor funcionante.^{1,3}

Debido a la naturaleza inespecífica e intermitente de los síntomas, el diagnóstico de los tumores Neuroendócrinos se retrasa generalmente por meses o años, incluso en tumores funcionales. Por lo tanto, cerca del 75% de los pacientes con tumores Neuroendócrinos presentan enfermedad metastásica al momento de su presentación, de forma más común en hígado, y rara vez en hueso.³

Insulinoma. Tumor originado principalmente de las células del islote pancreático. Produce insulina en exceso. Tiene baja incidencia (4/1 millón de personas al año), pero es el tumor pancreático endocrino funcionante más frecuente (50 a 60%). Generalmente benigno de 2 cm de diámetro. Los malignos (5 a 10%) suelen ser mayores de 2,5 cm. Son múltiples (10%), especialmente en pacientes con MEN 1. Habitualmente se presenta en la quinta y sexta década de la vida y más en mujeres que en hombres (2:1).³

Aproximadamente 80% al 90% de los insulinomas son tumores benignos, pequeños (< 2 cm), únicos, distribuidos de manera uniforme en la cabeza, cuerpo y cola del páncreas, con un 5% a 10% que se presentan como tumores múltiples de células de los islotes asociado a NEM-1. La mayoría de los insulinomas benignos son de 0.5 – 2 cm de diámetro, con una apariencia marrón debido a su alta vascularidad. El diagnóstico de malignidad se realiza al momento de la cirugía por la identificación tanto de ganglios linfáticos como de metástasis hepáticas, o por recurrencia posterior a la resección.³

Cuadro clínico. Caracterizado por hipoglicemia del ayuno, secundaria a la continua secreción de insulina. Los síntomas neurológicos son los más característicos: visión borrosa, diplopía, amnesia, confusión, pérdida transitoria del conocimiento, coma en los casos más graves y daño neurológico permanente en hipoglicemias prolongadas. También hay clínica de liberación de catecolaminas: ansiedad, temblor, sudoración, náuseas y palpitaciones. El diagnóstico puede ser tardío, por sintomatología mínima o por predominio de la sintomatología neurológica.

Diagnóstico. Actualmente, el diagnóstico se confirma por la asociación de hipoglicemia e hiperinsulinismo. Se realiza la prueba de ayuno controlado de 48 h o de 72 h: en ayuno total se mide la glicemia, insulinemia, péptido C y sulfonilurea. El ayuno termina, generalmente antes de las 48 h, cuando aparecen los signos de hipoglicemia. La prueba es positiva cuando la insulinemia es mayor de 6 mU/mL y la hipoglicemia es menor de 45 a 50 mg/dL. Además está aumentado el péptido C (derivado de la proinsulina) sobre 0,2 nmol/L y no se detecta sulfonilurea. Es muy importante la disociación de los niveles plasmáticos de insulina y glucosa. No es posible afirmar la presencia de insulinoma si la hipoglicemia alcanzada por el ayuno no se acompaña de hiperinsulinemia. Es necesario descartar las múltiples causas de hipoglicemia:

A pesar de que la mayoría de los tumores Neuroendócrinos expresan gran cantidad de subtipos receptores de somatostatina capaces de unirse a los análogos de la somatostatina, los insulinomas no los expresan. Por lo tanto, la centelleografía con receptores de somatostatina no juega un papel importante en la localización preoperatoria.⁴

Estudios recientes utilizando ultrasonido endoscópico han reportado sensibilidades del 75% al 86% en la identificación de los tumores Neuroendócrinos intrapancreáticos. Puede detectar lesiones tan pequeñas como 0.2 – 0.5 cm, pero ha sido menos sensible en identificar enfermedad extrapancreática. Debido a que los tumores Neuroendócrinos tienden a ser muy vasculares, la angiografía ha sido utilizada para detectar su localización. En algunos estudios pequeños, se han reportado sensibilidades del 66 al 100% para las muestras venosas portales para insulina y estimulación arterial con Gluconato de calcio para la liberación de insulina.^{3,4}

USE se ha vuelto en los últimos 20 años como el mejor estudio en localizar pequeños tumores NE. Tiene una sensibilidad del 93% para detectar los tumores NE del páncreas, particularmente en la cabeza y cuerpo del páncreas. El USE con BAAF puede agregar la ventaja de prueba diagnóstica.⁵

Se ha demostrado que el mejor estudio para localizar insulinomas durante cirugía, es el ultrasonido intraoperatorio. Sin embargo se ha demostrado que la exploración quirúrgica con exposición y palpación del páncreas combinado con el uso de el ultrasonido intraoperatorio es el mejor abordaje costo/beneficio para los insulinomas primarios, incluso cuando otros estudios preoperatorios han dado resultados negativos.^{3,5}

Tratamiento.

Aunque el tratamiento médico, es el manejo inicial en los pacientes diagnosticados con insulinomas, el tratamiento quirúrgico es el tratamiento definitivo para evitar el déficit neurológico permanente resultado de los cuadros prolongados de hipoglucemia.

El manejo preoperatorio incluye instruir al paciente a ingerir comidas poco copiosas y frecuentes; el tratamiento médico incluye la prescripción de diazóxido y verapamilo. Antes de la intervención quirúrgica, se deberá excluir la presencia de NEM-1.

Aunque la mayoría de los insulinomas son susceptibles de enucleación, las resecciones segmentarias pueden ser opciones quirúrgicas. En los pacientes con NEM-1, la mayoría de las veces se realiza resección en vez de enucleación; sin embargo, la meta del tratamiento deberá ser la sólo la remoción del tumor mientras se preserva lo más posible el tejido pancreático normal. Cuando se identifican múltiples tumores a lo largo del páncreas, una resección juiciosa deberá usarse, pues la pancreatomectomía total no está indicada en los insulinomas.^{3,5,6}

Algunas complicaciones posteriores a enucleación de tumores Neuroendócrinos son: Fístula pancreática 15%; Infección superficial de herida quirúrgica 8%; Pancreatitis 4%; Tromboflebitis de la vena subclavia 4%; Sepsis de la línea 4%; Abscesos intraabdominales 4%; Hemorragia postquirúrgica 4% y Retraso del vaciamiento gástrico 4%.^{6,8}

Gastrinoma.

Los gastrinomas, que son el segundo grupo más común de todos los tumores funcionales de las células de los islotes, se presentan clásicamente como enfermedad ulcerosa péptica fulminante, comúnmente llamada Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). El SZE es causado por una secreción excesiva y no regulada de la hormona gastrina, que estimula la secreción gástrica ácida y origina enfermedad péptica ulcerosa. La edad promedio de diagnóstico es 50 años, con una leve predominancia al género masculino 2:1. Los gastrinomas ocurren en 0.1% de todos los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica y en 2% de los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica recurrente.

Aproximadamente 2/3 de los gastrinomas son esporádicos, mientras que las formas hereditarias y familiares ocurren en un 20%. La forma familiar se asocia al síndrome NEM-1. En el contexto de los tumores funcionales asociados al NEM-1, la mayoría son gastrinomas. Aunque la mayoría de los gastrinomas tienden a tener un crecimiento lento, un 60% son malignos. Los gastrinomas asociados al NEM-1 son en su mayoría multifocales, presentándose en un 50% metástasis a ganglios linfáticos, hígado o a distancia al momento de su diagnóstico. A pesar de la presencia de metástasis, muchos de los gastrinomas siguen un curso indolente, con índices de supervivencia a 10 años del 90% al 100%.^{3,4}

Cuadro clínico. El dolor abdominal es el síntoma más común y es secundario a úlcera péptica o reflujo gastroesofágico por hipergastrinemia. El 75% de estas úlceras se ubican en la primera porción duodenal. Otro síntoma es la diarrea, provocada por exceso de ácido que no alcanza a reabsorberse en el intestino delgado. Pueden también haber manifestaciones de hipergastrinemia acentuada: hemorragia digestiva, síndrome pilórico, perforación de úlcera péptica, hallazgo de úlceras en sitios inhabituales como el yeyuno proximal o ausencia de respuesta a los inhibidores de la secreción ácida. Tardíamente aparece caquexia y sintomatología propia del crecimiento tumoral.⁴

Diagnóstico. El SZE puede diagnosticarse en todos los pacientes al medir un nivel sérico de gastrina en ayuno junto con una elevación en la secreción gástrica basal. Al paciente se le suspende durante 3 a 7 días cualquier medicamento antisecretorio.

El 100% de los pacientes con SZE tienen gastrina sérica en ayuno mayor a 100 pg/ml. Si el diagnóstico no es claro, los resultados en el examen de estimulación con secretina es de utilidad, particularmente en individuos que se han sometido a cirugías para reducir la secreción gástrica.³

Un aumento de 200 pg/mL en los niveles séricos de gastrina posterior a la administración de secretina es consistente con el diagnóstico de SZE.³

La prueba positiva de infusión cálcica: gastrina aumenta 395 pg/mL después de la infusión de calcio. Es una buena prueba diagnóstica complementaria, especialmente cuando las otras son dudosas.³

El estudio de imagen de elección para la localización de gastrinomas primarios o metastásicos, es la centelleografía con receptores de somatostatina. Se pueden visualizar un 90% de los tumores con una especificidad cercana al 100%. Al igual que los insulinomas, el US intraoperatorio deberá ser el tratamiento estándar en la localización y resección de los gastrinomas.³

Tratamiento. Habitualmente se emplean inhibidores de la bomba de protones. El pantoprazol oral (40 a 160 mg/día) o intravenoso (160 a 240 mg/día) logran controlar el síndrome de Zollinger-Ellison.

Los tumores pequeños bien encapsulados pueden researse con enucleación o resección segmentaria. Los tumores grandes no encapsulados localizados dentro del parénquima pancreático pueden requerir resección segmentaria, incluyendo procedimiento de Whipple o pancreatectomía distal.⁶

Durante la cirugía por gastrinoma, es importante resaltar que estos tumores pueden presentar localizaciones extrapancreáticas, particularmente en el duodeno. Salvo los resultados de el US intraoperatorio, deberá realizarse duodenectomía en todos los casos de gastrinoma. se localiza el tumor durante cirugía en un 95% de todos los pacientes que se presentan con gastrinomas esporádicos. En un 5% a 8% de los casos, no se localiza el tumor. En tal situación una vagotomía super selectiva puede realizarse para disminuir los requerimientos de medicamentos antsecretorios posteriores a cirugía. La cirugía persiste como el tratamiento más efectivo en el tratamiento del gastrinoma metastásico. La enfermedad metastásica distante es el determinante más importante de mortalidad, con un índice de sobrevida a 5 años del 40%.³

En los pacientes con NEM-1, la anomalía más común es el hiperparatiroidismo. En los casos de NEM-1 con hiperparatiroidismo primario y SZE, ha sido exitoso realizar exploración quirúrgica de cuello para resear la hiperplasia paratiroidea, y así reducir los efectos a órgano blanco.

Somatostatinoma. Es un tumor generalmente maligno y extremadamente raro. Es hipersecretor de somatostatina y en 10% secreta otras hormonas (gastrina, calcitonina, polipéptido intestinal vasoactivo, glucagón, insulina y ACTH). En 50% está en la cabeza del páncreas y, al momento de la cirugía, habitualmente tiene más de 5 cm, con metástasis hepáticas y ganglionares regionales. También se ubica en el duodeno, ampolla de Vater, conducto cístico y yeyuno.

Infrecuentemente aparece un síndrome caracterizado por diabetes mellitus, colelitiasis, esteatorrea e hipoclorhidria. La sintomatología es secundaria al crecimiento tumoral: dolor abdominal, baja de peso y trastornos digestivos poco definidos. Si la localización es extrapancreática, la clínica puede variar: ictericia si está en la ampolla de Vater o el conducto cístico y hemorragia digestiva u obstrucción intestinal si el tumor es de duodeno o yeyuno.

Hay elevación de la somatostatina plasmática, pero habitualmente se diagnostica por exploración quirúrgica. La tomografía y resonancia magnética tienen una sensibilidad de más de 95% para los somatostatinomas pancreáticos mayores de 2 cm.

La cirugía es la terapia de elección. La supervivencia a 5 años en ausencia de metástasis es de 100% y de 40% si hay metástasis ganglionares o hepáticas.

VIPoma. Tumor de baja incidencia, ubicado preferentemente en el páncreas. Es hipersecretor de polipéptido intestinal vasoactivo, el cual provoca el síndrome de Verner-Morrison: diarrea hipersecretora, rubicundez, hipokalemia y aclorhidria.⁹

Se diagnostica cuando hay un tumor pancreático de varios centímetros, presencia de diarrea acuosa profusa (2 a 3 litros/día) y elevación del polipéptido vasoactivo intestinal.

El tratamiento comienza con reposición hidroelectrolítica y bloqueo de la hiperfunción hormonal mediante octreótido. La terapia definitiva es la cirugía y la modalidad de resección depende de la localización del tumor. Recientemente, se realiza enucleaciones y pancreatectomías distales laparoscópicas, en pacientes portadores de diferentes tipos de tumores neuroendocrinos incluidos los VIPomas.^{9, 11}

Glucagonoma. Tumor generalmente maligno que produce aumento del glucagón secretado por las células alfa en islotes. De incidencia muy baja, con alrededor de 200 casos publicados.

Entre los cincuenta y setenta años se manifiesta con diabetes mellitus, tromboembolismo y eritema necrolítico migratorio muy pruriginoso. Además hay glositis y trastornos neuropsiquiátricos como ataxia, hiperreflexia, depresión, psicosis, demencia e incontinencia esfinteriana. El tumor puede dar metástasis ganglionares, hepáticas, óseas, suprarrenales y pulmonares.

El diagnóstico se sospecha por la clínica y se confirma por el valor elevado de glucagón plasmático (>1.000 pg/mL). También puede detectarse hipoalbuminemia, hipoaminoacidemia, anemia e hipocolesterolemia. La tomografía visualiza tumores de varios centímetros ubicados especialmente en el cuerpo del páncreas.¹¹

El tratamiento ideal es la cirugía. Según su tamaño se efectúa enucleación, pancreatectomía distal con preservación esplénica o pancreatoduodenectomía. El octreótido u otros análogos de la somatostatina sirven para frenar la hipersecreción hormonal. El tromboembolismo pulmonar se previene con implante de un filtro en la vena cava inferior. En pacientes con metástasis hepáticas, a pesar de ser controversial, se ha realizado trasplante hepático más resección del tumor primario.

ACTHoma. Los tumores de células en islotes secretoras de ACTH sólo se encuentran en el páncreas. Son de crecimiento rápido y precozmente presentan metástasis. Se produce una forma muy virulenta de síndrome de Cushing y por la producción agregada de gastrina, pueden desarrollar síndrome de Zollinger-Ellison. En general son de mal pronóstico, porque no responden a la terapia sistémica y el empleo de octreótido más ketoconazol es sólo paliativo.¹¹

Los tumores no funcionantes representan entre 35 y 50% de los tumores neuroendocrinos del páncreas, se diagnostican entre la quinta y sexta década de la vida y tienen igual distribución por sexo. En el 50% se ubican en la cabeza, proceso uncinado y cuello del páncreas. Son de crecimiento lento y detectados cuando alcanzan gran tamaño, con infiltración de órganos vecinos más desarrollo de metástasis hepáticas y ganglionares regionales. Tienen producción hormonal muy escasa o son no secretoras.

Los pacientes presentan pérdida de peso, dolor abdominal, masa palpable e ictericia. A veces hay complicaciones como hemorragia digestiva masiva por erosión del tubo digestivo o vasos retroperitoneales. Los tumores son visualizados por tomografía helicoidal y resonancia magnética. Es importante diferenciarlos del adenocarcinoma ductal y otros tumores mucinoso quísticos del páncreas. El Ppoma (productor de polipéptido pancreático) es el tumor no funcionante más frecuente.

Debido al tamaño y a la presencia de enfermedad metastásica al momento de la presentación, más del 50% de los neuroendócrinos no funcionantes se consideran malignos.

La utilidad de la centelleografía radica en que tiene buena sensibilidad para detectar enfermedad local y enfermedad metastásica. La sensibilidad para Tumores Neuroendócrinos, excluyendo insulinomas fue del 74% para enfermedad local, 67% enfermedad a distancia y 67% en general.¹⁰

A pesar del crecimiento lento y el comportamiento biológico indolente, la resección quirúrgica persiste como la piedra angular del tratamiento. La mayoría de los tumores no funcionantes se localizan en la cabeza del páncreas, por lo que requerirán de pancreatoduodenectomía. Aunque se ha demostrado que la resección hepática para las metástasis de tumores neuroendócrinos mejoran la sobrevida, otras modalidades, como la quimioembolización, obvian la necesidad de resección hepática.^{3,11}

El fin práctico de este estudio es conocer algunos aspectos del comportamiento de los tumores neuroendócrinos de páncreas en nuestro medio, así como determinar la frecuencia por sexo, edad, antecedentes heredofamiliares, , comorbilidades, días transcurridos desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica, síntomas iniciales de presentación, procedimiento quirúrgico al que se sometieron, complicaciones a corto, mediano y largo plazo, tratamiento sistémico recibido y sitios mas frecuentes de metástasis

MATERIAL Y MÉTODOS

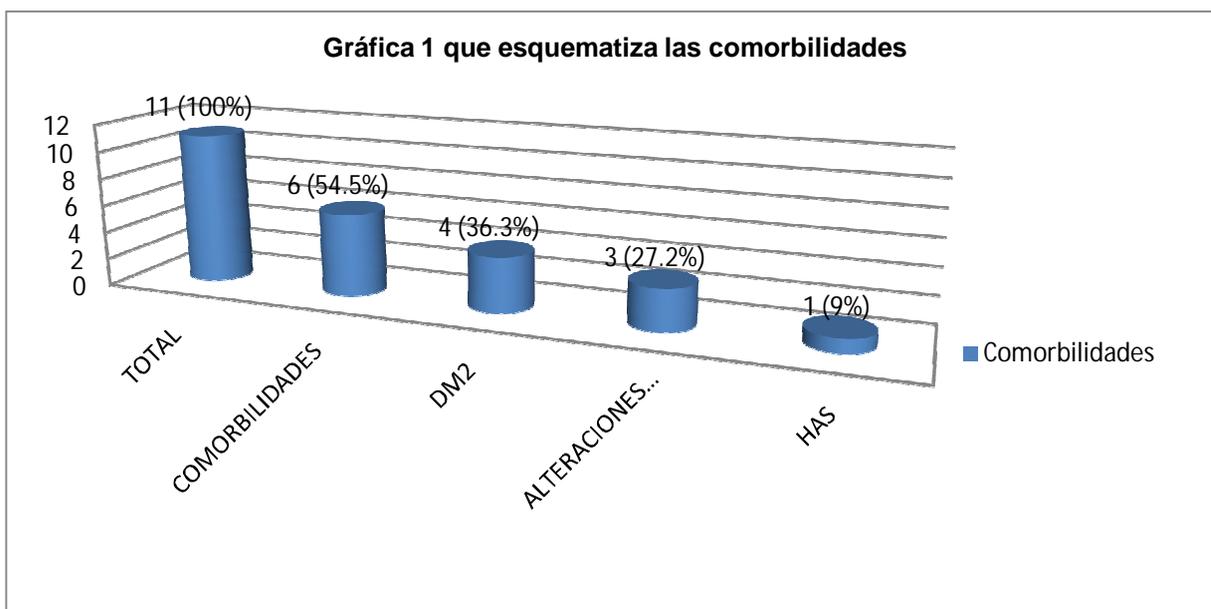
Se realizó un estudio descriptivo retrospectivo de prevalencia en el que se revisaron los expedientes clínicos de la población diagnosticada con Tumores Neuroendócrinos del Páncreas tratada quirúrgicamente en el Hospital de Especialidades de Centro Medico Nacional Siglo XXI, IMSS en los años 2005 al 2010

Se encontraron 11 pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendócrino de páncreas, se recabó información del expediente clínico sobre sexo, edad, antecedentes heredofamiliares de cáncer, comorbilidades, días transcurridos desde el diagnóstico hasta la intervención quirúrgica, síntomas iniciales de presentación, procedimiento quirúrgico al que se sometieron, complicaciones a corto, mediano y largo plazo, tratamiento sistémico recibido y sitios mas frecuentes de metástasis.

RESULTADOS

Se encontraron 11 pacientes con diagnóstico de Tumor neuroendócrino de páncreas; 6 del sexo femenino y 5 del sexo masculino, sin predominancia de sexo. La edad promedio al momento del diagnóstico fue de 49 años, con una edad mínima de 20 años y máxima de 65 años.

6 pacientes contaban con comorbilidades, la Diabetes Mellitus fue la enfermedad asociada más frecuente (4 casos), seguida de alteraciones hormonales (3 casos) e hipertensión (1 caso). (Gráfica 1)



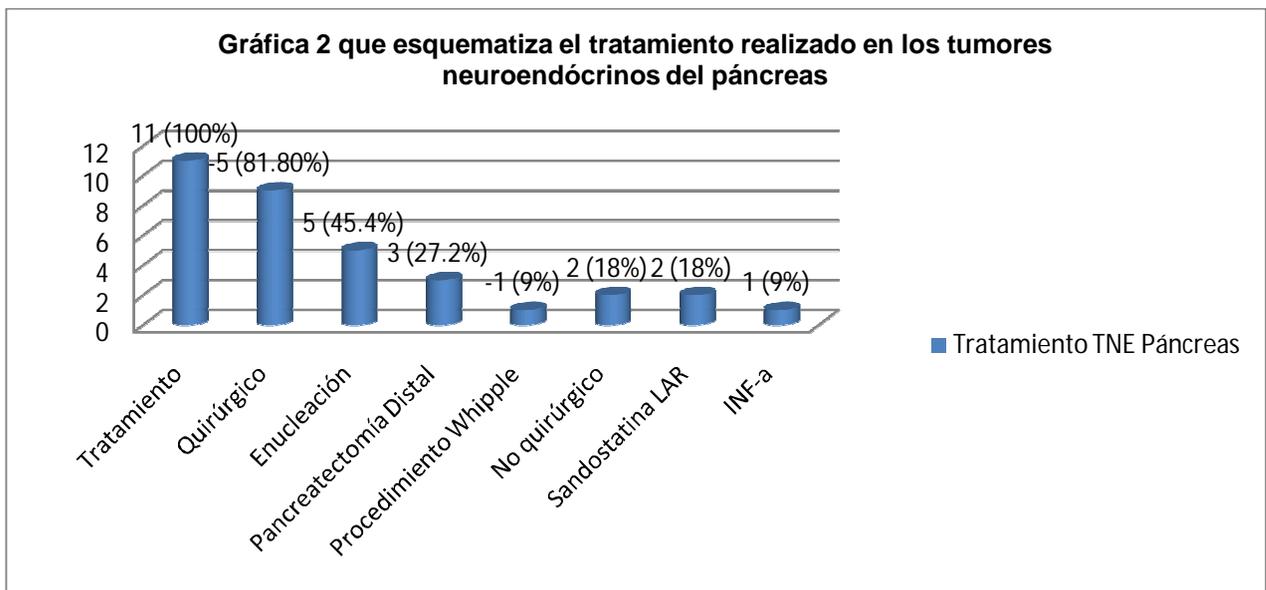
4 pacientes presentaron antecedentes heredofamiliares de cáncer, de éstos sólo uno presentó antecedente de cáncer pancreático.

El promedio de días transcurrido entre el diagnóstico y la intervención quirúrgica fue de 14 días. Siendo el tiempo máximo 37 días y el mínimo 9 días.

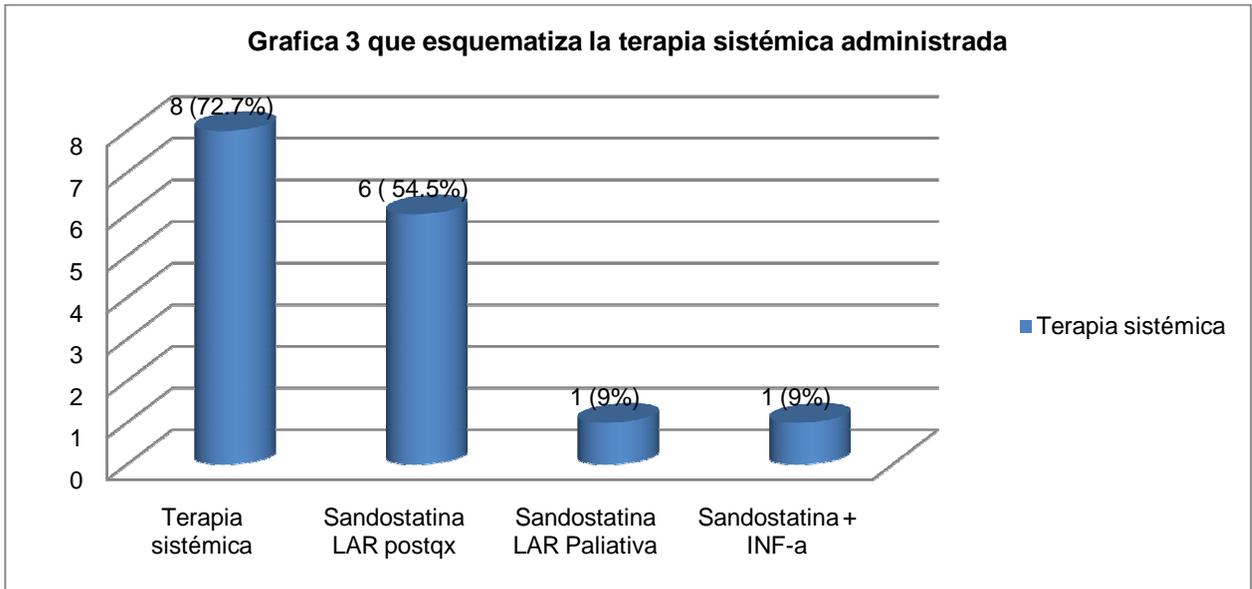
De los síntomas iniciales más frecuentes, el síntoma predominante fue la astenia y adinamia (7 casos), seguido de la diarrea (6 casos), asociado a tumor funcional; posteriormente la pérdida de peso (5 casos) y dolor abdominal (4 casos). Las alteraciones en las pruebas de laboratorio fueron frecuentes (5 casos), dentro de los cuales la hipokalemia (3 casos) y el hiperinsulinismo (2 casos) fueron las anomalías bioquímicas encontradas en estos pacientes (Tabla 1)

TABLA QUE MUESTRA LA PRESENTACION CLINICA Y LABORATORIAL INICIAL			
FUNCIONALES		NO FUNCIONALES	
Diarrea	54.5%	Astenia	63.6%
Hipokalemia	27.2%	Adinamia	63.6%
Hiperinsulinismo	18.1%	Pérdida de peso	45.4%
Hipergastrinemia	9%	Dolor abdominal	36.3%
Dermatitis	9%	Fiebre	9%
Trombosis venosa	9%		
Depresión	9%		
Síndrome Carcinoide	9%		

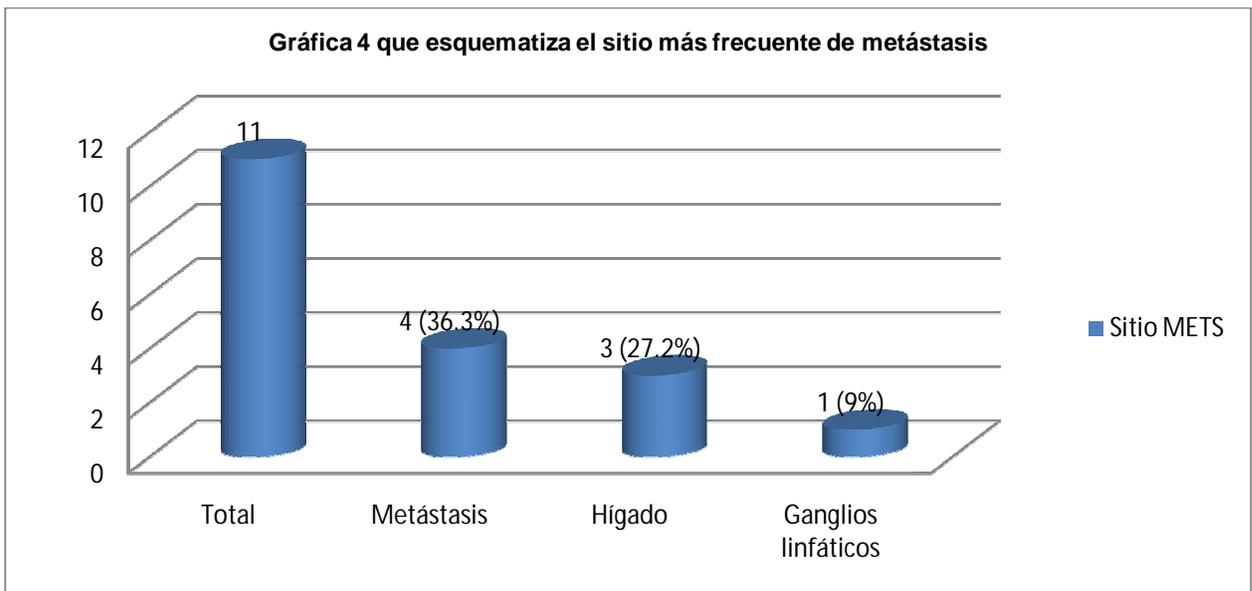
De los 11 pacientes con el diagnóstico de tumor neuroendócrino de páncreas; 9 fueron candidatos a tratamiento quirúrgico; 2 se encontraron con enfermedad estadio IV no candidatos a terapia quirúrgica. El procedimiento quirúrgico de elección fue la enucleación (5 casos), seguida de pancreatectomía distal (3 casos). De los 9 pacientes que se sometieron a intervención quirúrgica, a dos se les practicó cirugía biliodigestiva; Hepaticoyeyuno anastomosis (1 caso) y al otro coledocoyeyuno anastomosis (1 caso); a un paciente se le sometió a anastomosis pancreaticointestinal, específicamente pancreaticoyeyuno anastomosis (1 caso). (Gráfica 2)



Un total de 6 pacientes recibieron tratamiento sistémico posterior a cirugía, el medicamento de elección en la mayoría de los casos fue Sandostatina LAR. Los 2 pacientes no candidatos a tratamiento quirúrgico se manejaron también con terapia sistémica a base de Sandostatina LAR y un paciente también con terapia inmune con INF alfa. (Gráfica 3)



4 pacientes presentaron en el transcurso de su enfermedad metástasis, siendo el sitio más frecuente el hígado (3 casos) seguida de enfermedad metastásica en ganglios linfáticos (1 caso). (Gráfica 4)

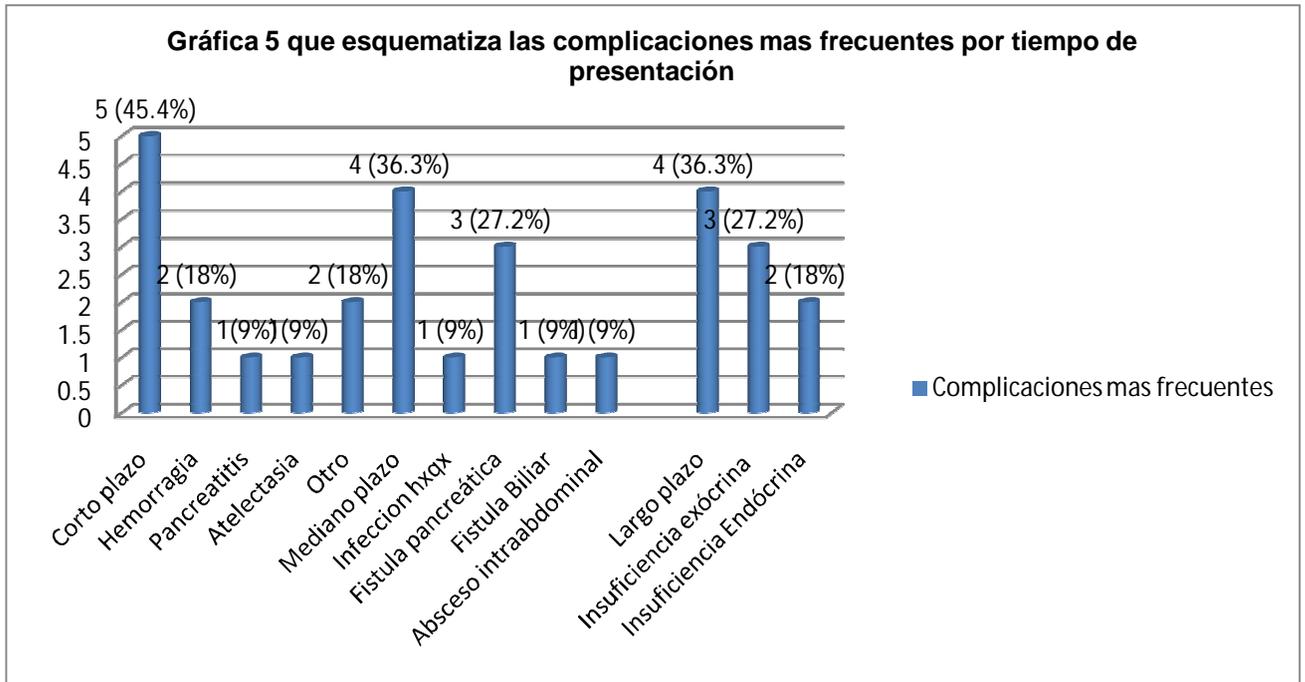


Las complicaciones posteriores a intervención quirúrgica fueron de 13, de las cuales se presentaron 5 casos en el periodo a corto plazo, 4 casos en el de mediano plazo, y 4 en el grupo de largo plazo.

La complicación a corto plazo más frecuente fue la hemorragia (2 casos), la pancreatitis, atelectasia y acidosis metabólica se presentaron con un caso cada una.

La complicación a mediano plazo mas frecuente fue la fístula pancreática (3 casos), seguida de absceso intraabdominal, infección de herida quirúrgica y fístula biliar con un caso cada una.

La complicación a largo plazo mas frecuente fue la insuficiencia exocrina (3 casos) seguida de insuficiencia endócrina (2 casos). (Gráfica 5)



DISCUSION

Los tumores neuroendocrinos del páncreas son de baja incidencia, en nuestro hospital se diagnostican y operan aproximadamente 2 por año. La incidencia general de los tumores Neuroendócrinos se estima de 1-1.5 por cada 100,000 habitantes. . Representan del 1% al 2% de todas las neoplasias pancreáticas. Presentan un pico de incidencia entre los 30 a 60 años de edad, sin preferencia de género.¹ En nuestra muestra de 6 años la edad promedio de presentación fue de 49 años sin predominancia de género, dato congruente con la literatura mundial.

Se estima que la mayoría de los casos es esporádica, aunque pueden ser parte de síndromes oncológicos endócrinos familiares, tales como la neoplasia endócrina múltiple de tipo 1 (MEN1), la neoplasia endócrina múltiple de tipo 2 (MEN 2), la neurofibromatosis de tipo 1 (NF1), la enfermedad de Von Hippel Lindau y el llamado complejo de Carney.² En nuestra muestra sólo en una paciente se asoció a neoplasia endócrina múltiple de tipo 1. Tanto los funcionantes como los no funcionantes son embriológica e histológicamente idénticos y sólo difieren en su capacidad para producir hormonas.^{2,3}

Los tumores endócrinos del páncreas se clasifican de acuerdo a sus síntomas clínicos en funcionales y no funcionales. Los tumores no funcionales constituyen el grupo más grande representando el 50%. Le siguen en incidencia los insulinosomas y gastrinomas, constituyendo el 25 y 15% respectivamente. Los VIPomas, glucagonomas, somatostatinomas representan el restante 15%. En el caso de nuestra muestra mas de la mitad de los pacientes (54.4%) presentaron en su cuadro clínico diarrea dato sugestivo de tumor funcional, un 63.3% de los pacientes debutaron así mismo con astenia y adinamia.

El estándar de oro para diagnosticar los tumores neuroendócrinos gastrointestinales pancreáticos es el estudio histopatológico. Así mismo, es adecuado hacer un panel de inmunohistoquímica rutinario, principalmente en los casos con dificultad diagnóstica que incluya Cromogranina A, sinaptofisina, citokeratinas y enolasa neuronal específica. El ki-67 es un marcador del índice de proliferación celular que puede emplearse con fines pronóstico.²

Debido a la naturaleza inespecífica e intermitente de los síntomas, el diagnóstico de los tumores Neuroendócrinos se retrasa generalmente por meses o años, incluso en tumores funcionales. Por lo tanto, cerca del 75% de los pacientes con tumores Neuroendócrinos presentan enfermedad metastásica al momento de su presentación, de forma más común en hígado, y rara vez en hueso.³ De los 11 pacientes que se diagnosticaron con tumores neuroendócrinos de páncreas, 36.3% de los pacientes presentaron metástasis, siendo el hígado el órgano blanco de las mismas con un 27.2%.

Actualmente, la cirugía es el único tratamiento curativo con sobrevida prolongada, siempre que se detecten tumores pequeños. Si hay metástasis, se requieren otras terapias, dependientes de la rapidez de crecimiento tumoral y de la magnitud del trastorno hormonal. En nuestro medio la terapia sistémica para Estadios IV se inicia con Sandostatina LAR, en una paciente se agregó tratamiento inmunológico con INF- α .

Las dos principales estrategias quirúrgicas para el tratamiento de los tumores Neuroendócrinos son la enucleación y la resección. El procedimiento quirúrgico más realizado en nuestro centro es la enucleación del tumor realizándose ésta en un 45.4% de los pacientes, seguida de pancreatometomía distal con 27.2%.

Algunas complicaciones posteriores a enucleación de tumores Neuroendócrinos son: Fístula pancreática 15%; Infección superficial de herida quirúrgica 8%; Pancreatitis 4%; Tromboflebitis de la vena subclavia 4%; Sepsis de la línea 4%; Abscesos intraabdominales 4%; Hemorragia postquirúrgica 4% y Retraso del vaciamiento gástrico 4%.^{6,8} En nuestro centro las complicaciones más comunes a corto plazo fue la hemorragia con un 18%, pancreatitis y atelectasia, ambos con 9%. La complicación a mediano plazo más común fue la fístula pancreática con 27.2%. La complicación a largo plazo más común fue la insuficiencia exócrina con un 27.2%, mientras que sólo el 18% presentó insuficiencia endócrina.

CONCLUSION

Los tumores neuroendócrinos del páncreas son neoplasias poco frecuentes. En nuestro centro, por ser hospital de concentración se operan aproximadamente 2 a 3 casos por año.

Debido a la naturaleza inespecífica e intermitente de los síntomas, el diagnóstico de los tumores Neuroendócrinos se retrasa generalmente por meses o años, incluso en tumores funcionales. Por lo tanto, cerca del 75% de los pacientes con tumores Neuroendócrinos presentan enfermedad metastásica al momento de su presentación, de forma más común en hígado, y rara vez en hueso.

El estudio de elección en estos pacientes es el ultrasonido endoscópico, en nuestro centro se realiza durante el protocolo de estudio de toda neoplasia sospechosa en el páncreas, el uso de Octreoscan se encuentra limitado sólo a los casos de tumores funcionales no insulinomas. En nuestro medio el uso de la TC se encuentra extendido en todo tumor neuroendócrino de páncreas, encontrando en la mayoría de los casos un tumor dependiente de páncreas con refuerzo al medio de contraste.

El comportamiento clínico de la enfermedad está mediada en la mayoría de los casos, por la hormona predominante, ya sea Insulina, Gastrina, Péptido Intestinal Vasoactivo o Glucágon, generando los síndromes clínicos característicos de los tumores neuroendócrinos funcionales. En nuestro medio la presentación clínica mas frecuente asociada a tumores funcionales fue la diarrea, con hipokalemia y elevación de VIP. Como síntomas no funcionantes los que predominaron fueron los asociados a desgaste (astenia y adinamia) y pérdida de peso.

La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección en estos pacientes. El tratamiento quirúrgico frecuentemente elegido en nuestro medio fue la enucleación del tumor, seguida de pancreatomectomía distal.

En nuestro medio, el órgano mas afectado por enfermedad metastásica de un tumor neuroendócrino de páncreas, fue el hígado.

Las complicaciones mas frecuentes detectadas en el siguiente estudio fueron: Fístula pancreática (27.2%), Insuficiencia exócrina (27.2%); Hemorragia (18%) e Insuficiencia endócrina (18%).

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. U. Plöckinger U, Rindi G, Arnold R, Eriksson B, Krenning E, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of Neuroendocrine Gastrointestinal Tumours. *Neuroendocrinology* 2004;80: 394-424
2. Medrano GR; Alvarado CI; Barreto ZR; Brom VR; Cravioto VA; Chavez RJ; et al. Guías de Diagnóstico y Tratamiento de Tumores Neuroendocrinos Gastropancreáticos. 2009; 8:1;1-8
3. Abood GJ, Go A, Malhotra D, Shoup M. The surgical and Systemic Management of Neuroendocrine Tumors of the Pancreas. *Surg Clin N Am* 89 (2009) 249–266.
4. Morgan KA; Adams DB. Solid Tumors of the Body and Tail of the Pancreas. *Surg Clin N Am*. 2010, 90; 287-307
5. Richards ML; Gauger PG; Thompson NW; Kloos RG. Pitfalls in the surgical treatment of insulinoma. *Surgery*. 2002; 132:1040-1049
6. ParkBJ, MD, Alexander RH, Libutti SK, Huang J, MC Skarulis, Jensen RT. Operative of islet-cell tumors arising in the head of the pancreas. *Surgery* 1998;124:1056-62
7. Phan AT, Yao JC, Evans DB. Treatment options for metastatic neuroendocrine tumors. *Surgery* 2008 Volume 144, Number 6; 895-898
8. Phan GQ, Yeo CJ, Cameron, JL MD, Michael M. ; Maher MM, Hruban HH. Pancreaticoduodenectomy for selected periampullary neuroendocrine tumors: Fifty patients. *Surgery* 1997;122:989-997
9. Smith SL, Branton SA, Avino AJ, Martin JK, Klingler PJ, Thompson GB. Vasoactive intestinal polypeptide secreting islet cell tumors: A 15-year experience and review of the literature. *Surgery* 1998;124:1050-1055
10. Meko JB, Doherty GM, Siegel BA, Norton JA. Evaluation of somatostatin-receptor scintigraphy for detecting neuroendocrina tumors. *Surgery* 1996;120:975-984
11. Nakakura EK, Bergsland EK Islet Cell Carcinoma: Neuroendocrine Tumors of the Pancreas and Periampullary Region. *Hematology/ Oncology Clinics of North America* 2007. 21; 457–473