

APUDOMAS PANCREATICOS (PARTE II)

Aspectos clínicos

ALFREDO L. JACOME C., M.D.

Médico-Cirujano de la Universidad Javeriana,
adscrito al Servicio de Inmunología, Hospital Infantil
"L.V. de S."

ALFREDO JACOME ROCA, M.D., F.A.C.P.

Miembro de Número, Academia Nacional de Medicina;
Ex-Presidente, Sociedad Colombiana de Endocrinología.

I. DIAGNOSTICO DE LOS APUDOMAS

En este apartado describiremos algunos de los aspectos más relevantes en cuanto al diagnóstico clínico, paraclínico y anatomopatológico de los apudomas conocidos en el páncreas, basándonos en algunas casuísticas nacionales y extranjeras.

A. Insulinoma

En 1927 se informó el primer caso en la Clínica Mayo. Esta misma institución posee una de las series más grandes sobre el tema con 200 casos reportados; sin embargo, su incidencia global es del orden de menos de 1 caso por 100.000 habitantes. En una serie de 1.067 pacientes realizada en Italia, el tumor se presentó aproximadamente en un 60% en mujeres y un 40% en hombres, siendo el rango de edad entre los 30 y 60 años (21).

1. Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones son debidas a la hipoglicemia secundaria al hiperinsulinismo circulante. Los síntomas neuropsiquiátricos incluyen: pérdida de conciencia, confusión, vértigo, alteraciones visuales, astenia, coma profundo y epilepsia; se han reportado casos con daño del sistema nervioso central irreversible y parálisis temporal; además también puede haber somnolencia, amnesia, ataxia, cefalea, parestesias, signo de Babinski, agitación e irritabilidad. Estos se explican, en gran parte, debido a que el cerebro depende casi exclusivamente de la oxidación de la glucosa para proveer sus necesidades energéticas. En estos pacientes también son frecuentes síntomas de tipo adrenérgico tales como sudoración, temblor, empaldecimiento y síntomas cardiovasculares como palpitaciones, taquicardia, dolor precordial e hipertensión arterial. También se presentan síntomas gastrointestinales como sensación de hambre, vómito y, ocasionalmente, dolor epigástrico.

A diferencia de los gastrinomas, estos tumores rara vez se asocian con la adenomatosis múltiple endocrina (MEA): probablemente está asociado con MEA I, en cuyo caso se debe investigar hiperparatiroidismo, tumores hipofisarios y úlceras intratables; también pueden producir múltiples sustancias hormonales diferentes a la insulina (22).

KAULIE y WHITE, en SEATTLE, en una de sus series observaron un curiosísimo acontecimiento: tres de sus veintiún pacientes con insulinoma presentaron MEA; dos de ellos eran hermanos y su padre había sufrido de un tumor de ZOLLINGER-ELLISON (23).

En niños y recién nacidos, hijos de madres diabéticas o con nesidioblastosis se pueden observar cuadros similares debido a la hiperfunción de las células B (22).

2. Pruebas Paraclínicas

Para establecer un diagnóstico de insulinoma es necesario realizar estudios bioquímicos, radiológicos, investigaciones con radio isótopos. En algunos casos se puede establecer la triada de WHIPPLE, la cual nos habla de sintomatología neuroadrenérgica asociada a hipoglicemia en ayunas, y la reversión del cuadro con la administración de glucosa. Se puede hacer una glicemia en ayunas y una medición de insulinemia, después de ayuno de 18 a 24 horas; valores superiores a 6 m U/L sugieren el diagnóstico. Pero la prueba más importante para el diagnóstico es la llamada "prueba de ayuno", la cual generalmente requiere hospitalización; debe ser individualizada, puede requerir de ejercicio y la duración es variable de acuerdo con cada paciente. Las cifras de glicemia deben estar por debajo de 50 mg/ml o 40 mg/ml para otros autores. (Figura 3). En algunas instituciones se piensa que la prueba de tolerancia a la tolbutamida (Fig. 4), es la mejor de las disponibles cuando el diagnóstico se hace difícil; la tolbutamida estimula la liberación de insulina causando una marcada y prolongada hipoglicemia.

El efecto se prolonga a más de 3 horas en pacientes con tumores; en algunos pacientes, sintomatología grave puede obligar a la interrupción de la prueba. A su vez, con la hipoglucemia hay ascenso de los niveles de insulina hasta 950 mU/L, siendo el máximo normal de la prueba 150 mU/L (25). Esta prueba es la que se encuentra disponible en Colombia, principalmente. También se puede utilizar la prueba del glucagón; es un hecho determinado que el glucagón es un potente estimulador de la liberación de insulina en el hombre; siendo, por consiguiente, útil en la evaluación de estados hipoglucémicos asociados con hiperinsulinismo; por ejemplo, una respuesta insulínica alta persistente en pacientes en quienes se les ha resecado un insulinoma, sugiere remoción incompleta o recidiva del tumor (26). Este "test" es más útil en pacientes con falla cardíaca, y más seguro que el "test" de la tolbutamida. Con esta prueba, pacientes con insulinoma tuvieron niveles máximos de insulina inmunorreactiva entre 93 y 343 microunidades/ml.

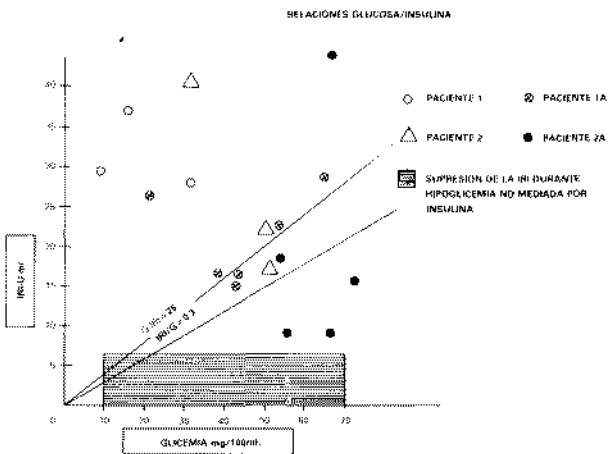


Fig. 3. Prueba del ayuno para insulinoma (24). La zona sombreada corresponde al área de normalidad.

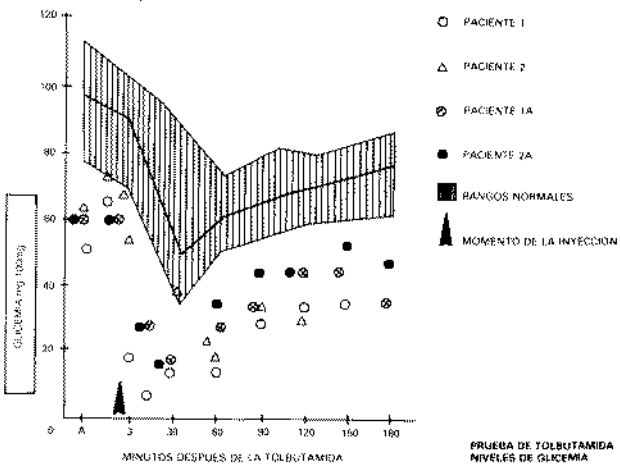


Fig. 4. Prueba de la Tolbutamida en 4 pacientes con hiperinsulinismo autónomo. (24). Al ser intervenidos se encontró insulinoma único en 3 de ellos y quedaron curados al hacer la extirpación. El cuarto presentaba hiperplasia de los islotes y la pancreatomectomía de cuerpo y cola no indujo la curación, por lo que fue necesario reanudar el diazóxido.

Hay otras pruebas poco utilizadas como el "test" de sensibilidad a la leucina, pruebas con insulina de pescado, y el péptido C, mucho más raras (27).

Una prueba bastante sensible para el diagnóstico y localización de los insulinomas es la cateterización venosa selectiva para análisis hormonal; el diagnóstico por este método hace posible reseca la parte que contiene el tumor (28). La idea de la prueba que puede ser realizada por laparotomía o por aproximación percutánea transhepática, es cateterizar la arteria celiaca, venas hepáticas o vena porta bajo fluoroscopia; una flebografía puede ser realizada previamente para documentar el lugar de toma de las muestras sanguíneas y caracterizar la anatomía venosa (29); se pueden cateterizar de 2 hasta 6 venas y se toman muestras para estudio hormonal a varios niveles, de acuerdo con la vena; en un estudio, REICHARDT tomó de 8 a 30 muestras de la vena porta. La preparación incluye una comida 6 horas antes y la monitorización de los niveles de glicemia durante la prueba. En cuanto a la localización, la mayoría se encuentra en la cola, siendo de localización en la cabeza y en el cuerpo un poco menos del 60%.

En un gran número de casos la demostración imagenológica del tumor no es factible, sin embargo, se sugiere que el ultrasonido sea el examen radiológico inicial para la localización de los insulinomas. KUHN localizó exitosamente insulinomas de 7,8 y 17 mm utilizando ultrasonografía de tiempo real en tres pacientes (30) (Fig. 5). La tomografía axial computarizada también puede ser utilizada, pero con más baja sensibilidad y especificidad.

La arteriografía selectiva y supraseductiva son otras de las ayudas diagnósticas; parece ser exitosa en el diagnóstico en alrededor del 65% de los pacientes, sin embargo, la angiografía no es aún una solución definitiva para el problema de los insulinomas no palpables y la resección pancreática "a ciegas" es aún necesaria (31) (Fig. 6).



Fig. 5. Ecografía de un insulinoma (24).



Fig. 6. Arteriografía selectiva de insulinooma (24).

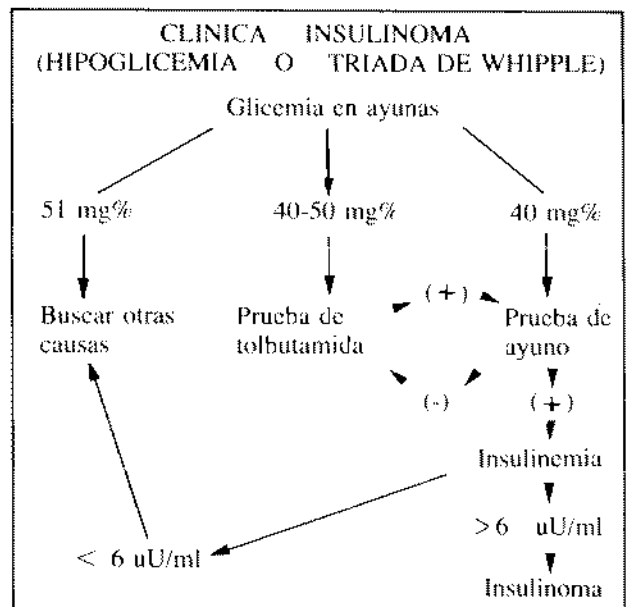
Se cateteriza la arteria femoral y se proyecta el tronco celiaco con posible posterior cateterización de la arteria pancreaticoduodenal superior. La distensión gaseosa del estómago, con bebidas gaseosas o cápsulas productoras de gas, en el momento de la arteriografía, mejora el contraste de las densidades en el parénquima pancreático, resultando en un diagnóstico más preciso (32) (Tabla No. 2).

3. Anatomía patológica

Los insulinoomas son, por regla general, adenomas que fluctúan entre los 0.5 y 3.0 cm., y que tienen una distribución bastante similar en la cabeza, cuello y cola; la malignidad se aproxima al 25% y la mitad de ellos tiene metástasis en el momento de la cirugía (33) (Fig. 7).

Para la descripción del tumor nos basaremos en el hallazgo de 5 casos colombianos (34), dos en Bogotá, y 3 en Manizales, bastante descriptivos. Se describe como una tumoración nodular de color rojo pardo o cereza, con medidas como las ya antes descritas, que puede o no estar encapsulado y que frecuentemente es friable y con aspecto lobulado; al microscopio se observa una neoplasia epitelial constituida por células poliédricas, columnares y/o piramidales, de tamaño uniforme, de citoplasma basófilo o acidófilo con núcleos redondos, nucleolados, bien teñidos con cromatina dispersa en finos gránulos. Estas células se disponen en acúmulos, columnas y cordones entrelazados y rodeados por delicadas trabéculas, separadas entre sí por bandas de estroma fibroso hialinizado y penetrados por numerosos capilares; en estos casos no se observaron mitosis atípicas, aunque como se dijo antes, no es regla general; en la periferia se observan lobulillos exocrinos constituidos por acinos serosos normales y colapsados por la extensión de la neoplasia (Fig. 8); en escasas ocasiones el insulinooma puede encontrarse asociado a otros apudomas, y raras veces puede transformarse en un glucagonoma (24).

TABLA 2
DIAGNOSTICO DEL INSULINOMA



(Modificado de Aldrete JS et al: Arteriography with simultaneous gastric distention to detect insulin-secreting tumors of the pancreas. *South Med Jour* 76: 1528, 1983). (32). Uno de los co-autores, Francisco Henao, pertenece al Departamento Quirúrgico de la Universidad Javeriana.

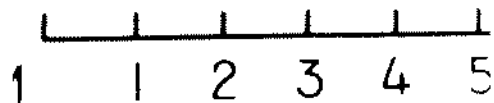
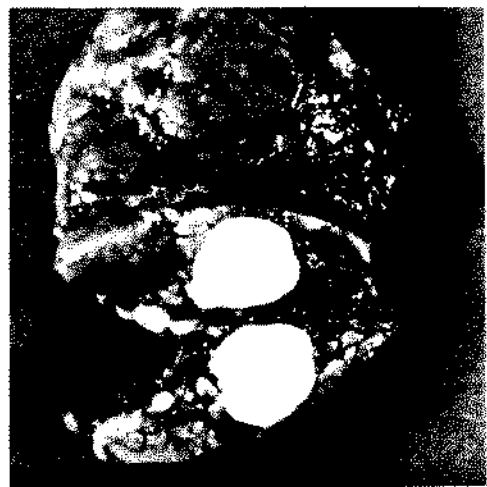


Fig. 7. Especimen de pancreatomectomía distal que contiene un insulinooma (tomado de Aldrete JS et al: Arteriography with simultaneous gastric distention to detect insulin-secreting tumors of the pancreas. *South Med Jour* 76: 1526, 1983) (32). Uno de los co-autores de este trabajo, el doctor Francisco Henao Pérez, pertenece al Departamento de Cirugía de la Universidad Javeriana.

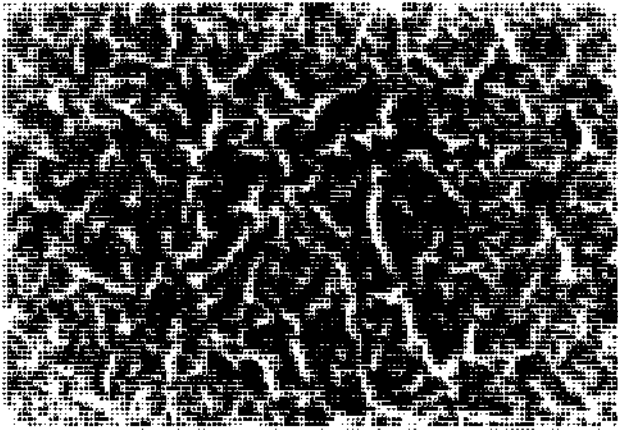


Fig. 8. Aspecto Histológico del Insulinoma (24).

B. Somatostatina (Srifomas)

El primer Srifoma se aisló en 1972 del hipotálamo, estómago, páncreas e intestino delgado. Ahora también se sabe que están presentes en las células D del colon y recto y en otros órganos con tiroides, timo y retina (22). Este es un tumor extremadamente raro.

En cuanto a las características clínicas del síndrome, podemos decir que se asocia con diabetes mellitus, colelitiasis, esteatorrea, hipoclorhidria, pérdida de peso y tumor pancreático, cuadro que generalmente revierte con la extracción del tumor.

Niveles altos de una sustancia similar a la somatostatina inmunorreactiva se han aislado del drenaje venoso del tumor. Las células tumorales han sido cultivadas, permaneciendo viables hasta por 51 días y liberando somatostatina en el medio de cultivo (35). Aunque usualmente malignos, la mayoría da metástasis hepáticas, son tumores de crecimiento lento.

El enfoque diagnóstico de una mujer de 46 años mostró los siguientes datos: marcada hiperglicemia y glucosuria en una primera visita; en una segunda visita fue colecistectomizada y se observó una masa pancreática compatible con un apudoma. Posteriormente se encontró moderada anemia con anisocitosis y poiquilocitosis; una arteriografía selectiva del tronco celiaco y arteria mesentérica superior mostró una masa vascular en la arcada pancreatoduodenal. Se realizó una laparotomía y se obtuvo una masa circunscrita, redonda de 6.0 por 5.5 por 4.0 cm, en la cabeza del páncreas sin metástasis; la paciente posteriormente se recuperó. El TAC es más útil para localizar metástasis hepáticas (36). En la microscopía de luz se encontraron células tumorales formando pequeñas masas y cordones con un estroma vascular hialino semejando a un insulinoma; el citoplasma basófilo ligeramente y el núcleo variable en tamaño, redondo u ovoide con cromatina fina punteada y pequeños nucléolos basófilos. El núcleo fue dos a cuatro veces más grande que el de un linfocito; no se observaron mitosis atípicas y el tumor

generalmente fue demarcado por el tejido circundante. Un nódulo linfático presentó células tumorales. A la microscopía electrónica presentó gránulos similares a los de las células D. (35).

En otros estudios también se han hallado metástasis en hueso, piel, suprarrenales y ovario. Además de esto, ocasionalmente puede aparecer un tipo especial de IgG, lo cual nos hace pensar en el mieloma múltiple como diagnóstico diferencial (37).

C. Glucagonoma

A pesar que ya entre 1923 y 1924 Kamball y Murlin habían denominado a una nueva sustancia como glucagón, solo 12 años después, Mc Gavran logró definir un síndrome prototipo producido por el glucagonoma (38).

1. Manifestaciones clínicas

Los casos reportados en el mundo no llegan al centenar. En un estudio de 47 casos, en 1979 (39) se encontró el rango de edad de los 20 a los 73 años con una edad media de 56 en el momento del diagnóstico; sin embargo, la sintomatología comenzó bastante tiempo antes; se presenta en mujeres en un 60%, e inclusive en un principio se pensó que fuera un síndrome postmenopáusico.

Una significativa pérdida de peso que se recupera después del tratamiento quirúrgico, es característica; más o menos el 55% de los tumores se encuentra en el cuerpo y cola del páncreas y puede dar metástasis a hígado, suprarrenales, columna y linfáticos. En el 93% de los pacientes se demuestra diabetes franca o intolerancia a los carbohidratos, sin embargo, episodios cetoacidóticos no se han descrito. El eritema migratorio necrolítico, una dermatosis específica, es también una característica del síndrome; se han postulado como posibles causas a las deficiencias de aminoácidos (alanina) ácidos grasos esenciales y zinc (40). La lesión evoluciona entre 7 y 14 días, convirtiéndose las maculopápulas de eritematosas a purpúricas descamativas, confundiendo con el síndrome de piel escaldada, si la lesión es extensa; las lesiones se pueden sobreinfectar y, al final del episodio, la lesión se resuelve sin dejar cicatriz; sólo queda como permanente una decoloración color bronce. Las lesiones ocurren en áreas de fricción (fig. No. 9); en un tercio de los casos, se informó estomatitis o glositis. También en casi todos los pacientes se ha descrito anemia normocítica normocromática (41). Aunque ocasionalmente se encuentra hiperglucagonemia en familias con MEA, los miembros afectados no han mostrado evidencia de glucagonoma; sin embargo, en 1981 se describió un síndrome familiar de glucagonoma (42).

2. Pruebas paraclínicas

Aparte de las altas cifras de glicemia compatibles con diabetes mellitus se encuentra una elevación de la concen-

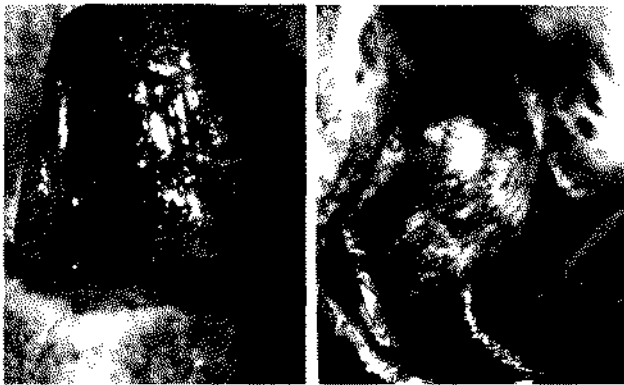


Fig. 9. Eritema necrolítico migratorio y glucagonoma (Cortesía del doctor Lázaro Jiménez).

tración plasmática de glucagón inmunorreactiva*; un dato interesante es que la molécula que se analiza en el síndrome oscila entre 9.000 y 20.000 daltons a diferencia de los 3.500 en el sujeto normal.

También se puede investigar por disminución de aminoácidos plasmáticos, o anemia normocrómica, normocítica en un frotes de sangre periférico y cuadro hemático. Los tumores se pueden localizar por ultrasonografía y tomografía computarizada (36); también tiene gran certeza diagnóstica la arteriografía selectiva del tronco celiaco. Ingemansson ha localizado exitosamente glucagonomas con cateterización percutánea de la vena porta transhepática y dosificando glucagón de varias tributarias venosas pancreáticas; con la técnica de la triple cateterización se obtienen resultados óptimos (39).

3. Anatomía patológica

La mayoría de los tumores son malignos y miden desde 30 hasta 100 mm, microscópicamente están constituidos

* Valores de 315 a 96.000 pg/mL (Normal: < 150 pg/mL.)

por células insulares Alfa 2 y con gránulos tipo Alfa 2, identificados por microscopía electrónica, aunque en otras ocasiones otros gránulos pueden estar presentes.

En cuanto a la lesión dermatológica, se observa al microscopio, paraqueratosis focal; se observan células vacuoladas, edematosas, claras, con núcleos pignóticos en la mitad superior de la epidermis.

En el Hospital San Juan de Dios, de Bogotá, se documentó un glucagonoma con la ayuda del departamento de patología de la Universidad de Yale, el cual presentó un cuadro clínico poco característico (33)

D. VIP OMA - Síndrome de Verner - Morrison

En septiembre de 1958, John V. Verner y Ashton B. Morrison, trabajando en la Universidad de Duke, informaron sobre dos casos nuevos y revisaron siete para enfatizar la incidencia con la cual la diarrea explosiva se asociaba a apudomas pancreáticos no secretantes de insulina (43).

La diarrea acuosa también cursa con hipocalemia y aclorhidria por lo cual también se ha llamado síndrome WDHA (en inglés "Watery Diarrhea, Hypokalemia, Achlorhydria"); otro de sus nombres es cólera pancreático.

La edad promedio de presentación del vipoma pancreático está entre 32 y 75 años.

1. Manifestaciones clínicas

Hay presentación de diarrea acuosa profusa, intermitente o continua, de más de 20 ml/Kg diarios; se han observado altos niveles de grasa fecal aunque la esteatorrea marcada no se ha presentado. La mayoría sufre cólicos abdominales y una considerable pérdida de peso; un enrojecimiento espontáneo, que puede ir desde la cara hasta todo el cuerpo, se puede hallar; en algunos contados casos se puede palpar masa indicando distensión de la vesícula biliar, y muy rara vez se asocia con síndrome de MEA I. Incluso se ha asociado con el feocromocitoma (44).

2. Pruebas paraclínicas

Se encuentra hipocalemia con valores plasmáticos por debajo de 2.5 mmol/L, bicarbonato plasmático bajo con cifras de 15 mmol/L o menos; en algún porcentaje de casos se puede encontrar hipercalcemia con valores, en ayunas, de más de 3 mmol/L a veces se observa hiperglicemia.

Se ha logrado asociar el síndrome WDHA con valores elevados de VIP (5.1 ± 2.5 hg/ml) medidos por radio inmunoanálisis (61); también se han encontrado valores elevados de PP y prostaglandinas (81); el PP se encuentra elevado en el 50% de pacientes con WDHA, pero no en los que presentan ganglioneuroblastomas; en un estudio

se encontraron niveles significativamente elevados de prostaglandina E plasmáticos; en pacientes con este síndrome (45) aumentan los valores de creatinina y urea reflejando una falla renal por la nefropatía hipokalémica; como se dijo anteriormente el cuadro puede cursar con hipoclorhidria o aclorhidria.

La localización preoperatoria se logra con arteriografía pancreática selectiva; con resultados dudosos se realiza la cateterización selectiva de venas pancreáticas. También es útil el TAC (36).

3. Anatomía patológica

La mayoría de estos tumores no tiene más de 8 cm de diámetro; alrededor del 40% de los pacientes presenta metástasis en linfáticos y en hígado; estos tumores se asocian con ganglioneuroblastomas, tumores carcinoides y carcinomas bronquiales. La mitad de los tumores son adenomas benignos y un porcentaje similar son malignos.

E. PP-Omas

Alrededor del 50% de los apudomas pancreáticos secreta PP además de su producto principal, y el PP en pacientes con estos tumores es usualmente más alto que el medido después de comidas en sujetos control; células productoras de PP se han visto en el 39% de insulinomas, 67% de glucagonomas, 50% de vipomas, 17% de gastrinomas y 33% de ACTH omas. En PP plasmático se ha sugerido como un marcador para los apudomas pancreáticos, aunque esto es muy discutido.

Hay sólo unos pocos casos conocidos de tumores que secretan únicamente PP y estos tumores son clínicamente silenciosos, no indican un posible papel fisiológico del PP. La secreción tumoral de PP parece ser autónoma, no suprimida por la atropina, a diferencia de la liberación normal de PP. Una concentración plasmática, en ayunas, de PP sobre 300 pmoL/L, sugiere que la secreción es tumoral (46) (Tabla No. 3).

TABLA No. 3
Niveles plasmáticos y pancreáticos de PP en Apudomas pancreáticos (11)

Neoplasia	Niveles elevados de plasma	PP Tumor
PP oma	100%	+
VIP oma	77%	+
Glucagonoma	50%	+
Gastrinoma	26%	+
Insulinoma	22%	+

F. GASTRINOMA - SINDROME DE ZOLLINGER - ELLISON

El 29 de abril de 1955 Robert Zollinger y Edwin Ellison, médicos cirujanos de la Universidad de Ohio en Columbus, presentaron ante la asociación quirúrgica americana en Filadelfia los primeros casos de apudomas pancreáticos asociados a úlceras pépticas primarias del yeyuno (47).

Hoy en día está completamente establecido que esta enfermedad es causada por un tumor del páncreas o el duodeno que secreta una cantidad excesiva de gastrina. Por ende, el término más adecuado por utilizar es el de gastrinoma, en especial porque algunos elementos del síndrome como la hipersecreción gástrica o la úlcera péptica pueden estar ausentes (48). Representan del 20 al 25% de los tumores pancreáticos de los islotes.

1. Manifestaciones clínicas

El promedio de edad en que se han diagnosticado los tumores está entre la tercera y quinta décadas, aunque se han informado casos en un rango de edad entre los 7 y 90 años; aunque no hay un predominio en sexo, alrededor del 60% de los casos son hombres.

El síntoma más común es el de dolor abdominal cuyas características y localización son similares a la de la enfermedad ácido péptica no complicada, aunque puede ser más severo; menos comúnmente el dolor se puede relacionar a la diarrea o a la perforación aguda; igualmente se puede obtener en la anamnesis referencia de hematemesis, vómito o melenas. Hay que hacer clara diferencia entre la diarrea asociada a hipersecreción gástrica del gastrinoma y la diarrea sin hipersecreción gástrica del Vipoma. En cuanto a la esteatorrea, es un reflejo de un síndrome de mala absorción y su prevalencia no ha sido determinada. En algunos pacientes se observa anemia perniciosa y/o megaloblástica.

En un 10% a 40% de los casos se ha asociado con MEA I; la anomalía más común asociada es el hiperparatiroidismo, siendo menos comunes los tumores de hipófisis, suprarrenales, ovario y tiroides; por consiguiente siempre es importante averiguar por los antecedentes familiares. En su relación con el síndrome MEA I, puede ser asintomático o presentar manifestaciones secuenciales o sincrónicas; debido a su asociación con el MEA I y a la esporádica producción de ACTH por el gastrinoma se ha encontrado un bajo porcentaje de casos con síndrome de Cushing asociado (49). Aunque bastante discutida, clásicamente se ha hablado de la triada diagnóstica consistente en diátesis ulcerosa fulminante en duodeno, yeyuno o esófago, hipersecreción gástrica intensa y presencia de apudoma pancreático no beta (41).

El examen físico puede encontrarse dentro de límites normales; sin embargo, es común encontrar pérdida de peso, dolor epigástrico a la palpación y aumento del

peristaltismo intestinal; se puede palpar hepatomegalia y/o esplenomegalia por metástasis y muy rara vez una masa tumoral intrabdominal.

2. Pruebas paraclínicas

Aparte del cuadro clínico, el principal hallazgo paraclínico que sugiere el diagnóstico del gastrinoma es la marcada hipersecreción de ácido gástrico, especialmente basal; más de 100 mEq de HCl en 12 horas, o más de 15 mEq de HCl hora, en estado basal, sugieren el diagnóstico; también es utilizado el cociente basal-máximo con estimulación; una relación de más de 0.06 se ha encontrado en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

La mejor técnica para la medición de los niveles elevados de gastrina es el radioinmunoanálisis; Mc Guigan y Trudeau analizaron 24 pacientes hospitalizados sin enfermedad gastrointestinal reconocida y los compararon con 3 pacientes con Zollinger-Ellison verificado histológicamente; el nivel de gastrina promedio en el grupo control fue de 425 ug/mL mientras que en los pacientes con Z-E osciló entre 3.550 y 21.000 ug/mL (50); en ocasiones son necesarias en estos pacientes pruebas de estimulación con infusión intravenosa de calcio, secretina, glucagón o simplemente la misma comida (41).

Los exámenes endoscópicos y de Rx nos pueden ser de utilidad para la definición del componente ulceroso.

La cateterización venosa para dosificación de gastrina en cualquiera de sus técnicas es mucho menos útil, para la localización de gastrinomas pre-quirúrgicamente que los estudios inmunológicos y no se debe hacer la rutina (51).

Menos de la mitad de los pacientes con el síndrome presentan hallazgos de tumor en la arteriografía; la arteriografía hepática también puede ser de utilidad para el diagnóstico de metástasis. También es posible el diagnóstico ecográfico el cual produce imagen sonoluciente que lo distingue claramente del tejido circundante (30). En un estudio utilizando TAC en pacientes con Z-E, de 18 casos, 4 presentaron masas en la cabeza del páncreas, mientras que sólo 3 tuvieron comprobación ecográfica (36). La mayoría miden menos de 1 cm.

3. Anatomía patológica

Usualmente son tumores pequeños; los tumores malignos y benignos pueden producir hallazgos microscópicos idénticos y el único criterio para determinar malignidad es demostrar las metástasis. La mayoría de los tumores está localizada en la cabeza y en la cola. En la microscopía de luz las células tumorales son usualmente bien diferenciadas y se presentan en patrones trabeculados; las células son pequeñas, uniformes, con citoplasma eosinófilo. Las características celulares son compatibles con las de las células D.

Fuera de los hallazgos por endoscopia y biopsia similares a los de la enfermedad ácido-péptica se pueden encontrar

en la mucosa intestinal vellosidades anormales con infiltración celular de la lámina propia y ocasional edema submucoso y hemorragia con áreas de microerosiones.

La mayoría de los tumores esporádicos son solitarios y alrededor del 60% al 85% son malignos (52).

G. OTROS

También los islotes pancreáticos pueden ser asiento de tumores productores de hormonas ectópicas.

En el síndrome de producción ectópica de ACTH, el 78% de los ACTHomas son pancreáticos (53), y al menos producen una hormona pancreática adicional (insulina, glucagón, PP) y también frecuentemente MSH, lipotropina, 5-HT o HCG, casi todos estos tumores son malignos. Una hiperpigmentación marcada, miopatía y una severa alcalosis hipokalémica constituyen las principales características. El diagnóstico se hace igual que para cualquier caso con síndrome de secreción ectópica de ACTH.

También se encuentran apudomas pancreáticos productores de GRF. Este puede llevar a cuadros de acromegalia o gigantismo; esta asociación también se puede observar en el síndrome de Wermer; inclusive en pacientes con deficiencia idiopática de GH, se pueden aumentar los niveles al presentar el GRFOMA (54). El TAC de rutina no está indicado para el diagnóstico de estos tumores debido a su bajísima frecuencia, sin embargo, radioinmunoanálisis de GRF y un estudio hipofisario cuidadoso son aplicables (55).

Los apudomas pancreáticos también pueden producir ocitocina, ADH, PTH, HCG y Neurotensina (22).

El hallazgo de estos tumores misceláneos es rarísimo y, aún más rara, su aparición con producción hormonal exclusiva.

En general, podemos hablar sobre la impredecibilidad de estos tumores, como, por ejemplo, el caso reportado en la literatura de un paciente francamente hipoglicémico por un insulinoma que, posteriormente a la aparición de ACTH ectópico, presentó diabetes franca con hiperkalemia (44). También se han informado casos de apudomas pancreáticos secretantes de ACTH y a la vez gastrina, MSH, glucagón y HCG, encontrándose inclusive asociación con pancreatitis crónica calcificada (56).

Un uno por ciento de los tumores carcinoides se puede localizar en el páncreas.

II. TRATAMIENTO

Concomitantemente con la aparición de todas las nuevas sustancias hormonales ya antes descritas la observación

de sus respectivas patologías y la creciente búsqueda de mejores ayudas diagnósticas, ha surgido siempre la preocupación terapéutica, tanto desde el punto de vista médico como quirúrgico. A este respecto en la mayoría de ocasiones se presenta polémica y cada grupo respalda sus tesis con estadísticas. Por consiguiente, es nuestro interés mostrar las posibilidades de manejo, si nos es posible haciendo énfasis en la que se considere la más adecuada en estos momentos.

A. Insulinoma

1. Manejo médico

En algunos casos en que siendo tumor maligno a la vez presenta metástasis, o si falla la localización del insulinoma o en general cualquier condición del paciente que haga peligrosa o poco exitosa una intervención quirúrgica se piensa en la posibilidad del tratamiento farmacológico. Muchas han sido las drogas utilizadas.

La droga más utilizada ha sido el diazóxido tomado por vía oral: el diazóxido es una sulfonamida con un efecto hiperglicemiante; su mecanismo de acción no está bien definido, aunque parece que su acción la ejerce fuera del páncreas (57), y otros hablan de su acción dependiente de la liberación de epinefrina (58). Básicamente el diazóxido es una droga que ha sido usada para el tratamiento de la hipoglicemia, la cual se presenta en los insulinomas. El efecto es, en general, transitorio (8 horas), la dosis habitualmente usada es de 3 a 8mg/kg, algunos de sus efectos adversos pueden ser náuseas o hirsutismo, cuando se administran a dosis hiperglicemiantes. Es útil su uso simultáneo con triclormetiazida. La difenilhidantoína ha sido utilizada en insulinomas como droga hiperglicemiante, inhibiendo la secreción de insulina, probablemente al disminuir el sodio intracelular. Los resultados han sido variables aunque lo más probable es su poca utilidad (59). Más infrecuentemente se ha utilizado la clorpromazina.

Para los casos no resecables se ha utilizado la estreptozotocina; este es un antibiótico antitumoral derivado del "Streptomyces achromogenes"; se ha documentado un caso con metástasis hepáticas que después de 6 meses de tratamiento presentó una completa regresión del tumor (60). Parece ser que la dosis no debe exceder de 1.5 a 2.0 g/m² por infusión intravenosa, por intervalos de al menos 2 meses, con mayor razón si hay daño renal, presentándose, después de cada infusión, náusea y vómito por un día y anorexia por tres (61).

También se informa el uso exitoso de la mitramicina, un inhibidor de la síntesis de RNA en pacientes con hipoglicemia intratable, debido a insulinoma con metástasis (62).

Un control satisfactorio, aunque no ideal de la hipoglicemia refractaria producida por insulinomas se ha realizado

con inyecciones de glucagón, zinc, dieta y corticosteroides (63).

2. Manejo quirúrgico

Cuando un insulinoma es encontrado, el procedimiento quirúrgico de elección se basa en el lugar, número, volumen, naturaleza y enucleabilidad del tumor. Se debe realizar una observación y palpación intraoperatoria cuidadosa del páncreas, las cirugías de primera elección son, en primer lugar, la enucleación del tumor y, en segundo lugar, la resección pancreática distal (64). (Fig. 10).

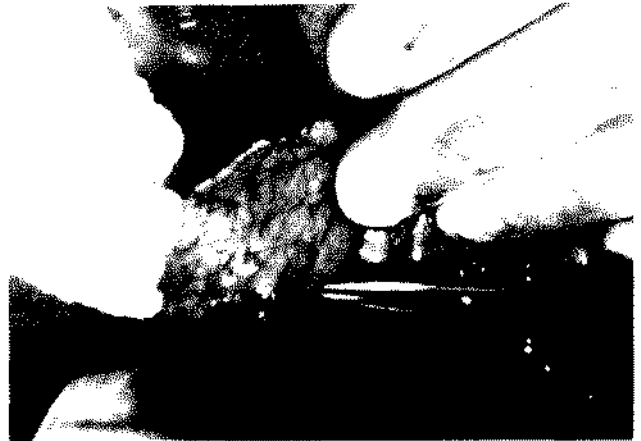


Fig. 10. Aspecto quirúrgico del insulinoma (24).

Sólo en alrededor del 10% de los casos se puede hacer necesaria una pancreatoduodenoectomía, una resección total o subtotal o una laparotomía exploradora. Si la lesión no ha sido localizada preoperatoriamente, el páncreas debe ser palpado en toda su extensión, lo que puede efectuarse por liberación del borde inferior del peritoneo, así como de la cabeza del órgano mediante movilización del duodeno (41).

La distribución de los tumores es bastante igual a lo largo del páncreas, de modo que existen, cuando menos, 50% de probabilidades de resecar el tumor con la hemipancreatomectomía distal. Durante el acto operatorio es necesario medir el nivel de la glicemia, ya que la resección de un insulinoma se reflejará en hiperglicemia. Las conductas bastante discutidas para el manejo de la enfermedad cuando no se encuentra el tumor han ido, desde resección distal a ciegas, hasta observación por uno a dos años cuando el tumor haya aumentado de tamaño; en ocasiones no se trata de un tumor sino de una hiperplasia insular difusa. Se han utilizado técnicas intraoperatorias para localización como la pancreatografía, colangiografía, inyección de toluídina azul (65) en las arterias esplénica y gastroduodenal y glicemias seriadas en el acto operatorio, siendo esta la más útil como ya se había dicho. En términos generales nunca se debe efectuar una pancreatomectomía total en una primera intervención.

Definitivamente el tratamiento curativo de esta entidad es quirúrgico, y nos remitimos a los hallazgos de una serie en la Clínica Mayo. Cuarenta y siete pacientes con insulinomas benignos fueron curados quirúrgicamente, treinta y tres por enucleación del tumor y catorce por pancreatectomía parcial. Cuatro de seis pacientes con tumores múltiples tuvieron curación después de pancreatectomía parcial y en algunos casos excisión de los tumores remanentes. Un paciente con metástasis mejoró totalmente la sintomatología después de pancreatectomía y remoción de los ganglios regionales comprometidos (66). Causas de mortalidad post-operatoria pueden ser el absceso subfrénico, bronconeumonía, embolias, fistulas y pseudoquistes pancreáticos; la hiperglicemia posoperatoria no se considera una complicación.

Como alternativa al tratamiento quirúrgico se puede utilizar la embolización del tumor, con colágeno microfibrilar disuelto en solución salina (67). Cuando se realiza una pancreatectomía distal sin haber podido localizar el tumor, esta se debe hacer desde la vena porta hasta el bazo, pues la mayor parte de los tumores ectópicos se halla en el hilio esplénico.

En cuanto a la pancreatectomía distal se recomienda la esplenectomía para movilizar mejor la cabeza del páncreas. Primero se escinde el omento gastrocólico para exponer el páncreas. En la esplenectomía se ligan proximalmente las arterias y vena esplénicas antes de movilizar el bazo y la cola del páncreas. Si no se reseca el bazo se eleva la cola y se continúa la disección. Las venas que desembocan en la esplénica se ligan con seda fina. El cuello glandular, donde generalmente se incide, está casi siempre estrechamente relacionado con la unión de las venas mesentéricas superior y esplénica; en esta zona hay que ser cautelosos para evitar hemorragias molestas. El extremo abierto del páncreas escindido se cierra con suturas de seda fina si el extremo es bicelado. Hay mayor seguridad si se asegura un catéter de tamaño conveniente en el conducto distal y se le saca a través de la pared abdominal por medio de una sonda. En el extremo distal del páncreas se coloca un dren de penrose.

Para la excisión local de un tumor no se indica una disección roma por el peligro de una ruptura ductal y posterior fistulización. Si una ruptura ocurre el conducto deberá arreglarse inmediatamente con sutura de seda fina. Cuando se realiza una enucleación, previamente a esto debe realizarse una cuidadosa identificación por medio de inspección y palpación del páncreas completo, como mínimo. (Tabla 4).

B. Glucagonoma

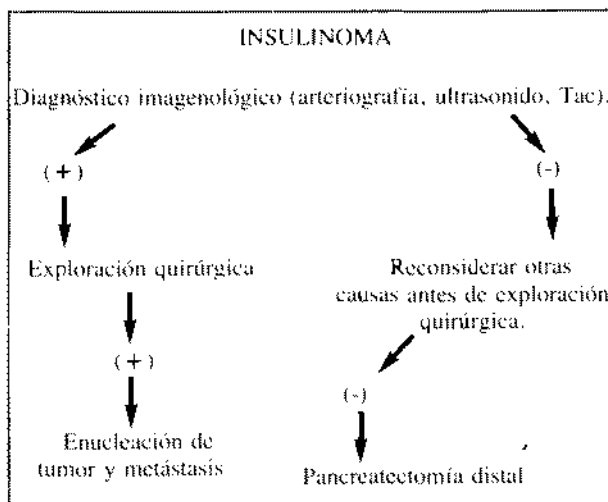
1. Manejo médico

La terapia farmacológica ha sido utilizada con variables resultados en los casos de síndrome de glucagonoma intratables o metastásicos. La estreptozotocina ha sido

administrada por períodos hasta de dos años, con respuestas diversas en pacientes con metástasis hepáticas; esta droga también se ha utilizado en combinación con el 5-fluorouracilo. La dacarbazina (Diaminotriazenoimidazol carboximida), se ha usado obteniendo resultados aún menos efectivos y efectos tóxicos. También se ha utilizado la L-Asparaginasa.

El eritema necrolítico manejado con la administración de zinc o la hiperalimentación parenteral puede traducirse en beneficios para el paciente. Hace más o menos un lustro se ha venido trabajando con un análogo de larga acción de la somatostatina (SMS 201-995) el cual puede ser administrado por inyección subcutánea (17); se administran 50 ug 2 veces al día mezclado con insulina; aún falta una mayor casuística para determinar adecuadamente los hasta ahora satisfactorios resultados a corto plazo.

TABLA 4
LOCALIZACION Y TRATAMIENTO QUIRURGICO DE INSULINOMAS



(Modificado de Aldrete JS et al: Arteriography with simultaneous gastric distention to detect insulin-secreting tumors of the pancreas. *South Med. Jour* 76 1928, 1983) (32). Co-autor de este artículo es el doctor Francisco Henao, del Hospital San Ignacio, de Bogotá.

2. Manejo quirúrgico

Si el diagnóstico se hace cuando el tumor aún está localizado, la resección quirúrgica puede ser curativa; en menos del 30% de los casos esto se logra y más o menos un 20% de los pacientes operados presenta recidiva del tumor. La cirugía a utilizar es la enucleación del tumor abarcando parte del tejido circundante y la resección de todas las metástasis en la medida de lo posible.

Como medidas paliativas se puede utilizar la embolización de la arteria hepática.

C. Somatostatina

El primer caso informado fue observado durante una colecistectomía en la cabeza del páncreas; se encontraron metástasis hepáticas, pancreáticas y duodenales, las cuales fueron resecaadas; no obstante la paciente se deterioró y murió (68). Debido a la rarísima aparición de esta patología, describiremos el manejo de un caso al cual se le demostró una masa vascular en la arcada pancreatoduodenal por arteriografía. Su manejo previo con dieta, tolbutamida, fenformín e insulina NPH, había sido insatisfactorio. En la laparotomía practicada se observó una masa en la cabeza del páncreas sin metástasis aparentes; el tumor se resecó completamente junto con la cabeza del páncreas, el duodeno entero, alrededor del 50% del estómago, el colédoco distal y los ganglios regionales. Veinte meses después la paciente permanecía asintomática y sin recurrencias del tumor (35).

Se menciona el uso de la estreptozotocina, 5-fluorouracilo, decarbazina y doxorubicina (22). En un paciente con somatostatina se utilizó interferón lográndose la suspensión de la terapia con insulina (69).

D. Vipoma

Como en los anteriores casos el tratamiento básicamente es quirúrgico. En general se realiza enucleación del adenoma pancreático y sus metástasis; en algunas instituciones la pancreatectomía subtotal es la cirugía de elección, debido a que posiblemente la hiperplasia es responsable de algunos casos (33), aunque para la misma situación esta técnica no ha sido muy efectiva en otras instituciones (70). En un estudio, analizando la utilidad del interferón, se obtuvieron respuestas objetivas (remisión de la diarrea y la congestión facial) en el 100% de los pacientes con Vipoma (69); para el manejo de la diarrea se ha utilizado somatostatina-14 (8 mg/kg/hora en 24 horas), inhibidores de las prostaglandinas (indometacina) o esteroides como la prednisona, al igual que en otros casos la estreptozotocina fue utilizada en el tratamiento de las metástasis (71).

E. Gastrinoma

Los conceptos con respecto al tratamiento de esta entidad han variado radicalmente los últimos años en comparación de lo que se realizaba en un principio. Desde la descripción del síndrome hasta ya entrados los años 70 se decía que las únicas cirugías factibles eran la gastrectomía total o la escisión del gastrinoma pancreático y pancreatectomía, lo cual llevaba a una altísima mortalidad postoperatoria debido a complicaciones principal-

mente nutricionales; los pacientes respondían pobremente al tratamiento con antiácidos, drogas anticolinérgicas y radioterapia (48).

La diferencia terapéutica la marcó la aparición de los antihistamínicos tipo H₂; de este tipo de drogas se dijo eran curativas al ponerse en boga su uso; aún más, se habló de la gastrectomía química (22). Sin embargo, un análisis más exhaustivo llevó a conductas más apropiadas dos años después que los laboratorios Smith Kline & French pusieron a la disposición del público el Tagamet; se informó sobre una experiencia de esta droga para el Z-E, encontrándose que en dos tercios de los pacientes tratados con 300 mg cada 6 horas por vía oral, había respuesta; sólo unos muy pocos pacientes presentaron ginecomastia o disfunción hepática como efectos secundarios, los cuales fueron controlados adecuadamente (72). Sin embargo, el mismo doctor Zollinger, 25 años después de haber descrito el síndrome, diría que la cimetidina solamente sería de utilidad en el control de las manifestaciones del gastrinoma que comprometían la vida, léase úlcera péptica y sus complicaciones y que definitivamente no alteraba el crecimiento progresivo del tumor. Por otro lado, lo que sí se modificó totalmente fue la utilización de las antiguas cirugías (73). Los doctores Zollinger y Ellison decían también que el manejo quirúrgico debería dirigirse a la resección agresiva del tumor y vagotonía, con cimetidina postoperatoria y la gastrectomía total debería reservarse para las fallas con la cimetidina o aquellos que no quisieran tomar la droga toda la vida. Otros opinan que esta cirugía está indicada en pacientes cuyos tumores no son susceptibles de resección o que se resisten o no pueden seguir un tratamiento médico rígido (74). La gastrectomía total es aún la cirugía de elección en definitivas cuentas; si el tumor es localizado automáticamente, su resección puede ser una buena medida paliativa, si no curativa (72). Las metástasis también deben researse en la medida de lo posible. En caso de no localizarse se prefiere la denervación (vaguectomía), un proceso de derivación y manejo médico. La gastrectomía total se realiza cuando se localiza el tumor y hay indicación, descartándose hoy en día de plano su asociación con pancreatectomía total.

La tubercidina, un antibiótico que actúa como una purina falsa, al ser incorporado al DNA o RNA, ha sido informado como un agente útil en la remisión de esta entidad aunque hoy en día es muy discutido (75). También se ha utilizado la estreptozotocina. AntiH₂ tipo ranitidina o famotidina se utilizan en dosis más altas que las de su indicación corriente. El interferón ha mostrado resultados variables al respecto; y cuando el Z-E se presente acompañado de MEA I se hará el tratamiento respectivo, por ejemplo, tratamiento quirúrgico del hiperparatiroidismo e hipercalcemia (22).

El objetivo de la gastrectomía total simple es la remoción total del estómago, esófago adyacente; ligamentos y fascia contiguos; también la primera porción del duodeno.

F. Otros

Apudomas que secreten PP, ACTH, GRF y otras sustancias hormonales, ya sea en forma aislada o simultánea, se presentan muy esporádicamente y se reflejan en una bajísima casuística; por ende la aproximación terapéutica hacia estas entidades debe ser individualizada ya que no se han establecido esquemas prácticos.

Si la producción hormonal se presenta con alguno de los tumores descritos en las páginas anteriores se enfocará el manejo hacia dichas patologías.

Los PPOMAS, exclusivamente productores de PP, generalmente son asintomáticos requiriendo únicamente controles periódicos.

Al no haber esquemas se utilizarán cuando sea del caso drogas del armamentarium antitumoral ya descrito y cirugías si están indicadas y tienen relación con el caso particular del paciente.

Si se encuentra un tumor productor de GHRH o ACTH se practicará extirpación quirúrgica. (76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84).

Aunque según habíamos mencionado, se habla de que el 78% de los ACTH-omas (o síndrome de secreción ectópica de ACTH) son de origen pancreático (53), el único caso que hemos visto se originó en un carcinoma de células en avena del pulmón. Esta paciente de 48 años ingresó al Hospital de San Ignacio por una posible compresión medular a nivel de T 10. Por la fascies cushingoides, una diabetes mellitus de comienzo reciente y el antecedente de un tumor de mediastino anterior resecado, un año antes se sospechó un síndrome de secreción ectópica

de ACTH, (SSEA) que se confirmó al demostrar niveles de cortisol superiores a 1.500 nmol/L, aún bajo supresión con 8 mg de dexametasona (Tabla No. 5). Falleció 10 días más tarde en shock hipovolémico e insuficiencia respiratoria, habiendo presentado hipokalemia pertinaz con niveles de potasio que bajaron hasta 1.6 mEq/L. En la autopsia se encontró un tumor pequeño de células en avena en el lóbulo medio del pulmón, con metástasis a pleura, pericardio, diafragma, hipófisis y suprarrenales que, además, estaban francamente hiperplásicas. A nivel medular se encontró una hidromielia. La hiperpigmentación, uno de los signos cardinales del SSEA, no fue muy notoria en esta paciente, como sí lo fue la hipokalemia y también (a la autopsia) la marcada osteoporosis de cuerpos vertebrales y la hipertrofia e hiperfunción de las glándulas suprarrenales (85).

TABLA 5
Pérdida del ritmo circadiano e hipersecreción severa de cortisol, característicamente no suprimible con dosis altas de dexametasona (DXT), en una paciente con síndrome de secreción ectópica de ACTH (SSEA). (85).

Cortisol sérico (N: 194-551 nmol/L)	Condiciones
2.152 nmol/L	Ritmo circadiano, 8 a.m.
3.330 nmol/L	Ritmo circadiano, 4 a.m.
2.728 nmol/L	Post-supresión, DXT 1 mg.
2.709 nmol/L	Post-supresión DXT 2 mg.
2.262 nmol/L	Post-supresión DXT, 8 mg.

Bibliografía

(Continuación de la Parte I)

21. STEFANINI P, CARBONI M, PATRASSI N, BASOLI A. Beta islet cell tumors of the pancreas: results of a study on 1067 cases. *Surgery*, 1974;75:597-609.
22. WEIL C. Gastroenteropancreatic endocrine tumors. *Klinische Wochenschrift*, 1985;63:433-459.
23. KAVLIE H, WHITE TT. Pancreatic islet beta cell tumors and hyperplasia, experience in 14 Seattle Hospitals. *Ann Surg*, 1972;175:326-335.
24. JACOME A. Insulinomas. *Medicina*, 1986;13:6-15.
25. STEINKE J, SOELDNER JS. Response of serum insulin to intravenous tolbutamide in patients with hypoglycemia. In BUTTERFIELD WJH, VAN WESTERING W. *Tolbutamide... after ten years*. Excerpta Medica Foundation, New York 1967;145-146.
26. KUMAR D, MEHTALIA SD, MILLER LV. Diagnostic use of glucagon induced insulin response: studies in patients with insulinoma or other hypoglycemic conditions. In SCHWARTS TB, RYAN WG, BECKER FO: *The year book of endocrinology*. Year Book medical publishers, Chicago, 1975;270-271.
27. TURNER RC, HARRIS E. Diagnosis of insulinomas by suppression tests. In SCHWARTZ TB, RYAN WG, BECKER FO. *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1975;266-267.
28. TURNER RC, HARRIS E, MORRIS PJ, LEE ECG. Localization of insulinomas. *Lancet*, March, 1978;515-518.
29. REICHARDT W, INGEMANSSON S. Selective vein catheterization for hormone assay in endocrine tumors of the pancreas. *Acta Rad Diag*, 1980;21:177-187.

30. SIGEL B, COELHO JCU, et al. Detection of pancreatic tumors by ultrasound during surgery. *Arch Surg*, 1982;117:1058-1061.
31. STEFFANINI P, CARBONI M, DE BERNARDINIS G et al. Value of arteriography in diagnosis and treatment of insulinomas. In SCHWARTZ TB, RYAN WG: *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1977:221-222.
32. ALDRETE JS, HAN SY, HENAO F. Arteriography with simultaneous gastric distention detect insulin secreting tumors of the pancreas. *South Med J*, 1983;76:1524-1529.
33. CARO A. *Cirugía del páncreas*. Fundación OFA, Bogotá 1984:195-224.
34. JACOME A, ARANGO G. Insulinoma. análisis de cinco casos. *Rev Soc Col Endocrinol*, 1982;13:106-118.
35. GANDA OP, WEIR, SOELDNER JS, et al. "Somatostatino-ma", a somatostatin- containing tumor of the endocrine pancreas. *New Eng J Med*, 1977;296:963-967.
36. DUNNING NR, DOPPMAN JL, MILLS SR, MC CARTHY DM. Computed tomographic detection of non beta pancreatic islet cell tumors. *Radiology*, 1980;135:117-120.
37. AXELROD L, BUSH MA, HIRSCHHJ, LOO SWH. Malignant somatostatino-ma: Clinical features and metabolic studies. In *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1982:193-194.
38. MC GAVRAN MH, RECENT L, POLK HC et al. Glucagon Secreting alpha-cell carcinoma of pancreas. In SCHWARTZ TB: *The Year Book of Endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1966-1967:274-276.
39. HIGGINS GA, RECENT L, FISCHMAN AB. The Glucagonoma syndrome, surgically curable diabetes. *Am J Surg*, 1979;137:142-147.
40. NORTON JA, KAHN CR et al. Aminoacid deficiency and the skin rash associated with glucagonoma. *Ann Int Med*, 1979;91:213-215.
41. HIGGINS GA. Tumores de células de los islotes pancreáticos: Insulinoma, gastrinoma y glucagonoma. *Clin Quir Norteam*: 133-143.
42. STACPOOLE PN, JASPAN J, KASELBERG AG. Familial glucagonoma syndrome: genetic, clinical and biochemical features. In SCHWARTZ TB, RYAN WG: *The year book of endocrinology*, Year book medical publishers, Chicago 1982:251-252.
43. VERNER JV, MORRISON AB. Islet cell tumor and syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. In GORDAN GS: *The year book of endocrinology*; the year book medical publishers, Chicago, 1958-1959:196-197.
44. LOEHRY CA, KINGHAM JGC, WHORWELL PJ. Watery diarrhea and hypokalemia associated with pheochromocytoma. In SCHWARTZ TB, RYAN WG: *The year book of endocrinology*, Year book medical publishers, Chicago 1979:364-365.
45. JAFFE BM, CONDON S. Prostaglandins. E and F in endocrinodiarrheogenic syndromes. *Ann Surg*, 1976;184:516-522.
46. ADRIAN TE, UTTENTHAL LO, WILLIAMS RJ, BLUM SR. Secretion of pancreatic polypeptide in patients with pancreatic endocrine tumors. *New Eng J Med*, 1986;315:287-291.
47. ZOLLINGER RM, ELLISON EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann surg*, 1955;142:709-723.
48. ISENBERG JL, WALSH JH, GROSSMAN MI. Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*, 1973;65:140-165.
49. MATON PN, GARNER JD, JENSEN RT. Cushing's syndrome in patients with the Zollinger Ellison Syndrome. *New Eng J Med*, 1986;315:1-5.
50. MC GUIGAN JE, TRUDEAU WL. Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumors of the Zollinger-Ellison variety. *New Eng J Med*, 1968;278:1308-1313.
51. CHERNER JA, DOPPMAN JL, NORTON JA et al. Selective venous sampling for gastrin to localize gastrinomas, prospective assessment. *Ann Int Med*, 1986;105:841-847.
52. VINIK AI, THOMPSON N. Controversies in the management of Zollinger Ellison syndrome. *Ann Int Med*, 1986;105:956-959.
53. IMURA H, MATSUKURA S, YAMAMOTO H, et al. Studies on ectopic ACTH- producing tumors: II. Clinical and Biochemical Features of 30 cases. In, SCHWARTZ TB, RYAN WG: *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, 1976;362-363.
54. HOFELDT FD, DIPPE SE, LEVIN SR. Effects of diphenylhydantoin upon glucose - induced insulin secretion in three patients with insulinoma. *Diabetes*, 1974;23:192-197.
55. THORNER MO, PERRYMAN RL, CRONIN MJ et al. Somatotroph hyperplasia: successful treatment of acromegaly by removal of pancreatic islet tumor secreting growth hormone releasing factor. In SCHWARTZ TB, RYAN WG, *The year book of endocrinology*, year book medical publishers, Chicago, 1984:49-50.
56. ALLISON MC, RENFREW CC, WEEB WJS, CHAPPELL ME, POUNDER RE. Neuroendocrine islet cell tumor producing gastrin and ACTH in a patient with calcifying chronic pancreatitis. *Gut*, 1985;26:426-428.
57. THERVET F, PATRI B, CRUS A et al. Langerhans adenoma and intravenous diazoxide test. In SCHWARTZ TB. *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1970:231.
58. DRASH A, WOLFF F, LANGS H, BLIZZARD R. Diazoxide induced diabetes Mellitus in hypopituitary dwarf. In SCHWARTZ TB; *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, 1966-1967:259-260.

59. HOFELDT FD, DIPPE SE, LEVIN SR. Effects of diphenylhydantoin upon glucose - induced insulin secretion in three patients with insulinoma. *Diabetes*, 1974;23:192-197.
60. SONREIBMAN PH, DE COLIREN L, ARKY RA. Metastatic insulinoma treated with streptozotocin, *Ann Int Med*, 1971;74:399-403.
61. TAYLOR III SG, SCHEARTS TB, RYAN MG, ZANNINI JJ. Streptozotocin therapy for metastatic insulinoma. In SCHWARTZ TB: *The year book of endocrinology*, year book medical publishers, Chicago 1971;234-235.
62. KIANG DT, FRENNING DH, BAVER GE. Mithramycin for hypoglycemia in malignant insulinoma. In SCHWARTZ TB, RYAN WG: *Year book of endocrinology*. Year book medical publishers, 1979;223-224.
63. ROTH H, THIER S, SEGAL S. Zinc glucagon in the management of refractory hypoglycemia due to insulin producing tumors. *New Eng J Med*, 1966;274:493-497.
64. SADOFF L, GORDON J, GOLDMAN S. Amelioration of hypoglycemia in a patient with malignant insulinoma during development of ectopic ACTH syndrome. In SCHWARTZ TB, RYAN WG: *The Year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1976. 363-364.
65. KEAVENY TV, TAWES R, BELZER FO. New Method for intraoperative identification of insulinomas. In SCHWARTZ TB, RYAN WG, BECKER FO: *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, 1982;193-194.
66. SERVICE FJ, DALE AJ. Insulinoma, clinical and diagnostic features of 60 consecutive cases. *Mayo Clinic proc*, 1976;417-429.
67. MOORE TJ, PETERSON LM, SMITH RJ, HARRINGTON DP. Successful arterial embolization of an insulinoma. In SCHWARTZ TB, RYAN WG: *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1983;271-272.
68. LARSSON LI, HOLST JJ, HIRSCH MA et al. Pancreatic somatostatinoma, clinical features and physiological implications. *Lancet*, March, 1977;666-668.
69. ERIKSSON B, OBERG K, ALM G et al. Treatment of malignant endocrine pancreatic tumors with human leukocyte interferon *Lancet*, 1986;2:1.307-1.308.
70. SAID SI, FALOONA GR. Elevated plasma and tissue levels of vasoactive intestinal polypeptide in the watery-diarrhea syndrome due to pancreatic bronchogenic and other tumors. *New Eng J Med*, 1975;293:155-160.
71. BLOOM SR, LEE YC, LACRONTE JM, ABBASS A, SONDAG D, BAUMANN RS, WEILL JP. Two patients with pancreatic apudomas secreting neurotensin and VIP. In *Year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1984;328-330.
72. MC CARTHY DM. Report of the United States experience with cimetidine in Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory states. *Gastroenterology*, 1978;74:453-458.
73. ZOLLINGER RM, ELLISON EC, FABRI PJ, JOHNSON J, SPARKS J, KEREY L. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors. *Ann surg*, 1980;192:422-427.
74. BONFELS S, LANDOR JH, MIGNON M, HERVOIR P. Results of surgical management in 92 consecutive patients with Zollinger-Ellison Syndrome- *Ann Surg*, 1981;194:692-697.
75. SCHEN P, DE LELLINS R et al. Management of islet cell tumors. *Ann Int Med*, 1973;79:239-257.
76. CATLAND S. Tumores funcionales de las células de los islotes pancreáticos y síndromes asociados. En MAZZAFERRI EL. *Endocrinología, un análisis de endocrinología clínica*. Fondo Educativo Interamericano. 1978;73-83.
77. KUHN PP, et. al. Ultrasonic demonstration of small pancreatic islet cell tumors *J Clin Ultrason*, 1982;10:173-175.
78. KUKORA JS. Gastrointestinal hormones. In HARDY JD. *Surgery*. Lippincott Company, Philadelphia, 1983;437-444.
79. NARDI G. Neoplastic diseases of pancreas. In NORA PF (ed). *Operative surgery, principles and techniques*. 2nd ed. Lea & Febiger, Philadelphia, 1980;418,611-615.
80. PATIÑO JF. Apudomas, Parte I. La nueva endocrinología y el sistema endocrino gastroenteropancreático. *Acta Med Col*, 1984;9:65-72.
81. PEARSE AGE, POLAK JM. Neural crest origin of endocrine polypeptide (APUD) cells of gastrointestinal tract and pancreas. In SCHWARTZ TB, RYAN WG, BECKER FO. *The year book of endocrinology*. Year book medical publishers, Chicago, 1972;334-335.
82. SAMOLS E, MARKS V. Evaluation of the intravenous tolbutamide test in the recognition and differential diagnosis of spontaneous hypoglycemia. In BUTTERFIELD WJH, VAN WESTERING W. *Tolbutamide... after ten years*. Excerpta Medica Foundation, New York, 1967;147-154.
83. STACHURA J, TARNAWKI A et al. Effect of glucagon on human gastric mucosa. Histochemical studies. In SCHWARTZ TB, RYAN WG. *The year book on endocrinology*, year book medical publishers, Chicago, 1982;255-256.
84. WILLIAMS TH. Gastrointestinal hormones. In WILLIAMS RH. (ed) *Textbook of endocrinology*. 6th ed. WB Saunders Company, Philadelphia 1981;690-707.
85. ASCHNER P, JACOME A, JIMENEZ L, ANZOLA MI. Síndrome de secreción ectópica de ACTH por un carcinoma de células en arena del pulmón. *Acta Médica Col*, 1985;10:259-262.

DUK[®]
SUSPENSION

DUK[®]E
TABLETAS

**ANTIINFLAMATORIO
ANALGESICO**



- **Lesiones Deportivas.**
- **Otras lesiones: Tendinitis, Bursitis, Esguinces, Torceduras, etc.**

CITURIDINA[®]

COTRIMOXAZOL

**VERSION
ACTUALIZADA:**

- **bactericida**
- **antimicrobiano**

Fuerza Optima:

800 mg Sulfametoxazol

160 mg Trimetoprim

Más de **800'000.000**
ochocientos millones
de DOLORES



han sido
oportunamente
eliminados con
dolex[®] tabletas

Este es el mejor testimonio de
efectividad terapéutica.

dolex[®]
ANALGESICO-ANTIPIRETICO

Plena movilidad : **PLURI-B®**
antineurítico · liofilizado



- NEURITIS
- NEURALGIAS
- POLINEURITIS
- RADICULITIS
- SINDROME CERVICAL
- NEURITIS POR ALCOHOL
- NEURITIS POR MEDICAMENTOS
- NEURITIS POR DEFICIENCIA VITAMINICA

PLURI-B® : movilidad asegurada
antineurítico · liofilizado



ITALMEX
PRODUCTOS
CIENTIFICOS