UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MEDICAS

CARCINOIDES

Revisión de los casos del Hospital General San Juan de Dios de 1957 a 1972

ENRIQUE FERNANDO CHAPETON RAMIREZ

PLAN DE TESIS

A) *Introducción, Antecedentes y Objetivos*

B) *Material y Métodos*

C) *Generalidades*

D) *Resultados y Discusión*

E) *Sumario*

F) *Conclusiones*

G) *Bibliografía*

INTRODUCCION, ANTECEDENTES Y OBJETIVOS

Es motivo de preocupación de todo médico, ante su paciente, el poder ofrecerle el tratamiento más adecuado a su enfermedad, lo cual se logra únicamente por el conocimiento completo de su patología, fisiología, diagnóstico diferencial y terapéutica, así como la incidencia y distribución del padecimiento. A todo esto trataré de referirme para la comprensión del tema que en esta ocasión nos preocupa, así como la incidencia de éste en la patología de nuestro medio hospitalario.

Se revisó literatura nacional y extranjera así como trabajos bibliográficos que abordaran el tema. También se revisaron los trabajos de Tesis presentadas hasta la fecha en la facultad de Ciencias Médicas, no encontrando ninguna que se refiera al presente tema y, por lo tanto, no poder hacer un estudio comparativo.

Para el estudio de la incidencia de este padecimiento se revisaron los archivos de Patología, así como los archivos clínicos del Hospital General San Juan de Dios; no pudiendo haber revisado la incidencia en el Hospital Roosevelt por el antecedente de falta de colaboración de su parte para este tipo de estudios (11). Los archivos de Patología fueron revisados desde Enero de 1957, fecha en que se clasificó dicho archivo, hasta Enero de 1972.

Los principales objetivos de este trabajo son:

1. *Establecer la incidencia de esta patología en nuestro medio.*
2. *Resaltar la importancia del estudio adecuado del paciente para establecer un diagnóstico acertado.*

MATERIAL Y METODOS

1. *Revisión de los archivos de patología del Hospital General desde su inicio como archivo clasificado en 1957 hasta 1972.*
2. *Revisión de los archivos clínicos del Hospital General.*
3. *Revisión de libros de texto.*

4. Revisión de referencias nacionales y extranjeras.

Se revisaron los protocolos de los archivos referentes a neoplasias, para luego extraer los casos de carcinoides, y así clasificarlos y hacer un estudio de los mismos. Se revisaron los estudios microscópicos de cada caso para corroborar el diagnóstico.

GENERALIDADES

HISTORIA:

Según reporte de Forbus (16); fue probablemente Von Merling en 1938 quien hizo la primer descripción histológica de este tumor. Rokitansky en 1866, Langhans en 1867 (25), y Beger en 1882 (6) observaron independientemente casos similares, pero fue Lubarsh en 1888 (28) quien identificó e individualizó el carcinoide de otros neoplasmas del tracto gastrointestinal, Lubarsh lo identificó inicialmente como: "un tumor ileal, no encapsulado, ocasionalmente infiltrante, con células diferentes a los cánceres glandulares habituales, por su aspecto y agrupamiento", por lo que le dió el nombre inicial de "PEQUEÑO CARCINOMA".

Fue hasta 1907 que Oberndorfer (33, 27), basado en las características de esta lesión y su diferencia de los adenocarcinomas habituales, lo bautizó con el término "CARCINOIDE", para designarlo y al mismo tiempo resaltar la apariencia maligna pero con curso clínico benigno. Fue este autor quien describió las granulaciones cromafines en el citoplasma de estas células tumorales y la tendencia a la posición tubular o acinar de las mismas.

Lembeck en 1953 (20), descubrió el aumento de serotonina en relación con este tumor. Un año más tarde, Waldeström, Thorson, Biörck, Bjorkman (20) y en parte Isler y Hedinger (20), describieron los signos y síntomas del síndrome carcinoide y metástasis hepáticas.

Sjoerdsma, Weissbach y Undenfriend (20), demostraron la elevación característica en la eliminación urinaria de 5-Hidroxiindolacético, así como las manifestaciones metabólicas y diagnósticas de este hecho en pacientes con carcinoide metastático al hígado.

HISTOGENESIS:

Huebschman en 1910 (22), reconoció las células identificadas en el fondo de las criptas de Lieberkuhn por Nicolas en 1890 (23), y descritas por Kultschitsky en 1897 (23), en relación con el tumor carcinoide.

Gosset y Masson en 1914 (17), demostraron que las granulaciones citoplásmicas observadas por Oberndorfer (23), tienen la propiedad de reducir al estado metálico el nitrato de plata amoniacal.

En 1924, el mismo Masson (29), hizo la primera descripción histológica de un tumor carcinoide donde confirma la relación de éste con las células cromafines, las cuales forman parte de un sistema neuroendocrino difuso, ya que se encuentran diseminadas en todo el organismo, pero en especial en cerebro, bazo, pulmones y aparato gastrointestinal, y de este en especial en el íleon y apéndice.

ANATOMIA PATOLOGICA:

Los tumores carcinoides pueden localizarse, por lo regular, a todo lo largo del tracto gastrointestinal, pero en especial a nivel de la parte terminal del íleon y apéndice (20); también pueden encontrarse en estómago, duodeno, divertículo de Meckel, colon, bronquios, conductos biliares, páncreas y ovarios (38, 4, 36, 42, 23, 20).

El carcinoide en el tracto gastrointestinal se presenta como un tumor solitario, en ocasiones múltiple, de color amarillento o grisáceo. Al corte son duros, de consistencia elástica, rodeados de una zona esclerosa que produce hipertrofia de la pared del intestino en el lugar de su implantación. La mucosa que lo recubre, generalmente está intacta, encontrándose ocasionalmente zonas ulceradas, aunque se reportan casos, en especial de carcinoide de estómago, con ulceración de la mucosa y hemorragias copiosas secundarias.

El carcinoide es un neoplasma de crecimiento lento, frecuentemente invade la muscularis y en ocasiones da metástasis, las cuales, por lo regular, son tardías, por vía linfática, a ganglios, mesenterio, hígado, pulmones (20, 36), etc., variando con ésto sus manifestaciones clínicas. Cuando el neoplasma da metástasis hepáticas puede desarrollarse el síndrome carcinoide.

Los cambios anatomo-patológicos observados en otros tejidos en el

síndrome carcinoide (36), pueden agruparse así:

A.— Piel:

Se ven capilares y pequeños vasos muy dilatados, los cuales en vida significan telangiectasias. También se pueden observar lesiones de tipo pelagroide.

B.— Corazón:

Por lo regular, pero no exclusivamente, se ve afectado el corazón derecho, y esta afección consiste en engrosamiento fibroso de las válvulas tricuspídeas con estenosis pulmonar; las lesiones más frecuentes son: estenosis pulmonar, insuficiencia tricuspídea y estenosis tricuspídea, aisladas o en combinación. También se pueden observar depósitos de material fibroso en las paredes del endocardio produciendo así una miocarditis fibrosa. Estas lesiones, se cree sean producidas por la serotonina en sí, o por su combinación con una proteína del organismo. Las lesiones del corazón derecho se observan en casos de carcinoidosis con metástasis hepáticas; pero se pueden observar lesiones similares en la aorta y válvula mitral en casos de carcinoidosis bronquial y pulmonar (23). Es raro observar lesiones cardíacas en carcinoides ileales sin metástasis hepáticas.

Histológicamente se pueden observar las células típicas de esta lesión adoptando las formas características, según la descripción de Masson (17): esféricas, poliédricas, o cilíndricas bipolares; aunque también pueden adoptar otras formas, éstas son las más comunes. Las figuras de mitosis son escasas y ocasionalmente pueden observarse células de formas gigantes y polimorfas. Las compactas células uniformes poseen núcleos bien diferenciables, aunque sus bordes son poco definidos, observándolas como cúmulos sólidos, en bandas, islotes o cordones, en medio de un estroma abundante. No se observa, por lo regular, una formación glandular bien diferenciable, con excepción de los carcinoides del recto (34).

Otras de sus características histológicas, es la propiedad de los granulos citoplásmicos a ser teñidos por las sales de plata y cromo, sin embargo, ésto no es constante, ya que en ocasiones, y en especial en los casos de carcinoide de estómago, duodeno, recto, esta carecterística puede estar ausente (23).

La localización del carcinoide en el tubo digestivo, en especial el nivel del íleon y apéndice, es la sub-mucosa, respetando por lo regular, la

mucosa. Generalmente, cuando se sospecha o se encuentra la existencia de este neoplasma en una laparotomía exploradora debe investigarse si no hay más ya que puede ser múltiple.

CARCINOIDE Y CARCINOIDOSIS:

El tumor carcinoide como lesión única o localizada en el tubo digestivo, produce grandes cantidades de serotonina, la cual llega al hígado por vía de la circulación porta, donde es inactivada por una enzima, la monoaminooxidasa. Cuando este tumor de metástasis, lo cual generalmente ocurre en un período tardío, debido a su crecimiento lento, y por lo regular a hígado, aunque no exclusivamente, ya que se puede encontrar en otros órganos, se puede entonces hablar de carcinoidosis, o sea, el aparecimiento de lesiones metastáticas en otras partes del cuerpo. Como por lo regular las metástasis se efectúan a hígado, la serotonina en lugar de ser destruída por él, se produce en mayores cantidades, ya que se ha podido comprobar que en estas condiciones, más del 60 o/o de Triptofano se convierte en serotonina (42), la cual pasa por la circulación hasta el corazón derecho donde se producen las lesiones enumeradas anteriormente. Cuando la serotonina alcanza el pulmón a travéz de la circulación, nuevamente es destruída por otra enzima monoaminooxidasa que se encuentra presente en el parénquima pulmonar. Cuando el carcinoide es primario en el pulmón, la serotonina pasa directamente a la circulación izquierda y por ella al corazón produciendo las lesiones a nivel de ventrículo izquierdo, válvula mitral y aorta; aunque estas lesiones se pueden encontrar en aquellos pacientes que tienen carcinoide con metástasis hepática, y foramen oval permeable (42).

Cuando el exceso de serotonina alcanza la circulación sistémica, se producen una serie de signos y síntomas a nivel de los aparatos, circulatorio, respiratorio y gastrointestinal, produciéndose el cuadro clínico denominado "SINDROME CARCINOIDE".

METABOLISMO DEL TRIPTOFANO:

Para la comprensión del síndrome carcinoide, es necesario conocer previamente el metabolismo de este compuesto, el cual lo podemos dividir en las siguientes fases:

A. Fijación de un átomo de oxígeno en el carbono 5 del triptofano mediante la enzima hidroxilasa produciendo el compuesto 5 hidroxitriptofano (5-HT). Esta enzima se encuentra en mayor

cantidad en vértebras, sistema nervioso, y en los tumores carcinoides, donde es producida por las células de Kultschitsky Masson (23.

El compuesto 5-HT inyectado a dosis masivas en ratas (20-200 mg/kg de una sola dosis) tiene un efecto antidiurético.

B. *El segundo paso es la descarbonización del 5-HT volviéndose 5 Hidroxitriptamina (5-HTA) o serotonina mediante una enzima, la descarboxilasa que se encuentra presente principalmente en sistema nervioso y riñón. A diferencia de su precursor, la serotonina no atraviesa la barrera encefálica. La serotonina así producida, se almacena en las plaquetas circulantes.*

C. *La destrucción de la serotonina está a cargo de una enzima, la monoaminooxidasa, la cual la convierte en 5-Hidroxiindolacetaldehído el cual posteriormente,*

D. *Sufre una oxidación por medio de una aldehído deshidrogenasa, convirtiéndose en ácido 5-Hidroxiindolacético (5-HIAA) una parte; la otra es reducida por un alcohol-deshidrogenasa convirtiéndose en 5-Hidroxitriptopol; ambos compuestos son eliminados por la orina. El 5-HIAA es eliminado por la orina de 3 mg. como mínimo y un máximo de 7-10 mg. al día.*

ACCION FARMACOLOGICA DE LA SEROTONINA:

La serotonina al ser liberada de sus sitios de producción o de almacenamiento, actúa sobre los diferentes aparatos del organismo, pero en especial sobre el aparato digestivo, circulatorio y respiratorio y también sobre el riñón, sobre el cual tiene efecto antidiurético. Sobre los aparatos mencionados las principales acciones son: Sobre el aparato gastrointestinal favorece la motilidad intestinal; sobre el aparato respiratorio tiene un efecto broncoconstrictor neto; sobre el sistema cardiovascular tiene efectos variados ya que puede producir tanto vasoconstricción como vasodilatación, elevación o disminución de la presión arterial. Otro de sus efectos es favorecer la liberación de adrenalina, nor-adrenalina, histamina, tirocalcitonina (31) y prostaglandinas (23).

Las acciones sobre todos estos aparatos y sus efectos sobre los mismos son los que van a determinar la intensidad y aparecimiento de los signos y síntomas del síndrome clínico.

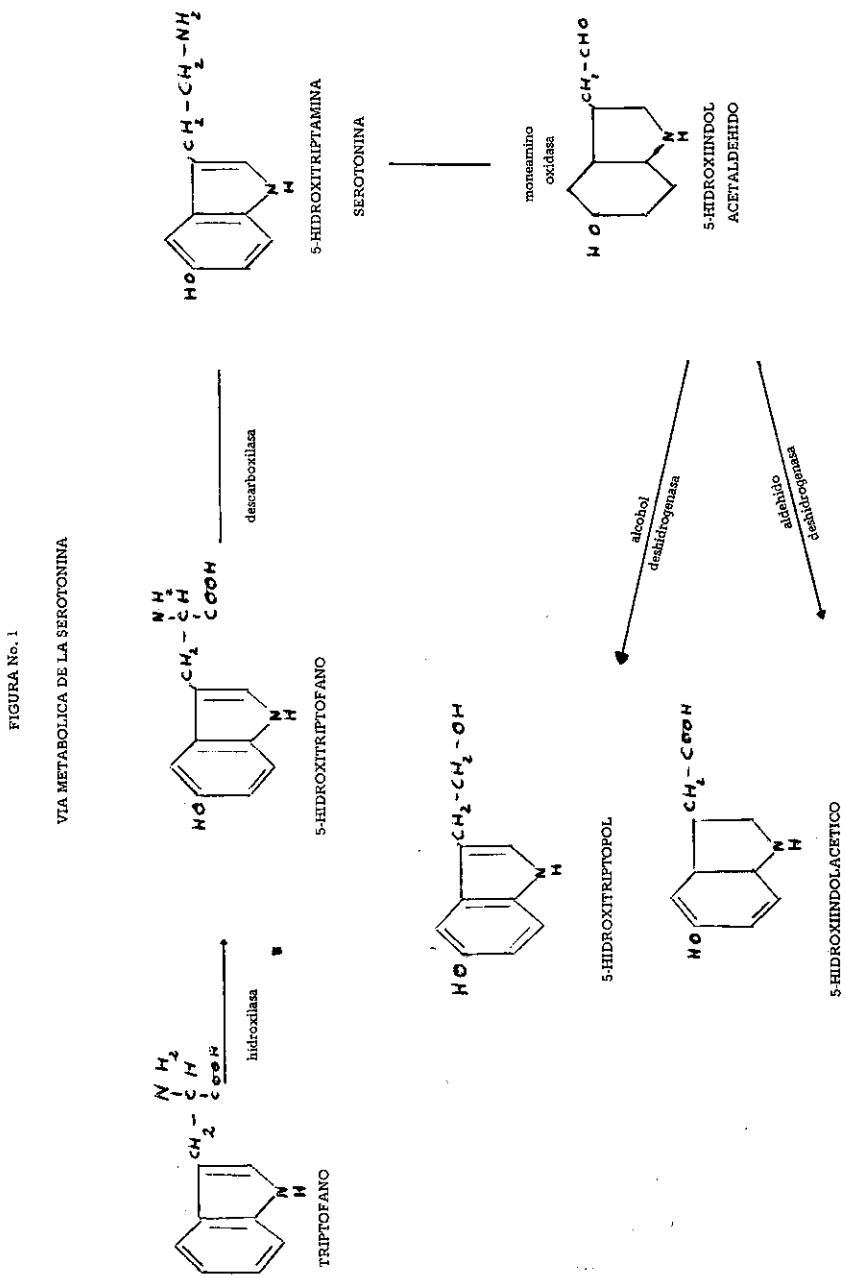
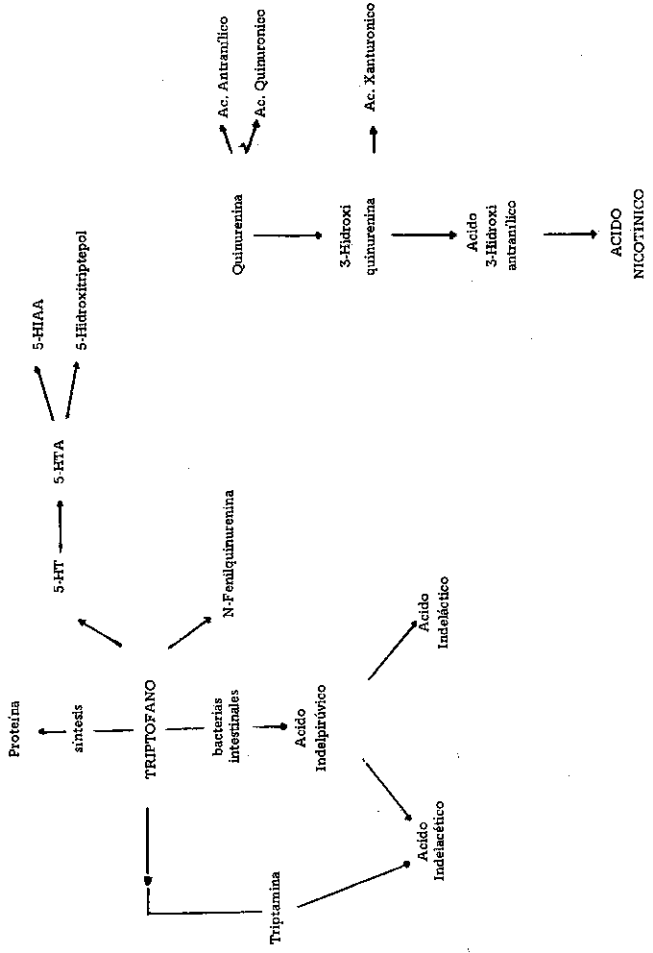


FIGURA No. 1

VIA METABOLICA DE LA SEROTONINA

FIGURA No. 2

VIAS METABOLICAS DEL TRIPTOFANO



Otro de sus efectos a nivel cardíaco es favorecer la dilatación de las arterias coronarias. En el sistema nervioso se le da un papel en juego en estados patológicos de la conducta tales como la ezquizofrenia (12).

La reserpina y sus derivados sintéticos (23), como también el LSD-25 bloquean sus efectos.

SINTOMATOLOGIA DEL TUMOR CARCINOIDE:

El tumor primario por lo general es silencioso pudiéndose observar sin embargo, en intestino delgado, cuadros de obstrucción intestinal secundarias a la constricción producida por el neoplasma o bien este es el punto de partida de una invaginación.

Cuando estos neoplasmas invaden los conductos biliares se puede observar ictericia y esteatorrea. Los tumores carcinoides del apéndice pueden obstruir su luz dando cuadros de apendicitis agudas. Aunque este tumor no invade la mucosa, cuando lo hace, la úlcera, produciéndose hemorragias gástricas o enterales con hematemesis o melena. La metástasis a hígado puede favorecer el hallazgo de hepatomegalia dolorosa, o bien, las metástasis pueden necrosarse con los subsecuentes cuadros de dolor abdominal con fiebre y leucocitosis.

SINTOMATOLOGIA DEL SINDROME CARCINOIDE:

Conociendo con anterioridad los efectos de la serotonina sobre los diversos aparatos del organismo, podemos dividir la sintomatología de la siguiente manera:

A.— Síntomas Gastrointestinales:

Por lo regular se encuentra una vieja historia de padecimientos diarreicos periódicos, acompañados de dolor abdominal tipo cólico así como hiperperistalsis y borborigmos. Las evacuaciones pueden presentarse en número de 2-10 al día, con períodos de remisión o presentarse en períodos paroxísticos. Las náuseas y vómitos pueden estar presentes en especial en los accesos paroxísticos de rubefacción.

Otra observación interesante es un aumento en frecuencia de la úlcera péptica en asociación con éste tumor o también síndromes de mala absorción.

B.— Síntomas Vásculo-cutáneo:

A menudo es el síntoma más temprano y característico, pudiéndose observar ataques paroxísticos de enrojecimiento cutáneo de cara, cuello, piel de la región anterior de tórax, extendiéndose a extremidades y pudiendo llegar a extenderse a la piel de todo el cuerpo. La pigmentación de la piel puede ir desde el rojo vivo al violáceo y al blanco pálido. El tiempo de duración de éstas manifestaciones puede ser de un minuto a varios, o hasta una hora; el número de estos episodios es variado, así como los períodos de remisión, los cuales son menores conforme avanza el curso de la enfermedad.

Estos paroxismos pueden estar desencadenados por la ingestión de comida o alcohol, estímulos emocionales, defecación, actividad física, manipulación de los tumores o inyección de catecolaminas. Acompañando a estas crisis es frecuente observar edema facial y periorbitario, taquicardia, hipotensión, lipotimias, como también aumento de los trastornos gastrointestinales y respiratorios. Es posible determinar también una disminución, de breves segundos de duración, de los tonos cardíacos y el trazado electrocardiográfico para aumentar después.

En 1955, Roddie (15), había provocado alteraciones semejantes a las citadas en el antebrazo de un humano inyectando serotonina en la arteria humeral, con lo cual observó lo siguiente: enrojecimiento profundo del antebrazo con edema de grado variable, para luego tomar un tinte cianótico con disminución del calor. La base de este proceso es la intensa vasoconstricción arterial y arteriolar y la dilatación capilar y venosa.

Cuando el padecimiento se ha hecho crónico, las crisis se presentan más frecuentemente y, a nivel de la piel, se desarrollan telangiectasias miliares y macroscópicas, permanentes en la región, tomando la piel un color más moreno y de aspecto cianótico en ausencia de insaturación arterial de oxígeno; este aspecto es más común verlo en piel de cara y de la región anterior del cuello. En este período crónico es también común, a nivel de las mucosas, observar un tinte violáceo permanente; y a nivel de las manos se puede observar dedos hipocráticos (5). La mayoría de estos síntomas fueron descritos por Cassidy y Scholte, por lo que se le dió el nombre de Síndrome de Cassidy, Scholte, Biöck y Thorson (5).

C.— Síntomas Cardíacos:

Estos síntomas están en relación directa a las lesiones cardíacas

ocasionadas por este padecimiento, por lo regular en etapa tardía, y sobre todo en corazón derecho, por el ataque a las válvulas a este nivel, aunque también, pueden ser afectadas las válvulas de corazón izquierdo, si se presentan las circunstancias que enumeramos anteriormente. Estas lesiones se producen en cerca de la mitad de los pacientes y semejan lesiones congénitas sin ser esta la edad; por lo regular es frecuente observar insuficiencia cardíaca derecha y un cuadro de corazón-pulmonar crónico.

D.— Síntomas Respiratorios:

Este grupo de síntomas no se presentan con regularidad, pero cuando lo hacen, es frecuente observarlos acompañando los períodos paroxísticos de flush o rubefacción. Estos consisten escencialmente, en dificultad respiratoria y estertores tipo asmático. Estos efectos posiblemente están relacionados con el efecto broncoconstrictor de la serotonina.

E.— Otros Síntomas:

En las etapas tardías de esta padecimiento, también se puede observar pigmentaciones anormales de la piel con lesiones ocasionales tipo pelagroide y, en casos graves, hiperqueratosis.

Los síntomas articulares que se pueden encontrar consisten en: artritis, flogosis y rigidez de las articulaciones. Como ya mencionamos, otro signo es el edema de instalación brusca de cara y manos así como el edema por gravedad y la ascitis.

Por último, es frecuente la pérdida de peso, intermitente pero progresiva, acompañada de hipoalbuminemia.

Tomando en cuenta el período de aparición de los síntomas en el síndrome carcinoide, estos se pueden dividir en: Paroxísticos y Permanentes o crónicos, los cuales se pueden resumir de la siguiente manera:

A.— Manifestaciones Paroxísticas:

1. *Alteraciones vasomotoras, cutáneo-mucosas (Flush).*
2. *Alteraciones tensionales, colapso vascular, dolor epigástrico agudo.*
3. *Problemas respiratorios y rinorrea.*

4. *Diarrea*

5. *Ansiedad, somnolencia post-crisis*

B.— Manifestaciones Permanentes o Crónicas:

1. *Diarrea y borborigmos*

2. *Eritema facial y telangiectasias*

3. *Edema, oliguria*

4. *Lesiones cardiovasculares*

5. *Pelagra*

FISIOPATOLOGIA:

La producción excesiva de serotonina por este tumor y la acción de ésta sobre la musculatura lisa, explica los trastornos vasomotores, respiratorios y digestivos, así como su acción sobre otros órganos que poseen en su estructura músculo liso; y la lesión primaria de éstos órganos, se traduce en otra serie de manifestaciones secundarias.

También las lesiones pelagroides en la piel se pueden explicar como consecuencia de la alteración del metabolismo del triptofano.

Uno de los procesos que no está claro es la fisiopatología de los edemas, los cuales se creen atribuíbles a la hipoalbuminemia y oliguria, con excreción disminuída de sodio por la orina, por el daño renal secundario. En etapas tardías se cree que estos edemas son secundarios a insuficiencia cardíaca derecha.

DIAGNOSTICO:

Debido a las alteraciones que este síndrome acusa a distintos niveles, es posible enfocar el diagnóstico desde distintos aspectos los cuáles pueden ser como a continuación se describe:

A.— Diagnóstico Clínico:

Es obligación del médico sospechar este tipo de lesión en todo paciente que presente la sintomatología descrita anteriormente, tomando

siempre en cuenta las variantes del mismo. o las causas que lo puedan exacerbar. El dolor abdominal, las alteraciones del tránsito intestinal, hepatomegalia o las hemorragias intestinales, pueden ayudar a sospechar el sitio de la lesión.

B.— Diagnóstico Radiológico:

Este tipo de diagnóstico es sobre todo importante cuando se trata de tumores que se asientan en el tracto gastrointestinal donde pueden observarse lesiones redondeadas que simulan un cáncer; pero la más característica es la lesión en intestino delgado, que fue descrita por Miller y Hermann en 1962 (32); donde se pueden encontrar: 1) Lesiones lacunar discreta, 2) Angulación del asa por infiltración rectráctil intestino-mesentérica, 3) Retracción de las asas de intestino delgado adyacente por la masa ganglionar metastática y 4) Dilatación intestinal por encima de la lesión.

Sin embargo, como ha dicho Geffroy (23), "un examen radiológico negativo, no significa, en ningún momento, un diagnóstico equivocado.

Los estudios radiológicos por la arteriografía selectiva del tronco celíaco y de la arteria mesentérica superior pueden dar, en ocasiones, datos tales como masas en el trayecto vascular en especial en el territorio de la arteria ileo-ceco-apendicular o de metástasis con vascularización aumentada en hígado (5). Sin embargo estas lesiones no se pueden catalogar como características del tumor carcinoide ya que pueden ser observadas en presencia de otra lesión neoplásica.

C.— Diagnóstico Biológico:

Como ya fue dicho con anterioridad, una de las características de este tumor, es la producción excesiva de ciertas substancias ya que van a desencadenar este síndrome; por lo que la dosificación de la misma pueden llevar a corroborar el presunto diagnóstico.

La serotonina y sus derivados se encuentran elevados y su dosificación confirma la sospecha de carcinoide. Los valores de serotonina en una persona normal es de 0.1-0.3 mcgrs./ml.; en un paciente con carcinoide estos valores se encuentran en 0.5.-3 mcgrs./ml y la dosificación de serotonina total alcanza valores hasta de 2,800 mcgrs. Si se hacen dosificaciones de serotonina se encontrarán valores elevados a diversos niveles, por ejemplo: Vena cava inferior, 0.83 mcgrs./ml.; vena

supra-hepática, 1.07 mcgres./ml.; ventrículo derecho, 0.94 mcgrs./ml. y arteria pulmonar, 1.01 mcgrs./ml. (23). Este aumento se debe, como ya lo mencionamos, a que el triptofano que normalmente es convertido en serotonina en 1o/o normalmente, se incrementa a 60o/o.

El 5-HIAA, como consecuencia, se encuentra también elevado, y su excresión urinaria también. Normalmente se excreta por vía urinaria 2-10 mg. al día; pero en el paciente con carcinoide este valor aumenta a 50-1,000 mg. al día. Para efectuar la medición de esta excreción se cuenta con varios métodos los cuales pueden ser: En presencia de 1-nitroso, 2-naftol y ácido nitroso, el 5-HIAA da un anillo púrpura; esta prueba es la más sencilla y sensible. Molher (36), hizo un estudio con 1,023 muestras de orina de pacientes que estuvieran siendo sometidos a tratamientos diversos con esta prueba, y no se encontró datos positivos en pacientes que tuvieran una excresión urinaria de este producto por debajo de 40 mg.; por lo que se supone que es una prueba determinante ya que por encima de esta cifra se considera carcinoide.

La mezcla de la muestra de orina con el aldehído de Erlich da una coloración azulada (27); con el cloruro de hierro, una coloración rojo obscuro y con la mezcla diazoica sobre papel filtro, un tono rojizo.

Otros métodos empleados son: La separación de la orina con la ayuda de la cromatografía sobre papel, y la electroforésis da alta tensión (27).

Todas estas reacciones pueden sufrir alteraciones como consecuencia de la presencia en el especímen de otras sustancias con propiedades similares a la serotonina. Dichas sustancias pueden ser de origen: Exógeno, provocado por ingesta alta de triptofano o de alimentos que tengan este compuesto en gran cantidad, como el tomate, banano, etc.; y, Endógena, como en el caso de las infecciones por Candida Albicans, la cual se ha demostrado que produce una gran cantidad de serotonina y dará valores elevados cuando existan infecciones enterales por este hongo (23).

Los errores por disminución del producto, se pueden observar cuando la muestra que se va a examinar es almacenada por un tiempo, produciéndose la consiguiente destrucción metabólica del 5-HIAA; por lo que es recomendable preservar muestra en un pH inferior a 2, para lo cual se le agrega ácido clorhídrico o ácido sulfúrico, evitando en esta forma, el error en la medición.

EVOLUCION Y PRONOSTICO:

El curso de esta enfermedad es lento, así como el crecimiento del tumor. Todas las enfermedades secundarias al síndrome carcinoide son mortales en el término de 1-4 años después de su aparecimiento, si no se presta el tratamiento adecuado (23). Los pacientes mueren, por lo general, de insuficiencia cardíaca o hepática, desnutrición progresiva o infecciones intercurrentes. La obstrucción intestinal, cuando se presenta, puede motivar la resección del tumor antes que se produzcan metástasis.

Geffroy y Chedru (23) observaron que la resección incompleta de las lesiones metastáticas, da una remisión total de la sintomatología, por un período de 4 años, después de los cuales se instalan nuevamente los síntomas empezando con los vasomotores.

TRATAMIENTO DEL TUMOR CARCINOIDE:

Tanto el tratamiento del tumor primario como sus metástasis es eminentemente quirúrgico. La extensión del procedimiento quirúrgico empleado dependerá del tamaño de la lesión y la presencia o ausencia de invasión a órganos vecinos. Cuando el tumor carcinoide se encuentra localizado a lo largo del tubo digestivo, el tratamiento quirúrgico da buenos resultados, no siendo así, cuando se trata de éste mismo tratamiento en caso de tumor carcinoide con metástasis hepáticas, ya que se obtienen períodos cortos de sobrevida (23).

También se ha usado la radioterapia con resultados pocos satisfactorios (7); Ariel (3) y Krikler (25) informan de dos casos en qe se encontró desaparición de la masa tumoral con aplicación de 2,500 a 5,000 r. Klemperer (13) y Ellis (24), afirman que la radioterapia, como tratamiento complementario al procedimiento quirúrgico, da buenos resultados.

Otro tipo de tratamiento que se ha empleado para este propósito son los citotóxicos, como 5-Fluoracilo y Mostaza nitrogenada, los cuales no han dado buenos resultados cuando han sido usados en tumores del tubo digestivo, pero en cambio si se han obtenido buenos resultados en caso de carcinoides con metástasis hepáticas (13, 37, 9, 10, 30, 21).

Simón (39), ha usado el Ditrio 90 en casos de carcinoide con metástasis hepáticas.

TRATAMIENTO DEL SINDROME CARCINOIDE:

Los distintos medios para evitar o disminuír los signos y síntomas clínicos los podemos agrupar como sigue:

A. *Disminuir la ingesta de triptofano a menos de 100 mg. al día para evitar mayor producción de serotonina.*

B. *Reducir la ingesta de piridoxina ya que ésta favorece la descarboxilación del 5-HT en su paso a serotonina.*

C. *Otro producto que bloquea este paso es el alfa metil dopa.*

D. *La paraclorofenilalanina es otro medicamento eficaz para bloquear la síntesis de la serotonina, y ha sido utilizada con éxito por Engelman (14), a dosis de un gramo al día.*

E. *Las drogas que tienen actividad antiserotonínicas, que han sido utilizadas, son:*

   1. *Derivados del ergot, como el Metysergedo, en dosis de 4-6 mg. al día. Se pueden observar efectos secundarios como vértigos, ataxia, claudicación intermitente.*

   2. *Dimetiotazina*

   3. *Ciproheptadina*

   4. *Clorpromazina: con la cual se obtienen mejorías en los cuadros de ansiedad y en los episodios de flush.*

F. *Antagonistas específicos de las bradiquininas, tales como la aspirina, fenilbutazona, tofranil, atropina, y antienzimas, aunque no se ha comprobado su valor terapéutico.*

G. *La corticoterapia disminuye los síntomas vasomotores pero no ayuda a mejorar el cuadro general.*

H. *También se usan drogas citotóxicas, ya que éstas, actuarán tanto sobre el tumor primario, como sobre sus metástasis, con la reducción consiguiente de la sintomatología.*

RESULTADOS

Del análisis de 76,618 especímenes quirúrgicos con diagnóstico anatomo patológico, que corresponden a igual número de pacientes, encontramos 7,546 casos con diagnóstico de neoplasmas malignos en diferentes órganos de la economía, o sea, una incidencia de 9.84o/o. De estos, 1,287 (17o/o) fueron primarios en el tracto gastrointestinal.

Del total de 1,287 casos de neoplasmas malignos del tracto gastrointestinal, 12 casos fueron clasificados como carcinoides.

La tabla No. 1 indica la distribución anatómica de los tumores malignos en el tracto gastrointestinal donde se encontró carcinoide.

TABLA No. 1

Neoplasmas Malignos del Tracto Gastrointestinal

Distribución Anatómica

Organo	No. de Casos	Porcentaje
Estómago	*464*	*37.6*
Intestino Grueso	*68*	*5.2*
Intestino Delgado	*19*	*1.16*
Apéndice	*15*	*1.15*

Como puede observarse en nuestro estudio el carcinoma gástrico fue el más frecuente seguido por el del colon. Los neoplasmas del intestino delgado estuvieron representados por neoplasmas malignos de origen mesenquimatoso en su mayor parte, y los 15 neoplasmas del apéndice estuvieron representados en un 60o/o por carcinoide.

El carcinoide en nuestra serie fue más frecuentemente observado, como se mencionó, en el apéndice. La tabla 2 indica la distribución anatómica del carcinoide en nuestros casos y su incidencia en relación con otros neoplasmas malignos encontrados en estas regiones anatómicas.

TABLA No. 2

Neoplasmas Malignos del Tracto Gastrointestinal Carcinoides: Porcentaje y número de casos en cada órgano en relación con neoplasmas malignos.

Organo	No. de Casos	Porcentaje
Apéndice	*9*	*60*
Intestino Grueso	*1*	*1.4*
Estómago	*1*	*0.21*
Intestino Delgado	*1*	*5.2*

A continuación se hace un resumen de cada caso en particular:

Caso No. 1. *M.E.T.T., 23 años, de sexo femenino, admitida con cuadro clínico compatible con apendicitis aguda. La paciente fue operada el mismo día y como hallazgo operatorio se encontró un apéndice con inflamación aguda. El Dx. anatomo patológico evidenció un carcinoide del apéndice e inflamación aguda superativa. El post-operatorio fue sin complicaciones habiéndose dosificado 5-HIAA en orina de 24 horas con resultado negativo. La paciente fue dada de alta en el 22o. día pos-op. Posteriormente fue tratada en consulta externa por dolor epigástrico náuseas y vómitos, los cuales fueron atribuidos al síndrome carcinoide. Exámenes practicados en esta oportunidad estuvieron dentro de límites normales. Hasta la fecha del presente informe el estado de la paciente se desconoce debido a dificultad de localizarla.*

Caso No. 2. *R.P.H., 17 años, de sexo masculino, admitido por cuadro de apendicitis aguda, operado de emergencia el mismo día encontrando apendicitis aguda perforada y peritonitis. El examen patológico demostró carcinoide del apéndice y apendicitis aguda supurada. Post-operatorio sin complicaciones egresando al 17o. día pos-op.*

Caso No. 3. *E.I., 40 años de edad, de sexo femenino, consulta al Hospital por dolor en hipogástrico irradiado a M. I. y cintura; palpándose masa en hipogástrico por lo que se hizo Dx. de Fibroma uterino. A la paciente se le practicó Histerectomía abdominal total, anexectomía bilateral y apendicectomía. El Dx. patológico fue: Leiomioma intrammural del útero y carcinoide de apéndice. El tratamiento post-operatorio fue a base de antibióticos, sin complicaciones, egresando el 1o. de abril del 59. Según su último control, la paciente está viva 10 años después de habérsele hecho diagnósitico de carcinoide.*

Caso No. 4. *E.T. 25 años de edad, de sexo femenino, ingresada y operada de emergencia con Dx. de quiste retorcido de ovario derecho y anexitis crónica. Se extirpó el apéndice profilacticamente y el informe de patología fue carcinoide de apéndice. Se trató con antibióticos tipo penicilina; egresando 5 días después de su ingreso.*

Caso No.5. *V.R.C., 6 años de edad, de sexo masculino, ingresando por dolor abdominal, distensión, vómitos con coágulos, ruidos intestinales aumentados. Se tuvo la impresión clínica de obstrucción intestinal por áscaris e íleo poralitico. Fue operado al día siguiente, encontrándose divertículo de Meckel a 25 cms. de válvula ileocecal, adherido a mesenterio por bridas causando obstrucción intestinal. El diagnóstico patológico fue de divertículo de Meckel, carcinoide mucosa gástrica ectópica. Tratamiento con penicilina. Post-operatorio sin complicaciones egresando 9 días después de operado.*

Caso No. 6. *A.M. de D., 38 años, de sexo femenino, ingresada con Dx. de hernia umbilical e incicional; antecedentes de apendicectomía en 1960. Se le practicó histerectomía, ooferectomía izq. apendicectomía y hernioplastía umbilical e incicional. El estudio patológico evidenció carcinoide del apéndice. Post-operatorio sin complicaciones egresando el 7-oct.-61. Se hace constar que a pesar del antecedente de apendicectomía previa, el apéndice era de tamaño normal.*

Caso No. 7. *Z.E.R.G., 36 años, de sexo femenino, con Dx. clínico de apendicitis. Se le practicó apendicectomía. El informe anatomo-patológico demostró un carcinoide del apéndice con trombos neoplásicos en venas del meso-apéndice. Tratamiento con penicilina y estreptomicina; post-operatorio sin complicaciones. No había evidencia de inflamación apendicular.*

Caso No. 8. *V.P.G., 17 años, de sexo masculino, ingresado y operado de emergencia en el Hospital de Mazatenango por cuadro de apendicitis aguda. Estudio patológico de apéndice enviado al Departamento Anatomo Patológico evidenció carcinoide de apéndice.*

Caso No. 9. *F.S. de M. de 56 años, de sexo femenino, admitida con diagnóstico de Fibromatosis uterina y Ca. del útero por presentar hemorragia vaginal de 4 años de evolución. Se le practicó histerectomía*

abdominal total, salpingooforectomía bilateral y apendicectomía. Los hallazgos operatorios fueron: vesícula biliar con cálculos, útero con múltiples tumores, proceso apendicular sub-agudo con adherencias a ligamento ancho. El Dx. patológico fue: Utero con pólipo endometrial del fundus, carcinoma epidermoide de células escamosas G.II del cérvix, trompas con focos de endometriosis, ovarios con endometriosis en la serosa y apéndice con un tumor carcinoide. Tratamiento post-operatorio con penicilina y estreptomicina y radioterapia con cobalto 60 a dosis de 3,000 r. en parametrios y luego 1,000 r. en pelvis. Post-operatorio sin complicaciones egresando a los dos meses de su hospitalización.

Caso No. 10. *O. de L. vda. de R., 70 años, de sexo femenino, admitida por dolor en hipocondrio derecho, tos, fiebre, disnea, espectoración amarillenta. Antecedentes: apendicectomía en 1930 (San Marcos), histerectomía sub-total en 1955 (Coatepeque), hernioplastía incisional en 1956 (Quezaltenango). Al examen físico se encontraron estertores basales derechos, hepatomegalia, soplo sistólico G. IIIII en foco mitral. A la paciente se le practicó P.V. la cual dió 15 cms. y examen radiológico de tórax el cual mostró infiltrado basal derecho, haciéndose u n diagnóstico de neumonía basal derecha, a descartar absceso amebiano hepático. C.C.C., e insuficiencia mitral. Se inició tratamiento con penicilina y digitálicos por vía oral. Al recuperarse del cuadro descrito se hizo traslado al departamento de cirugía con Dx. de C.C.C. y descartar Ca. de vías biliares, por estudios radiológicos que evidenciaron vesícula excluída. El 13 del mismo mes fue sometida a intervención quirúrgica, encontrando proceso de colecistitis crónica calculosa con adherencias; se practicó colecistectomía y apendicectomía profilactica. El estudio anatomo-patológico evidenció proceso de inflamación crónica y fibrosis en la vesícula y un carcinoide en el apéndice. En el período post-operatorio la paciente presentó cuadro cardio-pulmonar semajante al del ingreso y somnolencia, la cual fue atribuida a la anestesia. La paciente se recuperó en los primeros 10 días post-operatorios quedando solo con evacuaciones diarreicas. Egresó el 17o. día post-operatorio. Nuevamente fue ingresada a este centro en agosto del mismo año, interviviéndosele para efectuar correción de cistocele, rectocele y de prolapso uterino, egresando posteriormente.*

Caso No. 11. *S.R. de M., 58 años de edad, de sexo femenino, que presenta cuadro de dolor en flanco derecho, de 2 meses de evolución, además de meteorismo, cambios en hábito fecal, hemorragias vaginales ocasionales y sensaciones de incendios. Antecedentes: resección de tumor de mama derecha. Ex. fis.: escencialmente negativo excepto por 2 lipomas en muslos y várices. La paciente fue intervenida quirúrgicamente por una colecistitis crónica calculosa. Durante el acto operatorio se descubrió nódulo solitario en cara anterior de estómago el cual se resecó, siendo informado por estudio anatomopatológico como tumor carcinoide del estómago. Estudio radiológico post-operatorio reveló hernia diagragmática. Evolución de la paciente hasta la fecha, es satisfactoria.*

Caso No. 12. *M.L.S.M. 31 años de edad, de sexo femenino, Dx. de absceso de la pared abdominal por presentar masa a dicho nivel. La masa observada fue identificada como intra-abdominal, fija a planos profundos, quese insinúa a cavidad pelviana. Por mal estado general de la paciente se decidió operarla seis días más tarde, habiendo encontrado masa de aproximadamente 20 cms. formada por ciego, colon ascendente, parte terminal del íleon, fijada a peritoneo. Se practicó resección de la masa y se hizo anastomosis término-lateral íleo-cólica. Informe de patología reportó carcinoide del ciego metastásico a ganglios íleo-cólicos.*

Paciente desmejoró notablemente su estado general entrando en cuadro de shock irreversible y de fibrilación auricualr, falleciendo al día siguente del acto quirúrgico.

Como se mencionó, se encontraron 12 casos de carcinoide. Todos fueron diagnosticados en el departamento de anatomía patológica. En un caso, el único maligno e invasivo de esta serie, el diagnóstico a la laparotomía fue el de un carcinoma del ciego con invasión a ganglios íleo-cólicos. Esta paciente falleció en el post-operatorio inmediato. No se pudo determinar el sitio primario del carcinoide, en apéndice o ciego, debido a lo extenso del proceso neoplásico en estas estructuras anatómicas.

De los 9 casos de carcinoide primario en apéndice, 4 casos estuvieron asociados con apendicitis aguda; los 5 restantes fueron encontrados en el estudio histológico de apéndices removidas profilácticamente. El carcinoide en los 9 casos se hallaba confinado dentro de la pared apendicular sin invasión de la serosa. La mucosa se encontró ulcerada en los 4 casos asociados con apendicitis aguda. Unicamente en un caso se encontró células neoplásicas en el lumen de algunas vénulas del meso-apéndice, sin embargo hasta la fecha este paciente no ha manifestado ninguna evidencia de enfermedad metastática.

Los otros dos casos restantes de carcinoide extra apendicular estuvieron localizados, uno en el estómago y el otro en un divertículo de Meckel; éstos fueron también hallazgos al estudio histológico. El carcinoide

del estómago se encontró durante una laparotomía exploradora por C.C.C. habiéndose resecado éste con amplio margen, así como la vesícula. El carcinoide del divertículo de Meckel estuvo asociado a mucosa gástrica ectópica con inflamación aguda.

En nuestra serie de 12 casos de carcinoide hubo 3 pacientes de sexo masculino y 9 pacientes de sexo femenino o sea una relación de 1:3. La edad de mayor incidencia fue la comprendida en la tercera década de la vida. El paciente de menos edad fue de 6 años y el de mayor, de 70 años.

Como se mencionó, únicamente en un paciente se hizo investigación de 5-HIAA en el post-operatorio, después de conocer el resultado anatomo-patológico. El resultado de la dosificación de 5-HIAA en esta oportunidad fue negativo.

De los 12 casos operados, uno falleció en el post-operatorio inmediato. En los restantes, 5 pacientes no pudieron ser localizados por direcciones inexactas y los otros 6 se encuentran en perfectas condiciones generales, aunque se deja constancia que 3 de estos casos se encuentran dentro del primer año de haberse establecido el diagnóstico. En ninguno de los seis pacientes vivos que se conocen, se ha observado el síndrome carcinoide. Finalmente, nosotros todavía no hemos tenido la oportunidad de observar un carcinoide extra intestinal.

SUMARIO

En la presente revisión se presentan 12 casos de carcinoide los cuales se encuentran todos localizados a nivel del tracto gastrointestinal, y el mayor a nivel de apéndice. De los localizados en apéndice, 4 casos se encontraron asociados a procesos de apendicitis aguda. Sólo hubo un carcinoide maligno en nuestra serie, probablemente localizado al apéndice con metástasis a los ganglios íleo-cólicos; el paciente falleció en el post-operatorio inmediato.

En ninguno de los pacientes se hizo diagnóstico clínico de carcinoide y el mismo, fue siempre un hallazgo histológico. Hubo una marcada predominancia del sexo femenino y la edad de mayor frecuencia fue la comprendida en la tercera década de la vida.

CONCLUSIONES

1. *Se presentan los 12 primeros casos de carcinoides primarios en el tracto gastrointestinal en Guatemala.*

2. *La localización más frecuente de esta neoplasia en nuestra serie fue el apéndice donde representa un 60o/o de todos los neoplasmas de esta región anatómica.*

3. *La distribución anatómica del carcinoide gasgrointestinal en nuestra serie concuerda con los reportes de otros investigadores.*

4. *Cuando se trata de proceso localizado en apéndice es frecuente verlo asociado a procesos de apendicitis aguda.*

5. *En los casos presentados se notó predominancia del sexo femenino en una proporción de 3:1.*

6. *La edad de mayor frecuencia de este neoplasma en nuestra serie es la comprendida en la tercera década de la vida.*

7. *En cuanto a edad se refiere, esta revisión difiere de los reportes anteriores en los cuales la edad de mayor incidencia es la comprendida en la sexta década de la vida.*

8. *Ninguno de nuestros pacientes, en quienes se conoce su estado actual ha presentado síndrome carcinoide.*

10. *De los 12 casos solamente en uno se hizo una dosificación de 5-HIAA, por lo que recomendamos hacer este estudio en todos aquellos pacientes, en los que se haga diagnóstico de carcinoide, ya que en esta forma se conocerá si el neoplasma se ha o no diseminado.*

11. *Necesidad de control post-operatorio a largo plazo para aumentar el límite de seguridad de detectar metástasis, ya que en la presente serie se notó que dichos controles no se efectuaron.*

12. *Se demuestra la importancia de hacer estudios anatomo-patológicos de todas las piezas quirúrgicas aunque macrocópicamente sean de apariencia normal en especial en casos de apéndices resecados profilácticamente como complemento de operaciones abdominales.*

13. *En toda laparotomía, dada la incidencia de neoplasmas malignos del tracto gastrointestinal, es importante la investigación sistemática antes de proceder al acto quirúrgico específico, exceptuando los casos de infección localizada para no diseminarla, siendo la única manera de descubrir masas tumorales en período temprano y no complicado.*

14. *Puede presentarse dificultad en sospechar carcinoidosis en mujeres climatéricas dada la variable sintomatología durante el mismo, incluyendo los síntomas vasculares, siendo en estos casos en los que el laboratorio puede ayudar a difrenciarlos.*

15. *Importancia de establecer mejor relación inter hospitalaria para efectuar estudios científicos más completos.*

16. *No existen hasta la fecha en los laboratorio clínicos hospitalarios facilidades para la investigación bioquímica, de este tipo de neoplasma; recomendando la solución de estas limitaciones para beneficio de los pacientes.*

BIBLIOGRAFIA

1 *Alvarez, M.; Barajas, J.; Millian, L.; Montaño, S.; Zalce, R.; Zucherman, F., Manual de cancerología básica. México. Secretaría de Salubridad y Asistencia, 1963. pp. 128-129, 175.*

2. *Anderson, W.A.D., Sinopsis de patología. Buenos Aires. López Libreros, 1962, pp. 452-454.*

3. *Ariel, I.M., Argentafin tumors of small intestine: report of 11 cases and review of the literature, Arch. Pathol., 27:25, 1939.*

4. *Askanazy, M., Zur pathogenese der magen krebse und uber ihren gelegentlichen ursprungaus angeborenen epitheleallen keimen inder magenwand. Dtsch. Med. Wshr., 1:49, 1923.*

5. *Bard, M.; Bismuth, V; Paugham, B.; Turiaf, J.D.; Bourdom, R., Tumeur carcinoide deu caecum. Interet de l'arteriographie mésentérique. Sem. Hop., 42 (18/4):1144-1150.*

6. *Neger, R., Ein fall von krebs des wurmforsatzes. Berl. Klin. wschr., 19:616, 1882.*

7. *Brown, G.H.; Bissonette, R.P.; Steele, H.H., Argentafine tumors of the gasgrontestinal trac. Report of eleven cases, Gastroenterology, 12:225-233, 1949.*

8. *Christofer's, Texbook of surgery. 6th Ed., Philadelphia, W.B. Saunders, 1968. pp. 646, 653.*

9. *Davis, R.B.; Kennedy, B.S., Carcinoid syndrome associated with adrenal hyperplasia. Arch. Int. Med., 109:192-200, 1962.*

10. *Davis, R.B.; Rosemberg, J.C., Carcinoid syndrome associated with hyperserotoninemia and normal 5-hidroxyndoleacetic acid excretion. Amer. J. Med., 30:167-174, 1961.*

11. *Del Cid, J.R., Tumores del testículos en niños, revisión de casos clínicos de los Hospitales General y de Cancerología, Tesis. Guatemala. Universidad de San Carlos. Facultad de Ciencias Médicas, 1970. p. 30.*

12. Drill, V.A., Farmacología Médica. México. La Prensa Médica Mexicana. 1969. pp. 357-358, 386-387, 655, 1302.

13. Ellis, F.W., Carcinoid of the rectum; report of the case of thirteen year survival treated with intra-arterial nitrogen mustard, Cancer, 10:138, 1957.

14. Engelman, K.; Lovenberg, W.; Sjoerdsma, A., Inhibition of serotonin synthesis by parachlorophenylalanine in patients with the carcinoid syndrome, New Engl. J. Med. 277:1103-1108, 1967.

15. Farreras, P.; Dalmau, M., Nueva clínica del cáncer. Barcelona. Toray, 1964. pp. 32-34,220.

16. Forbus, W.O., Argentafine tumors of the apendix and small intestine. Bull. Johns Hopkins Hosp., 37:130, 1925.

17. Gosset, A.; Masson, P., Tumeurs endocrines de l'apendice. Presse Med., 22:237, Mars 1914.

18. Guyton, A.C., Tratado de Fisiología médica. 2a. Ed., México. Ed. Interamericana, 1963. pp. 352, 836.

19. Harkins, H.N.; Moyer, C.A.; Rhoads, J.E.; Allen, J.G., Principios y práctica de Cirugía. 2a. Ed., México. Ed. Interamericana, 1965. pp. 786, 803-804.

20. Harrison, T.R., Medicina interna. 2a. Ed., México. La Prensa Médica Mexicana, 1956. pp. 749-754, 1952, 1648.

21. Holsti, L.R., Radioterapeutic aspects of carcinoid tumors. Radiol. Clin. Biol., 36:165, 1967.

22. Huebschman, P., Sur le carcinome primitif de l'apendice vermiculaire. Rev. Med. Suisse Romande, 30:317, 1910.

23. Jouanneau, P.; Malafosse, M., Les tumeurs carcinoides du tube digestif. Paris. Masson & Cie., 1971. 193.

24. Klemperer, P., Unusual neoplasm of small intestine, discussion. Amer. J. Path., 14:663, 1938.

25. Krikler, D.M.; Lehner, H.; Sealy, R., Malignant argentafinoma and the carcnoide syndrome. S. Afr. Med., 32:517, 1958.

26. Langhans, T.H., Ueber driinsenpolyp im ileum. Virchow's Arch., 38:559, 1867.

27. Linke, A., Diagnóstico precoz del cáncer. España. Ed. Científico-Médica, 1964. pp. 572-575.

28. Lubarsch, O., Ueber den primaren krebs des ileum nebst bemer kungen uber dos geichzeitige vor kommen des krebs une tuberculose. Virchow's Arch., 111:281, 1888.

29. Masson, P., Apendicite neurog ene et carcinoides. Ann. Anat. Path., 1:3, 1924.

30. Mengel, C.E., Therapy of the malignant carcinoid syndrome. Ann. Int. Med., 62:587, 1965.

31. Milhand, Calmettes, Raymond, Bignon, Moukhjar, Carcinoide secretant de la thyrocalcitonine. C.R. Acad. Sci., 270:2195-2198, 1970.

32. Miller and Herrman, Argentafin tumors of the small bowel. A roentgen sigh of malignant change. Radiology, 39:214-220, 1942.

33. Oberndorfer, D., Ueber die kleinen dünn darm carcinome. Verh. Deut. Path. Ges., 11:113, 1907.

34. Orloff; Marshal, J., Carcinoid tumors of the rectum. Cancer, 28:175-180, 1971.

35. Peery, T.M.; Miller, F.N. Pathology. 6th. Ed., Boston. Little,, Brown and Co., 1961. pp. 282, 339.

36. Pons. A.P., Patología clínicas médicas. 4a. Ed., Barcelona. Salvat, 1964. pp. 560-568.

37. Reed, M.L.; Kuipers, F.M.; Vairkevicius, V.K.; Clark, M.D.; Drake, E.H.; Eyler, W.R., Treatment of disseminated carcinoid tumors including hepatic artery catheterization. New Engl. J. Med., 269:1006, 1963.

38 *Remine, W.H.; Priesthley, J.T.; Berkson, J., Cancer of the stomach. Philadelphia. W.B. Suanders & Co., 1964. p.189.*

39. *Simon, N.; Warner, R.r.; Baron, M.G.; Rudavsky, A.Z., Intra-arterial irradiation of carcinoid tumors of the liver. Amer. J. Roentgenol., 102:552, 1968.*

40. *Smith, J.W., Manual of medical therapeutics. 19th. Ed. Boston. Little Brown & Col, 1969. p. 269.*

41. *Thorek, P., Diagnóstico quirúrgico. México. Ed. Interamericana, 1957. p. 128.*

42. *Watson, C.J., Outlines of internal medicine. Dubuque, Iowa. W.M.C. Brown Col. Publishers. 1963. pp. 530, 570.*

Vo.Bo.

RUTH R. DE AMAYA
Bibliotecaria

Br. Enrique Fernando Chapetón Ramirez

Dr. Rolando Imeri L.
Asesor

Dr. Héctor Federico Castro M.
Revisor

Dr. José Quiñónez Amado
Director de Fase III

Dr. Carlos A. Bernhard D.
Secretario

Vo.Bo.

Dr. César A. Vargas M.
Decano