

**ARTÍCULO DE REVISIÓN****Gastrinoma. Revisión de tema**

**Santiago Moreno García (1,2), Andrea Carolina Caicedo Durán (1), Natalia Losada Trujillo (1), Erwin Jaime García González (1)**

samorenoga@unal.edu.co, acaicedod@unal.edu.co, nlosadat@unal.edu.co, ejgarciag@unal.edu.co

1. Estudiante medicina. Universidad Nacional de Colombia
2. Integrante Grupo de Anatomía Clínica y Quirúrgica VITRUVIO

*Revisado por: María del Mar Lara Castro*

---

**GASTRINOMA. REVISIÓN DE TEMA**
**RESUMEN**

Se presenta una revisión del tema Gastrinoma, tipo de tumor neuroendocrino secretante de gastrina el cual se ubica principalmente en páncreas y duodeno, con una presentación clínica que se denomina *Síndrome de Zollinger-Ellison*. Se revisan sus aspectos fisiopatológicos, clínicos, y de manejo.

**Palabras clave**

Duodeno, páncreas, úlcera péptica, síndrome de Zollinger- Ellison

**INTRODUCCIÓN**

En 1955 Robert M. Zollinger y Edwin H. Ellison publicaron un artículo titulado “Úlceras pépticas primarias del yeyuno asociadas a tumor de células de islote pancreático” en el que describen una serie de casos clínicos en los que relacionaban la enfermedad ulceropéptica del yeyuno con hipersecreción gástrica de ácido y tumor del páncreas, desde entonces se acuñó el término Síndrome de Zollinger- Ellison.

El gastrinoma es un tipo de tumor neuroendocrino secretante de gastrina el cual se ubica principalmente en páncreas y duodeno, su presentación clínica se denomina Síndrome de Zollinger-Ellison que consiste en múltiples úlceras gástricas

y pépticas asociadas a diarrea profusa. Puede presentarse esporádicamente o en el contexto de una neoplasia endocrina múltiple tipo 1 (MEN-1) siendo su segunda forma de presentación después de los insulinomas. Es de difícil diagnóstico debido a su infrecuencia y la inespecificidad de su presentación clínica. A continuación, se realizará una revisión de la literatura sobre el gastrinoma- Síndrome de Zollinger-Ellison desde su fisiopatología y diagnóstico tanto clínico como paraclínico e imagenológico hasta su tratamiento farmacológico, quirúrgico y pronóstico.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia anual de gastrinoma en la mayoría de áreas geográficas es de aproximadamente 0,1-3 casos por cada millón de habitantes, siendo de baja prevalencia. El síndrome de Zollinger - Ellison constituye la causa subyacente de enfermedad ulceropéptica en el 0,1 % a 1 % de los pacientes. Aproximadamente 2% de todos los casos de úlcera péptica recurrente se asocian a gastrinoma<sup>2,14</sup>.

El 80% de los casos son esporádicos, un 20% son hereditario, asociado a Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo I (MEN I), el gastrinoma es el tumor pancreático y neuroendocrino funcional más frecuente en MEN I,

aproximadamente el 50% de los pacientes con MEN-1 desarrollan el síndrome de Zollinger - Ellison. Los gastrinomas suelen presentarse entre los 20 y los 60 años de edad, mayoritariamente en mujeres (relación 3:1); sin embargo, también se ha descrito que es más frecuente en hombres (60% aproximadamente, en el tipo esporádico)<sup>2,14</sup>. Se calcula que dos tercios de los gastrinomas son malignos, siendo su asociación con MEN-1 entre un 20 % y 25 %. Los gastrinomas MEN -1 son múltiples en la mayoría de los casos y la cura por cirugía es menos común; los esporádicos son en su mayoría únicos y tienen mejor respuesta a la cirugía<sup>1,2,14</sup>.

## FISIOPATOLOGÍA

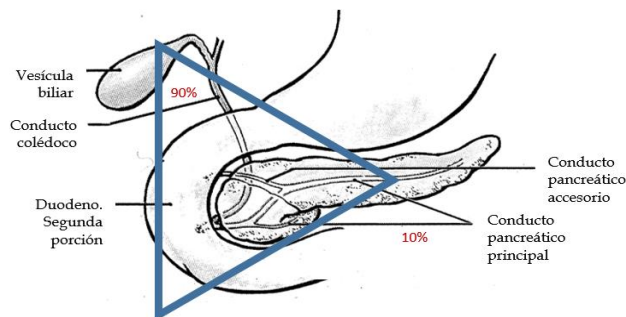
En el Síndrome de Zollinger-Ellison la presentación esporádica es la que predomina representando hasta un 80%, mientras que el porcentaje restante hacen parte del complejo de tumores neuroendocrinos múltiples del tipo 1 (MEN-1), que son alteraciones genéticas autosómicas dominantes en el cromosoma 11 (11q13), locus importante en la codificación de proteínas y regulación de factores de transcripción.

La anatomía patológica de los gastrinomas recuerda a la de otros tumores neuroendocrinos, ya que son bien diferenciados, de características trabeculares o glandulares, células cuboidales con citoplasma eosinófilo con

gránulos finos, adicionalmente contienen marcadores característicos de los tumores neuroendocrinos (sinaptofisina, enolasa neuroespecífica y cromogranina A). Lastimosamente, estas características no son suficientes para predecir el comportamiento del mismo. Entre un 60 y un 90% de los gastrinomas tienen su origen en el "triángulo del gastrinoma o de Passaro" que hace referencia al área formada en la unión de los conductos biliares (cístico y hepático común), seguido por la segunda y tercera porción del duodeno y la unión del cuello y el cuerpo del páncreas. Los gastrinomas se localizan con mayor frecuencia en el duodeno (70 a 90 %), el páncreas

constituye la segunda localización anatómica más frecuente (10 a 40%). En distintas revisiones se ha identificado que

los gastrinomas originados en el duodeno son de menor diámetro (<1 cm) mientras que los originados en el páncreas son >3 cm.



**Figura No. 1.** Triángulo de los gastrinomas

Los tumores que se localizan hacia la izquierda de la arteria mesentérica superior presentan mayor tasa de malignidad con relación a los que se ubican dentro del triángulo de los gastrinomas. Se considera que alrededor del 10 % de todos los gastrinomas se originan en los ganglios linfáticos del triángulo del gastrinoma. Se han descrito

localizaciones ectópicas en ovarios, antro gástrico, hígado, epitelio biliar, hilio esplénico, mesenterio y ventrículos cardiacos, y como parte del tumor pulmonar de células pequeñas.

Algunas pruebas histoquímicas que se pueden llevar a cabo para la identificación de las células productoras de gastrina se muestran en la siguiente tabla:

Ultraestructurales
Gránulos de neurosecreción en el citoplasma
Inmunohistoquímicos (positividad para:)
Enolasa neuroespecífica
<i>Protein gene product 9.5</i>
Cromogranina A
Sinaptofisina
Secretogranina
Tintoriales
Argentafinidad o argirofilia

**Tabla No.1.** Criterios de diferenciación neuroendocrina (Concha Sanabria, 2007)

Cabe recordar que la gastrina es un péptido (19 a 34 aminoácidos) sintetizado principalmente en las células G del antro gástrico y sus receptores se encuentran en las células parietales del cuerpo y fondo del estómago con lo cual, se incrementa la producción de ácido. En contrarregulación, cuando hay una disminución del pH gástrico se activan las células D que inician la secreción de somatostatina. En el páncreas también

existen células secretoras de gastrina, pero no está claro si son originarios de células de los islotes de Langerhans o del epitelio ductular; lo que se conoce es que éstas sólo se encuentran en dos momentos de la vida, a nivel fetal y cuando existe el síndrome de Zollinger- Ellison. Caso en el que la hipergastrinemia no contrarreguladora lleva a hiperestimulación de las células G en el estómago lo que se convierte en un círculo vicioso no controlado.

### MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Al ser una patología con signos y síntomas poco específicos suele diagnosticarse en estadios avanzados, en promedio 4 - 7 años. El diagnóstico se basa en 3 pilares: 1) Presencia de hipersecreción ácida gástrica, 2) Demostración de hipergastrinemia y 3) Localización del tumor. Se sospecha ante un paciente con cuadro crónico, consistente en dolor abdominal de localización en epigastrio o mesogastrio el cual se ha asociado hasta en un 95% a úlceras pépticas en tracto gastrointestinal superior (esófago, estómago y duodeno). Estas úlceras son múltiples, de localización diversa y de difícil tratamiento médico. La mayoría de las úlceras se localizan en el bulbo duodenal (60-70%) seguidas por primera y segunda porción del duodeno

(15%), yeyuno (10%) y hasta un 5% en el estómago.

El segundo síntoma en frecuencia es la diarrea, entre un 50 y 65% de los pacientes presentan episodios diarreicos de larga data acompañados por esteatorrea (por precipitación de ácidos biliares e inactivación de la lipasa pancreática) y malabsorción (por lesiones de las vellosidades por pH bajo).

La enfermedad por Reflujo gastroesofágico (ERGE) es comúnmente encontrada en los pacientes con gastrinomas (frecuencia del 60%) y ésta puede variar desde formas leves hasta formas severas (esofagitis erosiva, úlceras, estenosis, esófago de Barret, etc.).

El Síndrome de Zollinger-Ellison debe ser sospechado en pacientes con las siguientes características:

- Múltiples úlceras de ubicación inusual en la parte superior del tracto gastrointestinal.
- Recaídas luego de tratamiento
- Presencia de esofagitis severa concomitante
- Test de *Helicobacter pylori* negativo
- Complicaciones como sangrado o perforación del tracto gastrointestinal
- Presencia de diarrea
- Engrosamiento de los pliegues gástricos (presente en hasta el 92% de los pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison)

<p>Dolor abdominal (epigástrico)  Diarrea  Pirosis  Náuseas  Vómitos  Pérdida de peso  Sangrado digestivo  Úlcera péptica  Estenosis esofágica  Perforación gastrointestinal  Esofagitis refractaria a tratamiento médico  Reflujo gastroesofágico severo  Malabsorción de grasas y esteatorrea</p>
---

**Tabla No. 2.** *Signos y síntomas característicos del síndrome de Zollinger-Ellison (Fiorella Ferrandino Carballo, 2016)*

## ESTUDIO HORMONAL E HISTOPATOLOGÍA

Ante una sospecha de gastrinoma el primer paso a realizar es la medición de niveles séricos de gastrina que en ayuno son diez veces mayores que el límite superior y un pH gástrico menor a 2; un factor confusor en el diagnóstico es el hecho de que los inhibidores de la bomba de protones provocan un aumento de la

secreción de gastrina y la mayoría de pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison estarán bajo esta medida de tratamiento en el momento del diagnóstico.

Cuando el nivel de gastrina sérica en ayuno no es diez veces el límite superior, o el pH gástrico no es menor a 2 es necesario

realizar un test de provocación con secretina, este consiste en medir la gastrina 15 minutos y 1 minuto antes de administrar secretina humana sintética de 0,4 mcg/kg en bolo intravenoso, luego realizar la medición a los 2, 5, 10, 15, 20 y 30 minutos después de la primera administración el test se considera diagnóstico cuando hay un aumento de los niveles séricos de gastrina en ayuno de más de 120 pg/mL de la línea de base en cualquiera de los tiempos de medición. Cuando el test de provocación con secretina es negativo y sigue existiendo una fuerte sospecha clínica se puede realizar un test de provocación con secretina + gluconato de calcio.

Ante la sospecha de un síndrome MEN-1 se deben realizar estudios genéticos para determinar la presencia de mutación germinal del gen de la menina.

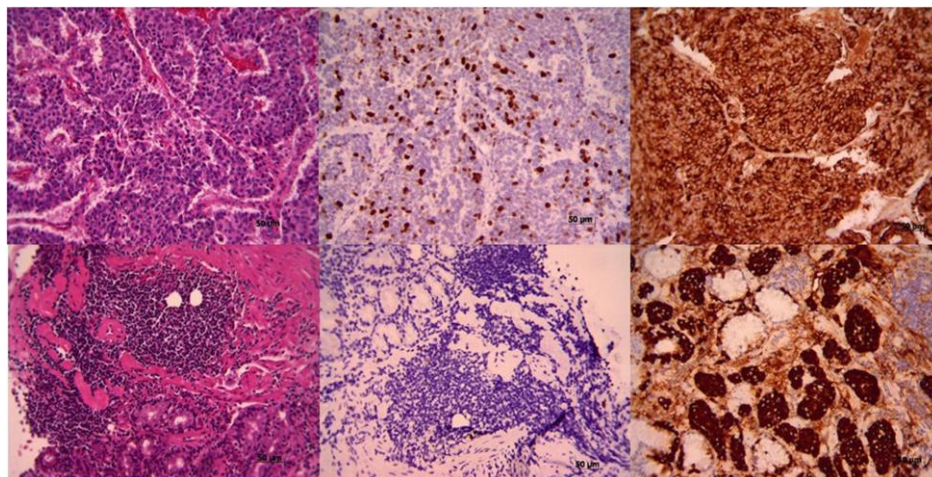
Histopatológicamente, de acuerdo con el sistema de clasificación de los tumores neuroendocrinos de la OMS de 2010 se definen tres tipos:

G1: Tumor bien diferenciado de bajo grado (Ki 67 <2%)

G2: Tumor bien diferenciado de alto grado (Ki 67 2-20%)

G3: Tumor mal diferenciado, todos de alto grado (Carcinoma neuroendocrino) (Ki 67 >20%)

Las coloraciones histológicas que se realizan son: sinaptofisina, cromogranina, ki-67 (el cual funciona como marcador de mitosis). La presencia o no de gránulos secretorios de gastrina no es un marcador diagnóstico de gastrinoma, pues se necesita la presentación clínica, así mismo, se pueden encontrar vesículas secretorias de otros péptidos como VIP o glucagón.



**Figura No. 2.** De derecha a izquierda: tinción con cromogranina, Ki 67 e histología de tumores de alto grado (superior) y bajo grado (inferior). (Tomado y modificado de: Huang S.F. et al (2015))

La estadificación TNM del gastrinoma sigue las mismas indicaciones de los tumores pancreáticos.

### IMÁGENES DIAGNÓSTICAS

Existen varias alternativas imagenológicas para localizar un tumor neuroendocrino como en el caso del gastrinoma, en la Tabla No. 3 se observa la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y negativo de los diferentes métodos de diagnóstico imagenológico del gastrinoma; una de ellas es la gammagrafía de receptores de la somatostatina (octreoscán) el cual utiliza análogos de la somatostatina (octreótido es el más conocido) para localizar zonas corporales hipercaptantes y así lograr visualizar el tumor primario y posibles metástasis a ganglios linfáticos adyacentes, hígado y en casos avanzados a

hueso. Ésta prueba tiene una especificidad del 86% y actualmente el IN-octreótido es el radiofármaco de primera elección para imágenes de tumores neuroendocrinos pancreáticos.

Otra alternativa usada especialmente en los casos en que la gammagrafía no localice el tumor es la tomografía por emisión de positrones, la cual mide selectivamente la función de diferentes vías metabólicas de tejidos específicos utilizando radiotrazadores (F-deoxiglucosa ha sido el más utilizado) sin embargo cabe recordar que los TNE tienen una tasa metabólica baja y pueden no ser visualizados por dicho radiotrazador.

Factor	Ultrasonido	CT Infusional	Tomografía Computarizada	SRS	Angiografía Selectiva	Angiografía Secretina	PTHVS	
							Local	Regional
Sensibilidad	21	40	31	71	60,29	89	35	94
Especificidad	92	100	66	86	100,100	100	89	97
Valor predictivo positivo	80	100	83	85	100,100	---	---	94
Valor predictivo negativo	44	50	15	52	60,100	---	89	---
PTHVS = Muestra portal transhepática percutánea de gastrina venosa hepática y pancreática. Datos de Norton y colegas, (37) Jensen (38), así como Vinik y colegas (39 - 41).								

**Tabla No. 3.** *Métodos de localización del tumor en gastrinomas (Perry, 2013)*

La tomografía computarizada es otra alternativa para el estudio de gastrinomas primarios con una sensibilidad que va de 31-59% y de un 42-72% para las metástasis. La resonancia magnética nuclear es el estudio de elección para la valoración de metástasis ya que presenta una sensibilidad de 91% para éstas.

El estudio ultrasonográfico es limitado por ser operador dependiente, además puede no detectar lesiones menores de 3cm de diámetro para lo cual se recomienda la ecografía endoscópica tanto para identificación del tumor primario como para estadificación del mismo.

Otra alternativa es la ecografía intraoperatoria la cual puede detectar

hasta un 83% de los gastrinomas, siendo capaz de identificar hasta un 100% los intrapancreáticos.

Finalmente, existen estudios funcionales invasivos como la angiografía visceral selectiva, angiografía con infusión de secretina y el cateterismo venoso portal, sin embargo, éstas técnicas han perdido utilidad con la llegada del octreoscán. En los casos donde las imágenes diagnósticas prequirúrgicas no facilitan la visualización del tumor se puede recurrir a técnicas intraoperatorias como la palpación, transiluminación duodenal y la ecografía intraoperatoria.

## TRATAMIENTO MÉDICO

Los pilares de tratamiento del Gastrinoma, así como de muchas otras neoplasias endocrinas, comprenden: control de la sintomatología que es producto de la hipersecreción de la hormona y tratamiento quirúrgico del tumor. El tratamiento médico del gastrinoma está recomendado en pacientes con algún criterio de inoperabilidad o en aquellos que tienen grandes metástasis; una población especial en la que también se tiene en cuenta el tratamiento farmacológico son los pacientes que desarrollan un Síndrome de Zollinger-Ellison en el contexto de un MEN-1.

Además del manejo de la sintomatología, el control de la hipersecreción gástrica es

necesario para evitar complicaciones de la enfermedad ulceropéptica-Reflujo gastroesofágico; para esto se utilizan inhibidores de la bomba de protones o inhibidores H2. Se prefiere el uso de inhibidores de la bomba de protones por su potencia y tiempo de acción para lograr inhibición de la secreción de gastrina.

Se postula que el uso "masivo" de IBPs ha disminuido la sospecha diagnóstica del síndrome de Zollinger-Ellison debido a la mejoría de los síntomas y a la inducción de hipergastrinemia que producen los IBPs como respuesta a la aclorhidria/hipoclorhidria en comparación con los inhibidores H2, puesto que las dosis convencionales de



estos medicamentos no controlan completamente la sintomatología de los pacientes.

**Inhibidores H2:** El control de la hipersecreción gástrica con estos medicamentos se logra con dosis elevadas, en promedio 4.9 gramos de cimetidina, 2,2 gramos de ranitidina y 0.33 gramos de famotidina. La cimetidina y la ranitidina tienen el mismo tiempo de acción, mientras que la famotidina actúa un 0.33% más tiempo lo que permite usar menos dosis del medicamento. Estas dosis no tienen efectos adversos a largo plazo, exceptuando la ginecomastia y la impotencia sexual secundarias al efecto antiandrogénico de la cimetidina. Su uso puede ser complementado con la realización de una vagotomía total o selectiva de manera que se pueden utilizar dosis menores.

- **Inhibidores de la bomba de protones:** Los IBPs son unos potentes inhibidores de la secreción gástrica por lo que permiten dosificarse una o dos veces en el día, han mostrado efectividad en estudios de seguimiento hasta por 10 años. Los efectos adversos están relacionados con la disminución de la absorción de vitamina B12, calcio y hierro y con la hipergastrinemia como el desarrollo de tumores carcinoides. La dosis recomendada es de 60 mg/día.
- **Análogos de la somatostatina:** Los análogos de la somatostatina (Octreótrico, lanreótido) podrían

ser útiles en el tratamiento de la hipersecreción gástrica, además de tener un efecto tumorostático, sin embargo, dada la efectividad de los inhibidores de la bomba de protones no son ampliamente usados y deben ser considerados cuando hay resistencia frente al uso de IBPs. Sus efectos secundarios comprenden: intolerancia a la glucosa, esteatorrea y colelitiasis.

- **Quimioterapia:** Tiene bajas tasas de respuesta, está indicada en pacientes con metástasis múltiples y en el contexto de un MEN-1. Los medicamentos de primera línea para la quimioterapia son estreptozotocina y 5-fluoracilo o doxorubicin. En pacientes con tumores mal diferenciados se utiliza cisplatino combinado con etoposido, paclitaxel y vincristina.

Otras opciones terapéuticas son inhibidores del mTor (everolimus), de la tirosina kinasa (sunitinib), interferón y peptide radio-receptor therapy (PRRT)

**Situaciones especiales:** Los pacientes con enfermedad complicada, aquellos a quienes ya se habían realizado intervenciones quirúrgicas (Billroth 2), los hiperparatiroides requieren mayores dosis de inhibidores de la bomba de protones. Los IBPs y los inhibidores H2 parecen ser seguros en el embarazo, se deben usar las menores dosis posibles.

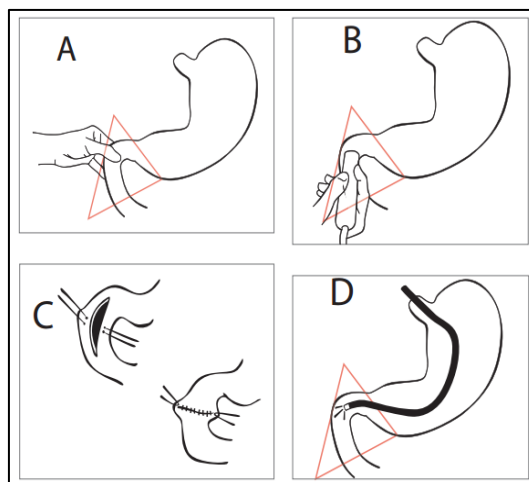
## TRATAMIENTO QUIRÚRGICO

El tratamiento quirúrgico ha evolucionado desde la gastrectomía total hasta cirugía tumoral específica. Está indicado para la enfermedad localizada; la exploración quirúrgica y resección es el tratamiento de elección para los tumores neuroendocrinos pancreáticos primarios (PNET), ya que está asociada con un aumento de la supervivencia y posibilidad de curación. Las indicaciones para la cirugía incluyen consideraciones de control de síntomas clínicos, tamaño del tumor, ubicación, extensión, malignidad, presencia de metástasis y si es de tipo esporádico o hace parte de MEN I <sup>6,14</sup>.

Debe realizarse exploración quirúrgica rutinaria en todo paciente con gastrinoma esporádico, sin evidencia de metástasis hepáticas difusas o comorbilidades asociadas que limitan su esperanza de

vida. Usualmente tienen metástasis ganglionar, o en hígado o a distancia, en un 50- 60% durante la exploración operatoria. Los pacientes que tienen una lesión aislada o pacientes en los que el tratamiento preoperatorio no logra localizar el tumor deben someterse a una laparotomía (por un cirujano experimentado) con la intención de resecar y detectar el 100% de los tumores, que, de otra forma, a pesar de las ayudas diagnósticas actuales, no son detectados<sup>14,15</sup>.

Durante el acto quirúrgico, de forma rutinaria se debe explorar el duodeno mediante inspección, palpación, transiluminación endoscópica y ecografía intraoperatoria, para detectar tumores submucosos, de hasta 5 mm de diámetro como muestra la siguiente figura<sup>14</sup>:



**Figura No. 3.** Métodos para la exploración quirúrgica del duodeno en la cirugía por síndrome de Zollinger-Ellison (Tomado de Beltrán MA, 2016)

El uso intraoperatorio de una cámara gamma de campo de visión grande portátil (LFOVGC) y una sonda portátil de detección de gamma (HGDP) puede mejorar la localización y resección y eliminación de gastrinoma radiotransparente con indio 111 en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison.

La duodenotomía incrementa las tasas de curación debido a que permite identificación y resección de un mayor número de gastrinomas duodenales. Si se identifica un tumor se debe reseccionar localmente y someter a biopsia rápida por congelación. Además, se debe realizar linfadenectomía regional debido al alto porcentaje de metástasis linfáticas (60%) al momento de la cirugía. Se debe exponer y palpar el páncreas en busca de otros gastrinomas primarios. Los tumores menores de 2 cm, pueden ser enucleados, los tumores de cabeza de páncreas mayores a 2 cm, múltiples o que comprometen el conducto pancreático principal requieren pancreatoduodenectomía. Los tumores localizados en cuerpo y cola, adyacentes al conducto pancreático principal requieren

Las metástasis hepáticas se presentan hasta en el 75 % de los pacientes con gastrinomas de ubicación pancreática. Se recomienda la resección hepática paliativa, si el 90% de la masa puede ser retirada), con márgenes mayores de 1 cm o segmento/lobectomías; otro tratamiento quirúrgico útil es el trasplante hepático, el

pancreatectomía distal con conservación del bazo o sin ella<sup>14,15</sup>.

El manejo de gastrinomas en pacientes con MEN-1 es controversial. Algunos autores recomiendan únicamente el control de los síntomas de la hipergastrinemia con fármacos inhibidores de la bomba de protones. En el MEN 1a mayoría de tumores son múltiples y microscópicos. Por lo tanto, en pacientes con MEN-1 y evidencia bioquímica de síndrome de Zollinger - Ellison, se recomienda realizar una resección duodenopancreática. Otros recomiendan un abordaje quirúrgico cuando el tumor en imágenes supera los 2 centímetros de diámetro, debido a que en estos casos el riesgo de metástasis hepáticas aumenta significativamente, se ha descrito una supervivencia de 100 % a 15 años en pacientes con gastrinomas menores de 2 cm. Si existe hiperparatiroidismo asociado al MEN I, las paratiroides deben reseccionarse primero, esto disminuye el estímulo de producción de gastrina<sup>14</sup>.

La tabla No. 4 menciona la técnica quirúrgica actualmente recomendada para el abordaje del gastrinoma:

cual tiene grandes tasas de recaída. La quimioembolización y la embolización de la arteria hepática por ligadura, constituyen dos posibilidades terapéuticas más. Otras técnicas ablativas incluyen la inyección percutánea de etanol, la criocirugía y la ablación por radiofrecuencia. La vagotomía supraselectiva puede ser una alternativa

ante la no respuesta a tratamiento médico, sin embargo, se ha asociado a problemas

de absorción de la vitamina B12, anemia y predisposición a neoplasias<sup>13,14,15</sup>.

Procedimiento
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Laparotomía subcostal bilateral</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Maniobra de Kocher extendida que permite la palpación del duodeno, y la cabeza y el proceso uncinado del páncreas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Movilización del cuerpo y la cola del páncreas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Uso de ecografía intraoperatoria para detección de tumores pancreáticos</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Enucleación de tumores de la cabeza del páncreas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatoduodenectomía en pacientes con neoplasia endocrina múltiple de tipo I con buena salud y tumores muy grandes o múltiples de la cabeza del páncreas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pancreatectomía distal para tumores del cuerpo y la cola del páncreas</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Duodenotomía para identificación y resección de tumores duodenales</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Linfadenectomía regional</li> </ul>

**Tabla No. 4.** *Procedimientos quirúrgicos en cirugía por gastrinoma esporádico y asociado a MEN-1 (Tomado de Beltrán MA, 2016)*

## COMPLICACIONES

Dentro de las complicaciones más habituales se encuentran la imposibilidad de localizar el tumor durante la cirugía, sangrado, perforación intestinal por úlceras en el estómago o el duodeno, pérdida de peso, diarrea severas y diseminación del tumor a otros órganos (más a menudo hacia el hígado y los ganglios linfáticos).

La pancreatoduodenectomía (la cual proporciona la mayor probabilidad de curación, particularmente para neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN I) en tumores grandes y avanzados) tiene una alta tasa de complicaciones. Las complicaciones más frecuentes y graves son la hemorragia intra o postoperatoria, las fístulas pancreáticas y los trastornos del vaciamiento gástrico.

Durante el post-operatorio se pueden presentar:

a) Fístulas: Es la complicación más frecuente. Los factores que influyen en su desarrollo, son la consistencia y el diámetro del conducto. Este resultado tiene que ver con el tipo de glándula a anastomosar y la experiencia del cirujano. El manejo de la fístula pancreática varía desde un manejo conservador propiciando el cierre espontáneo de ella, hasta la necesidad de reseccionar el páncreas distal completando la pancreatectomía.

b) Sangrado: Consecuencia de un manejo técnico inadecuado derivado de una ligadura mal efectuada. El sangrado puede ocurrir incluso días o semanas después de la cirugía por la ruptura de un pseudoaneurisma o la erosión de algún vaso sanguíneo.

c) Retardo del vaciamiento gástrico:

Imposibilidad de tolerar una dieta regular después del décimo día postoperatorio, imposibilidad de iniciar una dieta líquida posterior al día 7 postoperatorio o ectasia gástrica que requiere sonda nasogástrica por 10 días o más. La colecistoquinina produce inhibición del vaciamiento gástrico y los niveles de ésta disminuyen por la resección duodenal, debido a altas concentraciones de CCK en la mucosa duodenal. Se ha visto un aumento de la secreción yeyunal compensatoria de CCK en estos pacientes.

También se han visto relacionadas las disritmias gástricas, disrupciones de las conexiones neurales gastroduodenales, isquemia de antro y píloro, ausencia duodenal de motilina, ligadura de la arteria gástrica derecha, pancreatitis postoperatoria, y colangitis preoperatoria.

## PRONÓSTICO

El tratamiento ideal del gastrinoma es la extirpación quirúrgica del tumor para lograr una alta probabilidad de éxito y bajos riesgos de morbilidad y mortalidad. La resección quirúrgica de la enfermedad localizada conduce a una curación completa sin recidiva en el 20-25% de los pacientes con gastrinomas.

En general, se consideran factores de mal pronóstico:

- Control inadecuado de la hipersecreción gástrica.
- Metástasis hepáticas.

- Sexo femenino.
- Variantes esporádicas.
- Un intervalo de tiempo control entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico.
- Niveles muy elevados de gastrina sérica en ayuno.
- Tumor primario de gran tamaño (1-3 cm).
- Tumor primario localizado en el páncreas.
- Secreción ectópica de ACTH.
- Metástasis óseas.

- Angioinvasión e infiltración del perineo demostrado por histología.

Cuando se logra resear los gastrinomas, los pacientes tienen una supervivencia de 60 a 100 % a 10 años; cuando el tumor es metastásico o no es posible su resección, la supervivencia a cinco años es de solo 40 %. Se ha demostrado que al realizar una exploración quirúrgica de rutina se aumenta la sobrevida en pacientes con síndrome de Zollinger - Ellison esporádico, al mejorar la expectativa de vida libre de síntomas y reducir la tasa de enfermedad avanzada. La cirugía puede lograr la curación definitiva del gastrinoma esporádico en 51 a 60 % de los casos en el postoperatorio inmediato, en 40 % de los casos a los cinco años y en 34 % de los casos a los 10 años después de la operación.

Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET) bien - moderadamente diferenciados, (definidos por un valor de Ki 67 <20%) tienen una sobrevida significativamente mejor comparados con los pobremente diferenciados (PNET G3). Para los pacientes con tumores neuroendocrinos pancreáticos malignos (PNET), la laparoscopia parece no comprometer la resección oncológica y ofrece las ventajas de reducir el dolor postoperatorio, mejorar los resultados cosmiéticos, reducir la estancia hospitalaria) y un período de recuperación postoperatorio más corto. Un estudio realizado en 195 pacientes con

diagnóstico confirmado de gastrinoma evidenció un aumento de las metástasis hepáticas 5 veces mayor en los pacientes no operados comparados con los sometidos a resección del tumor.

Se ha reportado que la pancreatodectomía de Whipple proporciona mayores tasas de curación, particularmente para neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN I), asociada a gastrinomas, también para tumores esporádicos, porque tiene como resultado la eliminación de todo el triángulo del gastrinoma.

La excelente supervivencia a largo plazo en pacientes con cirugías menos complicadas y el aumento de la morbilidad y la mortalidad asociadas con el procedimiento de Whipple hacen que su utilidad general todavía no sea clara y se recomienda principalmente para tumores grandes y avanzados.

Los estudios a largo plazo de los NIH han informado recientemente que la supervivencia a largo plazo en pacientes sin metástasis hepáticas es significativamente mayor ( $p = 0,028$ ) que los pacientes que desarrollan metástasis hepáticas y que esto es significativamente mejor que los pacientes con metástasis hepáticas difusas (10 años de supervivencia - 16%). Incluso sin curación por la cirugía, los gastrinomas tienen un crecimiento lento y los pacientes pueden vivir durante muchos años luego del hallazgo del tumor, controlando los síntomas con manejo médico.

## SEGUIMIENTO

El seguimiento de los pacientes con gastrinomas que han sido resecados está dirigido al diagnóstico y tratamiento de la recurrencia, el seguimiento debe ser anual<sup>14</sup>.

Para esto, se debe tener en cuenta:

- Un paciente se considera libre de enfermedad cuando, después del tratamiento quirúrgico, los niveles de gastrina sérica en ayunas son normales, la prueba de estimulación de secretina es negativa y en los estudios radiológicos no se evidencian tumores.
- Se considera recurrencia cuando en el seguimiento hay alteración en los exámenes.

- Realizar estudios radiológicos tales como TC, Ecografía, RMN y gammagrafía de receptores de somatostatina con PET.

- La medición del nivel sérico de gastrina en ayunas es la mejor prueba de detección para monitorizar estos pacientes.

- Evaluar función paratiroidea, hipofisaria y suprarrenal.

- La recurrencia de la enfermedad puede presentarse como una úlcera péptica recurrente, diarrea o dolor abdominal.

- Si se identifica una enfermedad recurrente, se puede considerar volver a operar si no existe evidencia de metástasis.

- La enfermedad metastásica puede ser manejada con quimioterapia y supresión a largo plazo del ácido.

## CONCLUSIONES

- El Síndrome de Zollinger-Ellison es una entidad con baja prevalencia lo que dificulta su diagnóstico y tratamiento tempranos.
- Se debe sospechar ante úlcera pépticas recidivante al manejo médico o quirúrgico, úlceras en localizaciones infrecuentes, con diarrea persistente y antecedente de MEN I.
- El estudio diagnóstico ante la sospecha de gastrinoma, consiste en medición de niveles de gastrina, prueba de estimulación con

secretina y búsqueda imagenológica del tumor.

- El tratamiento del gastrinoma es francamente quirúrgico, sin embargo, el uso de tratamiento médico es una medida efectiva para el control de los síntomas y la prevención de complicaciones.
- El pronóstico de estos pacientes a mediano y corto plazo es bueno en comparación con otros tumores; cuando no hay presencia de metástasis hepáticas, y cuando se logró una adecuada y oportuna intervención quirúrgica.

**REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

1. Concha Sanabria, N. P.-F. (2007). *Tumores neuroendocrinos pancreáticos. Gastrinoma. Hospital Clínico San Carlos*, 10. Recuperado el Febrero de 2017, de <http://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-pdf-S1575092207715152-S300>
2. Fiorella Ferrandino Carballo, A. A. (Marzo de 2016). *Síndrome de Zollinger - Ellison. Medicina Legal de Costa Rica*, 33(1), 7. Recuperado el Febrero de 2017, de <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00275.pdf>
3. Perry RR, Feliberti E, Vinik A. *Gastrinoma Zollinger-Ellison-Syndrome*. [Updated 2013 Nov 28]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK279075/>
4. Epelboym, I. & Mazeh, H. (2014). *Zollinger-Ellison Syndrome: Classical Considerations and Current Controversies*. *The Oncologist*, 19, 44-50 . Revisado Febrero 2017, disponible en : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3903066/>
5. Rydzewska G, Cichocki A, Ćwikła JB, Foltyn W, Hubalewska-Dydejczyk A, Kamiński G, Lewczuk A, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Duława E, Pilch-Kowalczyk J, Sowa-Staszczak A, Kos-Kudła B; *Consensus Conference.; Polish Network of Neuroendocrine Tumours.. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours)*. *Endokrynol Pol*. 2013;64(6):444-58. doi: 10.5603/EP.2013.0030.
6. G. Åkerström; P. Stålberg; P. Hellman. *Surgical management of pancreatico-duodenal tumors in multiple endocrine neoplasia syndrome type 1*. *Clinics* vol.67 supl.1 São Paulo 2012. Revisado en Febrero 2017, disponible en: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1807-59322012001300029](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1807-59322012001300029)
7. Kos-Kudła B, Hubalewska-Dydejczyk A, Kuśnierz K, Lampe P, Marek B, Nasierowska-Guttmejer A, Nowakowska-Duława E, Pilch-Kowalczyk J, Sowa-Staszczak A, Rosiek V; *Consensus Conference.; Polish Network of Neuroendocrine*



- Tumours.. Pancreatic neuroendocrine neoplasms - management guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). Endokrynol Pol. 2013;64(6):459-79. doi: 10.5603/EP.2013.0031. PubMed PMID: 24431118.*
8. Ito T, Igarashi H, Uehara H, Jensen RT. *Pharmacotherapy of Zollinger-Ellison syndrome. Expert opinion on pharmacotherapy.* 2013;14(3):307-321. doi:10.1517/14656566.2013.767332.
  9. Hain E, Coriat R, Dousset B, Gaujoux S. *Prise en charge du gastrinome.* Presse Med. 2016;45(11):986-91.
  10. Zhang W-D, Liu D-R, Wang P, Zhao J-G, Wang Z-F, Chen LI. *Clinical treatment of gastrinoma: A case report and review of the literature.* Oncol Lett. 2016;11(5):3433-7.
  11. Bergsland E. *Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Clinical manifestations and diagnosis.* 2017. Available from: <http://www.uptodate.com/contents/zollinger-ellison-syndrome-gastrinoma-clinical-manifestations-and-diagnosis>
  12. Huang S-F, Kuo I-M, Lee C-W, Pan K-T, Chen T-C, Lin C-J, et al. *Comparison study of gastrinomas between gastric and non-gastric origins.* World J Surg Oncol [Internet]. World Journal of Surgical Oncology; 2015;13:202. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12957-015-0614-6>
  13. S. Parelli, Angela Maurizi, D. Tamburrino, A. Baldoni. *A review on surgery of gastro-entero-pancreatic neuroendocrine tumors.* European Journal of Endocrinology (2014) 171, R153-R162, Revisado Febrero 2017, disponible en: <http://www.eje-online.org/content/171/4/R153.full.pdf>
  14. Beltrán MA. *Síndrome de Zollinger-Ellison: revisión del conocimiento actual.* Rev Colomb Cir. 2016;31:197-211. Revisado en Febrero 2017, disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcci/v31n3/v31n3a7.pdf>
  15. C. Vargas, R. Castaño, *Tumores neuroendocrinos gastropancreáticos, Artículo de revisión.* Rev Col Gastroenterol / 25 (2) 2010. Revisado en Febrero 2017, disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n2/v25n2a09.pdf>