

Abordaje de la úlcera péptica

EPIDEMIOLOGÍA *pág. 257* DIAGNÓSTICO-TRATAMIENTO *pág. 263* ESTENOSIS PILÓRICA Y PERFORACIÓN *pág. 269*

Puntos clave

La enfermedad ulcerosa péptica refractaria y de localización atípica, un síndrome diarreico o antecedentes personales o familiares de MEN I deben hacer sospechar la presencia de síndrome de Zollinger-Ellison (SZE).

El método de imagen de elección por su gran precisión diagnóstica para la localización del gastrinoma es la gammagrafía marcada con octreotida asociada con SPECT.

El tratamiento médico de elección para el control de la secreción ácida en el SZE son los inhibidores de la bomba de protones.

En los pacientes con SZE esporádico no metastásico se debe intentar la resección quirúrgica con intención curativa.

La mortalidad por gastrinomas depende de la naturaleza maligna o benigna del tumor y de la diseminación metastásica.

Síndromes de hipersecreción ácida

MARÍA RODRÍGUEZ SOLER^a Y JULIO PONCE GARCÍA^b

^aServicio de Medicina Digestiva. Hospital Universitario la Fe. Valencia. España.

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBER-EHD). Valencia. España.

Introducción

Los síndromes de hipersecreción ácida gástrica en sentido estricto (excluida la úlcera duodenal) componen un grupo heterogéneo de condiciones patológicas con muy baja incidencia clínica, del que el paradigma es el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Todos se caracterizan, como su nombre indica, por un estado mantenido de excesiva secreción ácida gástrica que se manifiesta clínicamente por enfermedades ácido-pépticas y sus complicaciones.

Síndrome de Zollinger-Ellison

Descrito por primera vez en 1955¹, actualmente se define como una enfermedad ulcerosa péptica (EUP) grave asociada con hipersecreción ácida gástrica secundaria a la producción y liberación ectópica de gastrina por un tumor endocrino de células pancreáticas no β . Inicialmente no se conocía con exactitud la fisiología de la secreción ácida ni los fármacos para inhibirla, por lo que la mayoría de pacientes eran tratados quirúrgicamente mediante gastrectomía. Al disponer de fármacos inhibidores de la secreción ácida, el tratamiento se centró en la localización y el control del tumor. Hoy día, a pesar de que continúa habiendo un importante retraso en el diagnóstico, éste se realiza a menudo antes de la aparición de las complicaciones y la diseminación del tumor, y el tratamiento permite alterar el curso de la enfermedad^{2,3}.

Epidemiología

Es difícil determinar la incidencia y la prevalencia exactas del SZE debido a una subesti-

mación originada por la similitud de las manifestaciones clínicas del SZE con la EUP esporádica y el control de ésta con inhibidores de la secreción ácida. A pesar de esta limitación, se estima que el SZE tiene una incidencia de 0,1-3 casos por millón de habitantes y año, y se calcula que es la causa del 0,1-1% de las úlceras pépticas. El gastrinoma es, tras el insulinooma, el tumor más frecuente de células de los islotes pancreáticos⁴⁻⁶.

Hay un leve predominio en varones (55%) y el diagnóstico se realiza, en la mayoría de los casos, entre los 20 y los 50 años de edad, habitualmente 5-7 años después de la aparición de los síntomas⁷. El gastrinoma puede presentarse de manera solitaria, en el 70-80% de los casos, o asociado con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I)⁸.

Anatomía patológica

Los gastrinomas son tumores neuroendocrinos que derivan de las células madre pluripotenciales de origen endodérmico. Estas células enteroendocrinas predominan en el páncreas y el intestino delgado. Son células bien diferenciadas, con pocas mitosis, de modo que su estudio no es útil para predecir el grado de malignidad. La gastrina es el principal péptido contenido en las vesículas secretoras de las células del gastrinoma, pero en ocasiones pueden contener otros, como el péptido vasoactivo intestinal y el glucagón.

Clínica

La gastrina es la principal hormona reguladora de la secreción ácida gástrica. Es secretada a la circulación sistémica por las células G del estómago en respuesta a la ingesta, estimulando la secreción ácida. Esta secreción de gastrina es regulada por el pH gástrico⁹. Cuando hay un gastrinoma, la excesiva liberación de

Lectura rápida



El síndrome de Zollinger-Ellison (SZE) se define como una enfermedad ulcerosa péptica grave asociada con hipersecreción ácida gástrica secundaria a la producción y la liberación ectópica de gastrina por un tumor endocrino de células pancreáticas no β .

Se estima que el SZE tiene una incidencia de 0,1-3 casos por millón de habitantes y año, y se calcula que es la causa del 0,1-1% de las úlceras pépticas. Los gastrinomas son los tumores más frecuentes de células de los islotes pancreáticos, tras los insulinomas.

En el SZE hay un leve predominio en varones (55%) y el diagnóstico se realiza en la mayoría de los casos entre los 20 y los 50 años de edad, habitualmente entre 5-7 años después de la aparición de los síntomas.

Los gastrinomas pueden presentarse de manera solitaria, en el 70-80% de los casos, o asociados con el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I (MEN I); ello conlleva importantes diferencias clínicas, pronósticas y de tratamiento.

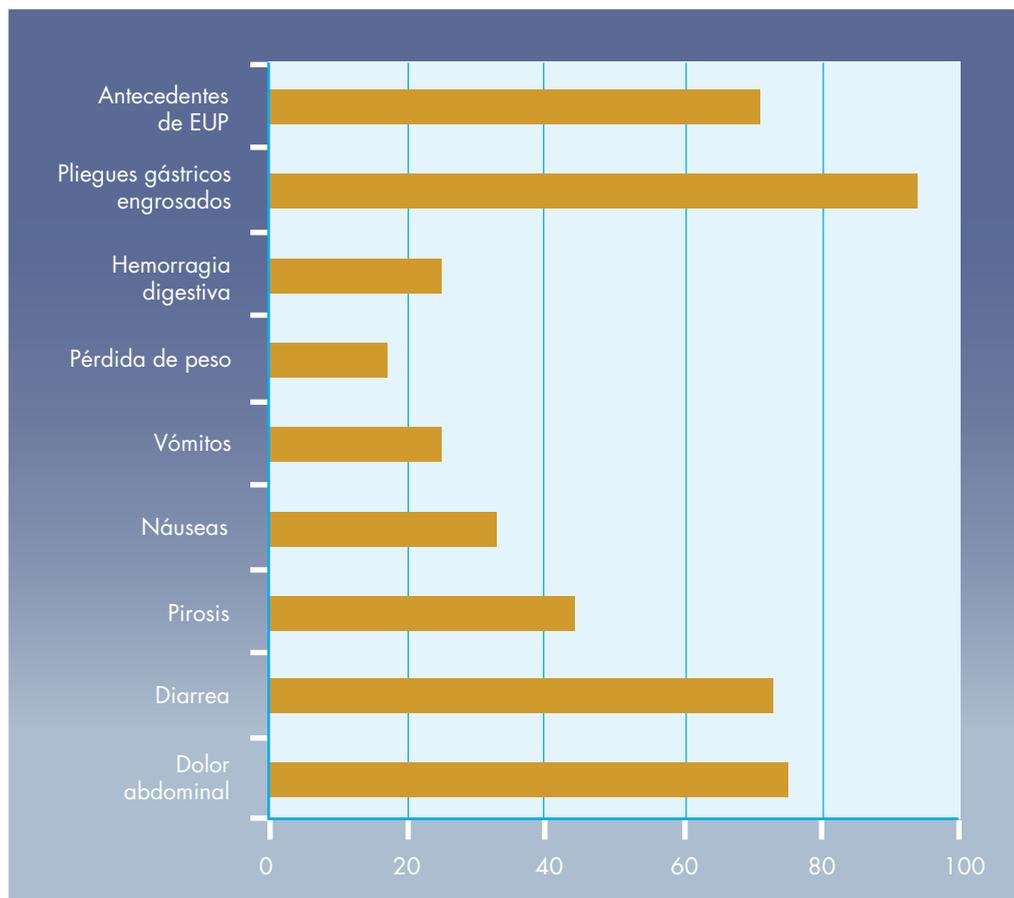


Figura 1. Manifestaciones clínicas del síndrome de Zollinger-Ellison.

EUP: enfermedad ulcerosa péptica.

Adaptada de Roy et al⁷.

gastrina crea un estado de hipersecreción ácida gástrica.

Los síntomas de presentación más frecuente producidos por la hipersecreción ácida son dolor abdominal, diarrea y pirosis. Raramente los pacientes presentan un único síntoma (fig. 1). El dolor abdominal es el síntoma más frecuente en el SZE esporádico; sin embargo, en los pacientes con SZE-MEN I el síntoma predominante es la diarrea⁷. Más del 90% de los pacientes con SZE desarrolla una EUP que, al igual que los pacientes con EUP esporádica, se presenta en forma de úlceras solitarias < 1 cm y, a diferencia de éstos, con frecuencia tienen una localización atípica y una mayor recurrencia. La mayoría se localiza en el duodeno proximal (75%), y con menor frecuencia en el duodeno distal (14%) y yeyunal (11%)^{3,10}. Endoscópicamente se observan unos pliegues gástricos engrosados debidos al efecto trófico sobre la mucosa gástrica causado por la hipergastrinemia mantenida⁷. La diarrea se produce por la excesiva secreción ácida que alcanza el intestino delgado y el colon, lo que da lugar a una absorción y digestión deficientes y, finalmente, a desnutrición y caquexia⁷. Un ter-

cio de los pacientes presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico, que asienta por lo común en el hígado seguido por la diseminación ósea^{11,12}.

Diagnóstico

Se basa en criterios clínicos y funcionales (fig. 2). El SZE es causa de un pequeño número de casos de EUP, por lo que su presencia debe ser sospechada ante un síndrome indicativo. Hay varias pruebas diagnósticas, aunque en la actualidad sólo se utilizan 2 de manera sistemática: la gastrina sérica en ayunas (GSA) y la prueba de estimulación con secretina, mientras que las demás se utilizan en los casos en los que, a pesar de una alta sospecha clínica, los resultados de las pruebas no son concluyentes.

Gastrina sérica en ayunas

Los pacientes con SZE se caracterizan por presentar unas concentraciones de GSA elevadas (> 110 pg/ml). Así, en presencia de un pH ácido gástrico (pH < 5), unas concentraciones de GSA > 1.000 pg/ml son diagnósticas de SZE. La medida del pH gástrico debe

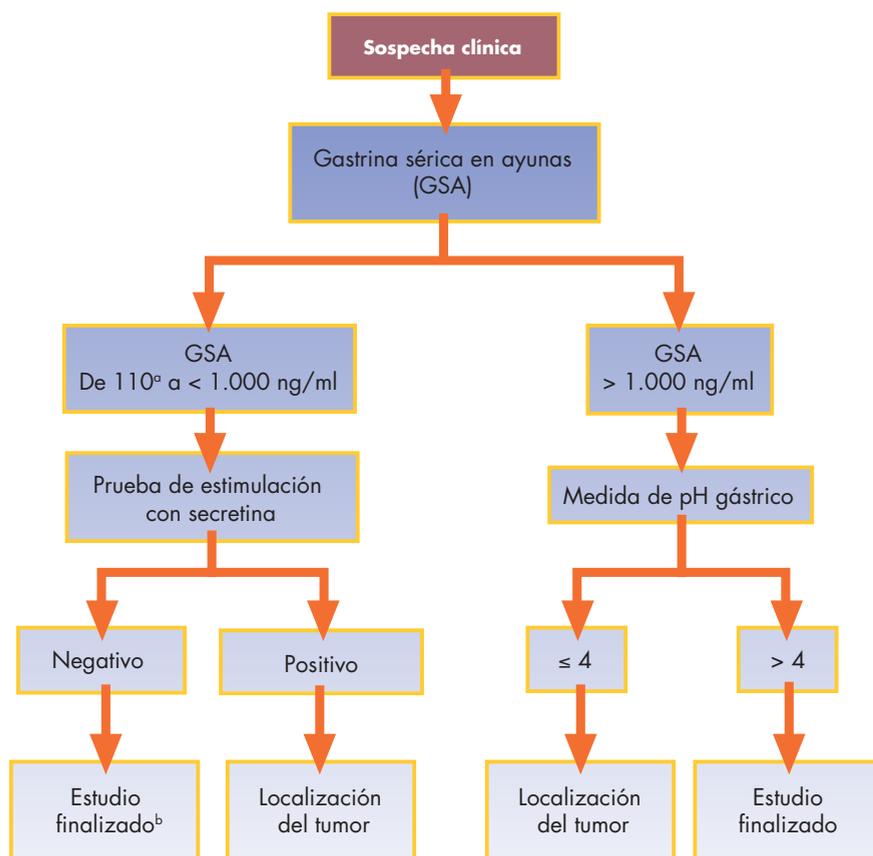


Figura 2. Algoritmo diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison.

^aLímite superior de la normalidad.

^bEn un futuro se debe realizar el examen de nuevo ya que no proporciona una sensibilidad del 100%.

realizarse para excluir otras causas de hipergastrinemia debidas a aclorhidria (p. ej., anemia perniciosa, gastritis atrófica). Sin embargo, alrededor de 2 tercios de los pacientes con SZE presentan unas concentraciones de GSA entre 100 y 1.000 pg/ml. Dado que estas concentraciones no son diagnósticas de SZE, al producirse en otras situaciones se precisan las pruebas de provocación de gastrina para establecer el diagnóstico. El tratamiento con inhibidores de la bomba de protones (IBP) debe suspenderse una semana antes de la determinación de GSA¹³.

Prueba de estimulación con secretina

Permite diferenciar entre gastrinoma y otras causas de hipergastrinemia asociadas con hiperclorhidria, por lo que debe realizarse en todos los pacientes en los que las concentraciones de GSA no son diagnósticas de SZE (GSA, 100-1.000 pg/ml). Esta prueba se basa en la capacidad de la secretina para estimular la liberación de gastrina por parte de las células del gastrinoma y de inhibir su liberación por parte de las células G. De esta manera, tras la infusión de secretina se observa un au-

mento de GS en los pacientes con gastrinoma que no se detecta en pacientes con otras causas de hipergastrinemia^{13,14} (fig. 3).

Otras pruebas

Las pruebas de secreción ácida no se realizan en la mayoría de centros, aunque todavía tienen interés como pruebas complementarias¹⁵. La prueba de estimulación con calcio y la prueba con cromogranina A sérica se utilizan como estudios de segunda línea cuando persisten las dudas diagnósticas^{13,16}.

Localización del tumor

Tras el diagnóstico de SZE se debe proceder a la localización del tumor. En el 70% de los casos se localizan en el duodeno, el resto se origina en el páncreas o, con menos frecuencia, en los ganglios linfáticos adyacentes a éste. La diferente localización se asocia con un modo de presentación y comportamiento diferentes¹⁷ (tabla 1).

Las pruebas de imagen de elección para la localización del gastrinoma por su gran precisión diagnóstica son la gammagrafía marcada con octreotida asociada con tomografía com-

Lectura rápida



Los síntomas de presentación más frecuentes en el SZE, producidos por la hipersecreción ácida, son el dolor abdominal, la diarrea y la pirosis. Raramente los pacientes presentan un único síntoma.

La enfermedad ulcerosa péptica secundaria al SZE se caracteriza por presentar una localización atípica y mayor recurrencia.

Un tercio de los pacientes con SZE presenta enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico. El lugar más común de asiento de metástasis es el hígado, seguido por la diseminación ósea.

El diagnóstico del SZE se basa en criterios clínicos y funcionales. En la actualidad, sólo 2 pruebas diagnósticas se utilizan de manera sistemática en el SZE: la determinación de gastrina sérica en ayunas y la prueba de estimulación con secretina, mientras que las demás se utilizan en los casos en los que, a pesar de una alta sospecha clínica, los resultados de las pruebas no son concluyentes.



Lectura rápida



Tras el diagnóstico de SZE se debe proceder a la localización del tumor. La mayoría se localiza en el duodeno. Las pruebas de imagen de elección son la gammagrafía marcada con octreotida asociada con SPECT y ultrasonografía endoscópica.

El tratamiento de SZE tiene 2 objetivos: el control de las posibles complicaciones secundarias a la hipersecreción ácida y el del propio tumor.

Los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son el tratamiento médico de elección en el SZE para el control de la secreción ácida. Se debe iniciar tratamiento con dosis altas de IBP.

Todo paciente con SZE esporádico sin pruebas científicas de enfermedad metastásica debe ser intervenido quirúrgicamente con intención curativa.

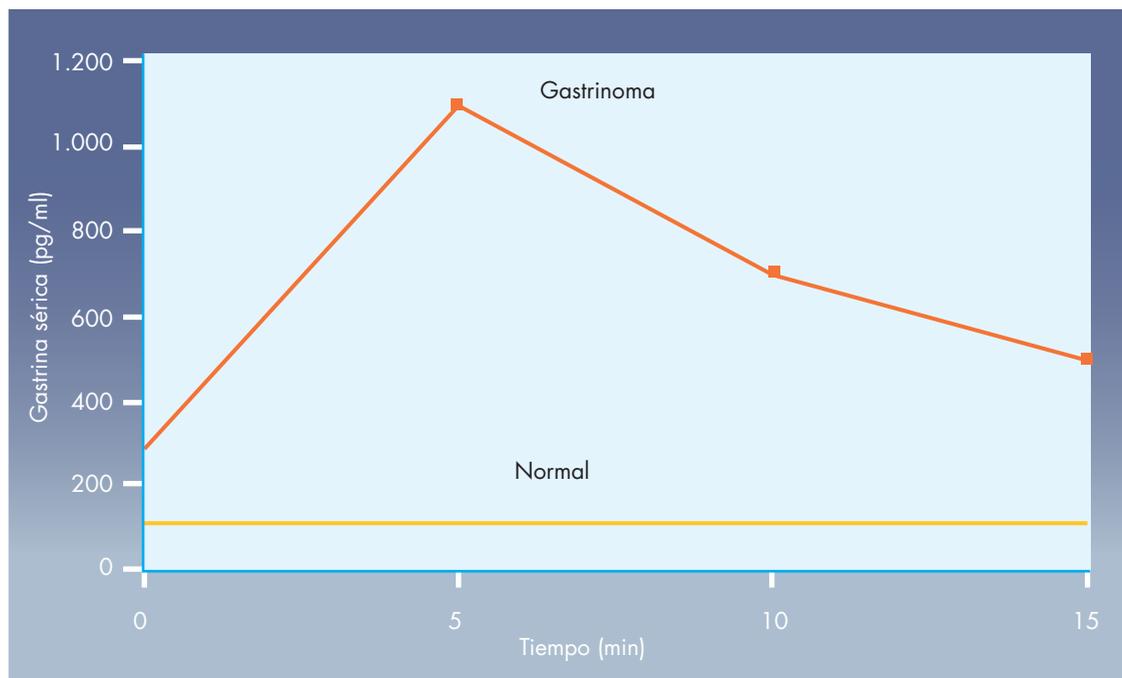


Figura 3. Prueba de estimulación con secretina.

putarizada por emisión de fotón único (SPECT) y la ultrasonografía endoscópica. Si persiste una gran sospecha clínica a pesar de unos resultados negativos con las pruebas realizadas, deben realizarse otras, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC) helicoidal. Finalmente, si con estas pruebas no se llega al diagnóstico se debe realizar una angiografía o una laparotomía exploradora con palpación intraoperatoria, transiluminación duodenal o ecografía, útiles en la identificación de tumores pequeños localizados en la pared duodenal. La RM y la gammagrafía marcada con octreotida son de elección para la localización de metástasis hepáticas^{12,18}.

Tratamiento

El tratamiento de SZE tiene 2 objetivos: el control de las posibles complicaciones secundarias a la hipersecreción ácida y el del propio tumor.

Tabla 1. Diferencias entre gastrinoma duodenal y pancreático

	Duodenal	Pancreático
Tamaño	Pequeño	Grande
Número de tumores	Múltiple	Solitario
Malignidad	Menor	Mayor

Tratamiento médico

La finalidad de este tratamiento es el control de la secreción ácida excesiva, y de esta manera, evitar las complicaciones secundarias a ella. Los IBP son el fármaco de elección. Se debe iniciar tratamiento con dosis altas, como omeprazol 60 mg/día. Después, tras controlar la secreción ácida, la dosis puede disminuirse en la mayoría de los pacientes¹⁹⁻²². Los análogos de la somatostatina (octreotida, lanreótida) pueden inhibir la secreción de gastrina pero, debido a su respuesta impredecible, no son fármacos de primera línea.

Tratamiento quirúrgico

Todo paciente con SZE esporádico sin pruebas científicas de enfermedad metastásica debe ser intervenido quirúrgicamente con intención curativa^{3,20,23}. Este tratamiento disminuye la morbilidad y la mortalidad derivadas de la diseminación metastásica del tumor y permite una reducción e incluso la retirada del tratamiento antisecretor^{23,24}. En el SZE-MEN I no está indicada la laparotomía sistemática porque los tumores son multifocales y la resección no asegura el control de la hipersecreción ácida^{20,24-26}.

Tratamiento de la enfermedad metastásica

El gastrinoma metastásico constituye hoy día la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con SZE^{12,27}. Los tratamientos disponibles en la actualidad aportan escasos beneficios. Los análogos de la somatostatina pueden reducir las concentraciones de gastrina

y, quizá, enlentecer el crecimiento tumoral en los pacientes con enfermedad metastásica²⁸⁻³⁰. En caso de enfermedad metastásica hepática sin afectación bilobular, compromiso de la función hepática o enfermedad metastásica extrahepática, está indicada la resección hepática, ya que produce una mejora sintomática y aumenta la supervivencia³¹⁻³³. Otros tipos de tratamiento hepático directo, como la embolización asociada o no con infusión de quimioterapia, ablación con radiofrecuencia y crioblación, se utilizan como tratamiento paliativo³⁴⁻³⁶ y, en casos muy seleccionados, podría realizarse trasplante hepático^{37,38}. Se ha utilizado tratamiento quimioterápico con una baja tasa de respuestas. El régimen utilizado hasta el momento se basa en estreptozocina y doxorubicina. Debido a su dudosa eficacia y su gran toxicidad, no se considera actualmente como tratamiento de primera línea³⁹⁻⁴¹. La escasa respuesta de la enfermedad metastásica al tratamiento quimioterápico ha favorecido el desarrollo de posibles nuevos tratamientos, como la radioterapia o la incorporación de inhibidores de la angiogénesis e inhibidores de la tirosinasa⁴².

Pronóstico

La mortalidad del gastrinoma depende de la naturaleza maligna o benigna del tumor y de la diseminación metastásica. Se ha observado una mayor tasa de metástasis en el momento del diagnóstico en los tumores de localización pancreática y de gran tamaño. Sin embargo, la invasión ganglionar no parece afectar a la mortalidad. En el SZE asociado con MEN I se ha observado una menor tasa de enfermedad metastásica en el momento del diagnóstico y, por lo tanto, una mayor supervivencia⁴³.

SZE y MEN I

El síndrome MEN I es una predisposición autosómica dominante a presentar tumores de las glándulas paratiroides, hipófisis y tumores de los islotes pancreáticos. El 60% de los pacientes con MEN I presenta SZE o una elevación asintomática de la gastrina sérica. Por otro lado, el MEN I está presente en el 20-60% de los pacientes con SZE. El SZE asociado con MEN I presenta importantes diferencias clínicas, pronósticas y de tratamiento con el SZE esporádico⁴⁴ (tabla 2).

Otros síndromes de hipersecreción ácida

La mastocitosis sistémica es una enfermedad causada por infiltración del tracto gastrointestinal, la piel, el hígado y la médula ósea por células mastocíticas productoras de histamina. La liberación excesiva de histamina da lugar a una hipersecreción ácida gástrica y a respuestas sistémicas vasoactivas. Para el diagnóstico, tras la sospecha clínica debe realizarse una biopsia gástrica o intestinal. El tratamiento son los antagonistas H₂. La leucemia basofílica causa un síndrome similar⁴⁵.

La hiperfunción e hiperplasia de las células G se caracteriza por la presencia de unas concentraciones elevadas de gastrina sérica en respuesta a la alimentación, lo que da lugar a hipersecreción ácida gástrica posprandial. Se diferencia del SZE por la inexistencia de tumor y un resultado negativo de la prueba de estimulación con secretina.

La resección masiva del intestino delgado puede causar un estado de hipersecreción ácida gástrica mantenida que da lugar a úlceras

Lectura rápida



El gastrinoma metastásico constituye hoy día la principal causa de morbimortalidad en los pacientes con SZE. Por desgracia, los tratamientos disponibles en la actualidad aportan escasos beneficios.

En pacientes con SZE y enfermedad metastásica hepática resecable se debe realizar resección hepática de las metástasis asociada con la resección tumoral.

Los análogos de la somatostatina tienen una eficacia impredecible en el SZE metastásico, pero en determinados casos pueden ser beneficiosos.

Otros síndromes de hipersecreción ácida gástrica son: mastocitosis sistémica, leucemia basofílica, síndrome de antro retenido, resección masiva de intestino delgado, hiperplasia de células G e hipersecreción ácida idiopática.

Tabla 2. Comparación entre el síndrome de Zollinger-Ellison esporádico y asociado con MEN I

	SZE esporádico	SZE-MEN I
Frecuencia	70-80%	20-30%
Edad en el diagnóstico	Menor	Mayor
Locus genético	Desconocido	Cromosoma 11q13
Localización	Duodenal	Duodenal
Clínica característica	Úlcera péptica	Litiasis renal
Número de tumores	Solitario	Multifocal
Tamaño tumoral	Grande (> 2 cm)	Pequeño (< 2 cm)
Potencial metastásico	Mayor	Menor
Supervivencia a 20 años	Menor	Mayor
Cirugía curativa	Posible	Rara
Asociación con tumores carcinoides	No	Sí

MEN I: síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo I; SZE: síndrome de Zollinger-Ellison.

Bibliografía recomendada

Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine* (Baltimore). 2006;85:331.

Se evalúan las diferentes pruebas funcionales diagnósticas en el síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Se concluye que la prueba de estimulación con secretina es importante en el diagnóstico de la mayoría de los pacientes con SZE. La prueba de estimulación con calcio podría ser útil en pacientes seleccionados.

Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006;244:410.

Estudio prospectivo en el que se evalúa el impacto que produce la resección quirúrgica tumoral en la supervivencia en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Se realiza un seguimiento a largo plazo de 160 pacientes intervenidos quirúrgicamente y se compara con 35 pacientes a los que no se les realiza resección quirúrgica. Los resultados obtenidos demuestran que la resección quirúrgica sistemática en pacientes con SZE esporádico produce un aumento de la supervivencia.

pépticas y sus complicaciones. Se ha postulado que es debido a la eliminación de péptidos intestinales que inhiben la secreción ácida gástrica o la liberación de gastrina. El tratamiento se basa en administrar IBP por vía parenteral, ya que su absorción, tras administración oral, está disminuida⁴⁶.

El síndrome de antro retenido puede aparecer tras realizar una antrectomía y una gastroyunostomía Billroth II sin resección completa de glándulas antrales y pilóricas más distales. Las secreciones alcalinas intestinales alcanzan las células pilóricas, lo que provoca un aumento de secreción de gastrina y, por lo tanto, hipersecreción ácida gástrica.

Bibliografía



● Importante

■ Ensayo clínico controlado

■ Epidemiología

- Zollinger RM, Ellison EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum associated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg*. 1955;142:709.
- Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, Benya RV, Jensen RT. Control of gastric acid hypersecretion in the management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *World J Surg*. 1993;17:468.
- Meko JB, Norton JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med*. 1995;46:395.
- Isenberg JI, Walsh JH, Grossman MI. Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 1973;65:140.
- Hirschowitz BI. Zollinger-Ellison syndrome: pathogenesis, diagnosis, and management. *Am J Gastroenterol*. 1997;92 Suppl:44S.
- Buchanan KD, Johnston CF, O'Hare MMT, Ardill JES, Shaw C, Collins JSA, et al. Neuroendocrine tumors: a European view. *Am J Med*. 1986;81 Suppl 6:14-23.
- Roy PK, Venzon DJ, Shojamaneh H, Shojamaneh H, Abou-Saif A, Peghini P, et al. Zollinger-Ellison Syndrome. Clinical presentation in 261 patients. *Medicine* (Baltimore). 2000;79:379.
- Norton JA. Neuroendocrine tumors of the pancreas and duodenum. *Curr Probl Surg*. 1994;31:77.
- Edkins JS. On the chemical mechanism of gastric secretion. *Proc R Soc Lond B Biol Sci*. 1905;76:376.
- Deveney CW, Deveney KE. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Current diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am*. 1987;67:411.
- Jensen RT, Gardner JD. Gastrinoma. En: Go VL, DiMaggio EP, Gardner JD et al, editors. *The pancreas: biology, pathobiology and disease*. 2nd ed. New York: Raven; 1993. p. 947.
- Gibril F, Doppman JL, Reynolds CC, Chen CC, Sutcliffe VE, Yu F, et al. Bone metastases in patients with gastrinomas: a prospective study of bone scanning, somatostatin receptor scanning, and magnetic resonance image in their detection, frequency, location, and effect of their detection on management. *J Clin Oncol*. 1998;16:1040.
- Berna MJ, Hoffmann KM, Long SH, Serrano J, Gibril F, Jensen RT. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: II. Prospective study of gastrin provocative testing in 293 patients from the National Institutes of Health and comparison with 537 cases from the literature. Evaluation of diagnostic criteria, proposal of new criteria, and correlations with clinical and tumoral features. *Medicine* (Baltimore). 2006; 85:331.
- McGuigan JE, Wolfe MM. Secretin injection test in the diagnosis of gastrinoma. *Gastroenterology*. 1980;79:1324.
- Roy PK, Venzon DJ, Feigenbaum KM, Koviack PD, Bashir S, Ojeburu JV, et al. Gastric secretion in Zollinger-Ellison syndrome. Correlation with clinical expression, tumor extent and role in diagnosis: a prospective NIH study of 235 patients and a review of 984 cases in the literature. *Medicine* (Baltimore). 2001;80:189.
- Nobels FR, Kwekkeboom DJ, Coopmans W, Schoenmakers CH, Lindemans J, De Herder WW, et al. Chromogranin A as serum marker for neuroendocrine neoplasia: comparison with neuron-specific enolase and the alpha-subunit of glycoprotein hormones. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997;82:2622.
- Cadiot G, Vuagnat A, Doukhan I, Murat A, Bonnaud G, Delemer B, et al. Prognostic factors in patients with Zollinger-Ellison syndrome and multiple endocrine neoplasia type 1. *J Gastroenterology Hepatol*. 2002;14:333-6.
- Thom AK, Norton JA, Doppman JL. Prospective study of the use of intraarterial secretin injection and portal venous sampling to localize duodenal gastrinomas. *Surgery*. 1992;112:1002.
- Maton PN, Vinayek R, Frucht H, McArthur KA, Miller LS, Saeed ZA, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective study. *Gastroenterology*. 1989;97:827.
- Jensen RT, Fraker DL. Zollinger-Ellison syndrome: advances in the treatment of gastric hypersecretion and the gastrinoma. *JAMA*. 1994;271:1429.
- Metz DC, Comer GM, Soffer E, Forsmark CE, Cryer B, Chey W, et al. Three-year oral pantoprazole administration is effective for patients with Zollinger-Ellison syndrome and other hypersecretory conditions. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23:437.
- Metz DC, Pisegna JR, Fishbeyn VA, Benya RV, Feigenbaum KM, Koviack PD, et al. Currently used doses of omeprazole in Zollinger-Ellison syndrome are too high. *Gastroenterology*. 1992;103:1498.
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Gibril F, Liewehr DJ, Venzon DJ, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg*. 2006;244:410.
- Norton JA, Fraker DL, Alexander HR, Venzon DJ, Doppman JL, Serrano J, et al. Surgery to cure the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1999;341:635.
- Jensen RT. Should the 1996 citation for Zollinger-Ellison syndrome read: acid-reducing surgery in, aggressive resection out? *Am J Gastroenterol*. 1996;91:1067.
- Pisegna JR, Norton JA, Slimak GG, Metz DC, Maton PN, Gardner JD, et al. Effects of curative gastrinoma resection on gastric secretory function and antisecretory drug requirement in the Zollinger-Ellison syndrome. *Gastroenterology*. 1992;102:767.
- Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Stephan U, Goebel S, Doppman J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol*. 1999;17:615.
- Saijo F, Naito H, Funayama Y, Fukushima K, Shibata C, Hashimoto A, et al. Octreotide in control of multiple liver metastases from gastrinoma. *J Gastroenterol*. 2003;38:905.
- Shojamaneh H, Gibril F, Louie A, Ojeburu JV, Bashir S, Abou-Saif A, et al. Prospective study. *Cancer*. 2002;94:331.
- Burgess JR, Greenaway TM, Parameswaran V, Shepherd JJ. Octreotide improves biochemical, radiologic, and symptomatic indices of gastroenteropancreatic neoplasia in patients with multiple endocrine neoplasia type 1 (MEN-1). Implications for an integrated model of MEN-1 tumorigenesis. *Cancer*. 1999;86:2154.
- Touzios JG, Kiely JM, Pitt SC, Rilling WS, Quebbeman EJ, Wilson SD, et al. Neuroendocrine hepatic metastases: does aggressive management improve survival? *Ann Surg*. 2005;241:776.
- Osborne DA, Zervos EE, Strosberg J, Boe BA, Malafa M, Rosemurgy AS, et al. Improved outcome with cytoreduction versus embolization for symptomatic hepatic metastases of carcinoid and neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*. 2006;13:572.
- Sarmiento JM, Heywood G, Rubin J, Ilstrup DM, Nagorney DM, Que FG. Surgical treatment of neuroendocrine metastases to the liver: a plea for resection to increase survival. *J Am Coll Surg*. 2003;197:29.
- Dominguez S, Denys A, Madeira I, Hammel P, Vilgrain V, Menu Y, et al. Hepatic arterial chemoembolization with streptozotocin in patients with metastatic digestive endocrine tumours. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:151.
- Gupta S, Johnson M, Murthy R, Ahrar K, Wallace MJ, Maddoff DC, et al. Hepatic arterial embolization and chemoembolization for the treatment of patients with metastatic neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2005;104:1590.
- Chung MH, Pisegna J, Spirt M, Giuliano AE, Ye W, Ramming KP, Bilchik AJ. Hepatic cytoreduction followed by a

- novel long-acting somatostatin analog: a paradigm for intractable neuroendocrine tumors metastatic to the liver. *Surgery*. 2001;130:954.
37. Le Treut YP, Delpero JR, Dousset B, Cherqui D, Segol P, Maritain P, et al. Results of liver transplantation in the treatment of metastatic neuroendocrine tumors: a 31 case French multicentric report. *Ann Surg*. 1997;225:355.
38. Van Vilsteren FG, Baskin-Bey ES, Nagorney DM, Sanderson SO, Kremers WK, Rosen CB, et al. Liver transplantation for gastroenteropancreatic neuroendocrine cancers: defining selection criteria to improve survival. *Liver Transpl*. 2006;12:448.
39. Moertel C, Lefkopoulo M, Lipsitz S, Hahn RG, Hlaassen D. Streptozocin-doxorubicin, streptozocin-fluorouracil, or chlorozotocin in the treatment of advanced islet-cell carcinoma. *N Engl J Med*. 1992;326:519.
40. Cheng P, Saltz L. Failure to confirm major objective antitumor activity of streptozocin and doxorubicin in the treatment of patients with advanced islet cell carcinoma. *Cancer*. 1999;86:944.
41. Kouvaraki MA, Ajani JA, Hoff P, et al. Fluorouracil, doxorubicin, and streptozocin in the treatment of patients with locally advanced and metastatic pancreatic endocrine carcinomas. *J Clin Oncol*. 2004;22:4710.
42. Lankat-Buttgereit B, Horsch D, Barth P, Arnold R, Blöcker S, Göke R, et al. Effects of the tyrosine kinase inhibitor imatinib on neuroendocrine tumor cell growth. *Digestion*. 2005;71:131.
43. Weber HC, Venzon DJ, Lin J, Fishbein VA, Orbuch M, Strader DB, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zollinger-Ellison syndrome: a prospective long-term study. *Gastroenterology*. 1995;108:1637.
44. Pipeleers-Marichal M, Somers G, Willems Foulis A, Imrie C, Bishop AE, et al. Gastrinomas in the duodenum of patients with multiple endocrine neoplasia type 1 and the Zollinger-Ellison syndrome. *N Engl J Med*. 1990;322:723.
45. Valent P, Sperr WR, Schwartz LB, Horny HP. Diagnosis and classification of mast cell proliferative disorders: delineation from immunologic diseases and non-mast cell hematopoietic neoplasms. *J Allergy Clin Immunol*. 2004;114:3.
46. Straus E, Gerson CD, Yalow RS. Hypersecretion of gastrin associated with de short bowel syndrome. *Gastroenterology*. 1974;66:175-80.

Bibliografía recomendada

Roy PK, Venzon DJ, Shojamenes H, Shojamenes H, Abou-Saif A, Peghini P, et al. Zollinger-Ellison syndrome. *Clinical presentation in 261 patients. Medicine (Baltimore)*. 2001;80:189.

Estudio prospectivo durante un periodo de 25 años en 261 pacientes en el que se describen las características clínicas de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison esporádico y asociado con MEN-I. Además, se compara esta presentación clínica antes y después de la introducción de tratamiento antisecretor.

Yu F, Venzon DJ, Serrano J, Stephan U, Goebel S, Doppman J, et al. Prospective study of the clinical course, prognostic factors, causes of death, and survival in patients with long-standing Zollinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 1999;17:615.

Estudio prospectivo realizado en 212 pacientes en el que se describe la clínica, el pronóstico y la supervivencia del síndrome de Zollinger-Ellison (SZE). Se concluye que la mortalidad en los pacientes con SZE se debe al propio tumor en la mitad de los casos.