

## Gastrinomas: tratamiento quirúrgico: indicaciones y opciones técnicas

A. L. Romera López, D. Rodríguez Morillas, A. P. Martínez Domínguez, M. López-Cantarero Ballesteros, J. A. Pérez Ramón, M. Ruiz Morales.

Unidad de Cirugía Esófago-gástrica y pared. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

### Introducción

El gastrinoma es un tumor neuroendocrino de escasa incidencia que secreta gastrina y que toma su origen en células no  $\beta$  de los islotes pancreáticos. En general son pequeños, aunque su tamaño puede llegar a los 20 cm. Los gastrinomas pueden ser esporádicos o asociados a una neoplasia endocrina múltiple de tipo I (MEN-1)

En 1955 Zollinger y Ellison describieron un síndrome caracterizado por ulceración en yeyuno proximal, hipersecreción de ácido gástrico y tumor de células no  $\beta$  de los islotes pancreáticos<sup>1</sup>. Este síndrome es a menudo progresivo, persistente y frecuentemente compromete la vida. Desde entonces la gastrina ha sido identificada como responsable del síndrome.

### Epidemiología y fisiopatología

Se estima que el 0,1% de los pacientes con úlcera duodenal primaria y alrededor del 2% de los pacientes con úlcera recidivante tienen un gastrinoma, de los que el 80% son esporádicos y el 20% están asociados a MEN-1.

La mayoría de los pacientes son diagnosticados entre los 20 y los 50 años aunque se han descrito casos en niños y ancianos. La proporción hombre: mujer es 1,5:1 a 2:1<sup>2</sup>.

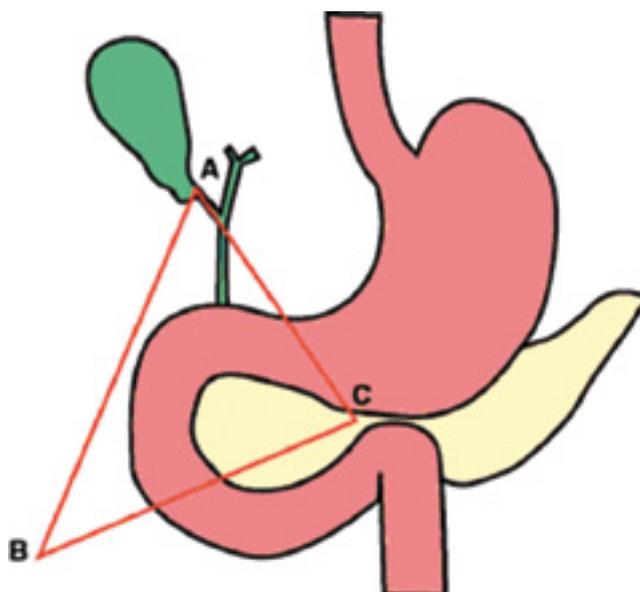
La hipergastrinemia crónica produce una notable hipersecreción de ácido gástrico y el crecimiento de la mucosa gástrica, con aumento del número de células parietales y proliferación de las células ECL gástricas (célula enterocromafin-like) secretoras de histamina, todo lo cual se traduce en la aparición de úlceras pépticas que suelen ser refractarias y graves. El contenido ácido intestinal induce la secreción de secretina, responsable de la diarrea inducida por el exceso de agua y bicarbonato excretados en un intento de reducir la acidez.

El 90% de los pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison desarrollan una úlcera péptica<sup>3</sup>. Los pacientes con este síndrome, al igual que los pacientes con enfermedad ulcerosa péptica, a menudo presentan úlceras solitarias menores de 1cm de diámetro y cuya localización más frecuente (75%) es en la primera porción duodenal, seguida del duodeno distal y el yeyuno, siendo muy poco frecuentes en estómago<sup>4</sup>.

Alrededor del 70% de los gastrinomas se localizan en duodeno, seguido por la localización pancreática y con mucha menos frecuencia en nódulos linfáticos adyacentes al páncreas, mesenterio, vías biliares, hígado, estómago, bazo y ovario.

Por tanto más del 90% de los casos se localizan en los límites anatómicos del llamando triángulo del gastrinoma, descrito por Stabile y Passaro<sup>5</sup>: Unión del conducto cístico con el colédoco, la segunda rodilla duodenal y el istmo pancreático.

Los gastrinomas duodenales tienden a ser pequeños y a menudo múltiples y con menor potencial de malignización que los gastrinomas pancreáticos solitarios esporádicos.



Correspondencia: A. L. Romera López. Unidad de Cirugía Esófago-gástrica y pared. Servicio de Cirugía General y Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada.

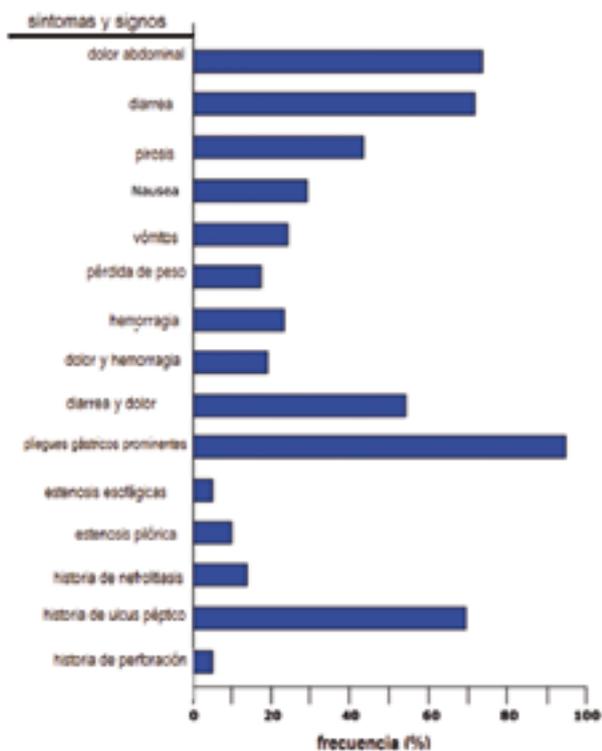


Figura 2.— Síntomas y signos de presentación del síndrome de Zollinger-Ellison. De Roy, PK, Venzon, DJ, Shojamenesb, H, et al, *Medicine (Baltimore)* 2000; 79: 379.

Un 60% aproximadamente de los gastrinomas son malignos con diseminación metastásica a hígado, ganglios linfáticos, hueso, mediastino, peritoneo y piel (metástasis que suelen ser también productoras de gastrina). Es de destacar que la incidencia de metástasis hepáticas es tres veces mayor en los pacientes con gastrinoma esporádico y localizado en páncreas que los pacientes con gastrinoma asociado a MEN 1. En el momento del diagnóstico una tercera parte de los pacientes con gastrinoma tienen enfermedad metastásica<sup>6</sup>.

## Clínica

Los síntomas más comunes de presentación son el dolor abdominal, la diarrea y el reflujo gastroesofágico, si bien entre el 10 y el 20% de los casos se presenta únicamente con diarrea. Otros síntomas están en relación con complicaciones de la enfermedad ulcerosa (melenas, hematemesis, vómitos o perforación), pudiendo existir también pérdida de peso y esteatorrea. (figura 2)

## Diagnóstico

El diagnóstico de gastrinoma requiere la demostración de una hipergastrinemia en ayunas y una mayor secreción basal de ácido gástrico (BAO)<sup>7</sup>.

Los test fundamentales para el diagnóstico son:

- 1.— Determinación de gastrina en ayunas en suero.
- 2.— Test de estimulación con secretina.
- 3.— Estudio de secreción ácida gástrica.

## Determinación de gastrina en suero:

En presencia de un pH ácido gástrico una determinación de gastrina mayor de 1.000 pg/ml es virtualmente diagnóstica de gastrinoma. La determinación de pH gástrico es importante para excluir hipergastrinemias secundarias debidas a aclorhidria (gastritis atrófica o anemia perniciosa) en las que se pueden detectar cifras de gastrina tan elevadas como en el gastrinoma.

Dos terceras partes de los pacientes con gastrinoma tienen concentraciones de gastrina entre 150-1.000 pg/ml<sup>2</sup>. Los niveles altos de gastrina suelen observarse en gastrinomas de localización pancreática, grandes y con enfermedad metastásica<sup>2</sup>.

También pueden presentarse hipergastrinemias en pacientes con una secreción ácida gástrica normal o ligeramente elevada, incluidos pacientes con insuficiencia renal, artritis reumatoide, resección masiva de intestino delgado, hiperplasia de células G, obstrucción gástrica extrínseca, antro retenido, y en pacientes con tratamiento con antisecretores potentes.<sup>2</sup>

## Test de estimulación con secretina:

El test de estimulación con secretina puede diferenciar hipergastrinemias debidas a gastrinoma de otras causas de hipergastrinemia. Siempre se debe realizar cuando se sospeche un Síndrome de Zollinger-Ellison y la concentración de gastrina en ayunas no sea diagnóstica (rango 200-1.000 pg/ml).

Un incremento absoluto de 200 pg/ml ó mayor del 50% sobre el valor basal confirma el diagnóstico de gastrinoma<sup>8</sup>.

En general se recomienda suspender la medicación antisecretora (antagonistas-H<sub>2</sub> e IBP) una semana antes de la realización del test, aunque algunos autores propugnan el no discontinuarlos, sobre todo por la posibilidad de complicaciones (hemorragia, perforación) en pacientes con síndrome de Zollinger-Ellison severo<sup>9</sup>.

## Estudio de secreción ácida gástrica:

El análisis del ácido gástrico diferencia las formas de hipergastrinemia ulcerogénica de las no ulcerogénicas. Tras suspender la medicación antisecretora, se determina la producción basal de ácido (BAO) y la máxima producción de ácido (MAO). Una BAO mayor de 15 mEq/h en un paciente no operado, un exceso de 5 mEq/h en un paciente con una operación de reducción de la capacidad secretora gástrica, o un cociente BAO/MAO mayor de 0,6 son sugestivos de gastrinoma. Sin embargo, este estudio ha perdido parte de su valor diagnóstico desde que se puede dosificar la gastrinemia y se dispone del test de estimulación con secretina<sup>8</sup>.

## Localización del tumor

Después de realizar el diagnóstico de síndrome de Zollinger-Ellison se debe localizar el tumor, salvo en pacientes en los

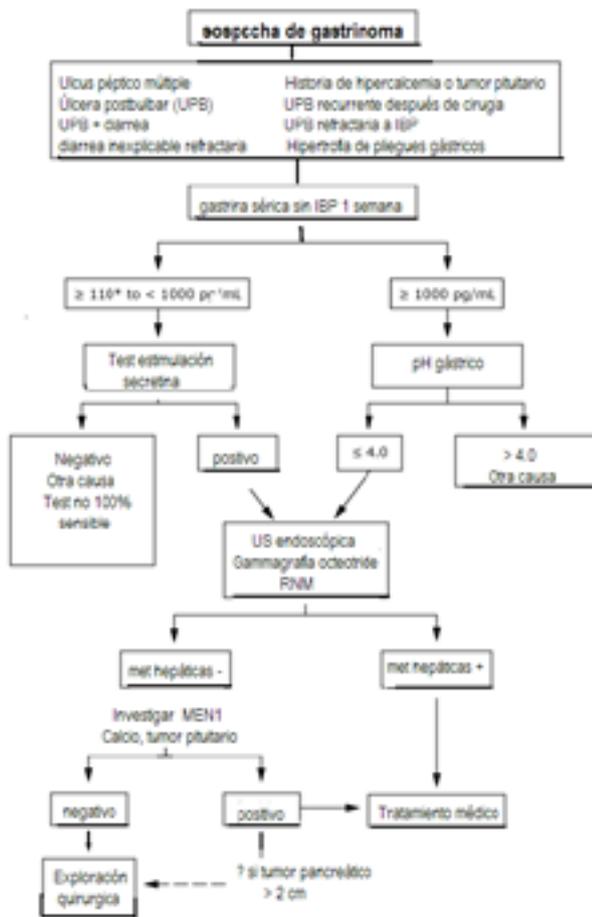


Figura 3.— Algoritmo diagnóstico del síndrome de Zollinger-Ellison  
\* Por encima del límite de la normalidad

que se decida tratamiento médico, como por ejemplo, en el síndrome MEN 1.

Las dos mejores técnicas para la localización del tumor son:

La gammagrafía con octeotrido marcado con In111<sup>10</sup>, especialmente útil en la detección de metástasis hepáticas y óseas.

Ultrasonografía endoscópica, sobre todo para la detección de tumores pancreáticos endocrinos pequeños, permitiendo además la realización de aspiración y estudio histológico<sup>11, 12</sup>.

Combinando estas dos técnicas se identifican más del 90% de los gastrinomas.

Otras técnicas para localizar el tumor cuando el despistaje resulta negativo con las anteriores y existe alta sospecha de gastrinoma, son: TAC helicoidal, RNM, angiografía, cateterismo selectivo con inyección de secretina.

En ocasiones la localización precisa del gastrinoma solo podrá realizarse mediante la exploración quirúrgica, que deberá centrarse en el triángulo del gastrinoma, especialmente a nivel duodenal, asociando una exploración abdominal completa para descartar enfermedad metastásica, fundamentalmente a nivel hepático<sup>13</sup>.

## Tratamiento

El tratamiento del SZE se basa en el control de la hipersecreción gástrica y en la exéresis de las tumoraciones productoras de gastrina, para ello existen varias pautas de actuación: unas médicas, como la administración de omeprazol; y otras quirúrgicas, como la resección del o los tumores y gastrectomía total<sup>14</sup>.

La terapia médica es el método actual para la mayoría de los pacientes con SZE como parte del MEN 1. En contraste, muchos pacientes con SZE esporádico son candidatos a terapia quirúrgica.

Antes del desarrollo de una terapia eficaz de supresión del ácido, la mayor morbi-mortalidad del SZE estaba relacionada con las complicaciones de la úlcera péptica fulminante, por ello la gastrectomía total era la única medida efectiva para proteger a los pacientes de estos problemas<sup>4</sup> y en el tratamiento del gastrinoma esporádico, históricamente siempre ha habido duda de si era necesaria una gastrectomía total de principio (para controlar la hipersecreción gástrica) o si bastaba con la resección del tumor.

Con la llegada entre los años 1970-80 de los fármacos antisecretores antiH<sub>2</sub> y de los inhibidores de la bomba de protones este dilema cambió respecto a si sólo era suficiente con tratamiento médico o era aconsejable realizar la resección del tumor con tratamiento médico añadido o no (las indicaciones de gastrectomía total se quedaron relegadas a situaciones excepcionales)<sup>15</sup>.

### A. Tratamiento Médico

Respecto al tratamiento médico se comenzó con cimetidina pero debido a los efectos antiandrogénicos de ésta se sustituyó por ranitidina, famotidina y fundamentalmente por omeprazol.

La mayoría de los autores tienen al omeprazol como antisecretor de elección siendo su objetivo mantener una secreción basal de 10 mEq/h en la hora precedente a la siguiente dosis de omeprazol y de 5 mEq/h si el paciente ha sido previamente intervenido (la mejoría de la clínica no constituye un buen criterio de eficacia). Este tratamiento debe iniciarse tras el diagnóstico y como preparación a cualquier intervención quirúrgica teniendo en cuenta que si se extirpa el tumor primario la retirada del fármaco debe ser progresiva. La dosis media es muy variable de un enfermo a otro e incluso en el mismo enfermo varía en diferentes momentos; se encuentra entre 60 y 120 mg/día e incluso puede llegar a ser necesario una dosis de 200mg/día<sup>14</sup>. Otros inhibidores de la bomba de protones que se utilizan son esomeprazol (120mg/día), lansoprazol (45 mg/día), rabeprazol (60 mg/día) o pantoprazol (120mg/día).<sup>16, 17</sup>

No está claro si el omeprazol a largo plazo induce la aparición de tumores carcinoides, tampoco elimina la posibilidad de complicaciones graves ulcerosas durante el tratamiento, es caro y su tratamiento prolongado puede requerir aumento progresivo de la dosis (taquifilaxis), aunque hay estudios prospectivos de pacientes con SZE tratados con omeprazol en los que dicho fármaco controló eficazmente la producción de ácido en todos los pacientes, resolvió los síntomas pépticos en pacientes que describían dichos síntomas con terapia antiH<sub>2</sub> y

ninguno experimentó taquiflaxia, ni toxicidad hematológica, gástrica ni metabólica y la endoscopia con biopsia no reveló evidencia de tumores gástricos carcinoides<sup>18</sup>. Por ello hay algunos expertos que preconizan el empezar el tratamiento médico con el fármaco menos potente pero efectivo, cambiándolo según sea necesario aumentar la dosis hasta el máximo recomendado<sup>16</sup>. En estos casos la dosis media de cimetidina es de 6g (2.5-12), la de la ranitidina es de 2 g (3-5.5) y la de famotidina es de 30 mg (80-800).

## B. Tratamiento Quirúrgico

### Indicaciones

La cirugía está indicada para curar potencialmente al paciente, controlar el proceso tumoral maligno y prolongar la supervivencia, así como favorecer el tratamiento médico de la enfermedad.

La exploración quirúrgica de rutina está recomendada en todo paciente diagnosticado de gastrinoma esporádico que no tenga contraindicación absoluta para la cirugía, metástasis hepáticas bilaterales o MEN 1 con tumor no localizado<sup>8</sup>, ya que puede ofrecer la curación del individuo. Esta recomendación se deriva de la observación de que además de eliminar o, al menos, disminuir la necesidad de terapia antisecretora, la resección exitosa de los gastrinomas esporádicos protege contra la posibilidad de morbilidad y la muerte por la extensión metastásica del tumor. En manos expertas, el 50% de estos pacientes consiguen la curación<sup>19</sup>.

### Estrategia quirúrgica

Los gastrinomas primarios se localizan en el duodeno o en el páncreas y aquellos de localización ganglionar o hepática representan con alta probabilidad metástasis de gastrinomas ocultos.<sup>8</sup> El tratamiento basado exclusivamente en la *resección tumoral* tiene el inconveniente de que el tumor no se encuentre, sea múltiple y/o haya metastatizado ampliamente y en un 30-50% hay hipergastrinemia persistente o recidivante por lo que no se elimina la controversia de seguir tratamiento antisecretor de por vida o practicar una gastrectomía total<sup>14</sup>.

El 80% de los gastrinomas curables se encuentra en el llamado Triángulo del Gastrinoma. La combinación de las técnicas de localización pre y peroperatoria hace posible que el cirujano experimentado identifique más del 90% de gastrinomas esporádicos.

La cirugía del gastrinoma necesita amplio abordaje y exploración de los espacios infra y supramesocólico, hígado, ovario y cavidad peritoneal y retroperitoneal. El triángulo del gastrinoma debe ser explorado minuciosamente. Además de la exploración manual y visual puede ayudar la transiluminación endoscópica del duodeno y la ecografía intraoperatoria del páncreas, región peripancreática y del hígado. También deben ser explorados, y biopsiados siempre que se tenga duda de la posible afectación metastásica, los grupos ganglionares peripancreáticos, celiacos, del mesenterio alto, del pedículo hepático y del pedículo esplénico<sup>8</sup>.

La ecografía intraoperatoria en la pared duodenal no tiene mucho éxito<sup>20</sup> debido sobre todo al pequeño tamaño de los tumores y que a veces son múltiples. En los gastrinomas duo-

denales se recomienda realizar de rutina una duodenotomía amplia, con exploración bidigital y eversión de la mucosa ya que se ha demostrado que mejora la tasa de detección de tumores y la tasa de curación<sup>21, 22, 23</sup>. Además se considera maniobra fundamental para la localización del gastrinoma esporádico cuando la exploración pancreática ha fracasado y obligada en los casos asociados a MEN 1 independientemente de los hallazgos pancreáticos.

La localización de gastrinomas del páncreas sí puede realizarse mediante ecografía endoscópica. Se recomienda que los nódulos sospechosos en la cabeza del páncreas sean enucleados, y los del cuerpo y cola enucleados o resecaos segmentariamente (pancreatectomía caudal) según su localización.<sup>14</sup> Para evitar las recidivas algunos grupos han utilizado procedimientos más agresivos hasta hace poco desaconsejados, como la operación de Whipple sin preservación pilórica para asegurar la eliminación de gastrinomas localizados en el antro gástrico distal y en primera porción duodenal. Sin embargo la morbilidad del procedimiento, la insuficiencia exocrina pancreática y la posibilidad de la recidiva de la hipergastrinemia (que aumentaría el riesgo de aparición de úlceras en la boca anastomótica) hacen que esto sea controvertido. Podría discutirse en casos de tumores profundos o que invaden la vía biliar principal o el Wirsung y en ausencia de metástasis hepáticas, tumores duodenales múltiples que no pueden ser extirpados mediante cuña parietal, presencia de ganglios pancreatoduodenales múltiples con tinción positiva para gastrina, invasión extraserosa o tumores múltiples o no resecaos a nivel de la cabeza, y siempre que haya posibilidad de que esto sea curativo<sup>8</sup>.

En caso de laparotomía blanca no está indicada la resección corporocaudal a ciegas, ya que la mayoría de los gastrinomas son de localización cefálica o duodenal. En estos casos tampoco se justifica la realización de vagotomía para reducir la necesidad de antisecretores, pero sí la exploración duodenal sistemática y la búsqueda de gastrinomas en ovario, pared gástrica, pared intestinal, omento y ganglios mesentéricos<sup>8</sup>.

La realización de una vagotomía a la vez que se realiza la extirpación del tumor reduce la necesidad de tratamiento médico posterior<sup>24, 25</sup> aunque ésta solo se recomienda como técnica ocasional en pacientes con tumores irresecaos o resecciones incompletas que necesitan altas dosis de fármacos antisecretores. Actualmente no es realizada de forma corriente por la eficacia de los inhibidores de la bomba de protones y pocos cirujanos realizan dicho procedimiento en la actualidad.

La **gastrectomía total de principio** podría obtener mejor calidad de vida y más seguridad contra la enfermedad péptica que un tratamiento médico indefinido. Está recomendado en niños con gastrinoma maligno en los que la operación es bien tolerada y la supervivencia a largo plazo excelente y en pacientes que rechazan un tratamiento médico prolongado o no responden al tratamiento<sup>14</sup>. También habría que considerarlo en pacientes con metástasis hepáticas irresecaos como medida de prevención de las complicaciones ulcerosas, así como en pacientes con SZE asociado a MEN 1 que habitualmente son jóvenes en el momento del diagnóstico y que tienen una supervivencia elevada.

El SZE del MEN 1 suele tener una naturaleza multifocal (tumorações múltiples duodenales y pancreáticas que raramente se localizan preoperatoriamente) por lo que no se recomienda la laparotomía como rutina. Se propuso la intervención de Thompson (amplia duodenotomía, exéresis de los ganglios peripancreáticos y pancreatectomía corporocaudal). El problema de esta intervención es que se deja dos de los órganos que más albergan gastrinomas: el marco duodenal y la cabeza del páncreas. Dichos pacientes podrían beneficiarse de una gastrectomía total asociada a enucleación o pancreatectomía corporocaudal cuando los gastrinomas se pueden localizar preoperatoriamente<sup>14</sup>.

**Reoperación por recidiva**

Aunque la cirugía disminuye la incidencia de metástasis hepáticas y mejora la supervivencia, la cura bioquímica a largo plazo se logra en menos del 30%. La reoperación puede ser beneficiosa en aquellos pacientes con SZE recurrente en los que el tumor puede ser identificado y localizado previamente.<sup>26</sup> Ante una hipergastrinemia residual postoperatoria tras una intervención teóricamente curativa, se debe buscar una fuente de gastrina no reconocida en la primera intervención e instaurar un adecuado tratamiento antisecreto y ser valorado de nuevo para plantear una segunda intervención y extirpar el tejido funcionante residual.

**Abordaje laparoscópico**

Desde las primeras publicaciones que informaban de resecciones laparoscópicas de tumores neuroendocrinos en 1996<sup>27</sup>, la experiencia, con cirugía pancreática laparoscópica en general y con tumores de células de islotes en particular, ha ido

creciendo, si bien aún es limitada y con resultados disponibles sólo a corto plazo<sup>28, 29</sup>. Incluso hay autores que han sugerido que un tumor maligno supone una contraindicación de la resección laparoscópica<sup>29</sup>.

La mayoría de los casos aportados en la mayoría de las series corresponden a insulinomas, siendo los gastrinomas menos frecuentes y, por tanto, más limitada la experiencia en éstos últimos.

La localización preoperatoria con el uso combinado de varias técnicas de imagen (tomografía helicoidal bifásica, resonancia magnética, ultrasonografía endoscópica y octreoscan), se hace imperativa para la localización de los tumores neuroendocrinos. El uso de ultrasonografía endoscópica es una parte integral del procedimiento laparoscópico y la información obtenida es valiosa tanto para confirmar la localización, como para tomar decisiones referentes al procedimiento quirúrgico más apropiado<sup>28</sup>.

La cirugía laparoscópica en tumores pequeños, benignos y solitarios localizados en el cuerpo y la cola (enucleación ó pancreatectomía distal preservando vasos esplénicos respectivamente) es factible y segura y presenta una recuperación postoperatoria rápida y una tasa de complicaciones comparable o menor a la de la cirugía abierta. La morbilidad principal sigue siendo la aparición de fistula pancreática (mayoritariamente tras enucleación) pero el curso clínico es benigno en la mayoría de los casos<sup>28</sup>.

También el abordaje laparoscópico es factible en tumores neuroendocrinos malignos y aunque la curación puede no conseguirse en éstos, la paliación significativa a largo plazo se puede lograr en una proporción de pacientes con un abordaje quirúrgico agresivo<sup>29</sup>.

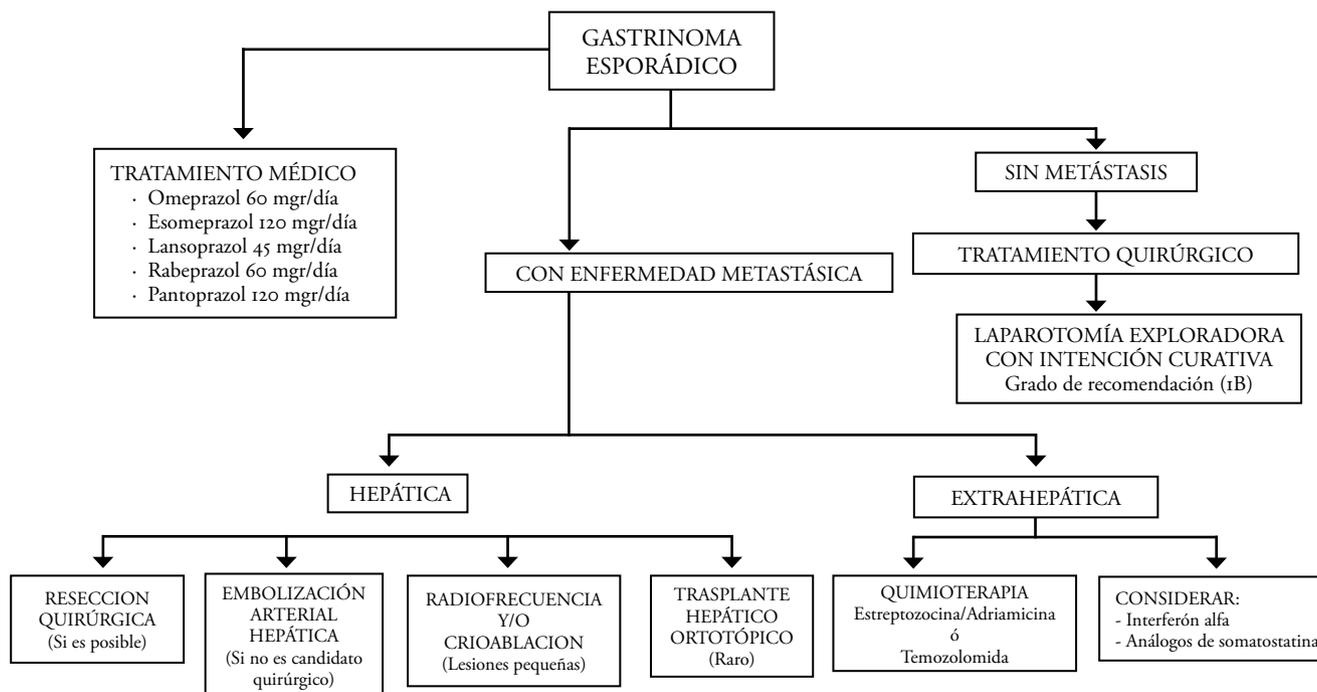


Figura 4.— Algoritmo para el tratamiento de los gastrinomas esporádicos

## Tratamiento de la enfermedad metastásica

Las posibilidades quirúrgicas quedan condicionadas a la extensión y localización de la misma. El hígado es el lugar metastático principal del gastrinoma. El segundo sitio más común son los huesos y casi todas las metástasis óseas ocurren en pacientes que tienen afectación hepática. El esqueleto axial (espinal o sacro) es el lugar principal de asiento de las metástasis óseas<sup>10</sup>.

El gastrinoma metastático es actualmente la causa más común de morbilidad y mortalidad en pacientes con SZE. Desafortunadamente, las modalidades de tratamiento son de beneficio limitado.

Terapia dirigida al hígado:

a) La resección hepática está indicada cuando hay ausencia de enfermedad bilobar, esta no compromete la función hepática o no hay metástasis extrahepáticas (pulmonar, peritoneal,...). Aunque la mayoría de los casos no se curan con la cirugía, es posible un aumento de la supervivencia dada la naturaleza de crecimiento lento de estos tumores. En general, se debe considerar la resección con fines curativos sólo en pacientes con un número limitado de metástasis hepáticas.

b) La embolización de la arteria hepática o la quimioembolización se aplica con frecuencia como técnica paliativa y está indicada en pacientes con síntomas de enfermedad metastásica sintomática en los que no sea posible la resección quirúrgica.

c) La ablación con radiofrecuencia y la crioblación tiene menos morbilidad que la resección hepática o que la embolización de la arteria hepática aunque solo sería aplicable a lesiones de pequeño tamaño. Estos procedimientos se pueden realizar usando métodos percutáneos o laparoscópicos y su eficacia a largo plazo es discutible<sup>30</sup>.

d) Trasplante hepático: el número de pacientes con enfermedad metastásica aislada del hígado en los que se ha intentado un trasplante de hígado ortotópico es pequeño, y los datos de seguimiento son insuficientes para poder juzgar si se ha producido una curación completa.

Los análogos de la somatostatina:

Se han demostrado eficaces en el control de síntomas en tumores de células pancreáticas que tienen receptores de somatostatina, aunque en los gastrinomas la eficacia del octreotido es menos previsible. Lo que sí se ha demostrado es que disminuyen los niveles de gastrina y disminuyen el crecimiento tumoral (en tumores con receptores positivos para somatostatina).

Quimioterapia:

La experiencia con quimioterapia sistémica es limitada. El régimen tradicional de elección ha sido la estreptozocina + doxorubicina. La inseguridad de su eficacia, así como de la toxicidad de este régimen, ha evitado una aceptación como terapia principal estandarizada en pacientes con tumores metastásicos de células de islotes, incluyendo el gastrinoma.

## Cuidados postcirugía y seguimiento

Van a depender del tipo de intervención realizada. En general debe vigilarse la aparición de pancreatitis, fístula pancreática, absceso subfrénico, dehiscencia de sutura y las complicaciones derivadas de la persistencia de la hipersecreción gástrica

si la cirugía no ha sido curativa (hemorragia digestiva alta por úlcera duodenal o de boca anastomótica). El tratamiento médico debe mantenerse hasta que los niveles de gastrina sean normales y la endoscopia confirme el regreso a la normalidad de la hipertrofia de los pliegues gástricos<sup>8</sup>.

El objetivo del seguimiento será confirmar la curación y vigilar la aparición de recidivas. Se realizará con determinación basal de gastrina al alta, cada tres meses el primer año y cada seis hasta llegar a los cinco años. A los tres meses test de secretitina que se repetirá una vez al año en pacientes normogastrinémicos. Si aparece hipergastrinemia, habrá que investigar la presencia de tumor no extirpado o de metástasis hepáticas<sup>8</sup>.

## Pronóstico

La mortalidad por gastrinoma va a depender en gran medida de: si el tumor es benigno o maligno, del tamaño del tumor, del grado de extensión de la enfermedad (presencia de metástasis) y de la resección completa del tumor.

Mediante los métodos convencionales de tratamiento (cirugía exéretica, gastrectomía total o terapia antisecretora) la supervivencia global de los pacientes intervenidos por gastrinoma es del 65% a los 5 años. Los de mejor pronóstico son los tumores únicos, de menos de 3 cm. y en los que no se encontró tumor en la laparotomía (90% a los 10 años). Un tumor primario mayor de 3 cm. y presencia de metástasis reduce la supervivencia al 50% a los 10 años y del 5% a los 15.

En un estudio prospectivo de seguimiento de 185 pacientes con SZE seguidos durante una media de 12.5 años se encontraron metástasis hepáticas en un 24% de pacientes en el momento del diagnóstico; la mayoría de los cuales tenían una neoplasia principal pancreática y un 67% tenía tumores primarios que superaban los 3 cm. Los pacientes con metástasis hepáticas en el momento del diagnóstico tuvieron una supervivencia menor (30% a los 10 años) que aquellos que no las presentaban (83% a los 15 años). Los pacientes con metástasis en nódulos linfáticos presentaron la misma mortalidad que los que no tenían metástasis visceral. Los pacientes con MEN 1 libres de metástasis en el momento del diagnóstico tuvieron una tasa de supervivencia prácticamente del 100% a los 20 años.<sup>31</sup>

El nivel de gastrina sérica en ayunas en el momento del diagnóstico inicial, puede proporcionar una indicación del grado de la enfermedad y un pronóstico estimado en pacientes con SZE esporádico. En un estudio de seguimiento de 239 pacientes, el nivel de gastrina preoperatorio estuvo relacionado con el tamaño del tumor y la presencia de nódulos linfáticos y metástasis en el hígado (confirmados con la exploración) así como la localización principal (los tumores pancreáticos estaban asociados con niveles más altos de gastrina). Las tasas de supervivencia a 5 años en pacientes con elevaciones suaves (0 a 499 pg/ml), moderadas (500 a 1000 pg/ml) o elevaciones severas (> 1000 pg/ml) de gastrina sérica fueron del 94, 92 y 86% respectivamente. Las tasas correspondientes a supervivencia a los 10 años fueron del 87,86 y 73%<sup>32</sup>.

La mitad de los enfermos con gastrinoma maligno fallece por la progresión de la enfermedad, lo que apoya la actitud intervencionista agresiva ante esta neoplasia.

## Bibliografía

1. Zollinger, RM, Ellison, EH. Primary peptic ulcerations of the jejunum asociated with islet cell tumors of the pancreas. *Ann Surg* 1955; 142:709.
2. Berna, MJ Hoffmann KM, Serrano, J, et al. Serum gastrin in Zollinger-Ellison syndrome: I. Prospective study of fasting serum gastrin in 309 patients from the National Institutes of Health and comparison with 2229 cases from the literature. *Medicine (Baltimore)* 2006; 85:295.
3. Deveney, CW, Deveney, KE. Zollinger-Ellison syndrome (gastrinoma): Current diagnosis and treatment. *Surg Clin North Am* 1987; 67:411.
4. Meko, JB, Norton, JA. Management of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Annu Rev Med* 1995; 46:395.
5. Stabile BE, Morrow DJ, Passaro E, Jr. The gastrinoma triangle: operative implications. *Am J Surg* 1984; 147: 25-31.
6. Jensen, RT, Gardner, JD. Gastrinoma. In: *The Pancreas: Biology, Pathobiology and Disease*, 2nd ed, Go, VL, DiMaggio EP, Gardner, JD, et al (Eds), Raven, New York 1993. p.947.
7. Jensen, RT. Tumores endocrinos del sistema gastrointestinal y el páncreas. En: *Principios de Medicina Interna*. Harrison. 16 ed, 2006. p: 2450-51.
8. Larrad Jiménez, A. Hipergastrinemia. Síndrome de Zollinger-Ellison. En: *Cirugía Endocrina*, Sitges-Serra, A, Sancho Insenser, J, (Eds), Arán, Madrid 1999. p: 193-202.
9. Desir, B, Poitras, P. Oral pantoprazole for acid suppression in the treatment of patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Can J Gastroenterol* 2001; 15: 795.
10. Gibril, F, Doppman, JL, Reynolds, CC, 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.
11. Owen, NJ, Sohaib, SA, Peppercorn, PD, Monson, JP, Grossman, AB, Besser, GM, et al. MRI of pancreatic neuroendocrine tumors. *Br J Radiol* 2001; 74: 968-73.
12. Anderson, MA, Carpenter, S, Thompson, NW, Nostrant, TT, Elta, GH, Scheiman, JM. Endoscopic ultrasound is highly accurate and directs management in patients with neuroendocrine tumors of the pancreas. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 2271-7.
13. Norton, JA, Alexander, HR, Fraker, DL, Venzon, DJ, Gibril, F, Jensen, RT. Comparison of surgical results in patients with advanced and limited disease with multiple endocrine neoplasia type 1 and Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 2001; 234:495-505.
14. Sitges-Serra A., Fernández-Cruz Pérez L. Tumores endocrinos del páncreas. En: *Cirugía AEC Manual de la Asociación Española de Cirujanos*, (Ed), Panamericana, Madrid 2005. p: 688-695.
15. Quatrini M, Castoldi L, Rossi G, et al. A follow-up study of patients with Zollinger-Ellison syndrome in the period 1966-2002: effects of surgical and medical treatments on long-term survival. *J Clin Gastroenterol* 2005; 39: 376.
16. Hirschowitz, BI, Simmons, J, Mohnen, J. Clinical outcome using lansoprazole in acid hypersecretors with and without Zollinger-Ellison syndrome: a 13-year prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3:39.
17. Metz, DC, Comer, GM, Soffer, E, 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.
18. Maton PN, Vinayek R, Frucht H, et al. Long-term efficacy and safety of omeprazole in patients with Zollinger-Ellison syndrome: A prospective study. *Gastroenterology* 1989; 97:827.
19. Norton, JA, Fraker, DL, Alexander, HR, et al. Surgery increases survival in patients with gastrinoma. *Ann Surg* 2006; 244:410.
20. Kann PH. *Wien Klin Wochenschr.* 2007; 119(19-20):585-7. The value of endoscopic ultrasound in localizing gastrinoma.
21. Cisco RM, Norton JA. *Adv Surg.* 2007; 41:165-76. Review. Surgery for gastrinoma.
22. Norton JA. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2005 Oct; 19(5):799-805. Review. Surgical treatment and prognosis of gastrinoma.
23. Norton, JA, Doppman, JL, Jensen, RT. Curative resection in the Zollinger-Ellison syndrome. *Ann Surg* 1992; 215:8.
24. Jensen, RT. Should the 1996 citation for Zollinger-Ellison syndrome read: «Acid-reducing surgery in, aggressive resection out»? *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1067.
25. McArthur, KE, Richardson, CT, Barbett, CC, et al. Laparotomy and proximal gastric vagotomy in Zollinger- Ellison Syndrome. *Am J Gastroenterol* 1996; 91:1104.
26. Jaskowiak NT, Fraker DL Alexander HR, et al. Is reoperation for gastrinoma excision indicated in Zöllinger-Ellison syndrome? *Surgery* 1996; 120: 1055.
27. Gagner M, Pomp A, Herrera MF. Early experience with laparoscopic resections of islet cell tumors. *Surgery* 1996; 120(6): 1051-4.
28. Assalia A, Gagner M. Laparoscopic pancreatic surgery for islet cell tumors of the pancreas. *World J Surg* 2004 Dec; 28(12): 1239-47.
29. Fernández-Cruz L, Blanco L, Cosa R, Rendón H. Is laparoscopic resection adequate in patients with neuroendocrine pancreatic tumors? *World J Surg* 2008 May; 32(5): 904-17.
30. Deol ZK, Frezza E, DeJong S, Pickleman J. Solitary hepatic gastrinoma treated with laparoscopic radiofrequency ablation. *JSLS* 2003; 7:285.
31. Weber HC, Venzon DJ, Lin J, et al. Determinants of metastatic rate and survival in patients with Zöllinger-Ellison syndrome: A prospective long-term study. *Gastroenterology* 1995; 108: 1637.
32. Berger AC, Gibril F, Venzon DJ, et al. Prognostic value of initial fasting serum gastrin levels in patients with Zöllinger-Ellison syndrome. *J Clin Oncol* 2001; 19:3051.