



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FUNDAMENTOS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO ACTUAL DE LOS  
GASTRINOMAS ESPORÁDICOS Y ASOCIADOS A MEN 1

MALLA NAGUA GINGER YANINA  
MÉDICA

MACHALA  
2024



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

FUNDAMENTOS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO ACTUAL DE  
LOS GASTRINOMAS ESPORÁDICOS Y ASOCIADOS A MEN 1

MALLA NAGUA GINGER YANINA  
MÉDICA

MACHALA  
2024



# UTMACH

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS Y DE LA SALUD

CARRERA DE CIENCIAS MÉDICAS

EXAMEN COMPLEXIVO

FUNDAMENTOS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO ACTUAL DE LOS  
GASTRINOMAS ESPORÁDICOS Y ASOCIADOS A MEN 1

MALLA NAGUA GINGER YANINA  
MÉDICA

AGUIRRE FERNANDEZ ROBERTO EDUARDO

MACHALA, 01 DE JULIO DE 2024

MACHALA  
01 de julio de 2024

# FUNDAMENTOS EN EL MANEJO TERAPÉUTICO ACTUAL DE LOS GASTRINOMAS ESPORÁDICOS Y ASOCIADOS A MEN 1

*por* Ginger Yanina Malla Nagua

---

**Fecha de entrega:** 21-jun-2024 04:18p.m. (UTC-0500)

**Identificador de la entrega:** 2406443766

**Nombre del archivo:** CO\_ACTUAL\_DE\_LOS\_GASTRINOMAS\_ESPOR\_DICOS\_Y\_ASOCIADOS\_A\_MEN\_1.pdf  
(331K)

**Total de palabras:** 7821

**Total de caracteres:** 43789

## CLÁUSULA DE CESIÓN DE DERECHO DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO DIGITAL INSTITUCIONAL

La que suscribe, MALLA NAGUA GINGER YANINA, en calidad de autora del siguiente trabajo escrito titulado Fundamentos en el manejo terapéutico actual de los gastrinomas esporádicos y asociados a MEN 1, otorga a la Universidad Técnica de Machala, de forma gratuita y no exclusiva, los derechos de reproducción, distribución y comunicación pública de la obra, que constituye un trabajo de autoría propia, sobre la cual tiene potestad para otorgar los derechos contenidos en esta licencia.

La autora declara que el contenido que se publicará es de carácter académico y se enmarca en las disposiciones definidas por la Universidad Técnica de Machala.

Se autoriza a transformar la obra, únicamente cuando sea necesario, y a realizar las adaptaciones pertinentes para permitir su preservación, distribución y publicación en el Repositorio Digital Institucional de la Universidad Técnica de Machala.

La autora como garante de la autoría de la obra y en relación a la misma, declara que la universidad se encuentra libre de todo tipo de responsabilidad sobre el contenido de la obra y que asume la responsabilidad frente a cualquier reclamo o demanda por parte de terceros de manera exclusiva.

Aceptando esta licencia, se cede a la Universidad Técnica de Machala el derecho exclusivo de archivar, reproducir, convertir, comunicar y/o distribuir la obra mundialmente en formato electrónico y digital a través de su Repositorio Digital Institucional, siempre y cuando no se lo haga para obtener beneficio económico.

Machala, 01 de julio de 2024



MALLA NAGUA GINGER YANINA  
0705715464

## RESUMEN

**Introducción:** El gastrinoma es una neoplasia neuroendocrina rara caracterizada por una producción excesiva de gastrina que origina hipersecreción de ácido gástrico, lo que da lugar al síndrome de Zollinger-Ellison. Su incidencia es de 0,5 a 4 casos por millón de individuos al año, con mayor prevalencia en hombres. Para su diagnóstico se utiliza como prueba inicial la medición de gastrina sérica y para su localización diferentes medios imagenológicos. El tratamiento es multidisciplinario, se basa en el control de síntomas con inhibidores de la bomba de protones y en la cirugía con intención curativa, cuya práctica es controversial en pacientes con MEN-1. **Objetivo:** Resumir el manejo terapéutico actual del gastrinoma esporádico y asociado a MEN-1, mediante una revisión bibliográfica que permita brindar un documento actualizado que sirva como fuente de consulta para la asistencia y docencia en estudiantes de medicina y médicos generales. **Método:** El presente estudio es de carácter descriptivo basado en la búsqueda bibliográfica de literatura actualizada de los últimos 5 años en revistas indexadas de alto impacto en bases de datos como PubMed, LILACS, Google Scholar. **Conclusión:** El gastrinoma es una entidad nosológica rara por lo que su diagnóstico y consecuente manejo constituyen un desafío. Es fundamental realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades productoras de hipergastrinemia, es importante descartar MEN-1, pues su manejo terapéutico difiere del gastrinomas esporádico, principalmente en la indicación de intervención quirúrgica, siendo en definitiva los pilares del tratamiento el alivio de síntomas y la cirugía.

**Palabras claves:** gastrinoma, síndrome Zollinger-Ellison, diagnóstico, terapéutica

## ABSTRACT

**Introduction:** Gastrinoma is a rare neuroendocrine neoplasm characterized by excessive production of gastrin that causes hypersecretion of gastric acid, leading to Zollinger-Ellison syndrome. Its incidence is 0.5 to 4 cases per million individuals per year, with a higher prevalence in men. For its diagnosis, the measurement of serum gastrin is used as an initial test and different imaging means are used to locate it. Treatment is multidisciplinary, based on symptom control with proton pump inhibitors and surgery with curative intent, the practice of which is controversial in patients with MEN-1. **Objective:** To summarize the current therapeutic management of sporadic gastrinoma associated with MEN-1, through a bibliographic review that allows providing an updated document that serves as a source of consultation for care and teaching in medical students and general practitioners. **Methodology:** The present study is descriptive in nature based on a bibliographic search of updated literature from the last 5 years in high-impact indexed journals in databases such as PubMed, LILACS, Google Scholar. **Conclusion:** Gastrinoma is a rare nosological entity and its diagnosis and consequent management is a challenge. It's essential to make a differential diagnosis with other diseases producing hypergastrinemia; it's also important to rule out MEN-1, because its therapeutic management differs from sporadic gastrinoma, mainly in the indication of surgical intervention, being ultimately the pillars of treatment symptom relief and surgery.

**Keywords:** gastrinoma, Zollinger-Ellison syndrome, diagnosis, therapeutics.

## INDICE

<b>INTRODUCCIÓN</b> .....	5
<b>DESARROLLO</b> .....	7
<b>DEFINICIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DEL GASTRINOMA</b> .....	7
<b>CLASIFICACIÓN</b> .....	8
<b>FISIOPATOLOGÍA</b> .....	10
<b>CARACTERIZACIÓN CLÍNICA</b> .....	11
<b>MEDIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL GASTRINOMA</b> .....	12
<b>Medios de laboratorio</b> .....	12
<b>Gastrina sérica basal en ayunas</b> .....	12
<b>Prueba de estimulación de secretina</b> .....	13
<b>Inyección arterial selectiva de calcio (SACI)</b> .....	13
<b>Medios imagenológicos</b> .....	14
<b>Endoscopía</b> .....	14
<b>Ecografía transabdominal</b> .....	14
<b>Ultrasonido endoscópico</b> .....	14
<b>Ecografía intraoperatoria</b> .....	15
<b>Tomografía axial computarizada simples y contrastadas</b> .....	15
<b>Resonancia magnética nuclear</b> .....	15
<b>Gammagrafía de receptores de la somatostatina (octreoscán)</b> .....	16
<b>Tomografía de emisión de positrones</b> .....	16
<b>TRATAMIENTO</b> .....	16
<b>Tratamiento médico</b> .....	17
<b>Tratamiento quirúrgico en gastrinoma esporádico</b> .....	18
<b>Tratamiento quirúrgico en gastrinoma asociado a MEN-1</b> .....	20
<b>Tratamiento sistémico</b> .....	21
<b>Análogos de la somatostatina</b> .....	21
<b>Terapias dirigidas: sunitinib y everolimus</b> .....	21
<b>Quimioterapia</b> .....	22
<b>Terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT)</b> .....	22
<b>CONCLUSIÓN</b> .....	23
<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> .....	24



## ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Clasificación de los tumores neuroendocrinos según la OMS _____	8
Tabla 2. Características de los gastrinomas esporádicos _____	9
Tabla 3. Cuadro comparativo entre gastrinoma esporádico y asociado a MEN-1 _____	10

## ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Mecanismos de señalización de gastrina en condiciones _____	11
Figura 2. Algoritmo de manejo terapéutico de gastrinoma esporádico _____	19

## INTRODUCCIÓN

Los gastrinomas se definen como neoplasias neuroendocrinas caracterizadas por una producción excesiva de gastrina que provoca hipersecreción de ácido gástrico dando como resultado un síndrome clínico conocido como Síndrome de Zollinger-Ellison (ZES); debe señalarse que alrededor del 80% de los gastrinomas ocurre de forma esporádica, mientras que el otro 20% forma parte de un síndrome genético conocido como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 1 (MEN1) <sup>1</sup>.

Los gastrinomas son la segunda causa de neoplasias neuroendocrinas funcionales, con una incidencia anual muy baja estimada entre 0,5 a 4 casos nuevos por millón de personas al año y constituyen la principal causa de úlcera péptica (0,1-1%) de los pacientes; por otra parte, el gastrinoma es maligno en el 60-90% y conduce a metástasis con más frecuencia en los ganglios linfáticos e hígado <sup>2,3</sup>.

Por otro lado, se observa que el 70% de los gastrinomas se encuentran localizados en el duodeno y el 25% en el páncreas, específicamente en un espacio anatómico conocido como el triángulo del gastrinoma conformado por la confluencia del conducto cístico y colédoco como límite superior, la segunda y tercera porción duodenal como límite inferior y el cuello y cuerpo de páncreas medialmente, mientras que se ha evidenciado que el otro 5% de los gastrinomas se presenta en tejidos adyacentes como el estómago, ovario, hígado, pulmones, incluso se han reportado casos en ganglios linfáticos <sup>2,4</sup>.

Particularmente, el Síndrome de Zollinger-Ellison, que fue descrito por primera vez en 1955, suele presentarse entre los 50 y 60 años de edad, con mayor incidencia en las mujeres; sin embargo, el tipo esporádico es prevalente en hombres (60%); hay que mencionar además, que los síntomas relacionados con ZES son muy variables e incluyen dolor abdominal (75%) debido a una úlcera duodenal típica o reflujo gastroesofágico; diarrea (73%), siendo la única manifestación en el 3-10% de los pacientes; pérdida de peso (17%); y hemorragia gastrointestinal (25%) <sup>3,5</sup>.

La alta tasa de malignidad asociada con los gastrinomas justifica la necesidad de un diagnóstico y tratamiento precoz, por tanto, la prueba diagnóstica inicial y fundamental es la medición del nivel de gastrina sérica en ayunas con una sensibilidad del 99%, en cuyos resultados los pacientes con gastrinoma presentarán un nivel de gastrina superior a 100 pg/ml, mientras que un nivel de gastrina sérica superior a 1000 pg/ml, en presencia de un pH gástrico <2, se considera diagnóstico, por el

contrario, la prueba de estimulación de secretina ayuda a diferenciar los casos de ZES de otros estados hipergastrinémicos <sup>6</sup>.

Por consiguiente, la localización del tumor primario y sus metástasis es el siguiente paso diagnóstico cuando se sospecha o se confirma bioquímicamente el gastrinoma, además, la ecografía endoscópica ha mostrado una sensibilidad de hasta 83% para los gastrinomas pancreáticos y se considera la modalidad primaria en tales casos, aunque sus tasas de detección de tumores son sustancialmente más bajas en las lesiones duodenales <sup>6</sup>.

Existen algunas controversias sobre el manejo de estos tumores, sin embargo hay que destacar que su tratamiento es multidisciplinario, de esta manera, para la etapa localizada, la combinación de la terapia inhibidora de la bomba de protones, que generalmente resuelve los síntomas, y la cirugía, siempre que sea posible, con intención curativa representa el sello distintivo del tratamiento del gastrinoma, sin embargo, una alternativa para los pacientes resistentes al uso de inhibidores de bomba de protones y los que no son susceptibles de curación quirúrgica son los análogos de la somatostatina, mientras que la quimioterapia está indicada en pacientes con metástasis múltiples y en el contexto de MEN-1 <sup>3,7</sup>.

Debido a la escasa frecuencia de esta entidad nosológica y su consecuente desconocimiento, así como el retraso en su diagnóstico ocasionado por el uso indiscriminado de IBP, constituyen un desafío para su adecuado manejo, por lo que la presente revisión bibliográfica tiene como objetivo resumir la información de las bases de datos PubMed y LILACS de los últimos cinco años relacionado al manejo terapéutico de los gastrinomas para brindar un documento actualizado que sirva como fuente de consulta para la asistencia y docencia en estudiantes de medicina y médicos generales.

## DESARROLLO

### DEFINICIÓN CLÍNICA E HISTOLÓGICA DEL GASTRINOMA

El gastrinoma es el segundo tumor neuroendocrino (TNE) funcional más común, sin embargo, son neoplasias raras, pues su incidencia anual es de aproximadamente 0.5-1 por cada 1 000 000 de habitantes al año, los hombres tienen mayor incidencia que las mujeres, apareciendo a una edad media de 45 y 50 años, además se estima que el 60-70% de los gastrinomas son malignos a pesar de tener un crecimiento lento <sup>9</sup>.

En cuanto su localización, el gastrinoma generalmente se encuentra ubicado en una zona anatómica conocida como “el triángulo del gastrinoma” que está definida por la confluencia del conducto cístico y el conducto hepático en su parte superior, la unión del cuello y la cabeza de páncreas medialmente, y la unión de la segunda y la tercera porción del duodeno en su parte inferior. Específicamente, el 70-90% de los gastrinomas están localizados en el duodeno, y el 20-30% en el páncreas, sin embargo, también aparecen en localizaciones ectópicas menos frecuentes como el estómago, el ovario, el corazón, los ganglios linfáticos, el hígado y las vías biliares <sup>9</sup>.

Los gastrinomas producen hipersecreción de gastrina y como consecuencia una elevación de ácido gástrico lo que provoca la aparición del síndrome Zollinger-Ellison (ZES), que se caracteriza por la producir enfermedad ácido-péptica y alteración de la motilidad del tracto gastrointestinal, así también, los gastrinomas se pueden producir de forma esporádica (75%) o pueden aparecer en el contexto del síndrome conocido como Neoplasia Endocrina Múltiple tipo1 (MEN-1) (25%), que es un trastorno autosómico dominante con una incidencia que oscila entre el 16 y el 38% en pacientes con gastrinomas y se caracteriza por la presencia de adenomas/hiperplasia paratiroidea (90%), gastrinoma (40%) y adenomas hipofisarios (30 a 40%) <sup>9, 10</sup>.

Histológicamente, los gastrinomas muestran las características típicas de las neoplasias neuroendocrinas, con células cúbicas generalmente con pocas mitosis y con un citoplasma granular eosinofílico, además los gastrinomas duodenales se producen en la submucosa, frecuentemente infiltran la mucosa y, en el caso de tumores >1 cm, la capa muscular, también, los gastrinomas duodenales suelen tener tasas de proliferación <10%, mientras que los gastrinomas pancreáticos con frecuencia tienen tasas de proliferación más altas <sup>8</sup>.

## CLASIFICACIÓN

La Organización Mundial de la Salud en el año 2018 dio a conocer la clasificación unificada para todo el conjunto de neoplasias neuroendocrinas incluido el gastrinoma, ya que comparten rasgos histológicos, inmunofenotípicos y ultraestructurales<sup>11</sup>. El uso de estos sistemas de clasificación es esencial para el manejo de los pacientes porque no solo tienen importancia pronóstica general, sino que también tienen valor predictivo para diferentes enfoques de tratamiento<sup>8</sup>.

De modo que, las neoplasias neuroendocrinas, se clasifican en función del índice Ki67 que refleja la agresividad del tumor de acuerdo a un porcentaje (%), es así que actualmente se cuenta con 4 grupos de agresividad creciente: los TNE Grado 1 (bien diferenciados, Ki67 <3%) son los que tienen un crecimiento más lento y mejor pronóstico, los TNE Grado 2 (bien diferenciados, Ki67 3- 20%) con un pronóstico intermedio, los TNE Grado 3 (bien diferenciados, Ki67 >20%) y los carcinomas neuroendocrinos o CNE (pobrementemente diferenciados, Ki67 >20%), siendo los CNE de crecimiento más agresivo y como consecuencia teniendo un peor pronóstico<sup>12</sup>.

**Tabla 1. Clasificación de los tumores neuroendocrinos según la OMS**

<b>Terminología</b>	<b>Índice de proliferación Ki-67</b>	<b>Grado</b>	<b>Conteo mitótico</b>	<b>Diferenciación</b>
<b>Tumor neuroendocrino bien diferenciado (TNE)</b>				
<b>TNE G1</b>	< 3	Bajo	< 2	Bien diferenciado
<b>TNE G2</b>	3-20	Intermedio	2 - 20	Bien diferenciado
<b>TNE G3</b>	> 20	Alto	> 20	Bien diferenciado
<b>Carcinoma neuroendocrino pobrementemente diferenciado (CNE)</b>				
<b>CNE de células pequeñas de células grandes</b>	> 20	Alto	> 20	Pobrementemente diferenciados

**Tomado de:** O'Connor J, Acosta G, Armas I, Belli S, Bruno G, Cabanne A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. Acta Gastroenterológica Latinoamericana. 2020; 50(1): 3-33.

La mayoría de los gastrinomas están bien diferenciados, es decir se encuentran en el grupo TNE Grado 1 o grado 2. En un estudio de cohorte retrospectivo reciente, los grados de los gastrinomas asociados a MEN-1 tuvieron un grado más bajo y fueron de menor tamaño que los gastrinomas de

los pacientes con gastrinoma esporádico, por otro lado, una revisión de 171 gastrinomas en diversos trabajos publicados hasta el 2020 en los que se reportó grado tumoral, mostró que el 74% de los gastrinomas eran de grado 1, el 22% eran de grado 2 y únicamente el 4% eran de grado 3 <sup>8</sup>.

Por otra parte, el único criterio generalmente aceptado para el diagnóstico de neoplasia maligna es la presencia de metástasis o invasión macroscópica de tejido normal, concretamente, los gastrinomas hacen metástasis inicialmente principalmente en los ganglios linfáticos regionales y en el hígado. Así pues, los gastrinomas duodenales que con frecuencia son de tamaño pequeño (<1 cm) de diámetro, se asocian con metástasis ganglionares en el 47% de los casos al igual que los pancreáticos con un 48%, mientras que las metástasis hepáticas ocurren en el 52% de los pacientes con gastrinoma pancreático y solo en el 5% de los gastrinomas duodenales <sup>8</sup>.

**TABLA 2 CARACTERÍSTICAS DE LOS GASTRINOMAS ESPORÁDICOS**

<b>Localización</b>	Páncreas 24% Duodeno 49%: porciones D-1 57%, D-2 32% D-3 6% D-4 3% Ganglio linfático 9% Otros 16% (hígado, vías biliares, bazo, ovario)
<b>Porcentaje de extensión del tumor</b>	Tumor no encontrado 13% Tumor localizado 70% Enfermedad metastásica en hígado 17%
<b>Extensión de metástasis</b>	Primaria 36% Primaria + ganglios linfáticos 29% Primaria + metástasis a hígado 23% Metástasis a hígado únicamente 3% Metástasis a ganglios linfáticos únicamente 16%
<b>Tamaño</b>	Medio 2cm Duodenal 1 cm Pancreático 4cm
<b>Metástasis de gastrinoma</b>	
-Duodenal	A ganglios linfáticos 47%, a hígado 5%
-Pancreático	A ganglios linfáticos 48%, a hígado 52%

**Fuente:** Jensen R, Ito T. Endotext. [Online].; 2023. Acceso 10 de junio de 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279075/>

Por lo que se refiere a los gastrinomas duodenales esporádicos (75-80%), estos suelen ser tumores solitarios a diferencia de los pacientes con gastrinoma asociado a MEN-1 los cuales se desarrollan

preferentemente en la submucosa del duodeno y son multicéntricos, más pequeños (<1cm), múltiples y asociados a metástasis ganglionares en el 40-60 % de los casos, además en los pacientes con NEM-1/ZES, el gastrinoma ocurre en promedio de 5 a 10 años antes que en las formas Sp, generalmente antes de los 50 años <sup>8, 10, 13</sup>. La tabla 3 muestra las principales características de los pacientes con gastrinoma esporádico y asociado a MEN-1 <sup>14</sup>.

**TABLA 3. CUADRO COMPARATIVO ENTRE GASTRINOMA ESPORÁDICO Y ASOCIADO A MEN-1**

	<b>GASTRINOMA ESPORÁDICO</b>	<b>GASTRINOMA ASOCIADO A MEN 1</b>
<b>Prevalencia</b>	80%	20%
<b>Endocrinopatías asociadas</b>	No	Si
<b>Tamaño</b>	>2cm	<2cm
<b>Ubicación</b>	Páncreas	Duodeno
<b>Número de tumores</b>	Único	Múltiples (60%)
<b>Metástasis</b>	Frecuentes	Poco frecuentes
<b>Curación</b>	60%	Raro
<b>Malignidad</b>	Alto	Bajo

**Tomado de:** Terán H, Loja F, Valdivieso P, Ortiz G. Síndrome de Zollinger Ellison. Revisión actual. *Reciamuc*. 2024; 8(1): 456-462.

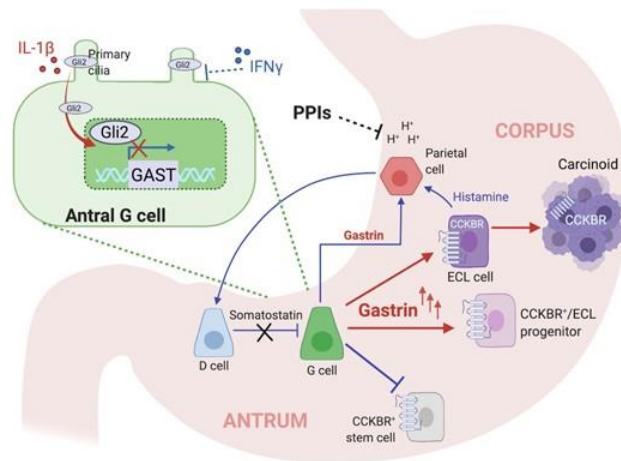
## **FISIOPATOLOGÍA**

Normalmente, la gastrina es liberada por las células G antropilóricas en respuesta a estímulos vagales, luminales y hormonales, además los mecanismos periféricos que median la liberación de gastrina dependen de la supresión de las señales inhibitorias, incluida la somatostatina. La gastrina media principalmente sus efectos al unirse al receptor de colecistoquinina B (CCKB) expresado en las células parietales y las células similares a las enterocromafines (ECL) del estómago <sup>13</sup>.

La activación mediada por el receptor CCKB de las células parietales estimula directamente la liberación de iones H a través de la regulación positiva de la H/K-ATPasa. Por el contrario, la activación mediada por gastrina de las células ECL oxínticas potencia indirectamente la secreción de ácido gástrico mediante la liberación de histamina, que a su vez estimula la secreción de ácido de las células parietales <sup>13</sup>.

Los tumores neuroendocrinos se asocian a una mutación adquirida de la línea germinal en un alelo del gen MEN-1, seguida de la pérdida del segundo alelo por delección. La inactivación de *MEN1* como resultado de mutaciones de cambio de marco provoca la pérdida de la proteína

supresora tumoral denominada menina. En las células endocrinas, la menina reprime la activación transcripcional de varias dianas genéticas implicadas en el apoyo al crecimiento y la proliferación celular, incluida la gastrina. Por lo tanto, se cree que la pérdida de la función de la menina nuclear en las células G que expresan gastrina es un evento esencial que subyace a la formación de los gastrinomas MEN1<sup>13</sup>.



**FIGURA 1. MECANISMOS DE SEÑALIZACIÓN DE GASTRINA EN CONDICIONES FISIOLÓGICAS Y PATOLÓGICAS ESPECÍFICAS**

**Fuente:** Duan S, Rico K, Juanita M. Gastrin: From Physiology to Gastrointestinal Malignancies. Function. American physiological society. 2022; 3(1). zqab062

## CARACTERIZACIÓN CLÍNICA

El gastrinoma es un tumor neuroendocrino secretor de gastrina que estimula las células secretoras de ácido del estómago, expresándose clínicamente como el síndrome de Zollinger-Ellison, que constituye un grupo de síntomas compuesto por úlcera péptica grave, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y diarrea crónica<sup>15</sup>.

El síntoma más común del síndrome de Zollinger-Ellison es el dolor abdominal, seguido de diarrea y acidez estomacal, además los pacientes pueden presentar inicialmente largos períodos de síntomas persistentes debido a la liberación de gastrina sin oposición del gastrinoma, del mismo modo la malabsorción conduce a la hipersecreción de ácido por lo que los pacientes pueden presentar pérdida de peso y diarrea crónica, además conviene acotar que la prueba de *Helicobacter pylori* es negativa y a pesar de tomar inhibidores de la bomba de protones, muchos pacientes seguirán teniendo síntomas<sup>15</sup>.



En general, las manifestaciones clínicas del gastrinoma asociado a MEN-1 son muy similares a las de los pacientes con ZES esporádicos, aunque los pacientes con MEN-1 tienden a tener diarrea con menos frecuencia que los gastrinomas esporádicos (26% frente a 53%). Los antecedentes clínicos, personales y familiares de endocrinopatías deben ser cuidadosamente tomados porque pueden ser especialmente importantes en la sospecha inicial, ya que hasta el 75% de los pacientes tienen antecedentes familiares de NEM-1 <sup>8</sup>.

Además, algunos pacientes también pueden tener antecedentes de úlcera péptica resistente al tratamiento a una edad temprana y, por añadidura, algunos ejemplos para sospechar de endocrinopatía son la hipercalcemia y los cálculos renales debidos a hiperplasia/neoplasia paratiroidea <sup>15</sup>.

### **MEDIOS DIAGNÓSTICOS PARA EL GASTRINOMA**

Dado que, cerca del 50 % de los pacientes con MEN-1 tienen ZES; la MEN-1 siempre debe incluirse en el estudio diagnóstico si el médico sospecha de ZES, de modo que el examen inicial debe incluir un estudio de calcio sérico y hormona paratiroidea ya que la detección de hiperparatiroidismo primario indica que el paciente tiene MEN-1; a todo esto, se debe agregar que se tarda un promedio de 8 años desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico debido al uso generalizado de inhibidores de la bomba de protones (IBP) <sup>15,16</sup>.

#### **Medios de laboratorio**

##### **Gastrina sérica basal en ayunas**

El diagnóstico de ZES requiere la demostración de una secreción inadecuada de gastrina asociada con hiperclorhidria gástrica, que corresponde a un pH gástrico <2. Los niveles normales de gastrina en ayunas son < 100 pg/ml, mientras que los niveles > 300 pg/mL son altamente sospechosos, de hecho, los niveles > 1000 pg/mL junto con un pH gástrico por debajo de 2 se consideran diagnósticos de gastrinoma <sup>7</sup>.

Para evitar resultados falsos negativos, se deben medir los niveles séricos de gastrina en ayunas y el pH gástrico después de la retirada del IBP, porque pueden enmascarar el diagnóstico debido a la supresión de ácido gástrico que puede durar hasta cinco días. Sin embargo, la retirada de IBP podría ser peligrosa para los pacientes con ZES, porque podría provocar un aumento drástico en la secreción de ácido gástrico, causando así una úlcera péptica grave y sus complicaciones <sup>5,7</sup>.

En efecto, se recomienda estar fuera de cualquier fármaco de supresión de ácido en un rango de tiempo de al menos 72 horas, antes de la realización del examen. Cabe recalcar que es fundamental realizar un diagnóstico diferencial pues la hipergastrinemia es característica de muchas otras afecciones, como la gastritis atrófica, anemia crónica perniciosa, el feocromocitoma, síndrome de intestino corto, la úlcera péptica o incluso la lesión renal ya que los niveles de gastrina en esos casos llegan a ser mayores a 1000 pg/mL, lo que puede dar lugar a falsos positivos, por tanto, siempre es importante determinar de manera simultánea el pH gástrico para confirmar el diagnóstico<sup>3,5</sup>.

### **Cuantificación del pH gástrico**

La medición del pH gástrico se puede utilizar como método de diagnóstico complementario, siempre y cuando los pacientes no se hayan medicado con IPB por al menos siete días. En cuanto a la interpretación de resultados, un valor de pH gástrico  $< 3$  es consistente con padecimientos de hipersecreción, en definitiva, la medición del pH gástrico junto con un incremento sustancial de los niveles de gastrina, es altamente sugestivo de ZES<sup>3</sup>.

### **Prueba de estimulación de secretina**

Este examen generalmente es usado en aquellos pacientes en los que la retirada del medicamento antisecretores puede ser peligrosa, puesto que, para su realización no es necesaria la suspensión de los IBP, dicho de otro modo, la estimulación de secretina permite corroborar la hipergastrinemia por lo cual es una prueba de elección, específicamente cuando los valores de ácido gástrico y gastrina basal en ayunas se encuentran entre 100-1000 pg/ml, a pesar de ser positiva el 85% de los casos<sup>3</sup>.

### **Inyección arterial selectiva de calcio (SACI)**

La prueba de inyección arterial selectiva de calcio (SACI) es un método que sirve para identificar y diferenciar los gastrinomas entre múltiples tumores neuroendocrinos que son esencialmente imposibles de identificar únicamente con técnicas de imagen, particularmente, es útil para gastrinomas que suelen ser pequeños, únicos e intrapancreáticos; también, sirve para planificar la estrategia quirúrgica preoperatoria<sup>17</sup>.

SACI consiste en inyectar 0,025 mEq/kg de gluconato de calcio como secretagogo en múltiples arterias como la arteria gastroduodenal, mesentérica superior, esplénica proximal, hepática propia

y la arteria esplénica distal. Entonces, los resultados se consideran positivos cuando los niveles séricos de gastrina inmunorreactiva (IRG) son > 80 pg/ml y está > 20% por encima del IRG sérico a los 40 s después de la inyección de calcio <sup>17,18</sup>.

En cuanto a los resultados, cuando se observa una respuesta positiva en la arteria esplénica y arteria pancreática distal, se considera que el tumor está localizado en el cuerpo o cola del páncreas; mientras que cuando se identifica en arteria hepática común, gastroduodenal y la arteria pancreaticoduodenal inferior, estaría ubicado en la cabeza pancreática <sup>17</sup>.

Según directrices internacionales como la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENETS), la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS) y la Red Nacional Integral del Cáncer (NCCN), las pruebas SACI deben considerarse en pacientes con gastrinomas cuando otras pruebas de imagen, como la tomografía computarizada o la resonancia magnética, no sean convincentes puesto que es un examen realmente invasivo <sup>17</sup>.

## **Medios imagenológicos**

### **Endoscopia**

En cuanto a la endoscopia del tracto gastrointestinal tiene una importancia limitada para diagnosticar tumores neuroendocrinos del páncreas, de este modo, la visualización de úlceras múltiples localizadas de forma atípica ya sea en el duodeno distal o el yeyuno durante el procedimiento en el tracto gastrointestinal superior, la esofagitis severa concomitante y las úlceras recurrentes luego del tratamiento médico o quirúrgico sugieren el diagnóstico de gastrinoma <sup>19</sup>.

### **Ecografía transabdominal**

Por otro lado, la ecografía convencional se realiza como una prueba de primera línea, tanto para detectar lesiones primarias y para evaluar el estadio del tumor, ya que puede detectar lesiones primarias del gastrinoma en cerca del 39% de casos; así pues, la sensibilidad de la ecografía convencional es baja para tumores pequeños y es mayor para localizar metástasis a hígado, aproximadamente el 82-88%, con una especificidad del 92-95% <sup>19</sup>.

### **Ultrasonido endoscópico**

En caso de que el paciente presente síntomas que sean altamente sospechosos de síndrome de Zollinger-Ellison, una vez que se hayan excluido otras condiciones comunes de hipergastrinemia,

se puede proponer un estudio de imagen preciso como la ecografía endoscópica con el fin de detectar el tumor primario <sup>20</sup>.

El ultrasonido endoscópico, sin embargo es un procedimiento operador-dependiente, pues juega un valor importante la experiencia del operador a diferencia de la resonancia magnética y la tomografía computarizada, sin embargo, actualmente se considera que es el método más sensible para detectar tumores neuroendocrinos de páncreas, especialmente aquellos tumores de diámetro pequeño, específicamente los que miden < 2 cm e incluso los que miden 1-2 mm; para los gastrinomas de páncreas la sensibilidad del ultrasonido endoscópico alcanza cerca del 100%, no obstante, disminuye en las lesiones de carácter multifocal y extrapancreáticas; por el contrario, en el caso de gastrinomas que se localizan en el duodeno y aquellos extrapancreáticos, en estos la sensibilidad del ultrasonido endoscópico se estima en aproximadamente el 50% <sup>19</sup>.

### **Ecografía intraoperatoria**

La sensibilidad de la ecografía intraoperatoria para detectar pequeños tumores neuroendocrinos es idéntica al ultrasonido convencional. La precisión es cercana al 100% para el gastrinoma pancreático y disminuye al 58% para las localizaciones extrapancreáticas, además, la ecografía intraoperatoria también puede detectar tumores de carácter multifocal, lesiones metastásicas en hígado, así como también puede evaluar la distancia del tumor, especialmente los de pequeño tamaño en el conducto pancreático, lo que permite clasificar a los pacientes para la realización de una resección o enucleación de la lesión <sup>19</sup>.

### **Tomografía axial computarizada simples y contrastadas.**

La tomografía computarizada es el medio imagenológico inicial y es el de elección para la evaluación de lesiones en páncreas, también se considera como otra alternativa para estudiar gastrinomas primarios, donde tiene una sensibilidad de 31 – 59% y de un 42-72% para metástasis; mientras que la tomografía computarizada con contraste sirve para identificar tumores primarios que midan más de 1 cm, gastrinomas que se encuentren localizados en la cabeza pancreática y metástasis a hígado, sin embargo, su sensibilidad disminuye cuando los tumores miden <1 cm y para sitios extrapancreáticos <sup>7, 17</sup>.

### **Resonancia magnética nuclear**

La resonancia magnética desempeña un papel importante en el diagnóstico de gastrinoma, además, es el estudio de elección para la evaluación de las metástasis hepáticas ya que tiene una especificidad y sensibilidad muy alta, 100% y 91% respectivamente <sup>7, 17</sup>.

Sus limitaciones a comparación con la tomografía computarizada son su menor disponibilidad, el precio más elevado, el tiempo de examen más largo y la necesidad de que el paciente colabore con el operador, sin embargo, este estudio esta especialmente recomendado en pacientes jóvenes ya que no requiere el uso de radiaciones ionizantes y en aquellos pacientes en los que la tomografía computarizada ha demostrado un resultado confuso <sup>19</sup>.

### **Gammagrafía de receptores de la somatostatina (octreoscán)**

Este medio diagnóstico, se utiliza para la localización de gastrinomas e implica la administración de octreótido radiomarcada con indio, que se une de forma selectiva a los receptores de somatostatina ubicados en las células del tumor; ha demostrado una sensibilidad (77-78%) y especificidad(93-94%) bastante buena para detectar tumores primarios conjuntamente con sus metástasis, sin embargo su sensibilidad disminuye para los gastrinomas de menor tamaño (< 1 cm); se ha demostrado que su precisión diagnostica puede mejorar cuando se la combina con la tomografía computarizada por emisión de fotón único <sup>7</sup>.

### **Tomografía de emisión de positrones.**

Recientemente, la tomografía por emisión de positrones (TEP) con receptores de somatostatina se ha mostrado muy prometedora para mejorar la localización de los gastrinomas y sus metástasis, incluyendo hasta las lesiones óseas. La combinación de radiotrazadores galio-68 con la PET mejora mucho más la precisión del diagnóstico, este método funciona de manera que el radioisótopo <sup>68</sup>Ga puede unirse a los péptidos que a su vez, se unen a receptores de somatostatina que se encuentran en gran cantidad sobre la superficie de los gastrinomas, de este modo, la TEP alcanzó mayor sensibilidad (72-100%) y especificidad (83-100%) en la localización de lesiones primarias y particularmente para los tumores pequeños, a comparación de los medios imagenológicos mencionados previamente, por ello la realización de TEP con Galio 68 siempre debe utilizarse durante el proceso diagnóstico ya que también ayuda a estadificar la enfermedad <sup>7</sup>.

## **TRATAMIENTO**

El manejo de los pacientes con gastrinoma esporádico no es igual al relacionado a MEN-1 y esto se debe, en gran parte a la historia natural de cada enfermedad, la cantidad de tumores, su tamaño y su probabilidad de curación <sup>16</sup>.

En general, el manejo del Síndrome de Zollinger-Ellison debe abordar dos cuestiones distintas: el control de síntomas provocados por la hipersecreción de ácido gástrico y el propio tumor en sí; es

posible que la resección curativa resuelva ambas situaciones, pero, desgraciadamente esto solo ocurre en <30% de los afectados. Cabe mencionar que en los pacientes relacionados con MEN-1 (20-25%), el tratamiento además debe centrarse en otros trastornos endocrinos que comúnmente desarrollan, y del mismo modo brindar un asesoramiento genético familiar <sup>8</sup>.

### **Tratamiento médico**

En los pacientes con Síndrome de Zollinger-Ellison, el tratamiento farmacológico con medicamentos antsecretorios de ácido gástrico orales es el enfoque a corto y largo plazo que se recomienda para controlar la hipersecreción y sus síntomas subyacentes, entonces los inhibidores de la bomba de protones como el omeprazol, lansoprazol, esomeprazol, pantoprazol, son los fármacos preferidos y recomendados gracias a su largo periodo de acción y alta potencia <sup>15</sup>.

Para las úlceras pépticas no complicadas como resultado del ZES esporádico, la dosis de omeprazol suficiente es de 60 mg al día, no obstante, en pacientes que padecen úlcera péptica complicada y en presencia de MEN-1, la dosis debe ser mayor, hasta una dosis de 40-60 mg dos veces al día, posteriormente, una vez que la mucosa ha cicatrizado, la dosis de IBP se puede reducir a 20 mg dos veces al día <sup>20</sup>.

Es importante destacar que los pacientes con esta entidad nosológica requieren tratamiento a largo plazo con IBP y por ello siempre se deben considerar y controlar los efectos adversos como el déficit de vitamina B12 y magnesio. Conforme a esto, los IBP han disminuido significativamente la morbimortalidad resultante de la enfermedad ulcerosa grave, pues, en el 60% de los pacientes la úlcera se cicatriza en 2 semanas; y en el 90-100% de los pacientes, la curación se da lugar en 4 semanas <sup>20</sup>.

En cuanto al uso de antagonistas de los receptores H2 para tratamiento sintomático, la dosis a administrar suele ser de 4 a 8 veces mayor que la dosis que se administra a pacientes con úlcera péptica, en últimos estudios se ha informado que, a pesar de existir una buena tasa de éxito, fracasa en el 50% de pacientes, por lo tanto, estos medicamentos nunca son la primera opción <sup>7</sup>.

Los análogos de la somatostatina (SSA) como la octreotida y la lanreotida también son muy eficaces para controlar los síntomas relacionados con la hipersecreción de gastrina y su efecto anti proliferativo ha sido demostrado en varios estudios, sin embargo, hasta la actualidad son pocos estudios que investigan el papel de los SSA en el ZES, además el número de pacientes investigados es muy bajo, por lo que no se considera significativo <sup>7</sup>.

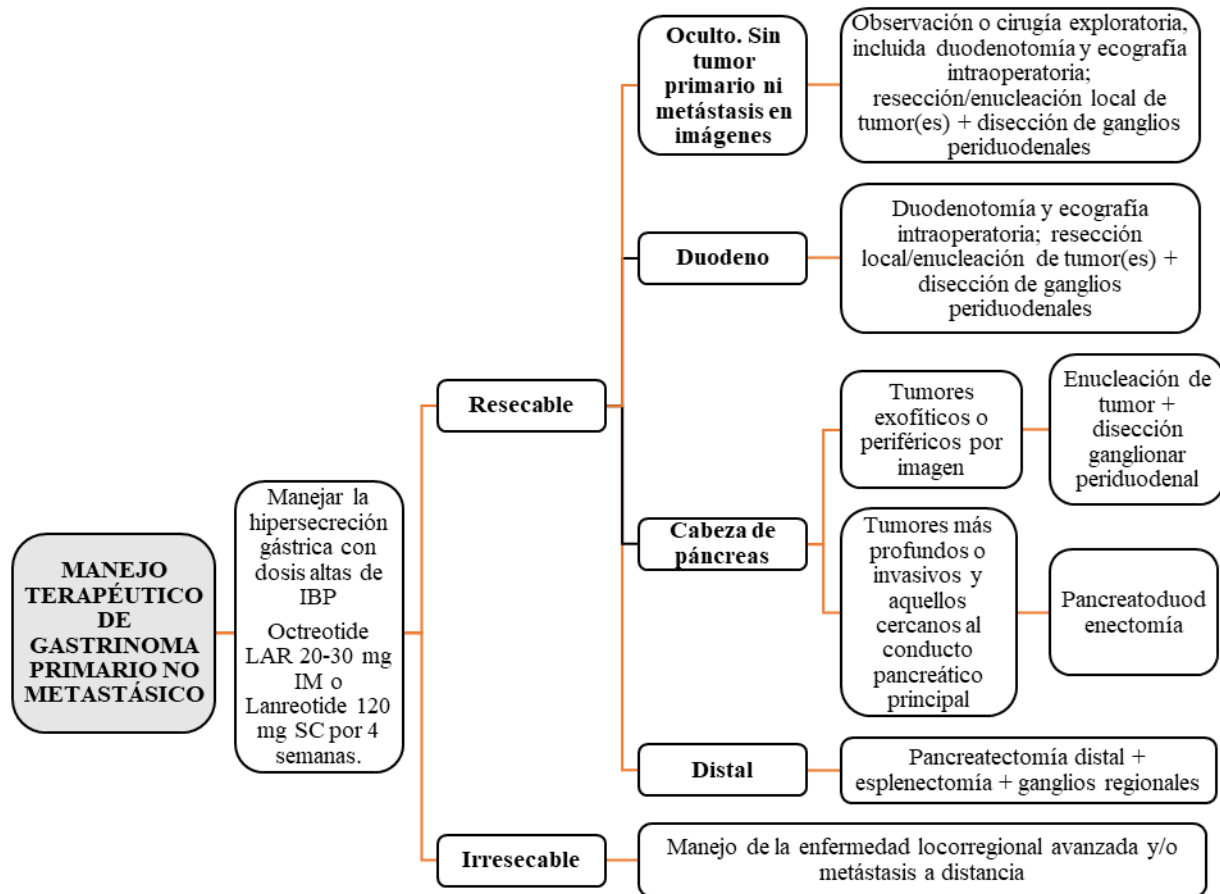
### **Tratamiento quirúrgico en gastrinoma esporádico**

En el caso de tumores ocultos, la opción es realizar un estricto seguimiento del paciente o a su vez realizar una exploración quirúrgica con duodenotomía y ecografía intraoperatoria, pues posibilita la enucleación o resección local si se logra identificar el tumor oculto. Si el tumor es exofítico o periférico y está alejado del conducto de Wirsung, la enucleación es una opción a realizar, en cambio, si el tumor es profundo, invasivo y está cerca del conducto de Wirsung, está indicada la duodenopancreatectomía cefálica si las lesiones están localizadas en la cabeza, y la pancreatectomía distal con o sin esplenectomía para las lesiones localizadas en cuerpo y cola del páncreas <sup>11</sup>.

De acuerdo a varios estudios, los pacientes con gastrinomas que miden  $\geq 2,0$  cm tienen una mayor frecuencia de metástasis a ganglios linfáticos que aquellos con gastrinomas pequeños que miden  $<2,0$  cm, aunque con mayor frecuencia solo se observan metástasis a ganglios linfáticos ubicados alrededor del cuerpo principal del tumor, el pronóstico de supervivencia entre estos pacientes tiene una diferencia significativa; por ello, los pacientes con gastrinoma esporádico de gran tamaño ( $\geq 2,0$  cm) deben someterse a disección de ganglios linfáticos junto con cirugía estándar, mientras que los gastrinomas que miden  $< 1,0$  cm pueden ser viables para mantenerse en vigilancia <sup>21</sup>.

También, Abe et al. demostró que la inyección selectiva de calcio arterial es útil para diagnosticar pequeños gastrinomas que no se pueden capturar en imágenes, por ello, si SACI diagnostica o sospecha fuertemente de un gastrinoma, se debe realizar una cirugía estándar con disección de ganglios linfáticos incluso si el tamaño del tumor es  $<1,0$  cm <sup>21</sup>.

**FIGURA 2. ALGORITMO DE MANEJO TERAPÉUTICO DE GASTRINOMA ESPORÁDICO**



**Adaptado de:** Network, National Comprehensive Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. [Online]; 2023. Acceso 17 de junio de 2024. Disponible en: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).

De acuerdo a la National Comprehensive Cancer (NCCN), el enfoque de tratamiento del gastrinoma generalmente depende de los resultados de los estudios de localización preoperatorios y de los hallazgos durante la laparotomía exploratoria, es así que, en pacientes con gastrinoma oculto, es decir, sin tumor primario ni metástasis en las imágenes, se recomienda vigilancia o cirugía exploratoria con duodenotomía y ultrasonido intraoperatorio para poder realizar una enucleación o resección local de los tumores si se llegasen a identificar durante la cirugía, sin dejar de lado la extirpación de los ganglios periduodenales <sup>22</sup>.

Por otra parte, en los gastrinomas ubicados en el duodeno se puede realizar duodenotomía y ecografía intraoperatoria junto con la resección local o enucleación del gastrinoma y disección ganglionar periduodenal, mientras que los gastrinomas ubicados en cabeza del páncreas que son



exofíticos o periféricos según la visualización por medios imagenológicos y que no están adyacentes al conducto del páncreas deben enuclearse además de extirpar los ganglios periduodenales <sup>22</sup>.

La NCCN también indica que los gastrinomas de la cabeza del páncreas que sean más profundos o invasivos y estén cercanos al pancreático principal deben tratarse con pancreatoduodenectomía, mientras que los gastrinomas ubicados en el páncreas distal se tratan con pancreatectomía distal y esplenectomía <sup>22</sup>.

### **Tratamiento quirúrgico en gastrinoma asociado a MEN-1**

En cuando los pacientes con gastrinomas localizados en los páncreas asociados a MEN-1, el papel de la cirugía es objeto de controversia, y siempre se debe realizar una evaluación riesgo-beneficio, dicho de otro modo, no se recomienda de forma rutinaria. En el contexto de gastrinomas asociados a MEN-1, como se indicó anteriormente, los gastrinomas suelen ser multifocales por lo que es difícil lograr una cirugía radical. Es así que un estudio informó que solo el 16% de los pacientes con MEN-1 estaban libres de enfermedad después de la realización de una duodenectomía o pancreaticoduodenectomía, mientras que, en estudios más recientes, en cambio, hasta el 77% eran eugastrinemicos después de un tratamiento quirúrgico <sup>20</sup>.

De este modo, se ha llegado a la conclusión de que en los gastrinomas asociados a MEN1 que tengan un diámetro  $\leq 2$  cm, no se recomiende cirugía como tratamiento estándar, al contrario, se recomienda la cirugía solo cuando el tumor mide  $>2$  cm. Según diversos autores, el procedimiento recomendado en el caso de tumores localizados en la cabeza del páncreas es la pancreatoduodenectomía, debido a que los procedimientos menos invasivos se asocian con el riesgo de recidiva <sup>4</sup>.

Se considera que una de las causantes de recurrencia postoperatoria en pacientes con MEN-1 son los microgástrinomas y/o hiperplasia de células G en las glándulas de Brunner del duodeno, por lo que en lugar de la duodenectomía parcial se recomienda la realización de duodenectomía total <sup>23</sup>.

Hasta ahora, las guías de la Sociedad Japonesa de Tumores Neuroendocrinos (JNETS) si recomiendan la resección de los tumores neuroendocrinos funcionales en pacientes con MEN-1. Por otro lado, la National Comprehensive Cancer Network (NCCN) en los EE. UU. no recomiendan la cirugía inicialmente para los gastrinomas, pero aconsejan la observación con tratamiento con inhibidores de la bomba de protones o la cirugía exploratoria para los gastrinomas

ocultos, de igual manera la Declaración de Consenso Internacional (ICS) de la Unión Europea tampoco recomienda la resección de gastrinomas como primera línea para pacientes con MEN-1<sup>23</sup>.

También, se recomienda continuar el tratamiento con IBP por lo menos de 3 a 6 meses después de la resección del gastrinoma debido al riesgo continuo de complicaciones de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. Es esencial la elaboración de enfoques personalizados para cada paciente, ya que, los individuos con MEN-1 sin tumores pancreáticos imagenizables tienen mejor pronóstico, pues la tasa de supervivencia a 5 años es de alrededor de 90%, mientras que en pacientes con metástasis la tasa de supervivencia a 10 años es de más de la mitad (54%)<sup>24</sup>.

### **Tratamiento sistémico**

#### **Análogos de la somatostatina**

Los análogos de la somatostatina como el ocreótido y lanreótido son el tratamiento sistémico de primera línea para tumores neuroendocrinos funcionales como el gastrinoma que se encuentren bien diferenciados, sean inoperables y se encuentren avanzados con Ki-67 <10%; ambos análogos de la somatostatina se caracterizan además por tener una seguridad y eficacia similares; estos fármacos tienen doble función, ya que, por un lado, controlan el crecimiento del gastrinoma, generalmente manteniendo el mismo tamaño de los tumores, y por otro controlan la producción de las hormonas, aunque, para su uso previamente debe confirmarse la expresión de receptores de somatostatina 2 (SSTR2)<sup>11, 12</sup>.

#### **Terapias dirigidas: sunitinib y everolimus**

Durante los años recientes la biología molecular ha avanzado enormemente en cuanto a los conocimientos a cerca de los tumores neuroendocrinos, lo que ha permitido desarrollar varios estudios que evalúen diferentes grupos de medicamentos dirigidos contra dianas moleculares en cuanto a su eficacia y tolerabilidad. Como resultado de estos estudios, algunos fármacos han demostrado su efectividad contra las neoplasias neuroendocrinas, obteniendo de esta manera los inhibidores de receptores con actividad tirosina cinasa y efecto antiangiogénico y los inhibidores de la ruta metabólica mTOR; en la actualidad solo dos fármacos están autorizados para la práctica clínica siendo estos el Sunitinib y Everolimus<sup>12</sup>.

Por un lado, el primer fármaco que demostró su actividad en un estudio fase III en tumores neuroendocrinos pancreáticos es el Sunitinib, un fármaco antiangiogénico, Everolimus, por otro

lado, es un inhibidor de la proteína mTOR, y también demostró su eficacia en múltiples estudios fase III en tumores neuroendocrinos de páncreas, intestino y pulmones <sup>12</sup>.

Específicamente, Everolimus y sunitinib se recomiendan para los tumores neuroendocrinos funcionantes que se encuentren avanzados. Los dos medicamentos pueden emplearse ya sea como primera opción o posterior al uso de análogos de la somatostatina y/o quimioterapia. Se ha descrito que también se pueden combinar con los análogos de somatostatina, por otra parte, hay que tener en cuenta que los efectos adversos graves más frecuentes del sunitinib son la neutropenia, la hipertensión y el síndrome manos-pie (12, 10, 6% respectivamente), mientras que del everolimus son la estomatitis, la anemia e incluso la elevación de los niveles de glucosa (7, 6, 5%) <sup>11</sup>.

### **Quimioterapia**

En la actualidad, los dobles de estreptozocina con 5-fluoracilo y la temozolamida combinada con capecitabina son los esquemas de quimioterapia de preferencia; la sensibilidad a la quimioterapia varía de acuerdo al grado de diferenciación del tumor y a su ubicación primaria, se ha descrito además que los tumores neuroendocrinos del páncreas tienen una alta sensibilidad a este método terapéutico, oscilando entre el 30-40% <sup>12</sup>.

Debido a un estudio reciente que demuestra que la asociación de capecitabina y temozolomida es un tratamiento efectivo para los tumores neuroendocrinos metastásicos, el uso de ambos fármacos se volvió rutinario en el tratamiento de las neoplasias avanzadas <sup>7</sup>.

### **Terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT)**

Por último, la terapia con radionúclidos receptores de péptidos (PRRT) viene siendo la terapia sistémica más prometedora, y se ha informado en múltiples estudios que es especialmente útil para el control y alivio sintomático de los gastrinomas, siendo esta información de relevancia puesto que los IBP son los que se han considerado como terapia de primera línea. En la mayoría de los estudios se han utilizado dos isótopos diferentes: SSA marcados con 90 itrio (90Y) o 177 luteciolos, los gastrinomas son uno de los tumores neuroendocrinos malignos que mejor han respondido al PRRT; sin embargo, también se debe considerar que han tenido una de las tasas de recurrencia más altas, lo que conlleva a un peor pronóstico <sup>7</sup>.

## CONCLUSIÓN

El gastrinoma es un tumor neuroendocrino de tipo funcional raro, que ocurre de forma esporádica o formando parte de la neoplasia endocrina múltiple tipo 1. Su localización más frecuente es en el páncreas, seguido del duodeno, aunque también se pueden presentar en otras localizaciones ectópicas. Clínicamente se expresa con la aparición del Síndrome de Zollinger-Ellison, cuya sintomatología afecta de manera importante la calidad de vida de las personas.

Debido a su alta tasa de malignidad es esencial su diagnóstico y tratamiento precoz. Para su diagnóstico es importante tener un alto índice de sospecha, especialmente en pacientes con diarrea crónica, reflujo gastroesofágico y úlcera péptica recurrente, además, es fundamental realizar un diagnóstico diferencial con otras enfermedades hipersecretoras de gastrina, así como también descartar MEN-1.

El diagnóstico de laboratorio del gastrinoma se confirma con un nivel de gastrina sérica superior a 1000 pg/ml, junto con un pH gástrico  $<2$ . Tras su confirmación bioquímica, los medios imagenológicos permiten confirmar la localización del tumor y excluir metástasis, y de esta manera plantear una terapia individualizada.

El tratamiento del gastrinoma debe ir dirigido a dos situaciones, primero al control de los síntomas y segundo, al tumor en sí, mediante la cirugía con intención curativa. Para el control de los síntomas se utilizan dosis altas de IBP, 60 mg al día en el gastrinoma esporádico y 40-60mg dos veces al día en el gastrinoma asociado a MEN1.

En cuanto a la cirugía; en pacientes con tumor esporádico que tengan lesiones mayores de 2 cm la recomendación es cirugía junto con la disección de ganglios linfáticos, mientras que para lesiones de menos de 1 cm se los puede mantener en observación. Por otro lado, el tratamiento del gastrinoma asociado a MEN-1 es un tema controversial, algunas investigaciones sugieren solo control con IBP y otras recomiendan su extirpación quirúrgica cuando sea posible.

Por último, se han dado a conocer terapias sistémicas innovadoras para aquellos pacientes que no son aptos para cirugía como los análogos de la somatostatina, las terapias dirigidas con sunitinib y everolimus, la quimioterapia y la terapia con radionúclidos receptores de péptidos.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Barbosa A, Gómez F, Fonseca L, Maia T, Almeida J. De novo Gastrinoma: A Case Report. *GE Portuguese Journal of Gastroenterology*. 2020; 27(3): 192-196. <https://doi.org/10.1159/000503073>
2. Marcos J, Coayla F, Molina R, Cassana A, Ramos W, Rodriguez C. Gastrinoma primario de ganglio linfático. *Revista de Gastroenterología del Perú*. 2022; 42(2): 122-125. <http://dx.doi.org/10.47892/rgp.2022.422.1116>
3. Leyva M, Serrano N, Teruel R. Métodos de diagnóstico de laboratorio e imagenológicos en el síndrome de Zollinger-Ellison. *Multimed*. 2022; 26(2). Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1028-48182022000200011&lang=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1028-48182022000200011&lang=es)
4. Rydzewska , Strzelczyk J, Bednarczuk T, Bolanowski M, Borowska M, Chmielik E, et al. Gastroduodenal neuroendocrine neoplasms including gastrinoma — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*. 2022; 73(3): 455-490. doi: [10.5603/EP.a2022.0051](https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0051)
5. Rivillas J, Castro J, Martínez H. Zollinger-Ellison Syndrome. Case Report. *Case Reports*. 2019; 5(1): 28-35. <https://doi.org/10.15446/cr.v5n1.71686>.
6. Chatzipanagiotou O, Schizas D, Vailas M, Tsoli M, Sakarello P, Sotiropoulou M, et al. All you need to know about gastrinoma today | Gastrinoma and Zollinger-Ellison syndrome: A thorough update. *Journal of Neuroendocrinology*. 2023; 35(4).e13267 <https://doi.org/10.1111/jne.13267>
7. Rossi R, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Prieto I, Mazzaferro V, et al. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World Journal of Gastroenterology*. 2021; 27(35): 5890-5907. doi: [10.3748/wjg.v27.i35.5890](https://doi.org/10.3748/wjg.v27.i35.5890)
8. Jensen R, Ito T. Gastrinoma. [Online]. Endotext; 2023. Acceso 10 de Junio de 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/books/NBK279075/>
9. González R, Ramírez J, Ortega J, García E, Palacios M, Núñez R, et al. Gastrinoma hepático primario, presentación de caso extremadamente raro y su resolución quirúrgica, en un hospital

- de tercer nivel en México. *Cirugia y Cirujanos*. 2022; 90(1): 109-113. <https://doi.org/10.24875/CIRU.20000825>
10. Massironi S, Rossi R, Laffusa A, Eller-Vainicher C, Cavalcoli F, Zilli A, et al. Sporadic and MEN1-related gastrinoma and Zollinger–Ellison syndrome: differences in clinical characteristics and survival outcomes. *Journal of Endocrinological Investigation*. 2023; 46(5): 957-965. doi: [10.1007/s40618-022-01961-w](https://doi.org/10.1007/s40618-022-01961-w)
  11. O’Connor J, Acosta G, Armas I, Belli S, Bruno G, Cabanne A, et al. Recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de tumores neuroendocrinos de origen gastroenteropancreáticos. *Acta Gastroenterológica Latinoamericana*. 2020; 50(1): 3-33. doi: [10.52787/MEXR5440](https://doi.org/10.52787/MEXR5440)
  12. Hernando J, Capdevila J. Tumores neuroendocrinos. [Online]. Sociedad Española de Oncología Médica SEOM; 2022. Acceso 17 de Junio de 2024. Disponible en: <https://seom.org/112-Informaci%C3%B3n%20al%20P%C3%ABlico%20-%20Patolog%C3%ADas/tumoresneuroendocrinos>
  13. Duan S, Rico K, Juanita M. Gastrin: From Physiology to Gastrointestinal Malignancies. *Function*. American physiological society. 2022; 3(1). zqab062 <https://doi.org/10.1093/function/zqab062>
  14. Terán H, Loja F, Valdivieso P, Ortiz G. Síndrome de Zollinger Ellison. Revisión actual. *Reciamuc*. 2024; 8(1): 456-462. [https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.\(1\).ene.2024.456-462](https://doi.org/10.26820/reciamuc/8.(1).ene.2024.456-462).
  15. Cho M, Kasi A. Zollinger-Ellison Syndrome. [Online]. StatPearls; 2022. Acceso 10 de Junio de 2024. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537344/>
  16. Daniels L, Khalili M, Morano W, Simoncini M, Mapow B, Leaf A, et al. Case report: optimal tumor cytoreduction and octreotide with durable disease control in a patient with MEN-1 and Zollinger-Ellison syndrome—over a decade of follow-up. *World Journal of Surgical Oncology*. 2019; 17(213). <https://doi.org/10.1186/s12957-019-1758-6>

17. Nakano Y, Kitago M, Shidona M, Makatsuka S, Kurihara I, Yagi H, et al. Usefulness of selective arterial calcium injection tests for functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Scientific reports*. 2021; 11(235). <https://doi.org/10.1038/s41598-020-80538-0>
18. Hayashi R, Minami I, Sasahara Y, Izumiyama H, Yoshimoto T, Kishino M, et al. Diagnostic accuracy of selective arterial calcium injection test for localization of gastrinoma. *Endocrine Journal*. 2020; 67(3): 305-315. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ19-0413>
19. Kos-Kudla B, Rosiek V, Borowska M, Bednarczuk T, Bolanowski M, Chmielik E, et al. Pancreatic neuroendocrine neoplasms — update of the diagnostic and therapeutic guidelines (recommended by the Polish Network of Neuroendocrine Tumours). *Endokrynologia Polska*. 2022; 73(3). 491-548. <https://doi.org/10.5603/EP.a2022.0050>
20. Magi L, Marasco M, Rinzivillo M, Faggiano A, Panzuto F. Management of Functional Pancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Current Treatment Options in Oncology*. 2023; 24: 725-741. <https://doi.org/10.1007/s11864-023-01085-0>
21. Abe K, Kitago M, Iwasaki E, Yagi H, Hasegawa Y, Hori S, et al. Reconsideration of operative indications in pancreatic neuroendocrine neoplasms. *World Journal of Surgical Oncology*. 2022; 20(366). <https://doi.org/10.1186/s12957-022-02834-5>
22. Network, National Comprehensive Cancer. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Neuroendocrine and Adrenal Tumors. [Online]; 2023. Acceso 17 de Junio de 2024. Available from: [https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/pdf/neuroendocrine.pdf](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/neuroendocrine.pdf).
23. Imamura M, Komoto I, Taki Y. How to treat gastrinomas in patients with multiple endocrine neoplasia type1: surgery or long-term proton pump inhibitors? *Surgery Today*. 2023; 53: 1325-1334. <https://doi.org/10.1007/s00595-022-02627-z>
24. Giri S, Sahoo J. Advancements in medical treatment for pancreatic neuroendocrine tumors: A beacon of hope. *World Journal of Gastroenterology*. 2024; 30(12): 1670-1675. doi: [10.3748/wjg.v30.i12.1670](https://doi.org/10.3748/wjg.v30.i12.1670)