

11209
2 ej 22



**UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTONOMA DE MEXICO**

**Facultad de Medicina
División de Estudios de Postgrado**



**SINDROME DE ZOLLINGER ELLISON
PRESENTACION DE SIETE CASOS
Y
REVISION DE LA LITERATURA.**

T E S I S

Sustentada por el:

DR. SALVADOR FRANCISCO CAMPOS CAMPOS

**Para obtener el Título de
LA ESPECIALIDAD EN CIRUGIA GENERAL**

**Profesor Titular del curso: Dr. Cesar Gutiérrez Samperio
Director de Tesis: Dr. Cesar Gutiérrez Samperio**

**Instituto Mexicano del Seguro Social
Hospital de Especialidades
Centro Médico La Raza**

México, D. F.



1987



UNAM – Dirección General de Bibliotecas Tesis Digitales Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS © PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis está protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

I N D I C E

I	.- RESUMEN.....	1.
II	.- INTRODUCCION.....	3.
III	.- ANTECEDENTES HISTORICOS.....	4.
IV	.- GASTRINA ; GENERALIDADES.....	5.
V	.- FISIOPATOLOGIA DE LA ULCERA PEPTICA.....	8.
VI	.- FISIOPATOLOGIA DE LA ULCERA RECURRENTE.....	11.
VII	.- SINDROME DE ZOLLINGER ELLISON;	
	a). FISIOPATOLOGIA.....	13.
	b). CUADRO CLINICO.....	14.
	c). DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y PRUEBAS ESTIMULATORIAS.....	16.
	d). LOCALIZACION DEL TUMOR.....	19.
	e). TRATAMIENTO DE LA HIPERSECRECION ACIDA==	21.
	f). CONTROL DE LA SECRECION GASTRICA.....	22.
	g). ABORDAJE QUIRURGICO.....	22.
	h). QUIMIOTERAPIA.....	24.
VIII	.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	25.
IX	.- PACIENTES Y METODO.....	26.
X	.- RESULTADOS.....	27.
XI	.- DISCUSION.....	43.
XII	.- CONCLUSIONES.....	49.
XIII	.- BIBLIOGRAFIA.....	50.

R E S U M E N

Se estudiaron siete pacientes con Síndrome de Zollinger Ellison, en el primero, un niño de cinco años, el diagnóstico se hizo mediante pruebas biológicas en perros con estómago de Heidenhain; los restantes se atendieron en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza. En todos se efectuó historia clínica, serie esófago-gastroduodenal, endoscopia, ultrasonido, tomografía axial computada y pruebas de secreción gástrica, quimismo gástrico basal y posterior al estímulo con gluconato de calcio con dosificación simultánea de gastrina sérica.

Cinco pacientes fueron del sexo masculino y dos del femenino, - sus edades fluctuaron entre cinco y 56 años, la sintomatología péptica grave, resistente al tratamiento médico tenía de seis a nueve meses de evolución, dos enfermos presentaron úlcera duodenal perforada y seis sanados de vías digestivas altas, en solo un enfermo (14.2%) el diagnóstico se hizo antes de la primera cirugía, tres enfermos habían sido operados en una ocasión, dos en dos ocasiones y una enferma había sido operada tres veces. Se había realizado vaguotomía troncular en cuatro (46.6%) y gastrectomía parcial en el 100 % de los enfermos. La secreción gástrica promedio en condiciones basales fue de 5.03 meq/hr., aumentó después del estímulo con calcio a 8.9 meq/hr.; la gastrina promedio basal fue de 1600 pg/ml y aumentó con el estímulo con calcio a 2156 pg/ml. El ultrasonido y la tomografía axial computada solo ayudaron en el diagnóstico de tres enfermos.

El tratamiento consistió en gastrectomía subtotal y pancreatomeclectomía distal en el enfermo pediátrico, en los seis restantes se efectuó gastrectomía total y esófago-yeyunoanastomosis, con pancreatomeclectomía distal en tres. En una enferma se encontró un tumor maligno irrecusable con metástasis hepáticas, en ella únicamente se tomó biopsia y recibió quimioterapia con estreptozotocina. Del total de cuatro páncreas extirpados se informó adenoma en dos y nesidioblastosis en dos. Los seis enfermos adultos recibieron en alguna fase de la evolución bloqueadores H-2 de histamina. La evolución fue satis-

factoria en seis pacientes, dos tuvieron fistula de la esófagoyeyuno-anastomosis que cerraron con medidas conservadoras y nutrición parenteral total. Un enfermo falleció en el postoperatorio mediato por tromboembolia pulmonar masiva.

I N T R O D U C C I O N

En el aparato digestivo existen gran cantidad de péptidos biológicamente activos, por lo que se ha considerado como la glándula mas grande del organismo.(1) Diferentes estudios experimentales y -- clínicos, como los efectuados por Poth (2), Dragstedt(3) y otros (4) habfan demostrado la relación entre úlcera péptica y el páncreas, - sin embargo no fue sino hasta 1955 cuando Zollinger y Ellison informaron de la evolución de dos pacientes con ulceraciones pépticas -- primarias de yeyuno asociadas a tumores de células insulares. (5) Apartir de entonces se estableció la relación entre la existencia - de tumores de células insulares del páncreas productores de un potente secretagogo, hipersecreción gástrica de ácido clorhídrico y - la aparición de úlceras pépticas con localización atípica, muy agresivas y resistentes al tratamiento habitual. Un año después Eisenman (6) aclara la diferencia entre estos tumores y los insulinomas, proponiendo se denomine a esta entidad con el nombre de " SINDROME-DE ZOLLINGER-ELLISON " (SZE).

Desde principios de siglo Edkins (7) emitió la hipótesis de la existencia de un factor humoral en la secreción de ácido por el -- estómago, Komarov y Uvnas (8,9) consiguieron extraer una substancia estimulante del antro del cerdo. En 1960 Gregory y Tracy (10,11) lograron aislar la gastrina tanto de la mucosa antral como de los - tumores insulares y determinaron sus estructura química, lo que mas tarde permitió a McGuigan y Trudeau (12) dosificarla en sangre y -- productos biológicos por medio de radioinmunoanálisis.

Utilizando los procedimientos auxiliares que los avances de la - tecnología ponen a nuestra disposición, una vez establecido el diagnóstico clínico y bioquímico, el siguiente paso es localizar el o -- los tumores, su extensión y la existencia o no de metástasis (13), -- con lo que podemos planear la conducta terapéutica mas adecuada a cada caso en particular. Con el advenimiento de los bloqueadores - H-2 y otras drogas que inhiben la secreción gástrica surge la controversia acerca de la indicación de tratamiento médico o quirúrgico, - así como la extensión de la cirugía a realizar.

ANTECEDENTES HISTORICOS

En febrero de 1869 Paul Langerhans, estudiante de medicina de la Universidad Friederich Wilhelms en Berlín, como candidato para el -- grado de Doctor en Medicina y Cirugía presentó sus tesis sobre anatomía microscópica del páncreas. No se refirió en este trabajo a la fisiología de las células insulares que ahora llevan su nombre y no fue sino hasta el aislamiento de la insulina en 1922 que se reconoció el papel del páncreas como órgano endócrino (14,15).

El concepto de la existencia de tumores de células insulares no-beta se desarrolló a raíz de dos pacientes tratados por el Dr. Zollinger con padecimientos muy semejantes, ambos tenían complicaciones por hipersecreción de ácido en el estómago. El primer paciente falleció después de seis intervenciones quirúrgicas que fueron desde la -- vaguectomía hasta la gastrectomía total. El segundo paciente presentó recurrencia de las lesiones posterior a vaguectomía y resecciones gástricas parciales. (4)

El Dr. Hilger Jenkins refiere haber tratado a un paciente con ulceraciones múltiples en estómago, duodeno y yeyuno, asociadas a la presencia de una tumoración en páncreas. En noviembre de 1954 se sometió a gastrectomía total y se escindieron dos pequeñas tumoraciones -- localizadas en el cuerpo del páncreas, las cuales microscópicamente -- se etiquetaron como neoplasias de células insulares del tipo no-beta y no productoras de insulina, (16;17)

El primer paciente en quien se encontraron estas alteraciones -- fue manejado por los doctores Zollinger y Ellison en 1955, quienes -- estudiaron la relación entre la secreción gástrica y el páncreas. -- Ya para entonces algunos investigadores habían encontrado la relación entre la secreción gástrica y los tumores insulares, e inclusive Wermer había descrito la asociación entre enfermedad ácido-péptica y las neoplasias endócrinas múltiples, sin embargo ninguno relacionó -- al tumor del páncreas como productor del secretagogo. (16,17)

El tumor de células insulares ulceronécico se compone de una -- trófada formada por diabetes ulcerosa úlceras recurrentes a pesar -- del tratamiento médico y tumor de células insulares no-beta.

G A S T R I N A : G E N E R A L I D A D E S

Comunmente no se piensa en el tracto gastrointestinal como un órgano endocrino, sin embargo actualmente se sabe que es el origen de numerosas hormonas peptídicas y muy bien puede ser el mayor órgano endocrino del organismo. (1)

Todas las células especializadas en secretar péptidos tienen en común varias características citoquímicas y ultraestructurales; estas características distintivas les dió el término de APUD, derivados de la expresión inglesa "Amine Precursor Uptake Decarboxylation". (18)

A nivel ultraestructural las células endócrinas gastrointestinales se caracterizan por tener numerosos gránulos citoplasmáticos basales y paranucleares. Estos gránulos que corresponden a numerosas hormonas peptídicas son excretados al medio externo por medio del mecanismo de exocitosis. (19,20) Sin embargo la célula G posee la particularidad de que sus sistema excretor depende del estado prandial, para lo que inclusive se ha propuesto la existencia de un ciclo secretor. (20)

La mayor cantidad de células G se encuentran localizadas en el antro gástrico, sin embargo también se ha encontrado gastrina en las células del páncreas (21).

La primer evidencia de la existencia de gastrina fue en 1905 cuando Edkins inyectó extracto de mucosa antral al gato y observó un aumento en la secreción gástrica. Sin embargo no fue sino hasta 1964 que Gregory y Tracy aislaron la gastrina del antro de puerco y en 1969 McGuigan y Trudeau fueron los primeros en medirla ensuero por medio de radioinmunoanálisis. (16,17)

FORMAS MOLECULARES: ORIGEN, METABOLISMO Y SIGNIFICANCIA BIOLÓGICA.

Hay tres formas moleculares de gastrina que son biológicamente -- activas: G-34, G-17 y G-14, cada una teniendo 34, 17 y 14 aminoácidos respectivamente. Existen además otras formas inmunoreactivas cuya estructura química y actividad biológica no se conocen aún. (18,22)

Durante el ayuno la concentración de G-34 y G-17 tienen una relación de 2:1, mientras que en el postprandial la concentración de G-34 se duplica y la de G-17 se cuadruplica quedando con una relación de 1:1. La gastrina de 14 aminoácidos representa aproximadamente el

5 % del total. (20)

La vida media de la G-34 y G-17 en la circulación es de 5 y 42 - minutos respectivamente y la vida media de la G-14 es semejante a la de la G-17. (17,20)

Originalmente se pensó que el metabolismo de la gastrina se lleva a cabo en el riñón, sin embargo estudios reciente han demostrado -- que es posible que este se lleve a cabo en otros tejidos. (16)

Hasta el momento no está claro si el hecho de que existan varios tipos diferentes de gastrina tiene algún significado biológico, aunque se ha observado que la G-17 tiene su principal acción en la primera hora postprandial, mientras que la G-34 es la responsable de la estimulación ácida a largo plazo.

La concentración de gastrina sérica en sujetos normales es variable de acuerdo a la técnica de laboratorio que se emplee, aceptándose un rango razonable de 10-50 mmol/ml. Los niveles basales tienden a ser mas elevados en neonatos y ancianos, en estos últimos probablemente en relación con hipoclorhidria. (17,23)

MECANISMO DE LIBERACION:

Existen cuatro mecanismo principales:

- 1.- Excitación vagal: Se ha demostrado la liberación de gastrina posterior a hipoglucemia y a la prueba con comida ficticia. Este --- efecto es bloqueado con dosis elevadas de atropina y por vagotomía, - indicando el origen colinérgico y vagal del estímulo.
- 2.- Distensión gástrica: Los estudios efectuados en perros con estómagos íntegros y estómago de Heidenhain, han demostrado que durante la -- distensión gástrica existe aumento en la concentración de gastrina.
- 3.- Estimulación con alimento: Los aminoácidos específicos que han -- mostrado una liberación de secreción gástrica mas importante son el - triptofano y la fenilalanina. En sujetos normales se ha observado un aumento en la liberación gástrica de gastrina posterior a la infusión de un bolo alimenticio en el duodeno.
- 4.- Estimulación química: La administración de calcio o epinefrina -- han mostrado un aumento en la gastrina sérica. Igualmente está -- plenamente demostrado que la infusión con Bombesina es un estímulo -- muy potente para la secreción gástrica en el perro.

MECANISMO DE INHIBICION:

Hay tres vías posibles de inhibición:

- 1.- Vagal: Hay evidencia de que el nervio vago además de tener fibras estimuladoras también tiene otras fibras inhibitorias de la secreción gástrica.
- 2.- Acidez gástrica: Existe una retroalimentación negativa en donde el grado de acidez actúa inversamente proporcional a los niveles de gastrina.
- 3.- Inhibición química: Hay por lo menos seis péptidos que inhiben la secreción de gastrina: secretina, glucagon, péptido intestinal vasoactivo (VIP), péptido inhibidor gástrico (PIG), somatostatina y calcitonina.

FISIOPATOLOGIA DE LA ULCERA PEPTICA

Se ha incrementado importantemente el conocimiento de la fisiopatología de la úlcera péptica aunque aún quedan algunos aspectos por esclarecer. Dentro de los avances en los conocimientos básicos se encuentran los siguientes:

- 1.- El mejor conocimiento en la morfología y ultraestructura de las células oxínticas o parietales.
- 2.- El conocimiento de la producción del moco a nivel de la mucosa gástrica.
- 3.- Un concepto más claro sobre el mecanismo de la secreción gástrica.
- 4.- El concepto de la retrodifusión de los iones hidrógeno.
- 5.- El conocimiento de los receptores de la mucosa gástrica: a.- Receptores de acetilcolina, b.- Receptores de gastrina, c.- Receptores de histamina.
- 6.- El papel del AMPc.
- 7.- El conocimiento de la acción trófica de las hormonas.
- 8.- El papel de la distensión y vaciamiento gástricos.
- 9.- El efecto del reflujo duodenogástrico sobre la mucosa.

BARRERA MUCOSA: El moco es el principal protector de la mucosa y se adhiere a esta haciéndola prácticamente impermeable a los agresores. Cuando se rompe esta primera barrera de defensa existe una segunda capa formada fundamentalmente por células cuboidales y columnares que se encuentran en la superficie de la mucosa.

RETRODIFUSION DE LOS IONES HIDROGENO: Los iones hidrógeno secretados a la luz del estómago al haber una lesión de la mucosa entran en contacto con la misma y en retrodifusión originan: liberación de histamina, fenómenos hemorrágicos y pérdida de elementos celulares con plasma y proteínas originando edema de la mucosa.

CELULAS OXINTICAS: Los receptores de las células oxínticas que estimulan la secreción con ácido son tres: 1.- Receptores de acetilcolina, 2.- Receptores de gastrina y 3.- Receptores H-2 de histamina.

Sabemos que los receptores de acetilcolina son estimulados por fibras pre y postganglionares del vago, los de gastrina principalmente por reflejos colinérgicos en las células G localizadas en la región -

antral del estómago, los de histamina a nivel de los receptores H-2- de las células parietales, todo esto origina un aumento en la producción de jugo gástrico.

APPC: Se ha considerado que el efecto estimulante de la histamina sobre la secreción gástrica es mediado por adenilciclasa. Existen además sustancias que inhiben esta secreción y que pueden tener relación con el equilibrio de la función secretoria, como son las prostaglandinas A y E. El estímulo de la adenilciclasa tiene también efecto sobre las células no parietales aumentando la producción de moco para proteger a la mucosa del ácido clorhídrico y la pepsina(24).

PATOGENESIS:

A continuación se señalan los factores principales que favorecen el desarrollo de la úlcera duodenal y gástrica:

ULCERA DUODENAL

- 1.- Aumento del número de células parietales.
- 2.- Aumento en el funcionamiento de las células parietales.
- 3.- Aumento de la secreción gástrica, (acidez y volumen)
- 4.- Aumento en el estímulo de la secreción gástrica a nivel de:
 - a.- Cefálico (vagal).
 - b.- Gástrico (Aumento de la producción de gastrina por estímulo vagal),
 - c.- Factores intestinales,

ULCERA GASTRICA

- 1.- Retardo en el vaciamiento gástrico.
- 2.- Reflujo duodenogástrico.
- 3.- Hipergastrinemia.
- 4.- Reducción de la masa de células parietales y de la secreción gástrica.
- 5.- Aumento en la retrodifusión de los iones hidrógeno.
- 6.- Medicamentos que alteran la mucosa gástrica.

Los factores que contribuyen a la disminución de la resistencia son los siguientes:

- 1.- Defecto en la producción de moco.
- 2.- Alteraciones en el flujo sanguíneo.
- 3.- Inflamación de la mucosa.

- 4.- Alteración en la renovación de las células de la mucosa.
- 5.- Acción de reflujo de jugo pancreático y biliar.
- 6.- Efectos hormonales e intestinales.
- 7.- Efectos hormonales suprarrenales y sexuales.
- 8.- Acción del alcohol, tabaco y medicamentos. (25,26)

FISIOPATOLOGIA DE LA ULCERA RECURRENTE

Ninguna operación antiulcerosa, desde la vagotomía supraselectiva hasta las resecciones gástricas, se encuentran exentas de presentar recurrencias de las lesiones. Esta recurrencia puede presentarse en cualquier sexo y etapa de la vida.

La frecuencia de recurrencia varía según el tipo de cirugía que se haya efectuado previamente, desde el 50 % en la gastroyeyunoanastomosis simple hasta menos del 1 % en la vagotomía troncular con antrectomía. La mayoría de las recurrencias se presentan en el primer año postoperatorio, sin embargo pueden presentarse hasta 10 años después, (27;28,29).

Frecuentemente las recurrencias se presentan en la vertiente yeyunal, aunque pueden presentarse también en la boca anastomótica y en la vertiente gástrica.

CAUSAS DE RECURRENCIA: En términos generales se acepta que la recurrencia se presenta por una cirugía inadecuada como tratamiento primario. Las causas más comunes son las siguientes:

- 1.- Vagotomía incompleta: Es la causa más frecuente de recurrencia, sin embargo no todos los pacientes con vagotomía incompleta la presentan sino que se presenta en aquellos casos en los que la acidez no se disminuyó por lo menos en un 60 %. La forma más fácil de elaborar el diagnóstico es mediante la utilización de la prueba de Hollander. (27,28).
- 2.- Estómago residual: Esta patología se presenta cuando en la operación anterior no se ha quitado por completo la masa de células parietales.
- 3.- Obstrucción de la anastomosis: Cuando hay una obstrucción en la circulación del bolo gástrico como procede en la estenosis de la boca anastomótica se produce dilatación gástrica lo que consecuentemente conlleva en el aumento de la secreción de ácido clorhídrico.
- 4.- Antro retenido: Cuando la cirugía previa ha sido reconstruida mediante una técnica Billroth II y se ha dejado parte del antro gástrico unido al píloro no se lleva a cabo el mecanismo de retroalimentación negativa que inhibe la secreción de gastrina y la úlcera recurrente es prácticamente inevitable.

5.- Gastrinoma: El aumento de la secreción gástrica puede estar ocasionado por la presencia de un tumor funcionante productor de gastrina.

6.- Hiperplasia de células G del antro: Cuando las células G del antro se encuentran aumentadas de tamaño y producen hipersecreción hay aumento en la producción de gastrina sin que necesariamente exista un tumor funcionante, provocando de esta manera una úlcera recurrente.

7.- Reflujo alcalino: El reflujo de secreciones pancreáticas y biliares hacia el estómago, puede producir úlceras alcalinas sobre la mucosa gástrica. El jugo pancreático parece ser mas agresivo que la secreción biliar, sinembargo su efecto se potencia con el de la secreción biliar. (27,28,29)

SINDROME DE ZOLLINGER - ELLISON

FISIOPATOLOGIA

Las manifestaciones clínicas del SZE tales como la úlcera péptica y la diarrea, demuestran la presencia de altos niveles de gastrina sérica circulante. Prueba de esto es que la resección gástrica o bien la del gastrinoma quitando la fuente de estimulación evitan estas manifestaciones.

La función más importante de la gastrina es la de estimular la secreción ácida por las células parietales además de producir cambios morfológicos en la mucosa. La consecuencia directa de estos cambios morfológicos de la mucosa es que la gastrina aumenta el número de células parietales y de esta forma aumenta también la capacidad secretora de HCL.

Además de la enfermedad péptica los pacientes con SZE también presentan diarrea siendo este el único síntoma en muchos pacientes. Las evacuaciones diarréicas se producen como consecuencia del aumento del HCL intraluminal y prueba de esto es que las evacuaciones disminuyen en cuanto se coloca a los pacientes con succión gástrica. El aumento de la concentración de iones hidrógeno posiblemente tiene efecto directo sobre la mucosa intestinal ya que en los pacientes con SZE en el duodeno y en el yeyuno se aprecia inflamación, edema, hemorragia y pequeñas erosiones superficiales.

Al bajar el pH en el intestino proximal se inactiva la lipasa pancreática lo que favorece la precipitación de ácidos biliares y consecuentemente produce esteatorrea.

La molécula de gastrina se ha encontrado en diferentes tamaños como se ha mencionado previamente, el tumor de ZE generalmente produce G-34 aunque es capaz de producir también otros tipos de la hormona. En términos de potencia para la estimulación de la secreción ácida y la velocidad con la que desaparece de la circulación, la G-34, G-17 y G-13 son diferentes. La G-17 es cinco veces más potente que la G-34 y 2.5 veces más que la G-13 para la estimulación de la secreción ácida, sin embargo la vida media es el 20 % de la G-34 y muy semejante a la de la G-13.

La liberación de gastrina del antro gástrico generalmente es esti

mulada por medio de los productos de la digestión proteica, mientras que la inhibición de la misma es causada por la acidificación del medio con pH menor a 2.5 o bien por la inervación del sistema colinérgico.

Se ha apreciado que la secreción de gastrina por el tumor no es autónoma, sino que está influenciada por otras sustancias como la secretina que disminuye su producción y por el calcio que estimula su actividad secretoria.

El calcio actúa directamente en las células parietales para aumentar la secreción ácida, así pues los pacientes con SZE que además padecen de hiperparatiroidismo la consecuente hipercalcemia aumentan también la secreción de HCL. Debido a esto último los enfermos con SZE e hiperparatiroidismo muestran una reducción muy importante en la secreción gástrica al ser sometidos a paratiroidectomía.

CUADRO CLINICO:

A pesar de que algunos hallazgos clínicos orientan hacia el diagnóstico de SZE, no existen datos patognómicos que establezcan el síndrome. La mayoría de los pacientes presentan sintomatología péptica "común" lo que probablemente ocasiona que el diagnóstico se haga en forma tardía.

La distribución por sexo se ha mantenido constante y equitativa a través de los años con discreto predominio del sexo masculino y con un promedio de edad de 50 años. El síntoma más común es el dolor abdominal el cual es de carácter urente por lo que la distinción clínica entre el SZE y la enfermedad ulcerosa es prácticamente imposible. La diarrea se ha reconocido actualmente como un síntoma importante, en ocasiones siendo la única molestia que presentaron los pacientes independientemente de la que los obligó a consultar. La pirosis y la disfagia hasta el momento se han considerado como síntomas menores aunque se han observado hasta en el 33 % de los pacientes con SZE.

Los estudios radiológicos y endoscópicos en los pacientes con gastrinoma han mostrado que el 38-68 % tienen úlcera duodenal solitaria y que el 14-52 % tienen úlceras pépticas múltiples. Sin embargo el 18-25 % de los pacientes con ZE pueden no presentar ulceraciones en el momento del diagnóstico. El hallazgo de hipertrofia de los pliegues mucosos gástricos, úlceras múltiples y ulceraciones en duodeno distal o yeyuno, obliga a descartar el diagnóstico de SZE.

El síndrome de Neoplasia Endócrina Múltiple tipo I (Síndrome de -
 Wermer) se encuentra presente en el 15-26 % de los pacientes con gas-
 trinoma y se caracteriza por tumor o hiperplasia de múltiples órganos
 endócrinos de los cuales la hipercalcemia secundaria a hiperparati-
 roidismo es el más frecuente, (*)

(*) Órganos involucrados en el NEM tipo I (En orden de frecuencia)

- Paratiroides (Hipercalcemia),
- Páncreas (enfermedad ulcerosa, hipoglucemia, diarrea)
- Pituitaria (adenoma cromóforo, acromegalia)
- Glándulas suprarrenales (Síndrome de Cushing)
- Glándula tiroides (Hipertiroidismo)

La segunda anomalía más frecuente son los adenomas de islotes
 pancreáticos; de estos el adenoma productor de gastrina tiene amplia
 variabilidad en su frecuencia de aparición (11-55%), razón por la --
 cual los pacientes con NEM tipo I deberán estudiarse con determina-
 ción de gastrina sérica. Contrariamente en los pacientes con SZE
 deberá investigarse la presencia de NEM tipo I efectuando determina-
 ciones de calcio y fósforo en sangre; en el caso de que se encuentre
 NEM tipo I se deberá estudiar al paciente ya que se trata de una en-
 fermedad familiar.

Los pacientes con las patologías enunciadas en la siguiente ta-
 bla (*) cursan con hipergastrinemia, por lo que son candidatos a des-
 cartar la presencia de SZE.

(*) Normo o Hiperacidez

- Anemia perniciosa.
- Gastritis crónica.
- Cáncer gástrico.
- Vaguetomía.
- Feocromocitoma.

(*) Hiperacidez

- SZE.
- Antro retenido.
- Obstrucción al drenaje gástrico.
- Insuficiencia renal.

- Hiperfunción de células G¹
- Hiperplasia de células G¹
- Síndrome de intestino corto.

De igual manera, debido a lo poco específico de la sintomatología es conveniente determinar gastrina sérica en aquellos pacientes con - Úlcera péptica, especialmente aquellos que se piensa llevar a cirugía.

Zollinger y Ellison definieron el síndrome que lleva su nombre -- con una tríada características: "úlceras pépticas primarias de localización atípica"; "hipersecreción gástrica" y "la identificación de un tumor de células insulares del páncreas no específico"; Actualmente ya no se requieren de estos tres criterios para su diagnóstico ya que como se anotó previamente el SZE puede presentarse como una úlcera duodenal solitaria y mas aún en ocasiones hasta sin úlcera.

Los pacientes con SZE en ayuno tienen gastrina sérica generalmente mayor a 200 pg/ml mientras que otros en quienes el diagnóstico ha sido previamente demostrado pueden tener gastrina sérica completamente normal (20-100 pg/ml) o bien fluctuando de un día a otro. En vista de lo anterior es conveniente que en pacientes en quienes se -- sospecha el diagnóstico de SZE se determine en varias ocasiones la -- hormona en sangre.

Los pacientes con las enfermedades enunciadas en la tabla anterior pueden cursar con hiperclorhídrica o hipo o normoclorhidria, por lo que efectuar estudios de secreción ácida resulta muy importante.

El criterio diagnóstico del SZE es el de acidez basal mayor de -- 15 meq/hr en estómagos íntegros y mayor de 5 meq/hr en estómagos previamente operados.

La acidez máxima no es un criterio útil para el diagnóstico ya -- que estos valores frecuentemente son semejantes a los de los pacientes con úlcera duodenal.

Se ha observado que un índice BAO/MAO -- mayor de 0,6 se relaciona fuertemente con la presencia de gastrinoma -- aunque aún resulta ser un punto muy controvertido.

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL Y PRUEBAS ESTIMULATORIAS

Aún mediante la determinación de gastrina sérica en ayuno y qui-- mismo gástrico basal se puede dificultar el diagnóstico de gastrinoma. Cuando el paciente tiene gastrina sérica mayor de 1,000 pg/ml y au--

mento de la secreción gástrica, el diagnóstico es relativamente simple, sin embargo hay muchos pacientes que presentan gastrina sérica en límites marginalmente elevados que son indistinguibles de otros padecimientos. Debido a esto se han creado varias pruebas estimulatorias para efectuar el diagnóstico diferencial:

Las pruebas dinámicas miden el efecto que producen la secretina, calcio, glucagon, bombesina y algunos alimentos sobre los niveles séricos de gastrina. La INYECCION ENDOVENOSA DE SECRETINA es la más fácil de hacer, en los pacientes con SZE produce aumento importante en los niveles séricos de gastrina, mientras que en otros pacientes la secretina mantiene a la gastrina normal, la aumenta discretamente o más aún la disminuye. La dosis que usualmente se utiliza es de 1-2 microgramos/kg ya sea administrada en bolo o por infusión. El criterio para la positividad de la prueba es el aumento del 50 % o más del basal o aumentando 200 pg/ml del basal. La mejor manera de efectuar la prueba es mediante la administración de 2 mcg/kg de secretina en bolo y determinar gastrina a los 1,2,5,10,20 y 30 minutos después de la infusión. Con esta prueba el 90 % de los pacientes con SZE tendrán elevación de los niveles séricos de gastrina, siendo el aumento mayor a los 2 y 5 minutos. Se han reportado falsas negativas ocasionalmente, sin embargo nunca se ha reportado falsas positivas.

La prueba de INFUSION CON CALCIO se efectúa mediante la administración de gluconato de calcio (5 mgs/Kg/hr por 3 hs) midiendo periódicamente los niveles de calcio y de gastrina séricos. En los pacientes con SZE se produce un aumento en el nivel de gastrina. Debido a que esta prueba resulta potencialmente peligrosa y frecuentemente se asocia a fenómenos colaterales, además de que ocasionalmente hay falsas positivas y negativas se ha remplazado por la prueba de infusión de secretina.

La BOMBESINA es un tetradecapéptido que originalmente fue aislado de la piel de la rana, ha mostrado ser un estimulante potente de la liberación de gastrina del antro y junto con el calcio permite diferenciar los pacientes con gastrinoma de los que tienen antro retenido. Hasta el momento la experiencia clínica con este medicamento aún es limitada.

La prueba de ESTIMULACION CON ALIMENTO ha resultado ser efectiva en la diferenciación entre el SZE y la hiperfunción o hiperplasia de las células G antrales. La comida normalmente consta de una rebanada de pan, 200 ml de leche; 50 grs. de queso y un huevo hervido, lo que corresponde a 30 grs. de proteína, 20 grs. de grasa y 25 grs. de carbohidratos. Se toma sangre para la determinación de gastrina sérica 15 y 1 minuto antes del alimento y 15, 30, 45, 60, 90, 120 y 150 minutos después. Los pacientes con SZE tienen un aumento en la gastrina sérica menor al 50 % de la basal, aunque ocasionalmente presentan incrementos mayores. Los enfermos con hiperplasia de células G del antro característicamente presentan aumento de la gastrina superior al 100 % de la basal.

En la mayoría de los casos estas pruebas dinámicas pueden diagnosticar al paciente con SZE y además son capaces de diferenciarlas de otras patologías que producen hipergastrinemia con hiperclorhidria. Los pacientes con resección masiva del intestino se pueden descartar porque existe el antecedente de la cirugía previa. En los pacientes con insuficiencia renal generalmente no existe correlación entre la hipergastrinemia y los niveles de secreción ácida, en la mayoría de los casos hay hipoclorhidria y de no ser así los niveles de acidez son menores a 15 meq/hr.

El antro retenido se presenta cuando el paciente ha sido sometido a gastrectomía parcial con reconstrucción tipo Billroth II y se ha dejado parte del antro unido al muñón duodenal. El mecanismo inhibitorio normal de la acidez gástrica sobre la secreción no se lleva a cabo debido a que el antro se encuentra excluido. Este síndrome deberá ser sospechado en todo paciente que tiene el antecedente de haber sido sometido a gastrectomía con reconstrucción Billroth II, y se diferenciará del SZE mediante la prueba de infusión con secretina. Los pacientes con antro retenido muestran disminución de la gastrina sérica en respuesta a la infusión de secretina, mientras que los que tienen SZE muestran aumento importante. Se ha visto que el Tc-99 se concentra selectivamente en el estómago de manera que cuando existe antro retenido se muestra un aumento importante en la concentración del Tc-99 en el muñón duodenal. La prueba con infusión de Bombesina es capaz de diferenciar entre estos dos padecimientos, sin embargo aún hace falta mayor experiencia clínica con esta sustancia.

Puede resultar difícil diferenciar entre el SZE y la obstrucción del drenaje gástrico. La distensión aguda del estómago humano no tiene gran repercusión sobre los niveles séricos de gastrina --- mientras que la distensión crónica produce aumento de la gastrina - en sangre la cual disminuye al lavar el estómago o mantener succión constante.

La hiperplasia de células G antrales puede semejar el SZE por lo que se le ha llamado síndrome de PseudoZollinger-Ellison. En la descripción original se describió como el aumento de la gastrina en ayuno que se incrementa aún más en el postprandial (mayor al 200 %), sin evidencia de tumor pancreático, sin aumento en el número de células G antrales y con disminución de la gastrina sérica en ayuno después de la resección del antro gástrico. Esta enfermedad puede ser distinguida del SZE mediante la prueba con infusión con secretina y la respuesta de la gastrina a la estimulación con alimento. A pesar de que las células G del antro son normales en el SZE y están aumentadas de tamaño y número en la hipertrofia e hiperplasia de células G del antro las biopsias no han mostrado ser métodos útiles en el diagnóstico. Los pacientes con hiperplasia de células G muestran aumento en la gastrina sérica (mayor del 100 %) - postprandial, mientras que en el SZE se produce una disminución o bien un mínimo aumento de la hormona en sangre.

La hiperfunción de las células G del antro es un síndrome recientemente descrito caracterizado por una hipersecreción ácida, -- aumento de la gastrina sérica en ayuno y un aumento en las determinaciones postprandiales: número normal de células G y en algunos -- pacientes se asocia a hiperpepsinogenemia tipo I. Estos padecimientos pueden distinguirse de los pacientes con SZE mediante la -- medición de gastrina sérica y mediante las pruebas estimuladoras -- con secretina y alimento.

LOCALIZACION DEL TUMOR:

La localización del tumor en los pacientes con SZE actualmente resulta de gran importancia al igual que la detección de posibles -- metástasis. De esta forma se podrá evaluar con más precisión el paciente que será susceptible de tratamiento quirúrgico y aquel que requiere de quimioterapia adyuvante.

El ultrasonido a pesar de ser un elemento no invasivo, relativamente barato y que no expone al paciente a radiación, solo es capaz de detectar el 28 % de los tumores pancreáticos.

Si bien la Tomografía axial computada ha resultado de gran precisión en la detección de los tumores de células no insulares del páncreas el valor de este estudio en la detección de gastrinomas aún no está claro. La acuciosidad diagnóstica de este estudio para la detección de gastrinomas es del 18 al 22 % aproximadamente, y esto debido a que la resolución de estos aparatos resulta dudosa en tumores menores de 0,5 cms de diámetro. Aún así continúa siendo un estudio útil en vista de que es un elemento no invasivo que detecta tumoraciones pancreáticas que no pueden ser visualizadas por otros medios.

Los gastrinomas al igual que los insulinomas son tumores vascularizados, sin embargo frecuentemente pequeños y el patrón angiográfico puede ser confundido con el del intestino, páncreas o bazo. Mientras que el 80 % de los insulinomas pueden ser visualizados mediante angiografía visceral, solo el 20 % de los gastrinomas son detectados con este estudio.

SE han utilizado otros elementos en el diagnóstico del tumor de ZE, tales como la duodenografía hipotónica, endoscopia gastrointestinal, gammagrafía radioisotópica del páncreas con Seleniometionina - (Se 75) y pancreatografía retrógrada endoscópica. Los tumores de pared duodenal se han podido detectar por medio de duodenografía hipotónica y endoscopia gastrointestinal; sin embargo la gammagrafía radioisotópica y la pancreatografía retrógrada no han mostrado su utilidad en el diagnóstico.

Cuando en un paciente no se han encontrado metástasis y se contempla el tratamiento quirúrgico, puede tomarse sangre portal por medio de punción transhepática para determinar gastrina y de esta forma localizar gastrinomas que pudieran no visualizarse en los estudios previamente comentados. Este método diagnóstico ha mostrado gran utilidad, sin embargo técnicamente resulta difícil y requiere de personal con experiencia en el procedimiento.

TRATAMIENTO DE LA HIPERSECRECIÓN ÁCIDA

Hasta hace poco la mayoría de los pacientes con SZE requerían de gastrectomía total para el tratamiento de la hipersecreción ácida. Recientemente han venido apareciendo medicamentos antisecretorios -- altamente efectivos que han ayudado en la corrección de trastornos -- de líquidos y electrolitos, metabólicos, nutricionales y de cicatrización de úlceras. El tratamiento prolongado con este tipo de -- medicamentos ha permitido evitar la cirugía en algunos pacientes, y en los que el tratamiento médico prolongado no es adecuado o tolerado, el beneficio de la medicación antisecretoria antes de la gastrec -- tomía ha disminuido el riesgo operatorio.

TRATAMIENTO MEDICO: La utilización de antagonistas H-2 de la histamina, disminuye la secreción ácida; evita la diarrea y favorece la cicatrización de las úlceras, sin embargo se han encontrado algunos efectos colaterales producidos por la ingesta prolongada de estos, -- sobretodo por las altas dosis que se requiere para su control.

Los medicamentos anticolinérgicos inhiben la secreción gástrica -- bloqueando los receptores de acetilcolina de la célula parietal. -- La dosis necesaria para inhibir la secreción gástrica a veces se ve limitada por los efectos secundarios que se producen como sequedad -- de boca, constipación, visión borrosa y retención urinaria. La -- pirenzepina, medicamento con acción anticolinérgica ha mostrado eficacia en la reducción de la acidez sin producir tantos efectos -- colaterales.

El antagonista de la gastrina parecería ser el medicamento ideal en esta enfermedad. La proglumida que inhibe la secreción ácida -- estimulada por gastrina, histamina o insulina, no es efectiva en el -- abatimiento de la secreción ácida en el SZE, probablemente por su -- baja potencia.

Las prostaglandinas E-2 y sus análogos inhiben en forma signifi -- cativa la secreción ácida provocada por alimento, histamina y penta -- gastrina. El mecanismo de acción de este medicamento no está -- bien establecido aún.

La succión nasogástrica retira el ácido después de ser secretado, -- sin embargo no se puede utilizar por tiempo prolongado debido a que se

produce reflujo gastroesofágico que puede provocar esofagitis grave.

TRATAMIENTO QUIRURGICO: La gastrectomía total ha mostrado un aumento en la sobrevivencia de los pacientes con SZE, sin embargo esta operación aún tiene el 15 % de mortalidad operatoria. Los pacientes en los que se efectúa gastrectomía parcial presentan en el postoperatorio complicaciones propias de la hiperacidez, pero en la actualidad con la aparición de los agentes antisecretorios se ha mejorado bastante el tratamiento postoperatorio de estos enfermos.

Existen dos procedimientos quirúrgicos que facilitan el tratamiento médico postoperatorio mediante la disminución de la cantidad de agentes antisecretorios administrados; la paratiroidectomía en pacientes con SZE e hiperparatiroidismo y la vagotomía.

CONTROL DE LA SECRECIÓN GÁSTRICA

Si bien la mayoría de los pacientes se presentan con una larga historia de enfermedad ácido péptica y diarrea, algunos manifiestan trastornos electrolíticos o úlceras agudas complicadas. En estos pacientes el tratamiento primario debe de incluir reposición de líquidos y electrolitos, administración parenteral de antiácidos y succión nasogástrica. Cuando el paciente se encuentra nuevamente estable y en condiciones de aceptar la vía oral, se ajusta la dosis necesaria de antiácidos para mantener la secreción en menos de 10 meq/hr como promedio. En pacientes con evolución satisfactoria que pueden ser manejados como externos, se efectúa estudio químico del jugo gástrico cada 6 meses y se ajustan las dosis de acuerdo a los resultados. La única limitación en la utilización de antisecretorios es la aparición de efectos secundarios producidos por estos.

ABORDAJE QUIRURGICO

Actualmente existe el acuerdo general de que el tratamiento ideal del SZE es la escisión del gastrinoma, sin embargo esto solo puede lograrse por completo en el 80 % de los casos aproximadamente. El tratamiento quirúrgico curativo se logra mas frecuentemente en los gastrinomas del duodeno que se presentan en el 13 % de los casos de los cuales solo el 50 % son metastásicos.

Existen algunos factores de importancia que contribuyen a evitar que el tratamiento quirúrgico del gastrinoma sea curativo. En términos generales del 30 al 63 % de los tumores tienen metástasis en el momento de la cirugía, del 14 a 47 % no se encuentra el tumor y solo en el 18-48 % se encuentra un tumor sin metástasis. Aún cuando esto último suceda el 50 % de estos tumores tienen origen multicéntrico y aún así el cirujano en el transoperatorio no siempre puede confiar en el patólogo ya que diferenciar entre neoplasia e hiperplasia resulta difícil y finalmente solo la evidencia de la extensión tumoral puede determinar la evolución.

Ante la sospecha de la presencia de gastrinoma es conveniente efectuar los siguientes estudios: angiografía del tronco celíaco, tomografía axial computada, ultrasonido, gammagrama hepato-esplénico, duodenografía hipotónica y gastroduodenoscopia. Si se confirma la presencia del tumor metastásico es conveniente efectuar biopsia hepática para confirmar el diagnóstico y se evalúe la utilidad de la quimioterapia. Si no se detectan metástasis, se puede efectuar la determinación de gastrina en sangre portal mediante la punción transhepática y de esta forma tratar de localizar el tumor.

Si durante la cirugía se encuentra una tumoración solitaria y está técnicamente accesible es conveniente efectuar enucleación de la misma o bien si el tumor se encuentra localizado en la cola del páncreas --- puede efectuarse pancreatectomía distal. No es recomendable efectuar pancreatoduodenectomía cuando el tumor se encuentra localizado en el duodeno o en la cabeza del páncreas ya que la morbi-mortalidad de esta operación es mayor que la del tumor mismo. Si la neoplasia se encuentra localizada fuera del páncreas, se recomienda efectuar la tumorectomía lo más amplia posible.

Cuando durante el transoperatorio no se encuentra el gastrinoma -- la hipersecreción gástrica deberá de ser manejada con tratamiento médico y reevaluarse el paciente año con año con tomografía axial computada, ultrasonido y angiografía visceral; sin embargo otra postura al respecto favorece la gastrectomía total con esofagoyeyunoanastomosis - (23).

QUIMIOTERAPIA

La evolución natural del crecimiento del tumor resulta crucial - en la evaluación del uso de quimioterapia. Mientras se ha reportado una supervivencia de 42 % en 5 años y de 30 % en 10 años, se ha informado que el 50 % de los pacientes sometidos a gastrectomía total morirán por tumor. Por esta y otras razones resulta importante - el tratamiento con quimioterapia.

La estreptozotocina, 5-fluoracilo y la tubercidina han mostrado efectividad en el tratamiento del paciente con SZE, sin embargo en la mayoría de las publicaciones no se compara el efecto de la quimioterapia sobre el tamaño del tumor, niveles de gastrina sérica o secreción ácida, además de que las series evaluadas generalmente son pequeñas para efectuar un análisis completo.

La estreptozotocina tiene la ventaja de poseer gran citotoxicidad para los tumores de islotes pancreáticos y útil en los tumores metastásicos aunque ha mostrado la desventaja de producir náusea y vómito, proteinuria, disminución de la depuración de creatinina y -- acidosis tubular que finalmente evoluciona hasta la insuficiencia -- renal irreversible.

El 5-fluoracilo también ha mostrado citotoxicidad efectiva en los -- tumores de islotes pancreáticos y un efecto sinérgico con la estreptozotocina, pero debe tomarse en cuenta la posibilidad de mielosupresión como efecto secundario.

Es importante la utilización de quimioterapia combinada ya que - se ha demostrado que el efecto de la asociación de varios fármacos -- es más potente que cuando se administran por sí mismos.

Después de la quimioterapia los pacientes son reevaluados cada -- tres meses y aquellos en los que existe evidencia de crecimiento tumoral o que permanezcan sintomáticos deben reiniciarse los ciclos -- terapéuticos hasta que aparezcan reacciones tóxicas, exista evidencia de progresión o no se encuentre tumor residual. (23)

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Se ha demostrado en la actualidad que la aparición del Síndrome de Zollinger Ellison es mucho más frecuente de lo que anteriormente se pensaba y que estos pacientes generalmente son sometidos a tratamiento médico y quirúrgico sin establecer previamente un diagnóstico de precisión.

Los enfermos posterior al tratamiento presentan por lo regular una evolución incidiosa con crisis de sintomatología péptica o hasta que finalmente se complican y es entonces cuando son sometidos a estudios específicos.

Es por esto que los pacientes que presentan úlceras múltiples, de localización atípica, resistentes al tratamiento habitual o de evolución grave, deben ser investigados exhaustivamente hasta descartar la existencia de un gastrinoma.

En los pacientes que tienen las características previamente mencionadas es imperativo efectuar estudios dirigidos, tales como la detección de gastrina en sangre por radioinmunoanálisis, química gástrica y pruebas estimuladoras. Se procurará tener el mayor número posible de parámetros diagnósticos con el objeto de poder diferenciar el gastrinoma de otras patologías que se presentan clínicamente semejantes.

Cuando los pacientes son portadores de Síndrome de Zollinger - Ellison es imperativo efectuar estudios dirigidos específicos con el objeto de identificar algunas otras patologías que comúnmente se asocian sobretodo de tipo endocrinológico.

Finalmente el médico se enfrenta al reto más difícil que consiste en la localización del tumor, para lo cual tenderá que valer de múltiples estudios a pesar de los cuales no es poco frecuente que no se logre la meta establecida.

Cuando se ha llegado a este punto es necesario efectuar un análisis integral del estado del paciente para que de esta forma se pueda elegir el tipo de tratamiento más conveniente para cada caso.

Es menester mencionar que a pesar de los múltiples esquemas terapéuticos, antiácidos, quirúrgicos diversos y quimioterápicos el pronóstico y la evolución del paciente no se puede predecir con facilidad.

PACIENTES Y METODO
 ----- -----

Se estudiaron siete pacientes: uno en el Departamento de Cirugía Experimental de la U.N.A.M. y los seis restantes en el Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, IMSS. Por medio de la historia clínica y estudios paraclínicos se llegó al diagnóstico de SZE en todos ellos y se demostró la presencia de úlceras pépticas -- mediante SEG y endoscopia. En un enfermo menor de edad, el -- diagnóstico de gastrinoma se hizo mediante pruebas biológicas en pe-

rros con estómago de Heidenhain, midiendo la secreción de ácido en condiciones basales y después de aplicar 5 ml. de sangre u orina por vfa endovenosa, en los seis restantes se realizó quimismo gástrico basal, dosificación de gastrina sérica mediante radioinmunoanálisis, pruebas de estimulación con 5 mg/kg de gluconato de calcio, midiendo la secreción de ácido cada 15 minutos y dosificando la gastrina sérica cada 30 minutos durante tres horas. Los resultados se expresan como meq de ácido clorhídrico secretados en 12 horas (normales: Volumen 500 cc y 16 meq de HCL), quimismo basal (1-2 meq/hr), estímulo máximo con histamina (8-10 meq/hr), estímulo con calcio (cifras similares a las obtenidas cuando se estimula con histamina), gastrina sérica (30-60 pg/ml; considerándose normal hasta 150 pg/ml.)

Para la localización del tumor, detectar la presencia de metástasis, determinar su extensión, se realizaron ultrasonido (US), Tomografía axial computada (TAC) y gammagrafía hepatoesplénica.

Con excepción del paciente pediátrico todos los enfermos habrían sido operados previamente para tratar la úlcera péptica o sus complicaciones.

Recibieron tratamiento a base de bloqueadores H₂ de la histamina, soluciones hidroelectrolíticas y apoyo nutricional y al final el tratamiento fue quirúrgico en todos los enfermos.

R E S U L T A D O S

Debido a que cada caso tiene características especiales, se presenta un breve resumen clínico de cada uno de los pacientes, posteriormente se analizan en conjunto los procedimientos diagnósticos y terapéuticos empleados.

1.- Masculino de cinco años de edad, inició su padecimiento en 1969 a la edad de 3 años, con dolor epigástrico y sangrado de vías digestivas. En una SEG D se detectó una úlcera duodenal y se instituyó tratamiento médico con dieta, anticolinérgicos, antiácidos a pesar de lo cual vuelve a presentar sintomatología por reactivación de la úlcera, hematemesis y melena con repercusión hemodinámica que amerita transfusión sanguínea. El quimismo de 12 hs. informó: volúmen 370 ml. y 12 meq de HCL, secreción basal de una hora de 3.9 meq HCL. En el Departamento de Cirugía Experimental de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M., se efectuaron pruebas biológicas de estimulación a perros conestómago de Heidenhain; la secreción promedio de varias pruebas basales y posterior al estímulo fue la siguiente: Secreción basal 4.3 meq/hr, estímulo con 5 ml de suero del paciente por vía endovenosa 9.7 meq/hr. Secreción basal de 4.1 meq/hr, estímulo con 5 ml, de orina del paciente por vía endovenosa 7.6 meq/hr. Concluyéndose que existía un secretagogo en sangre y orina del enfermo, probablemente gástrico, fue enviado al Hospital Infantil de México con el diagnóstico de Síndrome de Zollinger-Ellison, en donde fue intervenido quirúrgicamente, se realizó pancreatocomia distal (60 %) y gastrectomía subtotal (90%). La evolución postoperatoria fue buena y dos años después se encontraba asintomático. El estudio histopatológico informó gastritis, en páncreas neoplásico, hiperplasia e hiperplasia de las células insulares.

2.- Masculino de 32 años de edad, inició su padecimiento en 1974 con síndrome ulceroso, demostrándose en la SEG D una úlcera duodenal. La sintomatología persiste a pesar del tratamiento a base de dieta, antiácidos y anticolinérgicos. En 1978 fue tratado con cimetidina con remisión de la sintomatología, la cual apareció nuevamente al suspender el tratamiento. En 1979 fue intervenido quirúrgicamente

se realizó vaguectomía troncular y antrectomía, sin embargo cuatro meses después presentó hematemesis y melena; radiológica y endoscópicamente se demostró una úlcera de boca anastomótica hacia el asa eférente. El quimismo gástrico de 12 horas reveló volumen 980 ml -- con 78 meq de HCL. Quimismo basal de 11.7 meq/hr, estímulo máximo con histamina 16,9 meq/hr gastrina sérica de 1280 pg/ml. La prueba con estímulo de 5 mgs/kg de gluconato de calcio informa: Basal de 8.6 meq/hr y 957 pg/ml de gastrina sérica, postestímulo 17,2 meq/hr y 2900 pg/ml de gastrina. El US y la TAC fueron normales. Fue reoperado en abril de 1980, se efectuó gastrectomía total con asa de Hunt-Lawrence, el páncreas se encontró de características normales, la punción biopsia informó la presencia de células acinares normales, la evolución postoperatoria fue satisfactoria, remitió la sintomatología y no volvió a tener sangrado de las vías digestivas. El estudio histopatológico reveló úlcera de boca anastomótica perforada y sellada.

3.- Femenino de 36 años de edad, inicia su padecimiento en 1977 con síndrome ulceroso, recibe tratamiento con dieta blanda y cimetidina -- con lo que disminuye la sintomatología sin llegar a desaparecer. En la SEG D se aprecia una úlcera duodenal con tendencia a la estenosis y estómago retencionista, hallazgos que fueron corroborados mediante endoscopia. En julio de 1980 se interviene quirúrgicamente efectuándose gastrectomía subtotal con anastomosis tipo Billroth -- II. Cuatro meses después reingresa por la presencia de dolor epigástrico, se demuestra la presencia de úlcera de boca anastomótica -- mediante estudios radiológicos y endoscópicos; En el quimismo gástrico de 12 hs. se recolectaron 545 ml, de jugo gástrico con 34 meq, -- de HCL; gastrina sérica de 320 pg/ml; Quimismo basal de 6.2 meq, -- /hr. estímulo de calcio basal de 9,6 meq/hr y 250 pg/ml, de gastrina, posterior al estímulo 11.1 meq/hr y 1,000 pg/ml de gastrina. La sintomatología desaparece con el empleo de cimetidina pero vuelve a aparecer al suspender el tratamiento. El US y el TAC fueron -- normales; En mayo de 1981 se reinterviene por presentar una úlcera de boca anastomótica terebrada al páncreas el cual se encuentra aumentado de volumen y consistencia. Se efectúa citología por punción transoperatoria informada como probable adenoma insular, por lo que se efectúa pancreatoclectomía distal y gastrectomía total. La --

evolución postoperatoria fue satisfactoria, unicamente presenta infección de la herida quirúrgica. El estudio histopatológico definitivo informó la presencia de úlcera de boca anastomótica terebrada al -- páncreas y adenoma insular de 1.5 cms en cola de páncreas. No se -- realizó estudio histoquímico ni microscopía electrónica.

4.- Masculino de 44 años de edad quien en 1971 presenta sintomatología característica de enfermedad ácido-péptica, regurgitaciones y pirosis, que remiten con dieta láctea, antiácidos y anticolinérgicos, -- con remisiones y exacerbaciones al abandonar el tratamiento. En -- diciembre de 1980 presentó cuadro de abdomen anudo debido a úlcera -- péptica perforada por lo que se intervino quirúrgicamente efectuando se cierre primario de la úlcera duodenal con parche de epiplón. La evolución inmediata fue buena, sin embargo en enero de 1981 nuevamente aparece la sintomatología ulcerosa, la cual disminuye sin desaparecer con el empleo de cimetidina. En marzo de 1981 una SEGD demuestra un bulbo deformado, disminución del calibre del canal pilórico y al parecer una úlcera activa en la cara anterior del duodeno, hallazgos -- que se corroboraron con el estudio endoscópico. El quimismo gástrico de 12 hs, colectó 870 ml, de jugo gástrico con 69 meq de HCL. -- Quimismo basal de 7.2 meq/hr y estímulo máximo de 12.3 meq/hr., con 585 pg/ml, de gastrina sérica. Prueba con estímulo de calcio basal de 8.6 meq/hr, el cual aumentó a 13.4 meq/hr y a 1340 pg/ml de gastrina. -- El US y TAC fueron normales. En mayo de 1981 se interviene quirúrgicamente enfocándose úlcera duodenal perforada y sellada con páncreas normal, no se tomaron biopsias. Se efectuó gastrectomía total con esofagoyeyunoanastomosis en omega de Braun. La evolución -- fue satisfactoria y el enfermo se mantiene asintomático. El estudio histopatológico demostró gastritis hipertrófica e hiperplasia de células parietales.

5.- Masculino de 56 años de edad con sintomatología ulcerosa desde -- 1978. En la SEGD se demostró úlcera de curvatura menor de antro, la cual no cicatrizó posterior al tratamiento médico y dietético. En mayo de 1980 se efectuó vaquectomía con antrectomía persistiendo la -- sintomatología a pesar de dieta, antiácidos, anticolinérgicos y cimetidina. En junio de 1982 es intervenido quirúrgicamente de urgencia por presentar perforación de úlcera de boca anastomótica, efectuándose gastrectomía subtotal con gastroyeyunoanastomosis tipo Billroth --

II. En 1984 nuevamente se detecta la presencia de úlcera de boca anastomótica complicada con sangrado activo el cual fue controlado con medidas conservadoras. En 1985 aparecen regurgitaciones, pirosis y diarrea. La SEG D, colon por enema y endoscopia demuestran la presencia de úlcera esofágica, úlcera de boca anastomótica y fístula gastroyeyunocólica, (figura 1). Por repercusión nutricional importante; recibe nutrición parenteral total (NPT) y cimetidina a dosis de 2,400 mgs/24 hs., con lo que la sintomatología disminuye y mejora el estado nutricional. El quimismo gástrico de 12 hs colectó 950 ml de jugo gástrico con 5,2 meq de HCL. El quimismo basal con 0,82 meq/hr aumentó a 1,2 meq/hr posterior al estímulo con histamina. Cuando se realizó la prueba estimuladora con gluconato de calcio se encontró un basal de 1,0 meq/hr y 850 pg/ml de gastrina, con aumento a 1,8 meq/hr y 1470 pg/ml de gastrina. El US del páncreas no fue útil. En 1985 es reintervenido quirúrgicamente por tercera ocasión se encontró el páncreas normal; se efectuó resección de la fístula gastroyeyunocólica y gastrectomía total con entero-entero anastomosis, colo-colo anastomosis y esófago-yeyuno anastomosis. En el postoperatorio el enfermo presentó Tromboembolia pulmonar masiva con síndrome de insuficiencia respiratoria del adulto, a consecuencia de lo cual fallece al décimo segundo día de postoperatorio. El resultado de histopatología definitiva informó gastritis e hiperplasia de células parietales; edema e inflamación de la fístula gastroyeyunocólica.

6.- Masculino de 20 años de edad con síndrome ulcerooso desde 1983. En la SEG D se demostró úlcera duodenal, recibió tratamiento con antiácidos, anticolinérgicos y cimetidina sin una respuesta satisfactoria. En Noviembre de 1984 es intervenido quirúrgicamente en el Hospital Juárez, S.S.A. realizándose vaguectomía y gastrectomía subtotal. Persiste la sintomatología y tres meses después se demuestra úlcera de boca anastomótica y esofagitis. La prueba de Hollander fue positiva por lo que en abril de 1985 se efectúa vaguectomía transtorácica. La sintomatología persiste con diarrea, sangrado de vías digestivas y desnutrición severa. En la SEG D (figura 2) y endoscopia se detecta esofagitis, úlcera esofágica y úlcera de boca anastomótica en la vertiente gástrica. El quimismo de 12 horas colectó 1750 ml. de jugo gástrico con 13,4 meq de HCL.

El quimismo basal 1,2 meq/hr con estímulo máximo de 11,5 meq/hr. - En el estudio con estímulo con gluconato de calcio, el basal fue de 1,2 meq/hr con 407 y 607 pg/ml de gastrina, cifras que aumentaron hasta 3,0 meq/hr. de HCL y 930 pg/ml de gastrina. La TAC del páncreas demostró aumento del volúmen y densidad de la cola -- del páncreas. Recibe tratamiento con cimetidina y Nutrición parenteral total, en junio de 1985 se reinterviene encostrando úlcera de boca anastomótica perforada y sellada, firmemente adherida y abierta al colon transverso, terebrada al páncreas con absceso de 100 ml. SE realizó gastrectomía total en bloque con seccionamiento de colon transverso así como pancreatoclectomía distal (50 %), colo-colo anastomosis y esófago-yeyuno anastomosis, apareció una fístula de esta última al décimo día postoperatorio la cual cerró espontáneamente con tratamiento conservador y nutrición parenteral total en un lapso de 26 días. Actualmente el enfermo se encuentra en buenas condiciones generales, asintomático tolera dieta -- blanda fraccionada. El estudio histopatológico informó gastritis, hiperplasia de células parietales, inflamación aguda del colon, en páncreas nesidioblastosis, hiperplasia de células insulares con formación de microadenomas.

7.- Femenino de 56 años de edad con sintomatología sugestiva de enfermedad ácido péptica de varios años de evolución, tratada en forma irregular. En julio de 1984 es intervenida quirúrgicamente en la ciudad de Tampico, Tamaulipas por úlcera duodenal perforada. Se efectuó cierre primario y drenaje, la evolución postoperatoria fue satisfactoria. En febrero de 1985 presenta reactivación de la úlcera y estenosis duodenal por lo que se efectuó gastrectomía subtotal. Dos meses después se reinicia sintomatología ulcerosa encontrando radiológica y endoscópicamente úlcera del -- fundus gástrico y otras en la boca anastomótica. La prueba de Hollander fue positiva por lo que en abril de 1985 se efectuó vaguectomía transtorácica, sin que se consiga la cicatrización de las úlceras. El quimismo gástrico de 12 horas colectó 1,050 ml. de jugo gástrico con 17,2 meq de HCL, quimismo basal de 2,8 meq/hr. y 4,8 meq/hr posterior al estímulo máximo con histamina. - Estudio con infusión de gluconato de calcio secreción basal de 2,8 meq/hr. con 4,500 y 4,350 pg/ml de gastrina sérica, cifras que aumentaron después del estímulo a 7,0 meq/hr y 5,300 pg/ml de

gastrina. En el ultrasonido y en la tomografía computada del páncreas se encuentra un tumor sólido de 7 x 5 cms en el cuerpo y cola del páncreas (figura 3) con probables metástasis hepáticas. Se instala tratamiento con Nutrición parenteral y cimetidina a razón de 1,200 mgs/24 horas. En junio de 1985 se reinterviene encontrando un tumor en la unión del cuerpo con la cola del páncreas firmemente adherido a la aorta, con metástasis hepáticas. Se tomó citología por aspiración, biopsia del tumor pancreático y de una metástasis hepática. Se efectuó gastrectomía total con esófago yeyuno -- anastomosis, presentó fistula de esta anastomosis que cerró con medidas conservadoras y nutrición parenteral total en un lapso de 32 -- días. El estudio transoperatorio de la citología por punción --- y las biopsias fueron informadas como carcinoma de islotes pancreáticos. La enferma fue enviada para recibir quimioterapia con es--- treptozotocina y actualmente se encuentra asintomática.

Cinco pacientes fueron del sexo masculino y dos del femenino con edades que fluctuaron entre los cinco y 56 años; aunque ocurrió en pacientes jóvenes su mayor frecuencia se encontró de la cuarta a la sexta década de la vida. La evolución del padecimiento desde el principio hasta el momento de hacer el diagnóstico varió de seis meses a nueve años.

El primer enfermo con úlcera duodenal complicada desde los tres años de edad, fue estudiado antes de que fuera posible determinar en México gastrina sérica. Indirectamente se demostró la existencia en sangre y orina de un secretagogo, que en repetidas pruebas biológicas en perros con estómago de Heidenhain aumentó la secreción de ácido.

Los resultados promedio de cuatro estudios con sangre y doce con orina expresados en meq/hr. se ilustran en la figura 4. Como es fácil de apreciar la secreción de ácido aumentó por la acción de -- una substancia; probablemente gastrina, existente en la sangre y orina del paciente; lo que permitió formular el diagnóstico de probable Síndrome de Zollinger-Ellison. La evolución después de la pan--- createctomía distal y la gastrectomía subtotal, así como el estudio histopatológico corroboraron el diagnóstico.



Figura 1.- Serie esófago gastro duodenal en la que se aprecia una fistula gastro yeyuno cólica,- consecutiva a una úlcera recurrente en un-paciente portador de gastrinoma.



Figura 2.- Serie esófago gástrico duodenal que muestra una gran úlcera en la boca anastomótica en un enfermo -- con Síndrome de Zollinger Ellison.

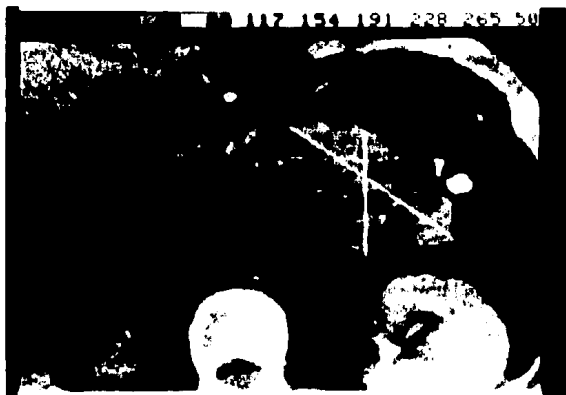


Figura 3.- Tomografía axial computarizada en la que se aprecia una tumoración de 77 por 51 - mm. en el cuerpo del páncreas, correspondió a un gastrinoma maligno.

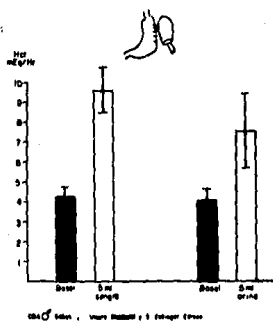


Figura 4. Gráfica que muestra el promedio de los valores de secreción basales y consecutivos a la administración intravenosa de sangre u orina del enfermo (I), a perros con estómago denervado de Heidenhain.

Las manifestaciones clínicas del paciente no operado y de las úlceras recurrentes de los seis enfermos restantes se consignan en el cuadro I.

CUADRO I

SINDROME DE ZOLLINGER-ELLISON
MANIFESTACIONES CLINICAS

Dolor	7/7	100,0 %
Sangrado	3/7	42,8 %
Perforación	3/7	42,8 %
Terebración	3/7	42,8 %
Estenosis	3/7	42,8 %
Desnutrición	3/7	42,8 %
Fistula interna	2/7	28,5 %
Diarrea	2/7	28,5 %

Todos los enfermos presentaron dolor, inicialmente de tipo ulceroso con ritmo, periodicidad y disminución con la ingesta de alimentos o antiácidos. Posteriormente al reaparecer la úlcera recurrente se hizo continuo; en algunos con características de dolor pancreático o generalizado cuando existía perforación o alguna otra complicación. La estenosis dio lugar a vómitos de retención y desequilibrio hidroelectrolítico. Tres enfermos presentaron diferentes grados de desnutrición que ameritó el uso de NPT en el preoperatorio. Dos enfermos desarrollaron fistula interna y presentaron diarrea que contribuyó a la desnutrición.

La biometría hemática mostró alteraciones de acuerdo con el sangrado, la química sanguínea: pruebas de funcionamiento hepático y calcio sérico fueron normales en todos los enfermos. El quimismo gástrico de doce horas: el basal con estímulo máximo con histamina y el de estímulo con gluconato de calcio, así como la gastrina basal y posterior al estímulo con calcio se ilustran en el cuadro II.

CUADRO II,

SIZE-SECRECION GASTRICA Y GASTRINA

	I CBA	II FRO	III SGO	IV MGS	V ANO	VI LSR	VII BRP
Vol 12 Ho	370	980	845	870	980	1750	1080
mEq H ⁺ 12 Ho	12	78	34	69	82	134	17.2
Basal	6.3 4.1	8.8	9.8	7.2	0.82	1.2	2.8
Estímulo, Histamina	—	—	—	12.3	1.2	11.8	4.8
Estímulo, Calcio	—	17.2	11.1	13.4	1.8	3.0	7.0
Gastrina Basal	—	957	320	792	860	407 670	4800 4350
Gastrina, Estímulo Calcio	—	2800	1000	1340	1470	930	8300

Como puede verse, tanto los valores obtenidos en la secreción gástrica como las cifras de gastrina fueron muy variables, no hubo correlación entre la secreción de ácido y las cifras de gastrina sérica. El enfermo II fue el que secretó mayor cantidad de ácido tanto en condiciones basales como posterior al estímulo con calcio. En los pacientes V y VI se obtuvieron las cifras más bajas de ácido probablemente por la existencia de fístula al colon. Las cifras más altas de gastrina basal y posterior al estímulo con calcio se obtuvieron en el enfermo VII portador de un carcinoma de células in-sulares con metástasis al hígado.

Como se aprecia en la figura 5 la secreción basal promedio fue de 5.03 meq/hr la cual aumentó a 7.4 meq/hr después del estímulo máximo con histamina y a 8.9 meq/hr después del estímulo con calcio mientras que la gastrina sérica basal promedio fue de 1,600 pg/ml y aumentó a 2160 pg/ml después del estímulo con calcio.

Los valores fueron muy variables como lo indica la amplitud de desviación estandar.

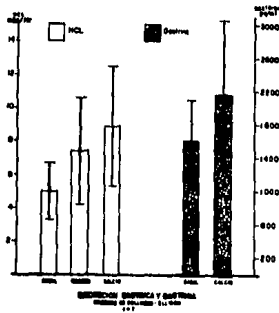


Figura 5.- Gráfica en la que se ilustra la secreción gástrica de ácido clorhídrico y gastrina sérica basal y posterior al estímulo con calcio. Obsérvese que la secreción con estímulo máximo con histamina aumentó muy poco en relación con la secreción basal.

Para localizar el gastrinoma se realizó ultrasonido y tomografía axial computada en los seis últimos enfermos, el ultrasonido solo -- fue útil en el enfermo VII con gastrinoma maligno; de 7 x 5 cms., -- la tomografía computada fue útil en los enfermos VI y VII, el primero con hiperplasia de islotes en quien el estudio histopatológico demostró la existencia de microadenomas y el VII con el adenoma maligno antes mencionado y metástasis hepáticas. En el enfermo III no se demostró la existencia de un adenoma de 1,5 cms tal vez por -- haberse utilizado un aparato de segunda generación. No utilizamos la angiografía selectiva debido a las malas condiciones de los -- enfermos y por ser un procedimiento invasivo que proporciona poca -- información, por tratarse de un tumor poco vascularizado. En ningún paciente se utilizó la dosificación selectiva de gastrina en muestras tomadas de los vasos peripancreáticos por vía transhepática.

En el niño con úlcera péptica complicada' padecimiento excepcionalmente raro en esta edad debido al diagnóstico de SZE basado en datos indirectos se llevó a cabo cirugía radical con tendencia curativa de primera intención. Los seis restantes ya habfan sido intervenidos quirúrgicamente para tratar la úlcera péptica o sus -- complicaciones, tres enfermos se habfan operado en una ocasión, dos en dos ocasiones y uno se habfa operado tres veces, Las operaciones previas' el tratamiento quirúrgico realizado y el estudio -- histopatológico se estudian en el cuadro III.

SINDROME DE ZOLLINGER ELLISON

Caso	Cirugía Previo	Tratamiento	Patología
I	---	- GASTRECTOMIA 30 % - PANCREATECTOMIA 80 %	- HIPERPLASIA CELULAS A-D DEL PANCREAS - NEUROBLASTOSIS
II	1- GASTRECTOMIA ANTRICTOMIA	- GASTRECTOMIA TOTAL	---
III	1- GASTRECTOMIA SUBTOTAL	- GASTRECTOMIA TOTAL - PANCREATECTOMIA DISTAL	- ADENOMA DE ISLOTES PANCREATICOS
IV	1- CIENNE PRIMARIO DE ÚLCERA DUODENAL PERFORADA	- GASTRECTOMIA TOTAL	---
V	1- GASTRECTOMIA ANTRICTOMIA 2- GASTRECTOMIA SUBTOTAL POR ÚLCERA PERFORADA	- GASTRECTOMIA TOTAL	---
VI	1- GASTRECTOMIA SUBTOTAL 2- GASTRECTOMIA TRANSORALICA	- GASTRECTOMIA TOTAL - PANCREATECTOMIA TOTAL	- HIPERPLASIA CELULAS A-D DEL PANCREAS - NEUROBLASTOSIS
VII	1- CIENNE PRIMARIO DE ÚLCERA DUODENAL PERFORADA 2- GASTRECTOMIA 80 % 3- GASTRECTOMIA TRANSORALICA	- GASTRECTOMIA TOTAL	- CARCINOMA DE ISLOTES PANCREATICOS - METASTASIS HEPATICA

En todos los pacientes se efectuó gastrectomía, total en seis y subtotal en el niño, en quien además se llevó a cabo pancreatoclectomía del 60 %. En tres enfermos se efectuó pancreatoclectomía parcial, en el caso VII también estaba indicado este procedimiento, pero no se realizó por tratarse de un tumor irreseccable.

La evolución postoperatoria fue buena en cuatro enfermos, dos (V y VI) presentaron fístula de la esofagoyeyuno anastomosis, la cual cerró con medidas conservadoras y NPT en un plazo de 26 y 32 días respectivamente. Un enfermo falleció en el postoperatorio inmediato por tromboembolia pulmonar masiva e insuficiencia respiratoria progresiva del adulto. Debemos mencionar que en los seis enfermos que sobreviven, se controló la hiperacidez y el proceso ulceroso.

El estudio histopatológico reveló gastritis e hiperplasia de las células parietales en los estómagos extirpados, úlcera de boca anastomótica en tres, úlcera gástrica en uno y fístula interna en dos enfermos (V y VI), en páncreas adenoma de células insulares no-beta en un enfermo, nesidioblastosis en dos pacientes (figura 6) y un carcinoma de islotes en el enfermo VII. Diagnóstico que se confirmó con la biopsia del tumor.

Los seis pacientes adultos recibieron cimetidina en algún momento de su evolución, después de efectuar los estudios de secreción gástrica y las pruebas de estimulación en base a los cuales se estableció el diagnóstico bioquímico de SZE, la cimetidina fue muy útil en el preoperatorio con el fin de disminuir la secreción gástrica y el edema de tracto digestivo, lo que facilitó las maniobras quirúrgicas. La cirugía se indicó por la falta de respuesta al tratamiento médico o complicaciones graves que ponían en peligro la vida del enfermo.



Figura 6.- Fotomicrograffa en la que se observa un microadenoma de células insulares rodeado de tejido pancreático normal, correspondió a un enfermo con S.Z.E. (16XHE).

D I S C U S I O N

En enfermos con úlceras múltiples o de localización atípica, resistentes al tratamiento habitual, con evolución grave, que dan lugar a una o varias complicaciones, es necesario pensar en la existencia de SZE (30). Este síndrome no es muy común, se ha informado una frecuencia en la población Danesa de un caso por año por millón de habitantes, en Estados Unidos el 10 % de los tumores endocrinos malignos son gastrinomas (31) en nuestro medio no existe estadística al respecto.

Debido al advenimiento de los bloqueadores H-2 de la histamina, es probable que en muchos enfermos con SZE y úlcera péptica disminuyan la acidez y se controle la sintomatología, sin tener el diagnóstico, pues es bien sabido que con este tipo de tratamiento el 80 % de los pacientes mejoran. (32 33)

Generalmente el diagnóstico de SZE se hace en enfermos con úlcera recurrente después de la cirugía la cual es rebelde al tratamiento conservador y con frecuencia da lugar a complicaciones (34,35). Si bien la mayoría de las úlceras recurrentes son secundarias a cirugía mal indicada o a errores técnicos, en estos pacientes debe descartarse que la hiperacidez sea consecutiva a un gastrinoma, para lo que es necesario efectuar la medición de la secreción gástrica, dosificación de gastrina sérica y pruebas de estimulación con secretina o calcio (36,37,38), midiendo simultáneamente la secreción de ácido y la gastrina sérica.

La prueba con secretina es más sensible y con menor número de falsas negativas, pero el calcio está más disponible, por lo que se usa con más frecuencia a pesar de los efectos colaterales que puede originar, como dolor epigástrico, sensación de calor, contracturas musculares, náuseas, cefalea, fatiga y la misma hipercalcemia. Este estudio está contraindicado en pacientes cardiopatas y con alteraciones en el ritmo, debe utilizarse con mucho cuidado en enfermos nefropatas y con hiperparatiroidismo. (37,39).

Cuando no se cuenta con la tecnología para medir gastrina por medio de radioinmunoanálisis, el diagnóstico puede hacerse en el laboratorio de cirugía experimental, inyectando suero o productos biológicos del enfermo a animales con estómagos denervados. Aunque estos

estudios son inespecíficos, el aumento repetido de la secreción de ácido en estómagos denervados indica la presencia de un secretorago en el líquido inyectado, probablemente gastrina como ocurrió en el primer enfermo estudiado por nosotros.

Con el transcurso del tiempo han variado los criterios para establecer el diagnóstico de SZE, inicialmente se requería que la secreción basal de ácido fuera superior a 15 meq/hr y en estómagos operados superior a 5 meq/hr, con gastrina sérica por arriba de -- 1,000 pg/ml. (33,40,41); sin embargo hay enfermos portadores de gastrinoma con secreción de ácido y gastrina sérica inferiores a las cifras antes mencionadas. Debido a lo anterior, actualmente se acepta el diagnóstico de SZE en enfermos con acidez por arriba de las normales, gastrina sérica superior a 200 pg/ml y aún con -- cifras menores (37,40). Hay pacientes con SZE y gastrina sérica normal, pero el aumento de 400 a 600 % después del estímulo con secretina o calcio hace el diagnóstico y hay autores que consideran la prueba positiva si la gastrina aumento 200 pg/ml. (42,43)

Por otra parte las manifestaciones clínicas también son variables, por definición los pacientes con SZE tienen hiperacidez y -- úlcera péptica, la que sangra en el 40 %, se perfora en el 30 % y da lugar a estenosis en el 25 % de los enfermos, lo que está de -- acuerdo con nuestra experiencia (28,29, 44,45). SE han informado casos de enfermos con gastrinoma manifestado clínicamente por -- diarrea y desnutrición, en quienes no se ha demostrado la existencia de úlcera péptica (13).

Teóricamente en estos enfermos no debería existir reflujo gastroesofágico puesto que la gastrina circulante aumenta el tono del esfínter esofágico inferior (46). sin embargo el gran volumen de -- secreción gástrica y la sonda nasogástrica que con frecuencia se coloca en estos pacientes, facilita el reflujo y produce esofagitis (47).

Aunque es frecuente que el radiólogo sugiera el diagnóstico -- la SEG D es poco útil para localizar el tumor, con US y TAC es -- posible visualizar tumores hasta de 1.5 cms, con el US se hace el diagnóstico solo en el 10 % de los casos, la TAC es útil en el -- 20 % de los enfermos (47). La arteriografía ayuda a localizar --

el tumor en el 20 % de los enfermos y al parecer la administración simultánea de 20 Us/kg de secretina modula la vascularidad del tumor y aumenta la certeza diagnóstica (48). La toma de muestras de sangre de los vasos peripancreáticos por vía transhepática con la dosificación de gastrina ha sido utilizada con éxito por algunos autores (48,49).

La endoscopia es útil para corroborar la presencia de úlcera péptica. El 13 % de los gastrinomas se encuentran en el duodeno, se han informado casos aislados en los que la extirpación de estos tumores se ha llevado a cabo a través de maniobras endoscópicas. (50)

Aproximadamente el 60 % de los gastrinomas son malignos (36,-44), por tratarse de tumores de crecimiento lento pero inexorables es importante hacer el diagnóstico en fases iniciales antes que ocurra invasión a órganos vecinos y aparezcan metástasis.

En un estudio realizado por Modlin (43) incluye en su protocolo de investigación a los pacientes con úlcera péptica complicada grave; con úlcera recurrente, diarrea, hipercalcemia, nefrolitiasis, hipersecreción gástrica y anomalías de la hipófisis, mediante el estudio sistemático clínico; quimismo gástrico, determinación de gastrina y prueba de estimulación hizo el diagnóstico en nueve de 48 enfermos.

En cuanto a su manejo, Malagelada y McCarthy (32,49) se inclinan por el tratamiento conservador orientado a disminuir la secreción de ácido, para lo que utilizan dosis altas de bloqueadores H-2 de la histamina por tiempo prolongado. Obtienen buenos resultados en el 80 % de los casos; condenan la gastrectomía total como un procedimiento de alta morbilidad, que debe utilizarse cada vez menos, en ocasiones para disminuir la secreción de ácido es necesario utilizar dosis superior a tres gramos diarios de cimetidina (51). Los efectos colaterales del medicamento, falla de su acción por interferencia a la biodisponibilidad, abandono del tratamiento o aparición de complicaciones son indicaciones para el tratamiento quirúrgico (52,53).

También se han usado con éxito en algunos casos medicamentos como la proglumida con acción antigastrina, análogos de TRH, derivados del benzoimidazol, prostaglandinas E 2 y sus análogos, pero estos no disminuyen la secreción de ácido consecutiva a la libera-

ción de gastrina por un gastrinoma (13,54,55).

La cirugía estaba enfocada a comprobar el diagnóstico, controlar la secreción de ácido y extirpar el tumor, este último objetivo en los últimos años ha cobrado cada vez más importancia (13,36).

Los gastrinomas se localizan principalmente en el páncreas (48-60 %), duodeno (13-24 %) y ganglios linfáticos (15-25 %), aunque también puede encontrarse en otros sitios (10-15 %) como la pared gástrica, intestino y epiplón. Cuando estos tumores no se encuentran en el páncreas, 89 % se localizan en el triángulo formado por la desembocadura del cístico, unión con la segunda y tercera porción del duodeno y unión de la cabeza y el cuerpo del páncreas. (56-57).

Para disminuir la secreción gástrica el procedimiento más utilizado es la gastrectomía total, de preferencia con reconstrucción en Y de Roux, de esta manera se elimina completamente el órgano blanco y se evitan las complicaciones por la hipersecreción gástrica. En manos experimentadas tiene poca morbilidad y una mortalidad del 3 % (31,48), en otras series se informa mortalidad hasta del 15 % (49) por lo que muchos autores han preconizado procedimientos más conservadores como la vaguectomía con piloroplastia o la gastrectomía subtotal, estas últimas operaciones aunque no abaten por completo la secreción sí facilitan el control postoperatorio en el que se requieren dosis menores de los medicamentos (58).

En el Síndrome de PseudoZollinger-Ellison la gastrina se origina en las células del antro; la prueba de secretina y calcio son negativas, en cambio posterior a la ingesta de alimentos la gastrina aumenta y consecuentemente la secreción ácida. El tratamiento de esta entidad consiste en antrectomía con reconstrucción tipo Billroth I ó II, con lo cual se obtienen buenos resultados (59,60).

La adenomatosis endócrina múltiple tipo I (MEA I) se asocia al SZE en el 13-25 % de los casos (61,62) en estos enfermos no es conveniente intentar la extirpación del gastrinoma, puesto que generalmente son múltiples; en primer término deben extirparse tres y media glándulas paratiroides; con lo que disminuye la hipercalcemia y la secreción gástrica. Durante la laparotomía exploradora generalmente se realiza gastrectomía total; la extirpación de adenomas visibles pancreáticos y extrapancreáticos; al disminuir la gastrina sérica se facilita el control postoperatorio (33,51)

El calcio sérico fue normal en todos nuestros enfermos y en ninguno se demostró la existencia de adenomatosis endócrina múltiple.

La localización preoperatoria de los gastrinomas facilita el abordaje quirúrgico, los de la cola y el cuerpo se enuclean o bien se tratan mediante pancreatocotomía distal (31,36), los de la cabeza de ser posible deben enuclearse; no se justifica la pancreatoduodenotomía, operación con alta morbilidad y mortalidad para un padecimiento con evolución lenta y factible de controlarse con otros medios, como bloqueadores H-2 y quimioterapia. Es conveniente explorar sistemáticamente toda la cavidad abdominal, extirpar los ganglios y nódulos accesibles aún en presencia de metástasis hepáticas lo que junto con la gastrectomía; la administración de bloqueadores H-2 y quimioterapia mejoran la sintomatología y la sobrevida (31).

La valoración postoperatoria se realiza por medio de la evolución clínica, pruebas de secreción gástrica y dosificación de gastrina sérica. En opinión de algunos autores basta disminuir la secreción ácida a menos de 10 meq/hr para controlar la sintomatología y evitar complicaciones (13,49). La normalización de la gastrina sérica es un dato de buen pronóstico, lo que ocurrió en dos de nuestros enfermos (III y VI); probablemente en el enfermo número I cuyo control a largo plazo perdimos, dada la evolución clínica también disminuyó el secretagogo circulante que hipotéticamente era gastrina.

De los siete enfermos de nuestra serie se efectuó pancreatocotomía parcial en tres, la que puede considerarse curativa en dos de ellos (I y III); en el enfermo VI el hallazgo de microadenomas asociado a nesidioblastosis no descarta la posibilidad de que tenga adenomas en otros sitios, en el enfermo I no fue posible saber la evolución a largo plazo del páncreas residual portador de células insulares. En todos se efectuó gastrectomía, la cual fue total en seis pacientes. La enferma VII fue la única que presentó adenoma maligno (14.28 %), la hipersecreción gástrica se controló con la gastrectomía total que en estos casos es un buen procedimiento paliativo, mientras que el crecimiento tumoral se está controlando con estreptozotocina. Se ha informado que el 5 fluo-

racilo y la tubercina también son útiles en enfermos con estas -- neoplasias (31).

Hace años la mortalidad era consecutiva a complicaciones de la úlcera péptica por la hiperacidez; treinta años después la mortalidad se debe principalmente al crecimiento tumoral. La supervivencia de los adenomas benignos es superior al 90 % en 5 años y de 75% en 10 años; mientras que la de los adenomas malignos es de 60 % en 5 años y 50 % en 10 años, cifras que pueden mejorarse con el tratamiento multidisciplinario.

Es conveniente recordar las causas de hipergastrinemia: con -- hiperacidez la estenosis pilórica, insuficiencia renal, hiperplasia de células G, antro retenido y síndrome de intestino corto; o sin hiperacidez como la anemia perniciosa, gastritis crónica, carcinoma gástrico, vagotomía y feocromocitoma; para no formular el diagnóstico de SZE en estas circunstancias (33,63,64)

En enfermos con úlceras múltiples, evolución grave, con una o con varias complicaciones, localización atípica y rebelde al tratamiento; debe establecerse un protocolo de estudio mediante la medición de secreción gástrica, gastrina circulante y pruebas de estimulación. Efectuar los estudios encaminados a detectar adenomas endócrinos en otros sitios, para establecer el tratamiento oportuno mas adecuado en cada caso. La extirpación de los gastrinomas antes de que invadan estructuras vecinas o den metástasis tienen buen pronóstico.

En pacientes operados por úlcera péptica, con úlcera recurrente, en primer término deben excluirse errores técnicos como vagotomía incompleta, gastrectomía limitada o antro retenido, simultáneamente descartar la presencia de SZE y adenomas endócrinos múltiples en paratiroides, hipofisis, tiroides y suprarrenales. -- Si se comprueba la existencia de SZE, se debe tratar de localizarlo, así como descartar la existencia de metástasis, con el fin de extirparlo, y de no ser posible realizar gastrectomía total. -- Los bloqueadores H-2 controlan transitoriamente la sintomatología disminuyendo la secreción de ácido y el edema, lo cual facilita la cirugía.

CONCLUSIONES

- 1.- El Síndrome de Zollinger-Ellison es mas frecuente de lo que aparentemente se piensa; seguramente muchos enfermos con gastrinoma actualmente son tratados con bloqueadores H-2 de la histamina o intervenidos quirúrgicamente, sin que se haya hecho el diagnóstico.
- 2.- En enfermos con Úlcera de localización atípica, múltiples, complicada y resistente al tratamiento debe investigarse la presencia de SZE así como de adenomas endócrinos en otros sitios.
- 3.- La úlcera recurrente casi siempre es consecutiva a cirugía mal indicada o errores técnicos, sin embargo, en estos pacientes -- debe pensarse en el SZE y realizar estudios para detectar adenomas en páncreas y otras glándulas.
- 4.- La localización de adenomas funcionantes permite la extirpación con fines curativos; sin embargo, el 60 % de los gastrinomas son malignos, por lo que es importante diagnosticarlos y extirparlos antes de que invadan estructuras vecinas o den metástasis.- En la adenomatosis endócrina múltiple primero deben extirparse los adenomas de paratiroides y posteriormente abordar el gastrinoma.
- 5.- En el SZE la cirugía debe de orientarse a la extirpación de los adenomas funcionantes. Cuando no se detectan o no son resecables, esta indicada la gastrectomía total con el objeto de -- abatir por completo la secreción gástrica.

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Costero, C. ; Editorial. El sistema APUD y sus tumores.
Rev. Gastroent. Mex. 1984; 49:203.
- 2.- Poth,E.G., Manhoff,L.H., De Loach,A.W. ; The relation of pancreatic secretion to peptic ulcer formation. Effect of pancreatectomy; ligation of pancreatic ducts and diabetes on the production induced ulcers in the dog,"
Surgery, 1970; 24:62.
- 3.- Dragstedt,L.R. ; Pathogenesis of gastroduodenal ulcer.
Arch. Surg. 1942; 44: 438.
- 4.- Strom,R. ; A case of peptic ulcer and insulinomas,"
Acta Chir. Scand. 1952; 104: 252."
- 5.- Zollinger, R.M., Ellison E.H. ; Primary peptic ulcerations of the Jejunum associated with islet tumor of the pancreas.
Ann. Surg. 1955; 142:709.
- 6.- Eiseman,B., Maynard,R.M. ; Non insulin producing islet cell adenomas associated with progressive ulcerations; (Zollinger-Elison syndrome).
Gastroenterology 1956; 31: 296."
- 7.- Edkins,J.S. ; The chemical mechanism of gastric secretion.
J. Physiol. 1906; 34: 133 ;
- 8.- Komarov,S.A. ; Studies on gastrin II. Physiological properties of the specific gastric secretagogue of the pylorous mucous membrane,
Rev. Canad. Biol. 1942; 1: 263.
- 9.- Uvnas, B. ; Further attempts of isolate a gastric secretory exitant from the pyloric mucosae of pigs,"
Acta Physiol. Scand. 1945; 9: 296.
- 10.- Gregory,R.A.; Tracy,H.J. ; The preparation and properties of gastrin;
J. Physiol. 1961;156: 523.
- 11.- Gregory, R.A. ; The isolation and chemistry of gastrin.
Gastroenterology 1966; 51: 953.

- 12.- McGuigan, J.E.; Troudeau, W.L. < Studies with antibodies to gastrin. Radioimmunoassay in human serum patients with pancreatic tumor of Zollinger Ellison variety.
N. Eng. J. Med. 1968; 278: 1308.
- 13.- Jensen, T.R., Gardner, D.J., Pandol, J.S., Doppman, L.J., & Cullen, J.M. > Zollinger Ellison Syndrome: Current concepts and management.
Ann. Int. Med. 1983; 98: 59.
- 14.- Gastrinomas: Tumores productores de gastrina.
Stremple, J.F.
Cx. Quirurq. N. Am. 1975; abr: 303-324.
- 15.- Tumores de células de los islotes pancreáticos: insulinosmas, gastrinoma y glucanoma.
Kaplan, E.L., Chen-Hsen^h L.
Cx. Quirurq. N. Am., 1979; 1: 133-145.
- 16.- Pearse, A.G.E.
The endocrine cells of the GI tract: Origins, morphology and functional relationships in health and disease.
Cx. Gastro. N. Am., 1974; 3: 3: 491-510.
- 17.- Larsson^h L.
Gastrointestinal cells producing endocrine, neuroendocrine and paracrine messengers.
Cx. Gastro. N. Am., 1980; 9: 3: 485-516.
- 18.- Grossman, M.I.
Physiology and pathophysiology of gastrin.
Cx. Gastro. N. Am., 1974; 3: 3: 533-538.
- 19.- Bonfils, S., Bernades, P.
Zollinger-Ellison syndrome: natural history and diagnosis.
Cx. Gastro. N. Am. 1974; 3: 3: 539-557.
- 20.- Walsh, J.H., Kum Lam, Sh.
Physiology and pathology of gastrin.
Cx. Gastro. N. Am., 1980; 9: 3: 567-591.
- 21.- Villalobos J.J.
Úlcera péptica.
Gastroenterología. J.J. Villalobos. Vol. I Cap. 49 pg. 499-472.
Editorial Méndez Oteo, 1980.

- 22.- De la Rosa, C.
Estudio de la secreción gástrica,
Gastroenterología, J.J. Villalobos. Vol. I Cap 46 pg 473-475.
Editorial Méndez Oteo, 1980.
- 23.- Moreno Berthier, J., Villalobos, J.J.
Gastroenterología. J.J. Villalobos, Vol. I Cap 55 pg 565-572.
Editorial Méndez Oteo, 1980.
- 24.- Villalobos, J.J.
Complicaciones de la úlcera péptica.
Gastroenterología, J.J. Villalobos. Vol. I. Cap 51. pg 524-536.
Editorial Méndez Oteo, 1980.
- 25.- Villalobos, J.J.
Úlcera péptica. Cuadro clínico y diagnóstico.
Gastroenterología, J.J. Villalobos. Vol. I Cap. 50 pg 507-521.
Editorial Méndez Oteo, 1980.
- 26.- Johnston, D.
Chronic gastric and duodenal ulcer,
Abdominal Operations, Maingot, R. vol. I No. 18 pg 211-254.
Editorial Appleton-Century-Crofts, 1980.
- 27.- Chalstrey, J.
Acute perforated peptic ulcers,
Abdominal Operations, Maingot, R. vol. I No. 31 pg 431-450.
Editorial Appleton-Century-crofts, 1980.
- 28.- Zollinger, R.M., Zollinger Jr., R.M.
Ulcerogenic tumors of the pancreas.
Abdominal Operations, Maingot, R. vol. I, No. 15 pg 189-201.
Editorial Appleton-Century-crofts, 1980.
- 29.- Villalobos J.J.
Secuelas de la cirugía gástrica,
Gastroenterología. J.J. Villalobos. vol. I Cap. 54. pg 551-564.
Editorial Appleton-Century-crofts, 1980.
- 30.- Modlin, M.I., Brennan, P.M., The diagnosis and management of
gastrinoma,
Surg. Gynecol. Obst., 1984, 158, 97.
- 31.- Passaro, E., Stabile, E.B., Of gastrinomas and their management
(editorial),
Gastroenterology, 1983, 84: 1621.

- 32.- Malagelada, R.J., Edis, J.A., Adson, A.M., Van Heerden, A.J., Go, W.L.V. ;
Medical and surgical options in the management of patients with gastrinoma.
Gastroenterology. 1983; 84: 1524;
- 33.- Jensen, T.R., Pandol, J.S., Collen, J.M., Rauffman, J.P., Gardner, D.J. ;
Diagnosis and management of the Zollinger Ellison Syndrome.
Cl. Gastroenterol J, 1983; 5: 123.
- 34.- Zollinger, M.R.
Treatment of gastrinoma.
Mount Sinai J. Med. 1984; 51: 401.
- 35.- Zollinger, M.R. ;
The Zollinger Ellison Syndrome,
World J. Surg, 1981; 5: 773.
- 36.- Bonfil, S., Mignon M., Landor, H.J.,
Management of Zollinger Ellison Syndrome,
N Eng J Med 1980; 303: 942;
- 37.- Romanus, E.M., Neal, A.J., Diller, G.W., Leight, S.G., Linehan, M.W., Stanten, J.R., Farndon, R.J., Jones, S.R., Wells, A.S.
Comparison of four provocative tests for the diagnosis of gastrinoma.
Ann Surg. 1983; 197: 608,
- 38.- Gutierrez, S.C.
Pruebas de estimulación e inhibición, en esófago, estómago y duodeno.
Ed. INN pag. 314, Editorial Méndez Oteo, México 1974.
- 39.- Gutierrez, S.C.
Pruebas de secreción gástrica, valoración e interpretación.
Pren. Med. Mex. 1970; 35: 429.
- 40.- Gutierrez, S.C.
Valores de secreción gástrica normales, durante el embarazo y en distintos estado patológicos, en esófago, estómago y duodeno.
Ed. INN pag 286, Ed. Méndez Oteo México 1974.
- 41.- Gutierrez, S.C. Fuentes, G.H, Pérez, C.F., Hernández, L.D. Mendoza G.S., Calderon, C.J. y Medina, S.R. ;
Gastrina circulante en úlcera péptica y carcinoma del estómago.
Correlación con el quimismo gástrico.
Rev. Gastroenterol. Mex. 1975. 40: 126.

- 42.- Thompson, C.J., Lewis, G.B., Wiener, I., Townsend, M.C.
The role of surgery in the Zollinger Ellison Syndrome.
Ann. Surg. 1983; 197: 594.
- 43.- Modilin, M.R., Jaffe, M.B. Sanks, A., Albert, D.
The early diagnosis of gastrinoma.
Ann. Surg. 1982; 196: 512.
- 44.- Stabile, E.B., Passaro, E.
Benign and malign gastrinoma.
Am. J. Surg. 1985; 149: 144.
- 45.- Deveney, W.C., Deveney, E.K., Stark, D., Moss, A., Stein, S.
Way, W.L.
Resection of gastrinomas.
Ann. Surg. 1983; 198: 546.
- 46.- Gutierrez S.C., Pérez, C.F., Massud, B.A.
Reflujo gastroesofágico en la hernia hiatal. Influencia de la
secreción gástrica y gastrina sérica.
Rev. Gastroen. Mex. 1975; 40: 108.
- 47.- Ritcher, A., Pandolfi, J.S., Castell, O.D., McCarthy, M.D.
Gastroesophageal reflux disease in the Zollinger Ellison
Syndrome.
Ann. Int. Med. 1981; 95: 37.
- 48.- Bonfils, S., Landor, M.J., Mignon, M., Hervoir, P.
Result of surgical mananement in 92 consecutive patients with
Zollinger Ellison Syndrome.
Ann. Surg. 1982; 194: 692.
- 49.- McCarthy, M.D.
The place of surgery in the Zollinger Ellison syndrome.
N. Eng. J. Med. 1980; 302: 1344.
- 50.- Gilhool, J.W.
Endoscopic diagnosis and removal of a duodenal wall gastrinoma.
Am. J. Gastroenterol. 1984; 79: 679.
- 51.- Brennan, F.W., Jensen, T.R., Wesley, A.R., Doppman, L.J.,
McCarthy, M.D.
The role of surgery in patients with Zollinger Ellison Syndrome
(ZES) managed medically.
Ann. Surg. 1982; 196: 3.

- 52.- Stabile, E.B., Ippoliti, F.A., Walsh, W.J., Passaro, E.
Failure of histamine H-2 receptor antagonists therapy in
Zollinger Ellison Syndrome.
Am. J. Surg. 1983; 145: 17.
- 53.- Ziemak, A.J., Madura, M., Adamonis, J.A., Ollinger, I.E.,
Dreyer, M.
Failure of cimetidine in Zollinger Ellison Syndrome.
Dig. Dis. Sci. 1983; 28: 976.
- 54.- Konturek, S.J., Jaworek, Y., Schally, A.V.
Effect of TRH on gastrointestinal secretions in dogs.
Life Sciences, 1981; 29: 2289.
- 55.- Ippoliti, E.A., Isembero, J.I., Haglex, L.
Effects of oral and intravenous 16-16 dimethyl prostaglandin E-2
in duodenal ulcer and Zollinger Ellison syndrome patients.
Gastroenterology 1981; 80: 55.
- 56.- Wolfe, M.M., Alexander, W.R., McGuigan, E.J.
Extrapancreatic extraintestinal gastrinoma.
N. Eng. J. Med. 1982; 306: 1533.
- 57.- Stabile, E.B., Morrow, J.D., Passaro, E.
The gastrinoma triangle: Operative implications.
Am. J. Surg. 1984; 147: 25.
- 58.- Mee, S.A., Berman, C.P., Marks, N.I.
Conservative surgery in the Zollinger Ellison Syndrome.
Br. J. Surg. 1984; 71: 423.
- 59.- Friesen, R.S., Tomita, T.
Pseudo Zollinger Ellison Syndrome: Hyperchlorhidria without
tumour.
Ann. Surg. 1981; 194: 481.
- 60.- Juárez, F., De la Concha, F., Reyes, E., De la Rosa, L.C.
Hiperplasia de células G del antro. Informe de un paciente.
Rev. Gastroenterol. Mex. 1984; 49: 251.
- 61.- Duggan, M., Anderson, C.
Mixed type Zollinger Ellison Syndrome in a florid case of
multiple endocrine neoplasia type I. A case report.
Am. J. Clin. Path. 1984; 82: 481.

- 62.- Friesen; F.S., Herbeck S.A., Mants; A.F.
Glucagon, gastrin and carcinoid tumors of the duodenum,
pancreas and stomach. Polypeptide "Apudomas" of the foregut,
Am. J. Surg. 1971; 127: 90.
- 63.- Gutierrez, S.C., De la Sierra, T., Pretelin, J.F.
Efecto de la resección intestinal, asa reversa y vaguectomía
sobre la secreción gástrica.
Rev. Invest. Clin. 1973; 25: 211.
- 64.- Jimenez; J.M., Nava; A., Morales; P., Franco, M. Wusterhans, H.A.
Síndrome de Zollinger Ellison. Informe de un caso.
Rev. Gastroen. Mex. 1981; 46: 171.