

## APUDOMAS

### PARTE I. LA NUEVA ENDOCRINOLOGIA Y EL SISTEMA ENDOCRINO GASTROENTEROPANCREATICO

J. F. PATIÑO

En 1955 Zollinger y Ellison (1) publicaron la observación de que un secretagogo humoral proveniente de un tumor no insulínico del páncreas, producía hipersecreción gástrica con ulceraciones recurrentes. Por primera vez se demostraba que una sustancia secretagoga normalmente originada en el estómago, podía ser producida por fuera del antro gástrico. Poco tiempo después Gregory y Tracy (2) identificaban el secretagogo: la gastrina, un polipéptido presente en el antro gástrico, en los tumores ulcerogénicos del páncreas y en sus metástasis. En 1968 McGuigan y Trudeau lograron la identificación de las células G del antro como las normalmente productoras de gastrina y desarrollaron el inmunoanálisis de esta hormona (3).

La observación de Zollinger y Ellison abrió un nuevo horizonte a la endocrinología y a la gastroenterología y dio origen a un gran volumen de estudios e investigaciones en el campo de la endocrinología gastroenterológica.

Como consecuencia, y gracias a la disponibilidad de nuevas técnicas de citología, ultramicroscopía, citoquímica e inmunopatología, se ha comprobado la existencia de un vasto sistema endocrino distribuido en diversos órganos y tejidos, el cual está compuesto por una variedad de células capaces de sintetizar y excretar aminas y polipéptidos fisiológicamente activos. Entre estas células se encuentran las células endocrinas del tracto gastrointestinal, incluyendo el páncreas, las cuales representan un "órgano" endocrino de tal

magnitud que en tamaño y complejidad, opaca a todo el resto de los órganos endocrinos reunidos (4, 5).

Así como Zollinger y Ellison abrieron el campo de la endocrinología intestinal, Stanley R. Friesen, de la Universidad de Kansas, basado en las investigaciones del patólogo e histoquímico inglés Pearse (4, 9), ha logrado integrar y correlacionar los enormes volúmenes de información y hallazgos en el campo de la endocrinología quirúrgica (10).

Este capítulo representa una revisión del desarrollo de los conceptos que han venido a definir una nueva especialidad, la endocrinología quirúrgica o cirugía endocrina, dentro de la cual la endocrinología gastrointestinal es prominente.

Según los planteamientos de Pearse, Polak y colaboradores (4, 11), el sistema endocrino del tracto gastrointestinal, páncreas y glándulas endocrinas, está constituido por células pluropotenciales capaces de secretar hormonas bien definidas y otras aminas y polipéptidos con actividad funcional; estas células poseen un origen embriológico común en la cresta neural, o sea en el neuroectodermo, y son las denominadas células APUD.

La hiperplasia de las células de este sistema neuroendocrino, o la formación de neoplasias, puede dar como resultado la secreción exagerada de hormonas o de polipéptidos funcionalmente activos. El carácter pluripotencial de estas células, hace que puedan secretar hormonas que les son propias (secreción entópica), pero también otras que le son "inapropiadas", situación que ha sido denominada secreción ectópica.

El concepto APUD, formulado en 1966 por Pearse (6, 7, 9), que plantea la agrupa-

---

Dr. José Félix Patiño: Jefe, Departamento de Cirugía, Centro Médico de los Andes; Director Fundación OFA para el Avance de las Ciencias Biomédicas. Bogotá.

Solicitud de separatas al Dr. Patiño.

ción de todos los tejidos que secretan aminas y polipéptidos en un gran sistema endocrino difuso, vino a significar la unificación patobiológica de una diversidad de endocrinopatías (12). Este planteamiento ha merecido amplio desarrollo y aceptación (10, 13, 14), pero también ha sido motivo de controversia.

El panorama actual lo constituye la nueva endocrinología, la neuroendocrinología, campo de investigación y estudio que ha progresado en forma intensa gracias a los adelantos de la biología molecular.

Inicialmente se consideraba que las células endocrinas solamente se encontraban agrupadas en las glándulas de secreción interna y que su función era integrada mediante estímulos de transmisión nerviosa y humoral. Hoy se sabe que el sistema endocrino tiene una magnitud mucho mayor y que las células que lo componen se encuentran distribuidas en los diversos tejidos en forma difusa, la mayor parte de ellas en el tracto gastrointestinal y pancreas.

La integridad funcional del cuerpo humano depende de un delicado balance fisiológico, el cual debe resistir los embates ambientales del trauma y de la enfermedad. Esto se logra mediante una compleja homeostasis neurohumoral que responde a señales de control que actúan a la manera de los termostatos; son verdaderos "biostatos", componentes de una serie de mecanismos altamente sensitivos que en forma permanente transmiten información biológica para la regulación del medio interno del organismo. Estos mecanismos están representados por el sistema nervioso y el sistema endocrino. La comunicación interna, o sea la transmisión de la información biológica, se realiza a través de sustancias mensajeras intra o intercelulares que actúan sobre células vecinas por medio de hormonas locales o neurotransmisores, sobre células remotas a través de la transmisión humoral de hormonas endocrinas o por transmisión neuroquímica a lo largo de fibras nerviosas. Concebido así el sistema endocrino aparece como un brazo efector del sistema nervioso, pero en realidad los dos sistemas son inseparables y su íntima interdependencia los constituye en un sistema único, el sistema neuroendocrino (10).

La integración fisiológica de las múltiples células del organismo se logra a través de la función de las diferentes células nerviosas y endocrinas que conforman el sistema neuroendocrino. Las células nerviosas son parte tanto del sistema nervioso central como del sistema nervioso autonómico, pero es este último el que tiene una importancia especial en la regulación neuroendocrina.

En el tracto gastrointestinal existen fibras del sistema nervioso somático y del autonómico. El sistema autonómico está constituido por el simpático, el parasimpático y el intramural. Este último, que también es denominado sistema nervioso intrínseco, está ubicado en la pared intestinal en los pliegos mientéricos, o de Auerbach, y submucoso, o de Meissner, pliegos que contienen los ganglios del sistema nervioso entérico intramural. El sistema nervioso entérico ha sido designado "el cerebro del intestino" (15), y aun cuando es influenciado por ramas del simpático y del parasimpático, sólo algunas de sus acciones son afectadas por los nervios extrínsecos (15).

Tradicionalmente se ha considerado que el sistema parasimpático está compuesto por fibras nerviosas colinérgicas y el simpático por fibras adrenérgicas. Recientemente se ha descubierto que las fibras parasimpáticas también contienen adrenergicas y las simpáticas colinérgicas; además, se ha venido identificando un número creciente de neurotransmisores intestinales de tipo aminérgico y peptidérgico, tales como la histamina, serotonina, polipéptido vasoactivo intestinal (VIP), sustancia P, etc. (15). En esta forma hoy poseemos una concepción diferente y novedosa del tracto gastrointestinal como parte muy importante del sistema neuroendocrino de homeostasis corporal, en el cual intervienen sustancias que tienen el doble carácter de hormonas y de neurotransmisores.

Williams (15) resume en la forma siguiente los diferentes tipos de función hormonal, todos los cuales están presentes en el tracto gastrointestinal y en el pancreas:

1. Neuroendocrina: La hormona se secreta en la terminación nerviosa y actúa sobre receptores de células remotas. Ejemplo: la norepinefrina. sintetizada por una termina-

ción nerviosa esplácica, actúa sobre el corazón.

2. Endocrina: La hormona se sintetiza en un lugar y actúa sobre receptores de células remotas. Ejemplo: la norepinefrina sintetizada por las células enterocromafines de la médula suprarrenal, actúa sobre el corazón.

3. Neurocrina: La hormona es sintetizada por neuronas y se liga a receptores de células vecinas. Ejemplo: la norepinefrina sintetizada en terminaciones nerviosas cardiacas es liberada localmente y actúa sobre las células musculares.

4. Neurotransmisión: La hormona sintetizada por neuronas es liberada por las terminaciones nerviosas, cruza la sinapsis y se liga a receptores específicos de otras neuronas. Ejemplo: la acetilcolina es liberada en los ganglios simpáticos de fibras pregangliónicas, cruza la sinapsis para ligarse a receptores de neuronas postgangliónicas, a las cuales estimula para liberar norepinefrina.

5. Paracrina: La hormona sintetizada en células endocrinas se liga a receptores de células vecinas. Ejemplo: la somatostatina es liberada por las células D de los islotes pancreáticos y actúa sobre las células  $\alpha$  y  $\beta$  vecinas del mismo islote.

6. Exocrina: La hormona sintetizada por las células endocrinas es liberada en la luz intestinal, donde se liga a receptores específicos de las células de la mucosa a distancias variables de las células que originalmente la secretaron.

Según Williams (15), la evolución filogenética de los organismos unicelulares hacia los multicelulares, con el consiguiente enorme crecimiento en el número de células, aparentemente resultó en un orden cronológico, filogenético y ontogénico que dio lugar al desarrollo de los órganos y sistemas del cuerpo humano: circulación, intestino, sistema nervioso y glándulas endocrinas.

Presumiblemente primero se desarrollaron las hormonas amínicas, luego las peptídicas y por último los esteroides. Estos últimos son secretados por órganos derivados del mesodermo y por lo tanto son hormonas no generadas en los nervios que ejercen mínima acción paracrina, siendo su función principal

la endocrina. En contraste, las hormonas amínicas o peptídicas son secretadas en su totalidad por órganos de origen ectodérmico y fundamentalmente neuroectodérmico.

La sigla APUD se deriva de las cuatro letras iniciales de las palabras inglesas que señalan sus propiedades citoquímicas: Amine Precursors Uptake and Decarboxilation (captación y decarboxilación de precursores de aminas).

Como células endocrinas, las células APUD contienen gránulos en su interior. Muchos de los polipéptidos, productos polipéptidos y aminas que secretan, son hormonas bien conocidas, tales como ACTH, adrenalina, insulina, gastrina, glucagón, calcitonina, secretina y algunos polipéptidos intestinales. Otros polipéptidos del tracto gastrointestinal secretados por las células APUD no tienen el status de hormona, se los conoce bajo la designación de "agentes humorales", y juegan un papel importante en ciertas enfermedades y síndromes clínicos.

Los tumores derivados de las células APUD también pueden producir "prohormonas" y otros compuestos, cuya hipersecreción no resulta en alteraciones clínicas (13).

Las células APUD sintetizan y excretan la mayoría de las hormonas del organismo, excepto los esteroides (8).

La Figura 1 ilustra la distribución de células APUD en el organismo (14).

En la actualidad se considera que las células endocrinas del hipotálamo y de la glándula pineal son parte de la serie APUD, y junto con las células endocrinas de la hipófisis, constituyen la división neuroendocrina central; la división neuroendocrina periférica esta formada por el resto de las células APUD, o sea las del sistema gastroenteropancreático, glándulas endocrinas (tiroides, paratiroides, suprarrenales, gónadas), cuerpo carotideo, pulmón y sistema urogenital (9).

Según el planteamiento de Pearse, todas las células endocrinas del tracto gastrointestinal y del páncreas tienen un origen embriológico en la neurocresta, o sea en el neuroectodermo, habiendo retenido su hábito metabólico ancestral a lo largo de 300 millones de años de evolución biológica (7). En el curso de

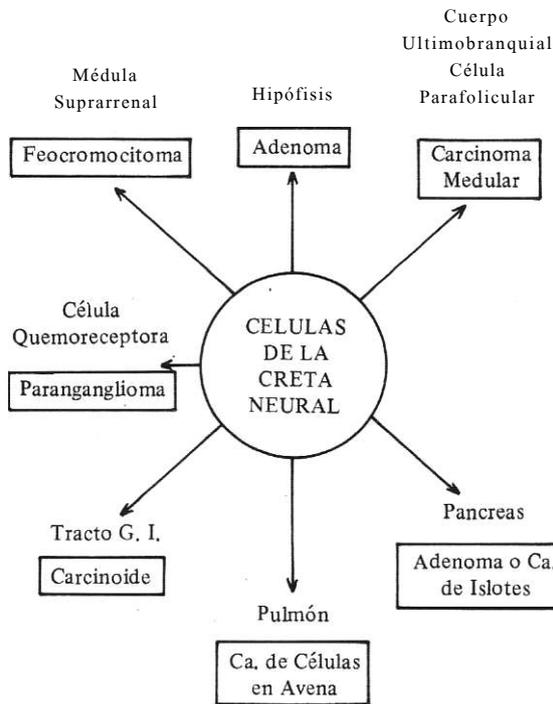


Figura 1. Distribución de las células productoras de aminas y polipéptidos que se originan en la cresta neural y que dan lugar a neoplasias. Según Schein et al (14).

fases precoces del desarrollo embrionario, las células de la cresta neural colonizan el intestino anterior y sus órganos derivados, principalmente el páncreas, y posiblemente también la tráquea y los bronquios (7). Todavía es motivo de controversia si la totalidad de las células polipeptídicas del tracto gastrointestinal descienden de células APUD de la cresta neural, o si algunas se forman por diferenciación de las células epiteliales del intestino y de los ductos pancreáticos, de origen ectodérmico (Figuras 2 y 3).

Los apudomas son tumores derivados de las células APUD, y por consiguiente de origen neuroectodérmico, que secretan hormonas, compuestos peptídicos y/u hormonas amínicas. Desde el punto de vista anatomopatológico pueden presentarse como hiperplasias, hiperplasias adenomatosas, adenomas o carcinomas (16). El término apudoma fue sugere-

rido por Szijj y asociados, (17), en 1966 para describir un carcinoma medular de tiroides que secretaba ACTH.

## EL SISTEMA ENDOCRINO GASTROENTEROPANCREÁTICO

Las células endocrinas de la mucosa intestinal y del páncreas no están agrupadas en forma de glándulas sino que constituyen un sistema variado y difuso. En contraste con el sistema endocrino convencional que responde a estímulos provenientes de concentraciones sanguíneas o a través de la acción nerviosa, el sistema endocrino gastroenteropancreático se encuentra disperso en tal forma que pueda producir una señal integrada, que de esta manera refleja la ingesta de carbohidratos, grasas o proteínas; es probable que algunas células respondan también directamente a la estimulación nerviosa, como ocurre con la gastrina, cuya secreción puede ser estimulada por actividad vagal (11). Si uno considera la enorme variedad y volumen de alimentos que a diario son ingeridos, comprende que el tracto gastrointestinal debe disponer de un sofisticado "sistema de computador" para su óptima digestión, movimiento y absorción (15).

El clásico concepto pavloviano de fines del siglo pasado, que planteaba el control de la

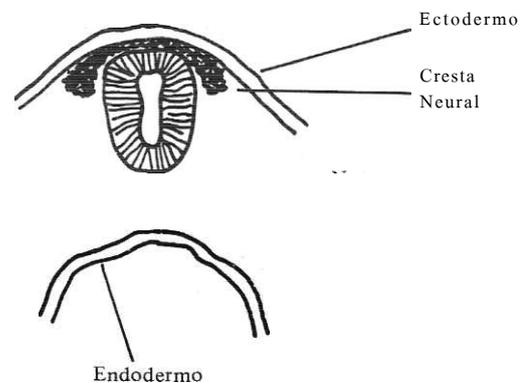


Figura 2. La cresta neural, ubicada por debajo del ectodermo y sobre el tubo neural.

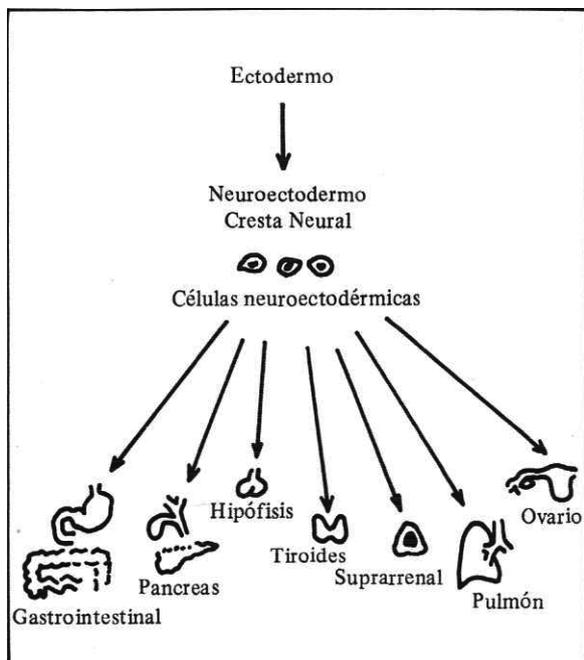


Figura 3. Histogénesis de las células APUD. Tomado de Patino, J. F. (12).

función intestinal por la simple acción nerviosa, fue desplazado por el nuevo concepto de control por mensajeros químicos, las hormonas, que actúan a través de la circulación. Gracias al desarrollo de la moderna tecnología química se han podido aislar, y en muchos casos sintetizar, las hormonas peptídicas intestinales. La síntesis de estos compuestos ha venido a facilitar enormemente la investigación biológica. Basta saber que se necesitaron los estómagos de 10.000 cerdos para producir 10 mg. de secretina pura (11). Esta fue la primera hormona intestinal que se logró aislar por Jorpes y Mutt en 1960 (18).

Una gran cantidad de factores resultan involucrados en el control de la función gastrointestinal, especialmente aquellos constituidos por señales transmitidas por el sistema nervioso autónomo y por hormonas que en muchos casos son consideradas neurotransmisores al mismo tiempo y son liberadas en la pared del intestino a partir de células endocrinas especiales y/o terminaciones nerviosas (15). Estas hormonas polipeptídicas y aminas constituyen los mensajeros del complejo "sistema de computador" del tracto gastrointes-

tinal-pancreas-sistema nervioso central.

En forma colectiva las hormonas gastrointestinales, secretadas por las células enteroendocrinas, ejercen el control de la motilidad, secreción, digestión y absorción en el intestino.

Las siguientes son las hormonas individuales circulantes del sistema gastroenteropancreático, según se ha extractado de una revisión de Polak y Bloom (11).

**Gastrina.** Una de las primeras hormonas descubiertas (Edkins, 1904), se halla en el antro gástrico, en cantidades significativas, pero también en el intestino, particularmente en el duodeno. Se producen varias formas entre las que se destacan una con secuencia de 17 aminoácidos (G-17 o gastrina pequeña) y otra de doble cadena, con 34 aminoácidos (G-34 o gastrina grande). En el antro predomina la G-17, y la G-34 en el duodeno. La gastrina es la hormona responsable de la secreción gástrica en respuesta a los alimentos; su secreción es inhibida por la presencia de ácido y es estimulada por hipo o aclorhidria. La elevación del nivel de calcio en el suero estimula la producción de gastrina. La prueba de provocación con secretina resulta en la reacción paradójica de los gastrinomas: en el individuo normal la inyección de 1 CU/kg. de secretina resulta en disminución de la gastrina circulante, en tanto que se produce una elevación de no menos del 50% sobre el valor basal en casos de gastrinoma.

**Colecistocinina.** La colecistocinina produce la contracción de la vesícula biliar, como fue establecido por Ivy y Oldberg en 1929; más tarde se planteó la existencia de otra hormona que estimula la secreción pancreática, la pancreozimina. En 1964 se pudo establecer que ambas acciones eran producidas por el mismo péptido, el cual fue denominado inicialmente colecistocinina-pancreozimina. Hoy se lo conoce como colecistocinina simplemente. Se encuentra en el intestino delgado, principalmente en el yeyuno.

**Secretina.** Fue la primera de estas sustancias considerada como hormona; fue sinteti-

zada por primera vez en 1969. Es producida por la célula S del duodeno y del yeyuno proximal y actúa sobre la secreción de bicarbonato por el páncreas. Se ha podido establecer que el bajo pH del duodeno en casos de úlcera duodenal se debe a falla en la secreción de secretina.

**Polipéptido pancreático.** Descubierto en 1972, posee una amplia gama de efectos gastrointestinales. El 90% de él procede del páncreas.

**Péptido inhibidor de gastrina.** Se encuentra en el yeyuno, en el duodeno y en el íleo. Tiene acción inhibitoria sobre la producción gástrica de ácido y estimula la secreción de insulina.

**Motolina.** Es producida por células enterocromafinas en el duodeno, el yeyuno, y algo en el íleo proximal. Es un potente estimulador de la actividad muscular del estómago e intestino.

**Enteroglucagón.** Se encuentra en el intestino distal y en el colon. Sus niveles se encuentran elevados después de comidas ricas en grasas y carbohidratos, y niveles muy altos están presentes en pacientes con síndrome de dumping. (Vaciamiento rápido).

**Péptido intestinal vasoactivo (VIP).** Es una poderosa sustancia vasodilatadora de la mucosa intestinal, polipéptido, de la familia secretina-glucagón; se lo encuentra desde el esófago hasta el recto en grandes cantidades, mayores que las de las otras hormonas gastrointestinales y a diferencia de ellas se halla en abundante cantidad en el cerebro, lo cual hace pensar que también tenga un papel como neurotransmisor. En el intestino tiene una doble distribución, en las células endocrinas de la mucosa y también en las fibras nerviosas submucosas y en el plexo nervioso mientérico. Ejerce una variedad de acciones: estimula la secreción de insulina, inhibe la secreción gástrica, libera el glucógeno hepático, estimula la producción de jugo pancreático e intestinal, relaja la vesícula biliar, posee un potente

efecto vasodilatador sobre las arterias y arteriolas y tiene efectos inotrópicos sobre el corazón. El síndrome de Verner-Morrison (19) de diarrea acuosa, hipokalemia y aclorhidria o cólera pancreático, también denominado "síndrome de VIPoma", relativamente común (tanto como el síndrome Z-E), es producido por un adenoma de los islotes pancreáticos, llamado VIPoma. La determinación de la concentración plasmática de VIP permite hacer el diagnóstico; una concentración mayor de 50 pmol/L de VIP sugiere su presencia.

El VIP también puede ser producido por ganglioneuromas y ganglioneuroblastomas, lo cual hace que en presencia de concentraciones plasmáticas elevadas de VIP, se requiera en ocasiones el cateterismo venoso selectivo de la vena porta por vía transhepática.

**Somatostatins.** La somatostatina u hormona inhibitoria de la secreción de hormona del crecimiento, es también inhibitoria de la secreción de TSH, insulina y glucagón. Después de haber sido aislada en el cerebro, se la encontró en el antro gástrico y en los islotes pancreáticos así como en las células endocrinas D y fibras nerviosas de la pared intestinal. Es un potente agente inhibitorio de la secreción de gastrina y de la función de células no endocrinas como las células parietales de la mucosa intestinal, y ejerce una variedad de efectos sobre la función de los órganos gastrointestinales, páncreas y vesícula biliar. Probablemente la somatostatina tiene un doble papel como hormona local y neurotransmisor.

**Sustancia P.** Este péptido que tiene acción hipotensora y de contracción de la musculatura gastrointestinal, se encuentra en el cerebro y en el intestino, así como en casi todos los tejidos del cuerpo incluyendo glándulas salivares, tiroides, traquea, páncreas, riñón, vejiga, próstata, músculo liso y piel. En el intestino está presente principalmente en el duodeno y el colon, en las células argentafines de la mucosa y en los cuerpos celulares y procesos de los plexos de Meissner y Auerbach. Su amplia distribución corporal corresponde a una gran variedad de efectos fisiológicos.

Este péptido hasta ahora sólo tiene status de candidato a hormona y se considera mas bien como un neurotransmisor.

**Neurotensina.** Fue aislada en el hipotálamo bovino. Tiene diversas acciones muy similares a las de la histamina, entre ellas la producción de hipotensión hiperglicemia, aumento en la permeabilidad vascular y la contracción intestinal, acciones que pueden ser revertidas con los bloqueadores H<sub>1</sub> - histamínicos. Se la encuentra en un 85% en el tracto gastrointestinal distal, en contraste con un 10% en el sistema nervioso central.

**Bombesina.** Fue hallada inicialmente en la piel de anfibios. Actúa sobre el pH gástrico estimulando la secreción de gastrina, estimula además la secreción pancreática, contrae la vesícula biliar y tiene acción sobre la musculatura intestinal, uterina y urinaria; es también un potente agente termorregulador. Se encuentra en el estómago y duodeno principalmente; también en el cerebro (hipotálamo), lo cual la califica como un "péptido neurointestinal", y tal vez en el pulmón.

**Endorfinas.** Este es el nombre genérico que se ha dado a un grupo de sustancias endógenas que poseen una actividad similar a la de la morfina (moRFINAS ENDOgenas), recientemente aisladas en el cerebro y la hipófisis en el curso de investigaciones sobre receptores opiáceos específicos a este nivel. El hallazgo de estos receptores sugirió la existencia de sustancias naturales del tipo de los opiáceos y, en efecto, estas sustancias, las encefalinas, fueron luego identificadas; su distribución es totalmente diferente de la de las endorfinas. Las encefalinas se hallan en el cerebro y su distribución corresponde a la de los receptores opiáceos, especialmente en las áreas asociadas con la recepción de señales dolorosas. La mayor concentración de encefalina ha sido hallada en el antro gástrico. Las endorfinas se encuentran primordialmente concentradas en la hipófisis y son producidas por los corticotrofos. No se ha detectado la presencia de encefalinas en la hipófisis, y las endorfinas se encuentran ausentes del intestino.

Las endorfinas son indiferenciables de la morfina en su actividad in vitro e in vivo. Es

posible que en el tracto gastrointestinal las encefalinas actúen en la misma forma que los opiáceos. La morfina es una droga efectiva en la diarrea, a través del aumento de tono muscular intestinal, retardado del tránsito e inhibición del vaciamiento gástrico. Es probable que las endorfinas y encefalinas representen un nuevo grupo de neurotransmisores o neuromoduladores peptidérgicos con una acción importante sobre la fisiología cerebral e intestinal.

Las hormonas gastrointestinales anteriormente enumeradas según la revisión de Polak y Bloom (11), son sustancias circulantes en la sangre, cuya secreción normalmente se produce en respuesta a la ingestión de alimentos y cuyo propósito es el bien orquestado fenómeno fisiológico de la estimulación o inhibición de la actividad secretora de los diversos órganos digestivos que tiene como resultado final el ordenado proceso de la propulsión y digestión alimenticias.

Las hormonas intestinales, unas bien definidas como tales, y otras de carácter de agentes humorales o de candidatos a hormonas, poseen características comunes que, según el concepto APUD, se deben a un origen embrionario común en el neuroectodermo. Tales características incluyen su composición polipeptídica o amínica, su secreción por células endocrinas especializadas que exhiben en su interior gránulos secretorios y que tienen manifestaciones citoquímicas y ultramicroscópicas similares. El grupo de estas células constituye un vasto y versátil "órgano" neuroendocrino que en conjunto es de mayor magnitud que todas las glándulas de secreción interna reunidas. Su estudio ha abierto un fascinante nuevo campo, la endocrinología gastrointestinal, como parte muy importante de la nueva neuroendocrinología. El concepto APUD logra la unificación patobiológica de diversas manifestaciones clínicas derivadas de la secreción anormal de las hormonas gastrointestinales por parte de tumores que se derivan de células APUD.

#### ABSTRACT

The gastrointestinal hormones are a group of chemical compounds secreted by speciali-

zed cells of the intestinal tract in response to food ingestion. Some of them stimulate and others inhibit the secretory activity of digestive organs.

The intestinal hormones, some of which are well defined and others which are considered hormone-like humoral agents, share common characteristics. According to the APUD concept, this is probably due to their common neuroectodermal origin. These characteristics include polipeptide or amine structure, and synthesis and secretion by specialized cells which have similar cytochemical and ultramicroscopic features. These cells form a larger endocrine organ than all the other endocrine glands together; its discovery and study has opened a new fascinating field: gastrointestinal endocrinology. The APUD concept gives pathobiological unity to diverse clinical manifestations of abnormal secretion of gastrointestinal hormones originating in APUD-derived cell tumors.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- ZOLLINGER RM, ELLISON EH. Primary peptic ulceration of jejunum associated with islet cell tumor of pancreas. *Ann Surg* 1958; 142: 709.
- 2.- GREGORY RA, TRACY HJ. The constitution and properties of two gastrins extracted from hog antral mucosa. *Gut* 1964; 5: 103.
- 3.- MCGUIGAN JE, TRUDEAU WL. Studies with antibodies to gastrin: Radioimmunoassay in human serum and physiological studies. *Gastroenterology* 1970; 58: 139.
- 4.- PEARSE AGE. The endocrine cells of the GI tract: Origins, morphology and functional relationship in health and disease. *Clin Gastroent* 1974; 3: 491.
- 5.- PEARSE AGE, TAKOR TT. Embriology of the diffuse neuroendocrine system and its relationship to the common peptides. *Fed Proc* 1979; 38: 2.288.
- 6.- PEARSE AGE. The cytochemistry and ultrastructure of polypeptide-producing cells of the APUD series and their embryologic, physiologic and pathologic implication. *J Histochem Cytochem* 1969; 17: 303.
- 7.- PEARSE AGE, POLAK JM. Neural crest origin of the endocrine polypeptide (APUD) cells of the gastrointestinal tract and pancreas. *Gut* 1971; 12: 783.
- 8.- PEARSE AGE, POLAK JM. The diffuse neuroendocrine system and the APUD concept. En: BLOOM SL. *Gut Hormones*. Edinburgh Churchill Livingstone, 1978.
- 9.- PEARSE AGE. The APUD concept. Embriology, cytochemistry and ultrastructure of the diffuse neuroendocrine system. En: FRIESEN SR. ed. *Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes*. Philadelphia JB Lippincott Company, 1978.
- 10.- FRIESEN SR. Introductory concept of clinical endocrinology. En: FRIESEN SR. ed. *Surgical Endocrinology. Clinical Syndromes*. Philadelphia JB Lippincott Company, 1979.
- 11.- POLAK JM, BLOOM SR. The hormones of the gastrointestinal tract. En: DITHIE HL and WORMSLEY KG. *Scientific Basis of Gastroenterology*. Edinburgh Churchill Livingstone, 1979.
- 12.- PATIÑO JF. El concepto APUD y los apudomas: Unificación patobiológica de diversas neoplasias endocrinas. Bogotá Federación Panamericana de Asociaciones de Facultades (Escuelas) de Medicina y Colciencias, 1979.
- 13.- GOULD VE, et al. The APUD system and its neoplasms. Observations on the significance and limitations of the concept. *Surg Clin NA* 1979; 59: 93.
- 14.- SCHEIN PS, et al. Islet cell tumors: Current concepts and management. NIH Conference. *Ann Int Med* 1973; 79: 239.
- 15.- WILLIAMS RE. *Gastrointestinal hormones*. En: WILLIAMS RE. ed. *Textbook of Endocrinology*. Sixth edition. Philadelphia WB Saunders Company, 1981.
- 16.- WELBOURN RB, JOFFE SN. The apudomas. En: TAYLOR S. ed. *Recent Advances in Surgery, Number nine*. Edinburgh Churchill Livingstone, 1977.
- 17.- SZIJJ T, et al. Medullary carcinoma of the thyroid associated with hypercorticism. *Cancer* 1969; 24: 167.
- 18.- JORPES JE, MUTT V. *Secretin, Cholecystokinin, Pancreozymin and Gastrin*. Springer-Verlag. West Berlin. 1973.
- 19.- VERNER JV, MORRISON AB. Islet cell tumor and a syndrome of refractory watery diarrhea and hypokalemia. *Am J Med* 1958; 25: 374.