



REVISTA DE
GASTROENTEROLOGÍA
DE MÉXICO
www.elsevier.es/rgrm



ARTÍCULO ORIGINAL

**Neoplasias neuroendocrinas
gastro-entero-pancreáticas: Análisis clínico-patológico
de 48 casos atendidos en el Hospital Ángeles del
Pedregal de la Ciudad de México entre 2018 y 2024**



R. Sánchez-Arreguín^a, M. Ahumada-Ayala^{b,*}, V. Santibañez-Silva^a, B. Bautista-Martínez^a
y C. Gallegos-Garza^a

^a Servicio de Patología, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

^b Servicio de Endocrinología, Hospital Ángeles del Pedregal, Ciudad de México, México

Recibido el 14 de noviembre de 2024; aceptado el 23 de febrero de 2025

Disponible en Internet el 10 de octubre de 2025

PALABRAS CLAVE

Cromogranina;
Insulinoma;
Gastrinoma;
Neoplasia
neuroendocrina;
Carcinoide

Resumen

Introducción y objetivos: Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) son tumores infrecuentes que representan aproximadamente el 2% de todas las neoplasias. La mayoría (62-70%) se originan en el tubo digestivo y en el páncreas. Nuestro principal objetivo es describir la presentación clínica, las manifestaciones y las características patológicas que permitan un mejor conocimiento e identificación de estos tumores.

Materiales y métodos: Se trata de un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo de los pacientes con diagnóstico confirmado de NNE que fueron atendidos en el Hospital Ángeles del Pedregal en el período comprendido entre los años 2018 y 2024. Se incluyeron en esta serie todos los casos con diagnóstico de NNE de páncreas o tubo digestivo en piezas quirúrgicas del servicio de patología. Los datos clínicos, los estudios de laboratorio e imagenología se obtuvieron de los expedientes hospitalarios.

Resultados: La edad media de los pacientes fue de 55.2 años (rango: 21-88 años). De los 48 casos, 28 son del género masculino y 20 del femenino. Las localizaciones más frecuentes de las NNE fueron: páncreas (25%), estómago (16.6%), recto (12.5%) y apéndice (10.4%). En 23/48 (47.9%) casos, el diagnóstico de NNE fue incidental en cirugía, endoscopia o estudios de imagenología.

* Autor para correspondencia. Torre Ángeles, Periférico Sur 3697/842 Colonia Héroes de Padierna 10700 CDMX. Teléfono: 5555685419
Correo electrónico: ahumadam1@hotmail.com (M. Ahumada-Ayala).

Conclusiones: Se describe la gran variedad de presentaciones clínicas de las NNE de páncreas y tubo digestivo. Dado que estos tumores rara vez presentan un síndrome secretor típico, es necesario un alto índice de sospecha clínica, siendo potencialmente útiles los biomarcadores circulantes.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la CC BY-NC-ND licencia (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Chromogranin;
Insulinoma;
Gastrinoma;
Neuroendocrine
neoplasm;
Carcinoid

Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Clinical-pathologic analysis of 48 cases treated at the Hospital Ángeles del Pedregal in Mexico City between 2018 and 2024

Abstract

Introduction and aims: Neuroendocrine neoplasms are rare tumors accounting for approximately 2% of all neoplasms, most of which (62-70%) originate in the gastrointestinal tract and pancreas. Our primary aim was to describe the clinical presentation and pathologic features of these tumors, to improve our knowledge and early identification of them.

Materials and methods: A retrospective, cross-sectional, observational, and descriptive study was conducted on patients with a confirmed diagnosis of neuroendocrine neoplasm treated at the Hospital Ángeles del Pedregal within the time frame of 2018 and 2024. All cases diagnosed with neuroendocrine neoplasm of the pancreas or gastrointestinal tract in surgical specimens from the pathology service were included. The clinical, laboratory, and imaging data were obtained from the patients' hospital charts.

Results: Mean patient age was 55.2 years (range: 21 to 88 years). Of the 48 cases, 28 were men and 20 were women. The most frequent locations of the neuroendocrine neoplasms were the pancreas (25%), stomach (16.6%), rectum (12.5%), and appendix (10.4%). In 23/48 (47.9%) cases, the diagnosis of neuroendocrine neoplasm was incidental during surgery, endoscopy, or in imaging studies.

Conclusions: The great variety of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms was described. Given that these tumors rarely produce a typical secretory syndrome, a high level of clinical suspicion is needed. Circulating biomarkers may be useful for their early diagnosis.

© 2025 Asociación Mexicana de Gastroenterología. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción y objetivo

Las neoplasias neuroendocrinas (NNE) son tumores relativamente infrecuentes, ya que representan aproximadamente el 2% de todas las neoplasias¹. Su incidencia anual es de 5.25 por 100 000 habitantes. De ellas, la mayoría (62-70%) se originan en el tubo digestivo y en el páncreas^{2,3}. En los últimos años su incidencia ha ido en aumento por el mayor conocimiento de estas neoplasias y por el advenimiento de nuevos métodos que facilitan su diagnóstico⁴.

Las NNE se originan en células con un fenotipo híbrido, tanto neuronal como endocrino. Entre sus características de estirpe neuronal destaca la presencia de gránulos de centro denso similares a los de las células serotoninérgicas que almacenan monoaminas, pero sin que estas células estén dotadas de sinapsis. Debido a su naturaleza endocrina, estas células son capaces de sintetizar y secretar aminas, péptidos y hormonas a la circulación, pudiendo generar efectos metabólicos y manifestaciones clínicas sistémicas^{1,5-7}.

Las células neuroendocrinas pueden estar aglomeradas en sitios anatómicos específicos como los islotes de Langerhans del páncreas o estar dispersas a lo largo de todo

el trayecto del tubo digestivo, pulmón, tiroides, hipófisis, entre otros órganos. Estas últimas son las que integran el llamado sistema endocrino difuso o sistema *amine precursor uptake and decarboxylation* (APUD) y que tienen a su cargo funciones fisiológicas relevantes⁵.

La presentación clínica de las NNE depende de su localización anatómica y de su capacidad para secretar aminas o péptidos biológicamente activos, en este caso, el paciente puede presentar un síndrome específico como las hipoglucemias de ayuno del insulinoma, las úlceras pépticas recidivantes y con localización atípica de los tumores que secretan gastrina (síndrome de Zollinger-Ellison), el desarrollo de diabetes mellitus y eritema necrolítico migratorio asociado a tumores productores de glucagón, y el síndrome «carcinoide» caracterizado por diarrea crónica, malestar abdominal, urgencia para defecar, rubor, hipotensión y broncoespasmo asociados a la liberación episódica de serotonina^{4,6,8}. El diagnóstico de diarrea crónica puede ser establecido cuando el peso de la materia fecal es superior a 240 g por día y se presentan por lo menos 3 evacuaciones diarias por un periodo mayor a 4 semanas⁹. Sin embargo, un elevado porcentaje de las NNE no son secreto-

ras, por lo que son descubiertas incidentalmente en cirugía o en estudios endoscópicos o de imagen por la presencia de metástasis, obstrucción intestinal o en especímenes de appendicectomía¹⁰.

Muchas de las NNE son de curso clínico indolente y generan síntomas inespecíficos, por lo que son confundidas con enfermedades del eje cerebro-intestino (colon irritable, colitis espástica, trastornos funcionales digestivos) y el diagnóstico se retrasa considerablemente. Entre un 21-69% de los casos son detectados en fases avanzadas con enfermedad metastásica presente, lo que deteriora el pronóstico y reduce las expectativas de vida de los pacientes afectados^{5,10}.

El uso de marcadores en sangre de las células neuroendocrinas como la cromogranina A, la gastrina y la serotonina permite identificar la presencia de una NNE y establecer un diagnóstico temprano. En inmunohistoquímica, los marcadores más utilizados para definir la estirpe neuroendocrina de un tumor son la cromogranina y la sinaptofisina^{10,11}.

El presente trabajo es una revisión detallada de 48 casos de NNE diagnosticados en el Hospital Ángeles del Pedregal (HAP) en el período comprendido entre 2018 y 2024. Nuestra revisión está limitada a los tumores gastro-entero-pancreáticos que corresponden a las localizaciones más frecuentes de estos tumores y que representan el mayor reto diagnóstico. Todos los casos fueron confirmados por el Servicio de Patología del HAP, en la mayoría de los casos complementados con estudios de inmunohistoquímica. Los datos de los expedientes clínicos de estos pacientes fueron analizados cuidadosamente y se recabó información clínica adicional por parte de los médicos tratantes para dilucidar sus características clínicas y evolución.

Se compararon los resultados de nuestra serie con los publicados a nivel nacional e internacional. Creemos que es muy importante conocer las características clínico-patológicas de estos tumores para mejorar el proceso diagnóstico, pensar más en estos tumores para lograr un diagnóstico temprano y de esta manera, lograr mejores resultados terapéuticos.

Los objetivos de este estudio son: conocer la incidencia de los tumores neuroendocrinos (TNE) de páncreas y tubo digestivo en el HAP en un período de 6 años, comparar los datos epidemiológicos de este hospital con los reportados en otros estudios realizados en México e internacionales; describir la presentación clínica de los TNE gastro-entero-pancreáticos y la probabilidad de diseminación metastásica de los mismos, así como revisar los métodos diagnósticos auxiliares para el diagnóstico de estos tumores en el HAP.

Materiales y métodos

La planificación del protocolo se inició en noviembre de 2023, junto con la revisión bibliográfica más reciente referente a los TNE. Una vez obtenida la aprobación del comité de ética (enero de 2024), se inició la recopilación de la información patológica y clínica, y a partir de abril de 2024 se inició el análisis de los datos obtenidos.

Nuestra serie es un estudio retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo de los pacientes con diagnóstico confirmado de NNE que fueron atendidos en el HAP en el período comprendido entre los años 2018 y 2024. El estudio

se estructuró de acuerdo con las pautas del informe de Fortalecimiento de la notificación de estudios observacionales transversales en epidemiología (STROBE). Dada la naturaleza transversal y observacional de nuestro trabajo, no fue necesario definir desenlaces, predictores, o potenciales confusores ni modificadores de efecto. Los criterios diagnósticos estuvieron apegados a las normativas de la Organización Mundial de la Salud (OMS) que establece los criterios tanto para el diagnóstico como para la clasificación de estas neoplasias.

Se revisó la base de datos del Servicio de Patología del HAP del período comprendido entre los años 2018 y 2024. Se incluyeron en este estudio 48 casos con el diagnóstico histopatológico de TNE de páncreas, hígado o de cualquier segmento del tubo digestivo. Con el propósito de establecer una correlación clínico-patológica, se incluyeron únicamente los casos atendidos en el HAP con información clínica y de laboratorio y disponibilidad de un expediente hospitalario que contaran con diagnóstico confirmado de TNE por inmunohistoquímica o reporte histopatológico confirmatorio.

Por su baja incidencia, se decidió excluir de este análisis los TNE fuera del tracto digestivo, hígado o páncreas. Los datos se presentan con estadística descriptiva simple similar a la utilizada en estudios similares encontrados en la literatura.

Análisis estadístico

Para el análisis de los datos, se utilizó únicamente estadística descriptiva simple, incluyendo frecuencias absolutas y relativas, medias y porcentajes. La estimación de desviaciones estándar suele ser poco precisa o susceptible de variación aleatoria cuando el tamaño muestral es reducido. Dado que no se trata de un estudio de comparación de casos y controles, no fue necesario aplicar pruebas para valorar diferencias estadísticas entre los grupos estudiados. En este trabajo utilizamos métodos descriptivos similares a los utilizados en otros estudios publicados en la literatura nacional e internacional sobre este tipo de tumores.

Consideraciones éticas

El manuscrito cumple con las especificaciones de la normativa en investigación bioética. Para realizar este trabajo se firmó un documento que garantiza la absoluta confidencialidad de los datos personales y clínicos de los pacientes y la identidad de los médicos tratantes, y se obtuvo la aprobación de los comités de investigación y de ética del HAP (dictamen con número de registro 2711 del 5 de enero del 2024). No hubo contacto de los autores con los pacientes; únicamente se estudiaron las piezas patológicas y se revisaron los expedientes hospitalarios para valorar datos clínicos de forma general y anónima, por lo que los autores declaran que este manuscrito no tiene información que menoscabe la privacidad de los pacientes o permita identificar tanto a los pacientes como a los médicos tratantes.

Se realizó una búsqueda bibliográfica con un rango de cobertura de 12 años en las plataformas PubMed®, UpToDate® y ClinicalKey®, utilizando como motor de búsqueda las siguientes palabras clave: neoplasia neuro-

Tabla 1 Datos demográficos y localización

Características	Datos	Porcentaje
Total casos revisados	52	100
Total casos aceptados	48	92.3
Total casos rechazados	4	7.69
Mujeres	20	41.66
Varones	28	58.33
Edad media	55.2	
Localización		
Páncreas (12)	25	
Estómago (8)	16.6	
Apéndice (5)	10.41	
Duodeno (2)	4.16	
Íleon (5)	10.41	
Yeyuno (2)	4.16	
Ciego/ileocecal (2)	4.16	
Colon (2)	4.16	
Recto (6)	12.5	
Ano (1)	2.08	
Vesícula biliar (1)	2.08	
Esófago (1)	2.08	
Hígado (1)	2.08	

endocrina, tumor gastro-entero-pancreático, sinaptotifisina, cromogranina, epidemiología y tratamiento de las NNE (datos mexicanos e internacionales).

Resultados

Demografía

Se identificaron 52 casos con diagnóstico de NNE de páncreas, hígado y tubo digestivo atendidos en el HAP en el periodo comprendido entre 2018 y 2024. De estos, 4 casos fueron descartados por no contar con información clínico-patológica suficiente. Los 48 casos restantes fueron incluidos en esta serie; la edad media de los pacientes fue de 55.2 años (rango: 21-88 años). De los 48 casos, 28 son del género masculino y 20 del femenino ([tabla 1](#)).

Localización del tumor

En esta serie, las localizaciones más frecuentes de las NNE fueron: páncreas (25%), estómago (16.6%), recto (12.5%) y apéndice (10.4%). Otras localizaciones menos frecuentes fueron en íleon (6.25%), ciego y válvula íleo-cecal (4.1%), yeyuno (4.1%) y colon (4.1%). Encontramos un solo caso de NNE localizada en ano (2.0%), uno en vesícula biliar (2.0%) y uno en esófago (2.0%) ([tabla 1](#)).

Todos los casos de NNE localizada en hígado correspondieron a enfermedad metastásica con primario en páncreas o tubo digestivo.

Presentación clínica

Síndrome secretor

De las NNE de páncreas, 2 de ellas se asociaron a un síndrome de hipoglucemia orgánica asociada a hiperinsulinemia y fueron diagnosticados como insulinomas. En ambos casos

Tabla 2 Presentación clínica de las NNE

Presentación clínica	Número de casos	Porcentaje
<i>Incidental^a</i>	23	47.9
<i>Dolor abdominal crónico</i>	8	16.6
<i>Apendicitis aguda</i>	5	10.4
<i>Ataque al estado general</i>	2	4.16
<i>Obstrucción intestinal</i>	2	4.16
<i>Vómito recurrente</i>	2	4.16
<i>Disfagia</i>	1	2.08
<i>Síndrome secretor</i>		
Insulinoma	3	6.25
Gastrinoma	2	4.16
<i>Total</i>	48	100

NNE: neoplasias neuroendocrinas.

^a Casos descubiertos incidentalmente en endoscopía, imagenología o cirugía por padecimientos no relacionados con la NNE.

la presentación clínica fue la típica para estos tumores con hipoglucemias graves y neuroglucopenia en ayuno. En un caso adicional las tinciones de inmunohistoquímica fueron positivas para insulina, pero no se asoció a un síndrome clínico de hipoglucemia e hiperinsulinemia. Dos de los casos de NNE estuvieron asociados a hipergastrinemia, uno de ellos correspondió a un gastrinoma con un síndrome de Zollinger-Ellison y enfermedad ulcerosa severa, recurrente y resistente al tratamiento médico con sangrado de tubo digestivo. Otro paciente tuvo tinciones de inmunohistoquímica positivas para gastrina en un TNE pancreático con un síndrome clínico ulceroso de corta evolución ([tabla 2](#)).

El resto de los casos (43/48 o 89.5%) no presentaron síndromes clínicos asociados a liberación de sustancias biológicamente activas con efectos sistémicos.

Dolor abdominal crónico

Una presentación clínica encontrada frecuentemente (8 casos o 16.6%) de las NNE fue dolor abdominal crónico de características mal definidas, localizado principalmente en epi-mesogastro y abdomen superior. La historia habitual fue la de un dolor abdominal cólico persistente, mal sistematizado, de varios meses de evolución, casi siempre tratado por varios médicos, quienes habían atribuido las molestias a las enfermedades del eje cerebro-intestino, infecciones gastrointestinales u otros diagnósticos.

Apendicitis aguda

Las NNE pueden presentarse como abdomen agudo con datos clínicos típicos de apendicitis. Sin embargo, la pieza quirúrgica revela la presencia de una neoplasia apendicular de estirpe neuroendocrina. Esta fue la presentación en 5 de los 48 pacientes de esta serie (12.5%). Los 5 casos corresponden a 4 varones y una mujer con un rango de edades comprendido entre 21 y 57 años.

Obstrucción intestinal

Dos pacientes (4.16%) con NNE del intestino delgado acudieron por una obstrucción intestinal mecánica que ocasionó dolor, náusea, vómito y deshidratación, requiriendo intervención quirúrgica de urgencia. Un paciente adicional con NNE de intestino delgado tenía dolor y datos clínicos de

Tabla 3 Características histopatológicas e inmunohistoquímicas

Histoquímica	N/48	Porcentaje	Mitosis/campo	(%)	Grado
Cromogranina (+)	41	85.41			
Sinaptosina (+)	38	79.1			
Ambos (+)	36	75			
Ki-67 < 3%	28	58.3	29	60.41	1
Ki-67 3-20%	8	16.6	9	18.75	2
Ki-67 > 20%	6	12.5	7	14.58	3
Sin Ki-67	6	12.5	3	6.25	—

Tabla 4 Clasificación y criterios de estadificación para las neoplasias neuroendocrinas del tracto gastrointestinal y hepatopancreáticos. OMS 2022

Terminología	Diferenciación	Cuenta de mitosis	Índice de Ki-67
TNE, grado 1	Bien diferenciado	< 2 mitosis/2 mm ²	< 3%
TNE, grado 2		2 a 20 mitosis/2 mm ²	3 a 20%
TNE, grado 3		> 20 mitosis/2 mm ²	> 20%
CNE tipo células pequeñas	Carcinoma poco diferenciado	> 20 mitosis/2 mm ²	> 20% (normalmente más del 70%)
CNE tipo células grandes		> 20 mitosis/2 mm ²	> 20% (normalmente más del 70%)

CNE: carcinoma neuroendocrino; TNE: tumor neuroendocrino.

Fuente: tabla adaptada de Sultana et al.¹².

suboclusión intestinal que también requirió tratamiento quirúrgico.

Ataque al estado general

Únicamente 2/48 pacientes (4.16%) se presentaron por pérdida de peso, fatiga, astenia y adinamia. Estos síntomas llevaron a los médicos tratantes a solicitar estudios de imagen y/o endoscópicos con los que se encontraron NNE en el estómago en uno de los pacientes y de páncreas en el otro caso.

Hallazgo incidental

En casi la mitad de los casos de NNE (23/48 o 47.9%), no se identificaron síntomas que señalaran la posible presencia de una neoplasia oculta, y estas fueron descubiertas incidentalmente en chequeos de rutina, en estudios de imagen practicados por otros padecimientos, por historia familiar de tumores malignos, en endoscopías de tubo digestivo o en procedimientos quirúrgicos sin relación con la NNE.

Características laboratoriales y de imagenología

Marcadores circulantes

Las mediciones de marcadores circulantes de las NNE se solicitaron infrecuentemente, excepto en aquellos casos con síndrome secretor, incluyendo los 2 casos de insulinoma y los 2 de gastrinoma. Los niveles de cromogranina A y serotonina no fueron utilizados en esta serie con fines diagnósticos. Esto no resulta sorprendente, ya que un elevado número de casos fueron descubiertos incidentalmente. Sin embargo, los biomarcadores de las NNE (cromogranina A y serotonina) sí fueron utilizados para el monitoreo terapéutico en la mayoría de los pacientes.

Estudios de imagen

En esta serie, los métodos diagnósticos más utilizados para el diagnóstico de NNE fueron la TC de abdomen en 14 casos (29%), endoscopía en 8 casos (16.6%), el ultrasonido de abdomen en 4 casos (8.3%) y el PET-TC en 4 casos (8.33%).

Características histopatológicas e inmunohistoquímica

En 41/48 (85.4%) de nuestros pacientes, la neoplasia era positiva para cromogranina; en 38/48 (79.1%), resultó positiva para sinaptosina, mientras que fue positiva para ambos biomarcadores en 36/48 (75%). Un total de 19/48 pacientes (39.5%) resultaron positivos para CD56 (**tabla 3**).

Para evaluar el grado histopatológico, utilizamos la clasificación de 2022 publicada por la OMS (**tabla 4**)^{12,13}. Se utilizó el marcador inmunohistoquímico de replicación celular Ki-67, y en los casos en los que este no se realizó, se clasificó la neoplasia con base en el número de mitosis por campo de alto poder ($\times 40$). En 28/48 casos, el Ki-67 fue menor al 3%, y en un paciente adicional el número de mitosis por campo fue menor a 2 mm², estos 29 casos (60.4%) se clasificaron como grado 1 de la OMS, correspondiente a NNE bien diferenciadas y con una baja tasa de replicación celular, indicando un buen pronóstico. En 8/48 pacientes el Ki-67 mostró replicación celular entre el 3 y el 20% con un paciente adicional con un porcentaje de mitosis en este mismo rango, estos 9 pacientes (18.7%) se clasificaron como grado 2 de acuerdo con la OMS. En 6/48 pacientes el Ki-67 fue superior al 20% y en un caso adicional el número de mitosis fue superior a 20 mm², estos 7 casos (14.5%) se clasificaron como grado 3. En este subgrupo la tasa de replicación es alta, lo que implica en general un mal pronóstico y un comportamiento biológico agresivo de la neoplasia.

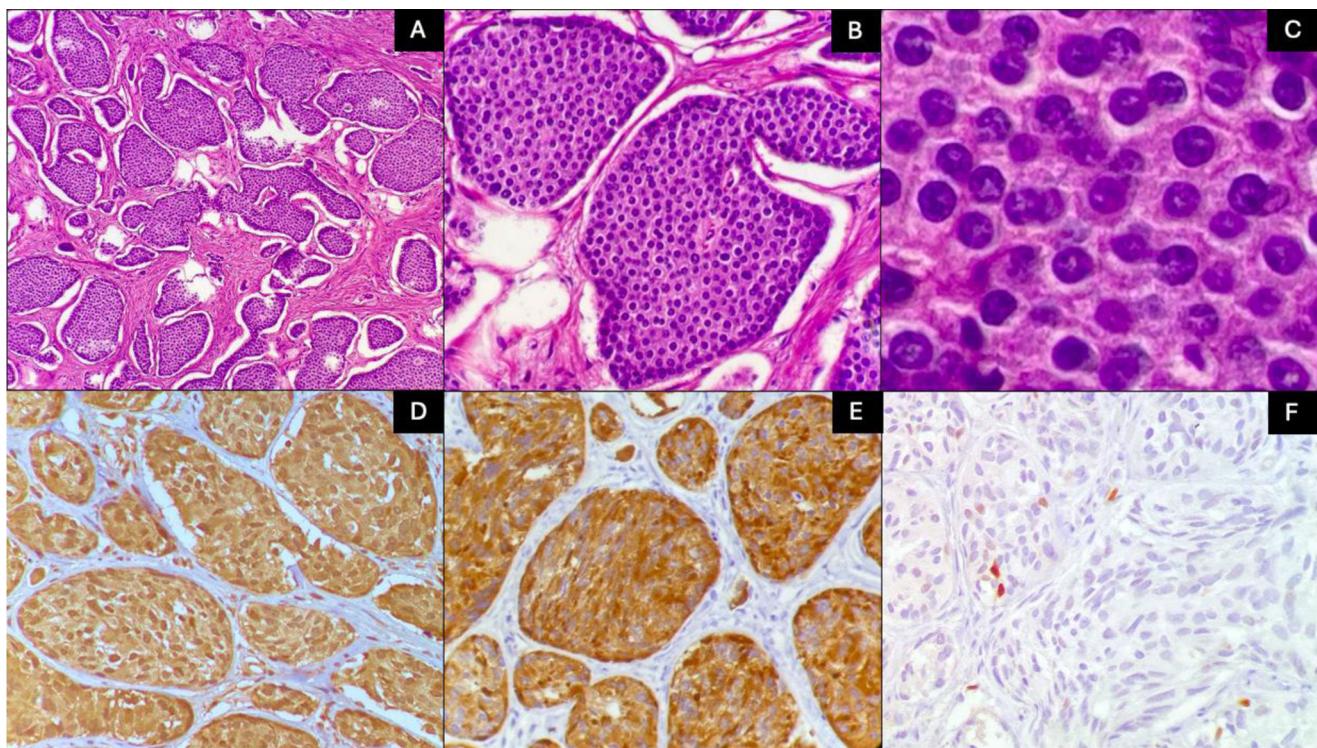


Figura 1 Características histológicas de 2 tumores neuroendocrinos grado 1. A) La neoplasia se dispone en un patrón en nidos (H&E $\times 10$). B) Células monótonas, sin presencia de mitosis (H&E $\times 40$). C) Los núcleos muestran cromatina granular gruesa con citoplasma eosinófilo en moderada cantidad (H&E $\times 100$). D) Cromogranina positiva. E) Sinaptofisina positiva. F) Ki-67 cuantificado en el 2%.

Anteriormente se incluía a los tumores grado 3 y a las neoplasias poco diferenciadas dentro del diagnóstico de carcinoma neuroendocrino (CNE). Sin embargo, a partir del año 2019 se realizó una modificación en la clasificación de la OMS, ya que se demostró que los TNE no estaban genéticamente relacionados con los CNE, por lo que es importante diferenciar entre los tumores grado 3 y CNE, ya que son entidades molecularmente distintas^{14,15}. Los CNE tienen una morfología que sugiere una mayor agresividad, alta capacidad infiltrativa, muy elevado número de mitosis y un menor grado de diferenciación celular. En esta revisión, decidimos agrupar a los TNE grado 3 y los CNE, ya que únicamente 2 casos de este tipo de neoplasias agresivas fueron detectadas después de que se publicó la clasificación de la OMS del 2022.

En la figura 1 se presentan las imágenes típicas de 2 NNE de nuestra serie, cuyas características corresponden a neoplasias grado 1, usualmente asociadas a un buen pronóstico. Los marcadores inmunohistoquímicos (cromogranina y sinaptofisina) confirman la estirpe neuroendocrina de las células tumorales. En la figura 2 se presentan los hallazgos histopatológicos de un CNE; puede observarse su tendencia invasiva y su gran número de mitosis que se confirman con el Ki-67. Existe positividad para cromogranina y sinaptofisina.

Discusión

Se presentan los datos clínico-patológicos de 48 casos con el diagnóstico de NNE gastrointestinal y de páncreas atendidos

en el período de tiempo comprendido entre 2018 y 2024 en el HAP de la Ciudad de México. Se trata de la primera serie de NNE informada sobre los pacientes de un hospital privado en México.

Nuestro diseño retrospectivo es similar al utilizado en otros 3 estudios mexicanos de la Ciudad de México^{1,16} y Guadalajara Jalisco². Los casos fueron detectados a partir del diagnóstico de NNE en piezas quirúrgicas recibidas en el servicio de anatomía patológica. La gran mayoría de casos fueron clasificados por grado histopatológico de acuerdo a la tasa de replicación celular basada en Ki-67 (42/48 o 87.5%) o por el número de mitosis por campo y fueron confirmados por marcadores de inmunohistoquímica (75%).

En la tabla 5 se presenta una comparación de los datos obtenidos en el presente estudio con los de los otros estudios mexicanos^{1,2,16}, encontramos una gran similitud en estos datos demográficos; la mediana de edad estuvo entre la 5.^a y 6.^a décadas de la vida con presentación en un muy amplio rango de edades, sin un claro predominio de género. Los sitios de origen más frecuentes fueron estómago y páncreas. No fue frecuente que los casos de NNE presentaran un síndrome asociado a la secreción de hormonas o péptidos, y la mayoría de los casos tenían historia de dolor abdominal de larga evolución, sangrado de tubo digestivo o enfermedad ulcerosa recurrente.

Las principales series de NNE publicadas internacionalmente se presentan en la tabla 6; nuevamente, los datos son similares a los informados en este estudio. El estudio más grande es una casuística multicéntrica realizada en 20 estados norteamericanos con varias actualizaciones

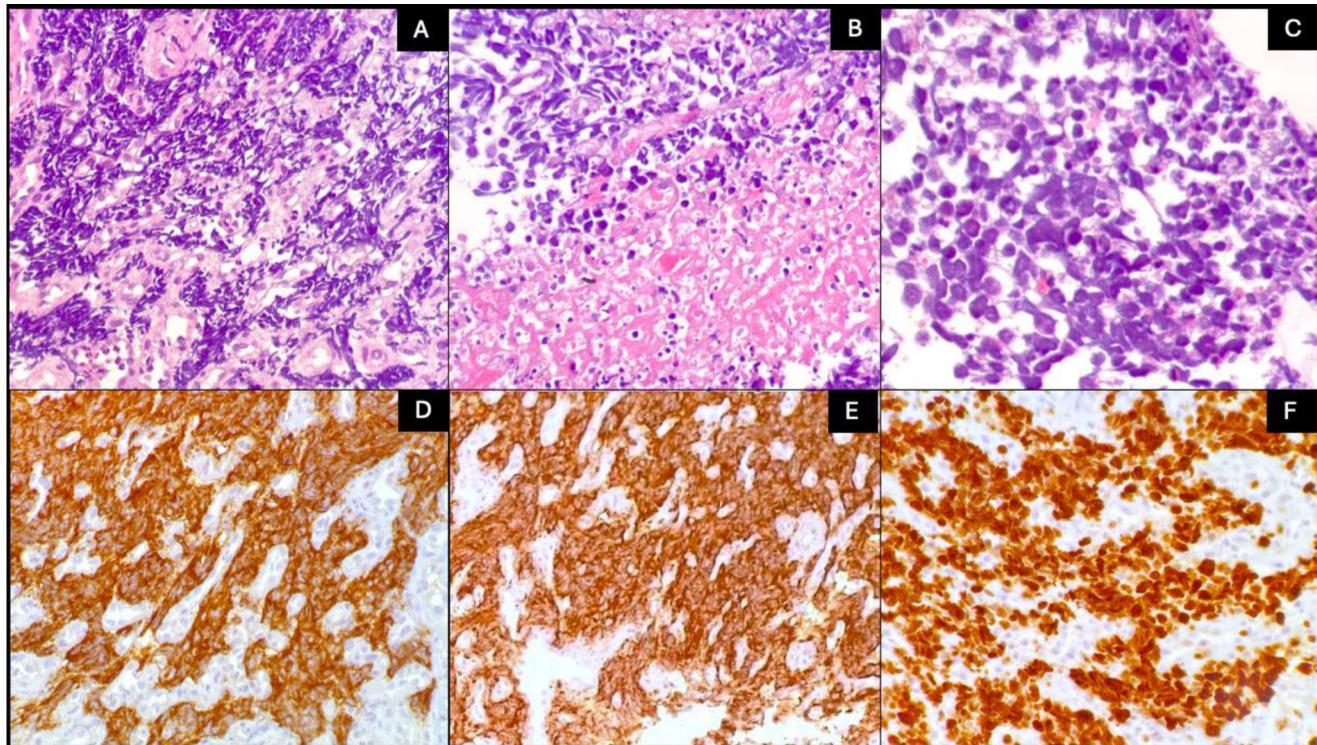


Figura 2 Características histopatológicas de un carcinoma neuroendocrino. A) La neoplasia presenta un patrón infiltrante (H&E $\times 10$). B) Presencia de necrosis tumoral (\times H&E $\times 20$). C) Células pleomórficas con núcleos hipercromáticos, escaso citoplasma (H&E $\times 40$). D) Cromogranina positiva. E) Sinaptofisina positiva. F) Ki-67 cuantificado en el 90%.

Tabla 5 Comparación con estudios publicados en México

	Hospital Ángeles Pedregal, CDMX, México	CM 20 Noviembre ISSSTE, CDMX, Méjico	CM Nacional de Occidente IMSS, Guadalajara, Jalisco, México	CM Nacional Siglo XXI Oncología IMSS, CDMX, México
Referencia		1	2	16
Año de publicación	2024	2012	2015	2012
Periodo estudiado (años)	7	11	7	11
N	48	25	42	127
Edad media (rango)	55.2 (21-88)	52.4 (30-73)	45 (29-60) ^a	52 (24-85)
Masculino n (%)	28 (58.3)	7 (28)	12 (52.1) ^a	68 (53.5)
Femenino n (%)	20 (41.7)	18 (72)	11 (47.8) ^a	59 (46.5)
Páncreas N (%) ^c	12 (25)	4	3	14 (11.02)
Esófago	1 (2.08)	0	0	4 (3.14)
Estómago	8 (16.66)	4	11	39 (30.70)
Vesícula biliar	1 (2.08)	0	0	0 (0)
Colon/recto/ano	11 (22.91)	2	5	32 (25.19)
Duodeno	2 (4.16)	0	0	16 (12.59)
Íleon/yeyuno	7 (14.58)	5	4	16 (12.59)
Apéndice	5 (10.41)	2	0	6 (4.72)
Hígado	1 ^b (2.08)	1	2 ^b	—
Pulmón	—	1	13	—
Otros	—	7	6	—

NNE: neoplasias neuroendocrinas.

^a Datos únicamente de los casos de las NNE gastro-intestinales y pancreáticas.

^b Metástasis hepáticas de primario desconocido.

^c Los porcentajes solo fueron computados en las 2 series en las que se incluyeron únicamente NNE pancreáticas y gástricas.

Tabla 6 Principales estudios internacionales de neoplasia neuroendocrina

	Memorial Sloan Kettering Cancer Center Nueva York	20 áreas geográficas Base de datos SEER USA	Sant'Andrea University Hospital Roma	Houston Texas
Referencia	17	18	19	20
Año de publicación	2016	2017	2024	2017
Periodo estudiado (años)	5	20	11	11
N	31	64 971	58	1786
Edad media (rango)	54.5 (± 2.6)		60.5 (22-85)	
Masculino n (%)	10 (32.25)	30 738 (47.31)	33 (56.9)	695 (39)
Femenino n (%)	21 (68)	34 233 (52.7)	25 (43.1)	1091 (61)
Páncreas	21	0.86	—	—
Esófago	—	—	—	—
Estómago	—	1.20	15 (25.9)	—
Colon/recto/ano	2	1.52	31 (53.4)	96 (5) / 170 (10)
Duodeno	2	—	12 (20.7)	—
Íleon/yejuno	6	0.53	—	717 (40)
Apéndice	—	0.53	—	29 (2)
Pulmón	—	—	—	—
Otros	—	1.85	—	541 (30)

subsecuentes¹⁷⁻²⁰. Los datos de nuestra serie coinciden en la edad de presentación, la incidencia de órganos afectados y la forma de presentación clínica.

Las NNE son relativamente infrecuentes comparadas con otras variedades de neoplasias malignas. Sin embargo, su incidencia parece haber aumentado, quizás por la mejoría en los métodos diagnósticos por marcadores circulantes, imagenología y endoscopia. La endoscopia permite encontrar lesiones localizadas, mientras que la tomografía y la resonancia magnética tienen un valor diagnóstico similar; sin embargo, la tomografía computarizada tiene una mayor eficacia para los TNE del intestino delgado. El ultrasonido endoscópico es una técnica muy útil, ya que hasta el 26% de los TNE pancreáticos se pueden diagnosticar con este método en estadios tempranos, mientras que la TAC u otras alternativas radiológicas son menos eficaces²¹.

No cabe duda que las NNE representan un reto diagnóstico, ya que solo un porcentaje reducido de ellas (10.4% en nuestra serie) presentan un síndrome clínico asociado a hipersecreción de hormonas o sustancias vasoactivas. En nuestra serie encontramos 3 casos de insulínomas, 2 de ellos con hipoglucemia grave y neuroglucopenia. Un caso expresó marcadores de inmunohistoquímica correspondientes a insulínomas, pero el paciente no había presentado episodios significativos de hipoglucemia. Dos de nuestros casos tuvieron gastrinomas con úlceras recidivantes en tubo digestivo. El resto (89.5% en nuestra serie) no tenían síntomas específicos asociados. Es decir que solo 5/48 pacientes (10.4%) de los casos tuvieron síndromes específicos que se podrían haber relacionado en bases clínicas con la presencia de una NNE. Ninguno de nuestros casos presentó datos clínicos o laboratoriales consistentes con el síndrome carcinoide como diarrea, rubor o broncoespasmo. El síndrome carcinoide es más frecuente en NNE del árbol respiratorio, las cuales fueron excluidas de nuestra serie. En las NNE de tubo digestivo, el síndrome carcinoide solo se presenta en pacientes con

extensas metástasis hepáticas capaces de liberar serotonina directamente a la circulación sistémica, evitando la inactivación de la misma durante su paso por el hígado por la enzima monoaminoxidasa.

Una de las presentaciones clínicas relativamente frecuentes (16%) fue la de dolor en el abdomen superior de varios meses de evolución, erróneamente diagnosticado y tratado como enfermedades del eje cerebro-intestino. Es importante considerar en aquellos pacientes con dolores abdominales crónicos inespecíficos la posibilidad de una NNE; en este sentido, podría ser útil solicitar la medición de cromogranina A y serotonina o su metabolito urinario, el ácido 5-hidroxiindolacético, ya que, si se encuentran niveles elevados en sangre de estos marcadores, esto podría facilitar el diagnóstico temprano de una NNE.

Varios de nuestros pacientes fueron diagnosticados durante la cirugía por abdomen agudo, 2 de ellos con obstrucción intestinal debida al efecto mecánico de las neoplasias y 5 asociados a apendicitis aguda. Los casos de apendicitis aguda asociada a NNE abarcan un amplio rango de edades, por lo que no existen datos que permitan sospechar la neoplasia en estos pacientes. Dado que se trata de tumores malignos, una vez resuelta la emergencia abdominal, el paciente debe recibir vigilancia postoperatoria y tratamiento de las posibles complicaciones de la neoplasia. Cuando el tumor en el área apendicular es menor a 1 cm, no se recomienda resecar segmentos de colon, sin embargo, en tumores de más de 2 cm, podría considerarse el practicar una hemicolectomía de colon ascendente²².

Un tercio de los casos (16/48) fueron detectados incidentalmente en estudios de endoscopia o imagenología, por lo que la medición de marcadores circulantes de las NNE podría ser de gran utilidad en casos de difícil diagnóstico²³.

Es importante definir el grado histopatológico de cada caso de NNE de acuerdo con la clasificación de la OMS, ya que el grado del tumor tiene una correlación con el pronós-

tico, así como su categorización de acuerdo con el grado de diferenciación celular, el índice de proliferación celular y/o el número de mitosis por campo de alto poder; en el caso del grado 3, las neoplasias bien diferenciadas se denominan TNE. Las pobremente diferenciadas se denominarían carcinomas neuroendocrinos (CNE), que implican un peor pronóstico. Estos a su vez son divididos en CNE de células pequeñas o CNE de células grandes. Las subclasicaciones no solo tienen implicaciones pronósticas, sino que también son de utilidad para la selección de los agentes quimioterapéuticos específicos.

Aunque la mayoría de las NNE son esporádicas, un porcentaje reducido de ellas están asociadas a neoplasia endocrina múltiple tipo I y II, pudiendo tener un patrón de transmisión hereditaria.

En los casos con NNE de alto grado (pobremente diferenciados), el pronóstico es malo; de acuerdo con las series internacionales publicadas, la sobrevida es de 16.2 años para el grado 1, de 8.3 años para el grado 2 y de 10 meses para el grado 3¹⁸. Sin embargo, el seguimiento clínico a largo plazo es necesario en todos los casos, ya que incluso las NNE bien diferenciadas y de bajo grado ocasionalmente tienen un comportamiento biológico agresivo y pueden metastatizar a distancia. Los tumores de alto grado requieren un manejo sistémico con agentes quimioterapéuticos combinados (etopósido/cis-platino). Otros agentes que están siendo utilizados son el sunitinib y el everolimus²³⁻²⁵. En 2018, se aprobó la terapia con radionúclidos dirigidos a receptores de péptidos para tumores gastroenteropancreáticos positivos a receptores de somatostatina, la expresión del receptor se puede demostrar por PET antes de que el paciente reciba tratamiento, en especial para los grados 1 y 2^{7,26}.

Las NNE bien diferenciadas, en general responden bien al tratamiento con análogos de somatostatina, con efectos favorables sobre la sintomatología y posibles efectos antiproliferativos de estos fármacos²⁷, sin embargo, una de las principales reacciones adversas a estos medicamentos es la diarrea incontrolable, ya que suprime la liberación de hormonas y otras sustancias biológicamente activas que inhiben la secreción de enzimas pancreáticas y la motilidad gastrointestinal⁹. La resección está indicada para las NNE cuando sea posible, y también se puede utilizar la ablación por radiofrecuencia y la quimioembolización transarterial para las metástasis hepáticas. En los casos no resecables quirúrgicamente, usualmente se indica la quimioterapia con derivados del platino²⁸, particularmente en los grados 2 o 3^{18,25}.

La medición de cromogranina A en suero tiene utilidad para vigilar la evolución, el pronóstico y la respuesta al tratamiento. Su utilidad en inmunohistoquímica radica en poder valorar la extensión y diferenciación de las NNE.

Otros marcadores, como la fosfoproteína 1 secretada (*secreted phosphoprotein 1 [SPP1]*) han demostrado ser eficientes para el diagnóstico, ya que son más sensibles inclusive de la Cromogranina A, aunque esta última tiene una mejor correlación con la agresividad del tumor^{21,29,30}. Recientemente han tomado importancia marcadores inmunohistoquímicos como el INSM1, el cual pudiera ser más específico que los marcadores convencionales³¹.

Nuevas pruebas genéticas como el NETest, la cual es una «biopsia líquida» para TNE que aumenta la precisión del

diagnóstico molecular del TNE al detectar la expresión de ciertos genes como Ki-67, SSTR1 y SSTR2 en sangre a través de la reacción de cadena polimerasa con transcripción inversa²¹.

Conclusiones

El diagnóstico de NNE gastrointestinal y pancreática se estableció en 48 pacientes durante el periodo estudiado de 6 años en el HAP de la Ciudad de México. Nuestros casos mostraron datos demográficos y presentaciones clínicas muy similares a las publicadas a nivel nacional e internacional. El diagnóstico de estos tumores representa un gran reto para el clínico, tanto por la variedad de sus manifestaciones clínicas como por la presencia incidental de estos tumores en pacientes asintomáticos. El uso de biomarcadores puede facilitar el diagnóstico temprano y deberían solicitarse en pacientes con una amplia variedad de molestias crónicas, como dolor abdominal, diarrea, sangrado de tubo digestivo, oclusión o suboclusión intestinal y pérdida de peso. La revisión de los expedientes clínicos de nuestros casos mostró que casi nunca se solicitaron biomarcadores circulantes antes del diagnóstico histopatológico, los cuales son muy útiles también para la vigilancia postoperatoria de los pacientes. Para mejorar el proceso diagnóstico de estos tumores se están desarrollando nuevos biomarcadores circulantes basados en la expresión genética de las células tumorales (biopsia líquida).

Financiación

Los autores declaran no tener fuente de financiamiento.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Referencias

- Miranda-Aguirre AP, Hernández-García S, Tenorio-Torres JA, et al. Experiencia en el manejo de los tumores neuroendocrinos en el Servicio de Oncología del Centro Médico Nacional «20 de noviembre» ISSSTE, en los últimos 10 años. GOMO. 2012;11:18-28.
- Villa-Grajeda MG, Ronquillo-Carreón CA, Morán-Mendoza AJ, et al. Tumores neuroendocrinos: experiencia de 6 años en un centro de tercer nivel. GOMO. 2015;14:141-9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.07.003>.
- Fang JM, Li J, Shi J. An update on the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. World J Gastroenterol. 2022;28:1009-23, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v28.i10.1009>.
- Pascual-Corrales E, Araujo-Castro M, Ortiz-Flores AE, et al. Tumores neuroendocrinos. Medicine - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2020;13:1019-28, <http://dx.doi.org/10.1016/j.med.2020.10.004>.
- Odze RD, Goldblum JR. Surgical pathology of the GI tract, liver, biliary tract and pancreas. 3rd ed. Philadelphia, Pennsylvania.: Elsevier; 2015. ISBN: 978145573248.
- Oronsky B, Ma PC, Morgensztern D, et al. Nothing but net: A review of neuroendocrine tumors and carcinomas. Neoplasia. 2017;5:991-1002, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neo.2017.09.002>.

7. Harris PE, Zhernosekov K. The evolution of PRRT for the treatment of neuroendocrine tumors; What comes next? *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:941832, <http://dx.doi.org/10.3389/fendo.2022.941832>.
8. Mondragon-Bustos J, Uribe-Castro JC. Síndrome carcinoide. *Rev Méd Costa Rica Centroam*. 2016;lxiii:59–63. [Consultado 9 May 2023]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161k.pdf>
9. Eads JR, Reidy-Lagunes D, Soares H, et al. Differential diagnosis of diarrhea in patients with neuroendocrine tumors. *Pancreas*. 2020;49:1123–30, <http://dx.doi.org/10.1097/MPA.0000000000001658>.
10. Noffsinger AE. *Fenoglio-Preiser's gastrointestinal pathology*, 1, 4th ed. Philadelphia, Pennsylvania: Lippincott Williams and Wilkins. *Gastrointestinal Pathology*; 2017. ISBN 9781496329073.
11. Alvarado-Cabrero I. Tumores neuroendocrinos del aparato gastrointestinal y el páncreas. *Patología Rev Latinoam*. 2009;47:213–9.
12. Sultana Q, Kar J, Verma A, et al. A comprehensive review on neuroendocrine neoplasms: Presentation, pathophysiology and management. *J Clin Med*. 2023;12:5138, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm12155138>.
13. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, et al. The 2019 WHO classification of tumors of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76:182–8, <http://dx.doi.org/10.1111/his.13975>.
14. Assarzadegan N, Montgomery E. What is new in the 2019 World Health Organization (WHO) classification of tumors of the digestive system: Review of selected updates on neuroendocrine neoplasms, appendiceal tumors, and molecular testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145:664–77, <http://dx.doi.org/10.5858/arpa.2019-0665-RA>.
15. Rindi G, Mete O, Uccella S, et al. Overview of the 2022 WHO classification of neuroendocrine neoplasms. *Endocr Pathol*. 2022;33:115–54, <http://dx.doi.org/10.1007/s12022-022-09708-2>.
16. Alvarado-Cabrero I, de Anda-González J, Hernández-Hernández B, et al. Características Clínico-Patológicas de 127 casos de neoplasias neuroendocrinas del aparato gastrointestinal y páncreas (TNE-GEP) estudiadas en un hospital de oncología. *Rev Gastroenterol Méx*. 2012;77:174–80, <http://dx.doi.org/10.1016/j.rgmx.2012.08.003>.
17. Tang LH, Untch BR, Reidy DL, et al. Well-differentiated neuroendocrine tumors with a morphologically apparent high-grade component: A pathway distinct from poorly differentiated neuroendocrine carcinomas. *Clin Cancer*. 2016;22:1011–7, <http://dx.doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0548>.
18. Dasari A, Shen C, Halperin D, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol*. 2017;3:1335–42, <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.0589>.
19. Dell'Unto E, Marasco M, Mosca M, et al. Clinical outcome of patients with gastric, duodenal, or rectal neuroendocrine tumors after incomplete endoscopic resection. *J Clin Med*. 2024;13:2535, <http://dx.doi.org/10.3390/jcm13092535>.
20. Halperin DM, Shen C, Dasari A, et al. Frequency of carcinoid syndrome at neuroendocrine tumor diagnosis: A population-based study. *Lancet Oncol*. 2017;18:525–34, [http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045\(17\)30110-9](http://dx.doi.org/10.1016/S1470-2045(17)30110-9).
21. Zhang XB, Fan YB, Jing R, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: Current development, challenges, and clinical perspectives. *Mil Med Res*. 2024;11:35, <http://dx.doi.org/10.1186/s40779-024-00535-6>.
22. Pape UF, Niederle B, Costa F, et al. ENETS consensus guidelines for neuroendocrine neoplasms of the appendix (excluding goblet cell carcinomas). *Neuroendocrinology*. 2016;103:144–52, <http://dx.doi.org/10.1159/000443165>.
23. Dillon JS. Workup of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29:165–83, <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2019.10.002>.
24. Janson ET, Knigge U, Dam G, et al. Nordic guidelines 2021 for diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms. *Acta Oncol*. 2021;60:931–41, <http://dx.doi.org/10.1080/0284186X.2021.1921262>.
25. Borga C, Businello G, Murgioni S, et al. Treatment personalization in gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Curr Treat Options Oncol*. 2021;22:29, <http://dx.doi.org/10.1007/s11864-021-00825-4>.
26. Das S, Al-Toubah T, El-Haddad G, et al. Lu-DOTATATE para el tratamiento de tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2019;13:1023–31, <http://dx.doi.org/10.1080/17474124.2019.1685381>.
27. Yao J, Bergsland E, Aggarwal R, et al. DLL3 como diana emergente para el tratamiento de neoplasias neuroendocrinas. *Oncólogo*. 2022;27:940–51, <http://dx.doi.org/10.1093/oncolo/oyac161>.
28. Ito T, Masui T, Komoto I, et al. Guías de práctica clínica de JNETS para las neoplasias neuroendocrinas gastroenteropancreáticas: diagnóstico, tratamiento y seguimiento: una sinopsis. *J Gastroenterol*. 2021;56:1033–44, <http://dx.doi.org/10.1007/s00535-021-01827-7>.
29. Ma Z-Y, Gong Y-F, Zhuang H-K, et al. Pancreatic neuroendocrine tumors: A review of serum biomarkers, staging, and management. *World J Gastroenterol*. 2020;26:2305–22, <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v26.i19.2305>.
30. Ahmed M. Gastrointestinal neuroendocrine tumors in 2020. *World J Gastrointest Oncol*. 2020;12:791–807, <http://dx.doi.org/10.4251/wjgo.v12.i8.791>.
31. Zou Q, Zhang L, Cheng Z, et al. INSM1 is less sensitive but more specific than synaptophysin in gynecologic high-grade neuroendocrine carcinomas: An immunohistochemical study of 75 cases with specificity test and literature review. *Am J Surg Pathol*. 2021;45:147–59, <http://dx.doi.org/10.1097/PAS.0000000000001641>.