



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

1 de 2

Neiva, 14 Noviembre 2019

Señores

CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA

Ciudad

Neiva - Huila

El (Los) suscrito(s):

Hermes Andrés García Zea, con

C.C. No. 1110533234,

Yesenia Gutiérrez Bustos, con

C.C. No. 1075311068

Autor(es) de la tesis y/o trabajo de grado Titulado: Caracterización De Supervivencia En Pacientes Con Tumores Neuroendocrinos Del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo 2012-2018. Presentado y aprobado en el año 2019 como requisito para optar al título de Médico.

Autorizo (amos) al CENTRO DE INFORMACIÓN Y DOCUMENTACIÓN de la Universidad Surcolombiana para que, con fines académicos, muestre al país y el exterior la producción intelectual de la Universidad Surcolombiana, a través de la visibilidad de su contenido de la siguiente manera:

- Los usuarios puedan consultar el contenido de este trabajo de grado en los sitios web que administra la Universidad, en bases de datos, repositorio digital, catálogos y en otros sitios web, redes y sistemas de información nacionales e internacionales "open access" y en las redes de información con las cuales tenga convenio la Institución.
- Permita la consulta, la reproducción y préstamo a los usuarios interesados en el contenido de este trabajo, para todos los usos que tengan finalidad académica, ya sea en formato Cd-Rom o digital desde internet, intranet, etc., y en general para cualquier formato conocido o por conocer, dentro de los términos establecidos en la Ley 23 de 1982, Ley 44 de 1993, Decisión Andina 351 de 1993, Decreto 460 de 1995 y demás normas generales sobre la materia.
- Continúo conservando los correspondientes derechos sin modificación o restricción alguna; puesto que, de acuerdo con la legislación colombiana aplicable, el presente es un acuerdo jurídico que en ningún caso conlleva la enajenación del derecho de autor y sus conexos.

De conformidad con lo establecido en el artículo 30 de la Ley 23 de 1982 y el artículo 11 de la Decisión Andina 351 de 1993, "Los derechos morales sobre el trabajo son propiedad de los autores", los cuales son irrenunciables, imprescriptibles, inembargables e inalienables.

Vigilada Mineducación



CARTA DE AUTORIZACIÓN

CÓDIGO

AP-BIB-FO-06

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

2 de 2

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Yesenia Gutiérrez Bustos

Firma:

EL AUTOR/ESTUDIANTE: Hermes Andres Garcia Zea

Firma:



TÍTULO COMPLETO DEL TRABAJO: Caracterización De Supervivencia En Pacientes Con Tumores Neuroendocrinos Del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo 2012-2018

AUTOR O AUTORES:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
García Zea Gutiérrez Bustos	Hermes Andrés Yesenia

DIRECTOR Y CODIRECTOR TESIS:

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre

ASESOR (ES):

Primero y Segundo Apellido	Primero y Segundo Nombre
Castro	Dolly

PARA OPTAR AL TÍTULO DE: MEDICO

FACULTAD: MEDICINA

PROGRAMA O POSGRADO: MEDICINA

CIUDAD: Neiva **AÑO DE PRESENTACIÓN:** 2021 **NÚMERO DE PÁGINAS:** 84

TIPO DE ILUSTRACIONES (Marcar con una X):

Diagramas___ Fotografías___ Grabaciones en discos___ Ilustraciones en general_x___ Grabados___
Láminas___ Litografías___ Mapas___ Música impresa___ Planos___ Retratos___ Sin ilustraciones___ Tablas
o Cuadros_x_

SOFTWARE requerido y/o especializado para la lectura del documento:

MATERIAL ANEXO:

Vigilada Mineducación

La versión vigente y controlada de este documento, solo podrá ser consultada a través del sitio web Institucional www.usco.edu.co, link Sistema Gestión de Calidad. La copia o impresión diferente a la publicada, será considerada como documento no controlado y su uso indebido no es de responsabilidad de la Universidad Surcolombiana.



PREMIO O DISTINCIÓN (En caso de ser LAUREADAS o Meritoria):

; tumor neuroendocrino, carcinoma neuroendocrino, sobrevida

PALABRAS CLAVES EN ESPAÑOL E INGLÉS:

<u>Español</u>	<u>inglés</u>
1 Tumor Neuroendocrino	1 Neuroendocrine tumor
2 Carcinoma Neuroendocrino	2 Neuroendocrine Carcinoma
3 Sobrevida	3 Survival
4 Pancreáticos	4 Pancreatic
5 Diagnóstico	5 Diagnosed

RESUMEN DEL CONTENIDO: (Máximo 250 palabras)

Introducción: La incidencia de tumores neuroendocrinos (TNE) ha venido aumentado notablemente pasando de 2,48, hasta 5,86 en los últimos 15 años (1). Nuestro estudio es la primera cohorte de la región Surcolombiana que describe la supervivencia y características sociodemográficas, así como las principales manifestaciones clínicas de TNE.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo serie de casos, se obtuvo una base de datos de 50 pacientes diagnosticados con TNE en el Hospital, desde el 2012 al 2018. Los datos fueron procesados en el programa estadístico STATA versión 13 y el análisis de supervivencia se realizó a través del método Kaplan Meier.

Resultados: De los pacientes con diagnóstico de TNE el 64% fueron hombres, 36% mujeres. La mediana de edad fue de 57,2 años, (rango 7- 79), con una variación estándar de 17,35. La procedencia que se encontró en los pacientes fue de 84% Urbana, 16% Rurales. Los pacientes que presentaron TNE fueron procedentes principalmente del Municipio de Neiva con un 40%, seguidos del municipio de Campoalegre con un 10% y en tercer lugar Garzón 6%.

Los pacientes con TNE GEP, los signos que más se presentaron fueron: la emesis con un 26,3 % (5/19 pacientes), diarrea con 10,52% (2/19 pacientes). El síntoma, más frecuente fue el dolor abdominal con 78% (15/19 pacientes). Los pacientes con TNE Pulmonares, el signo más reportado fue la tos con un 44,48% (8/18). Se reportó que la mediana de sobrevida para los pacientes diagnosticados con TNE fue de 737 días, de los cuales los TNE gastroenteropancreáticos fue de 251,5 días, y los TNE pulmonares fue de 364 días. La función de sobrevida en los tumores neuroendocrinos fue a los 32 días; los TNE digestivos y pancreáticos se halló que la función de sobrevida al 50% fue a los 33 días; En los TNE Pulmonares el 50% falleció al día 54; En los TNE pulmonares excluyendo la célula pequeña el 40% fallece al día 59. TNE digestivos según la clasificación de actividad



tumoral grado 1 y 2 presentaron Función de Sobrevida (FS) de 4 días al 50% respecto a pacientes con TNE digestivo grado 3, la cual fue de 92 días al 40%.

Las mujeres con diagnóstico de TNE presentaron una (FS) menor respecto a los hombres, ya que la mitad de la población de las mujeres vivieron 22 días mientras, en los hombres se presentó al día 33. Los adultos mayores presentaron una (FS) de 15 días al 50%, a diferencia de los adultos, que tuvieron 52 días.

Conclusiones: La supervivencia de los pacientes con tumores neuroendocrinos del HUHMP, presentan una función de sobrevida mucho menor que la literatura mundial, mientras a nivel global los valores de sobrevida sobrepasan los meses, en nuestra institución las funciones de sobrevida no superaron el mes y medio.

ABSTRACT: (Máximo 250 palabras)

Introduction: The incidence of neuroendocrine tumors (NETs) has been significantly improved from 2.48 to 5.86 in the last 15 years (1). Our study is the first in the Surcolombian region that describes survival and sociodemographic characteristics as well as the main clinical manifestations of TNE.

Method: an observational, descriptive study of a series of cases was performed, a database of 50 patients diagnosed with NET was obtained in the Hospital, from 2012 to 2018. The data were processed in the statistical program STATA version 13 and the analysis of survival was performed through the Kaplan Meier method.

Results: Taking into account results of diagnosed patients of TNE, 64% were men, 36% women. The median age 57.2 years, (range 7-79), with a standard variation of 17.35. The origin that was found in the patients were 84% Urban, 16% Rural. The patients were mainly from the Municipality of Neiva with 40%, followed by the Municipality of Campoalegre with 10% and in third place Garzón 6%.

Patients with PEG NET, the signs that have been seen the most are: emesis with 26.3% (5/19 patients), diarrhea with 10.52% (2/19 patients). The symptom, more frequent, abdominal pain with 78% (15/19 patients). Patients with pulmonary NETs, the most reported sign, were published up to 44.48% (8/18). The most commonly used diagnostic method was computed tomography with 78%, followed by radiography with 54% (27 of 51 patients). It was reported that the median survival for patients diagnosed with NET was 737 days, of which gastro-enteropancreatic NET was 251.5 days, and pulmonary NETs were 364 days. The overall survival average was 33 days; The digestive and pancreatic NETs 42% died at 52 days; In pulmonary NETs, 50% died at day 52; In pulmonary NETs excluding the small cell, 40% died at day 59. Digestive NETs according to the classification of tumor activity grade 1 and 2 Function of Survival (FS) from 4 days to 50% with respect to patients with digestive NET grade 3, La which went from 92 days to 40%.

Women diagnosed with NETs lived 22 days while men lived 15 days at 50% While men lived 33 days. Elderly people present fs 15 days at 50% and adults lived 52 days.

Conclusions: The survival of patients with neuroendocrine tumors in the Third Hospital level, have a survival function much lower than the world literature, while overall survival values exceed months, in our institution the survival functions did not exceed month and a



DESCRIPCIÓN DE LA TESIS Y/O TRABAJOS DE GRADO

CÓDIGO

AP-BIB-FO-07

VERSIÓN

1

VIGENCIA

2014

PÁGINA

4 de 4

half.

APROBACION DE LA TESIS

Nombre Presidente Jurado: DOLLY CASTRO BETANCOURT

Firma:

CARACTERIZACIÓN DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES
NEUROENDOCRINOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO 2012-2018

HERMES ANDRES GARCIA ZEA
YESENIA GUTIÉRREZ BUSTOS

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2021

CARACTERIZACIÓN DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES
NEUROENDOCRINOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO
MONCALEANO PERDOMO 2012-2018

HERMES ANDRES GARCIA ZEA
YESENIA GUTIÉRREZ BUSTOS

Trabajo de Investigación para optar al título de Médico.

Asesores:

DOLLY CASTRO BETANCOURT
Enfermera Magister en Salud Pública y Magister en Epidemiología

ALEJANDRO PINZÓN TOVAR
Médico Internista – Endocrinólogo

RINA LUNA GUERRA
Médica Patóloga

CARLOS EDUARDO JIMÉNEZ CANIZALES
Residente de Medicina Interna

UNIVERSIDAD SURCOLOMBIANA
FACULTAD DE SALUD
PROGRAMA DE MEDICINA
NEIVA
2021

NOTA DE ACEPTACIÓN:



DOLLY CASTRO BETANCOURT
Jurado

Firma del jurado

Firma del jurado

Neiva, septiembre del 2019.

DEDICATORIA

Realizamos una especial dedicatoria a nuestros padres, hermanos, hijos, y prometida quienes otorgaron su apoyo incondicional durante todo el proceso y nos animaron a continuar; igualmente a nuestra asesora, quien nos brindó todos los conocimientos necesarios para hacer realidad esta iniciativa, contando con su tiempo, confianza y entera dedicación.

Hermes Andres
Yesenia

AGRADECIMIENTOS

A Dios por guiarnos en el camino de nuestra profesión y permitirnos culminar este proyecto.

A nuestros padres, hermanos, y familiares quienes han vivido y compartido este proceso, apoyándonos y animándonos en cada decisión tomada, a nuestra asesora la docente Dolly Castro Betancourt, Magister en Salud Pública y Magister en Epidemiología quien destino gran parte de su tiempo laboral y personal para guiarnos en cada paso que dimos, e instruirnos en el proceso.

A aquellos profesionales, como la doctora Rina Luna, Patóloga del Hospital Universitario Moncaleano Perdomo, el doctor Carlos Eduardo Jiménez Canizales, Residente de Medicina Interna de la Universidad Surcolombiana y el economista Iván Trujillo, de la Unidad de bioestadística de Universidad Surcolombiana, quienes ejercieron su papel como asesores expertos en el tema, aportando sus conocimientos y experiencia para perfeccionar el presente estudio.

Finalmente, a nuestra emblemática Universidad Surcolombiana, el programa de Medicina y el Hospital Universitario de Neiva, quienes nos abrieron sus puertas y otorgaron las herramientas necesarias para el desarrollo del estudio con éxito a quienes esperamos les sea de gran satisfacción los resultados del mismo.

A todos...

¡Gracias Totales!

CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCIÓN	
1. ANTECEDENTES	18
2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	21
3. JUSTIFICACION	23
4. OBJETIVOS	25
4.1 OBJETIVO GENERAL	25
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	25
5. MARCO TEORICO	26
6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES	40
7. DISEÑO METODOLOGICO	46
7.1 TIPO DE ESTUDIO	46
7.2 LUGAR	46
7.3 POBLACIÓN	47
7.4 MUESTRA	47
7.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN.	47

		Pág.
7.6	TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS	47
7.7	INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN	48
7.8	PRUEBA PILOTO	49
7.9	CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN	50
7.10	FUENTES DE INFORMACIÓN	52
7.11	PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS	52
7.12	CONSIDERACIONES ETICAS	53
8	RESULTADOS.	54
9	DISCUSIONES	63
10	CONCLUSIONES	65
11	RECOMENDACIONES	64
	REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	67
	ANEXOS	72

LISTA DE TABLAS

		Pág.
Tabla 1	Clasificación según el origen embriológicos de los TNE	26
Tabla 2	Tipo de Flushing en pacientes con TNE GEP	29
Tabla 3	Exámenes para identificar las causas de enrojecimiento	30
Tabla 4	Marcadores Usados para el Dx de TNE	33
Tabla 5	Sensibilidad y especificidad para algunas modalidades de imagen	34
Tabla 6	Comparación de la clasificación de la OMS 2010 de TNE digestivas y OMS 2017 TNE pancreáticas	35
Tabla 7	Clasificación de la OMS para TNE pulmonares	35
Tabla 8	Una aproximación al diagnóstico basado en la presentación clínica de TNE	37
Tabla 9	Operacionalización de Variables	39
Tabla 10	Codificación de signos de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018	47
Tabla 11	Codificación de Síntomas de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018.	48
Tabla 12	Codificación Estadio de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP, 2012-2018	49

Tabla 13	Características Sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018.	51
		Pág.
Tabla 14	Manifestaciones clínicas en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2018	52
Tabla 15	Asociación entre tratamiento y Sobrevida en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2018	54
Tabla 16	Correlación de Cirugía y quimioterapia-Radioterapia en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2018	54
Tabla 17	Mortalidad TNE de los pacientes diagnosticados con TNE	54
Tabla 18	Estadaje de los pacientes diagnosticados con TNE	55
Tabla 19	Mediana de sobrevida de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018	56

LISTA DE FIGURAS

	Pág.
Figura 1 Historia Natural de los tumores Carcinoides	30

LISTA DE GRAFICAS

		Pág.
Gráfica 1	Curva de Sobrevida general TNE	56
Gráfica 2	Curva de Sobrevida TNE digestivos	57

LISTA DE ANEXOS

	Pág.
Anexo A Acta de aprobación comité de Bioética, y consideraciones éticas	68
Anexo B Certificación al semillero de Medicina Interna MI-Dneuropsych	70
Anexo C Acuerdo de confidencialidad del docente	71
Anexo D Instrumentos para la Recolección de la información.	72
Anexo E Diseño Administrativo: Cronograma	73
Anexo F Diseño Administrativo: Presupuesto Global	74
Anexo G Diseño Administrativo: Descripción De Los Gastos De Personal (En Miles De \$)	75
Anexo H Diseño Administrativo: Materiales, Suministros (En Miles De \$)	77
Anexo I Diseño Administrativo: Procedencia Municipio De Los Pacientes.	78
Anexo J Diseño Administrativo: Mortalidad Por Sexo.	79

RESUMEN.

Introducción: La incidencia de tumores neuroendocrinos (TNE) ha venido aumentando notablemente pasando de 2,48, hasta 5,86 en los últimos 15 años (1). Nuestro estudio es la primera cohorte de la región Surcolombiana que describe la supervivencia y características sociodemográficas así como las principales manifestaciones clínicas de TNE.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo serie de casos, se obtuvo una base de datos de 50 pacientes diagnosticados con TNE en el Hospital, desde el 2012 al 2018. Los datos fueron procesados en el programa estadístico STATA versión 13 y el análisis de supervivencia se realizó a través del método Kaplan Meier.

Resultados: De los pacientes con diagnóstico de TNE el 64% fueron hombres, 36% mujeres. La mediana de edad fue de 57,2 años, (rango 7- 79), con una variación estándar de 17,35. La procedencia que se encontró en los pacientes fue de 84% Urbana, 16% Rurales. Los pacientes que presentaron TNE fueron procedentes principalmente del Municipio de Neiva con un 40%, seguido del municipio de Campoalegre con un 10% y en tercer lugar Garzón 6%.

Los pacientes con TNE GEP, los signos que más se presentaron fueron: la emesis con un 26,3 % (5/19 pacientes), diarrea con 10,52% (2/19 pacientes). El síntoma, más frecuente fue el dolor abdominal con 78% (15/19 pacientes). Los pacientes con TNE Pulmonares, el signo más reportado fue la tos con un 44,48% (8/18). Se reportó que la mediana de sobrevida para los pacientes diagnosticados con TNE fue de 737 días, de los cuales los TNE gastroenteropancreáticos fue de 251,5 días, y los TNE pulmonares fue de 364 días. La función de sobrevida en los tumores neuroendocrinos fue a los 32 días; los TNE digestivos y pancreáticos se halló que la función de sobrevida al 50% fue a los 33 días; En los TNE Pulmonares el 50% falleció al día 54; En los TNE pulmonares excluyendo la célula pequeña el 40% fallece al día 59. TNE digestivos según la clasificación de actividad tumoral grado 1 y 2 presentaron Función de Sobrevida (FS) de 4 días al 50% respecto a pacientes con TNE digestivo grado 3, la cual fue de 92 días al 40%.

Las mujeres con diagnóstico de TNE presentaron una (FS) menor respecto a los hombres, ya que la mitad de la población de las mujeres vivieron 22 días mientras, en los hombres se presentó al día 33. Los adultos mayores presentaron una (FS) de 15 días al 50%, a diferencia de los adultos, que tuvieron 52 días.

Conclusiones: La supervivencia de los pacientes con tumores neuroendocrinos del HUHMP, presentan una función de sobrevida mucho menor que la literatura mundial, mientras a nivel global los valores de sobrevida sobrepasan los meses, en nuestra institución las funciones de sobrevida no superaron el mes y medio.

Palabras clave; tumor neuroendocrino, carcinoma neuroendocrino, sobrevida, Pancreáticos, Diagnóstico

ABSTRACT

Introduction: The incidence of neuroendocrine tumors (NETs) has been significantly improved from 2.48 to 5.86 in the last 15 years (1). Our study is the first in the Surcolombian region that describes survival and sociodemographic characteristics as well as the main clinical manifestations of TNE.

Method: an observational, descriptive study of a series of cases was performed, a database of 50 patients diagnosed with NET was obtained in the Hospital, from 2012 to 2018. The data were processed in the statistical program STATA version 13 and the analysis of survival was performed through the Kaplan Meier method.

Results: Taking into account results of diagnosed patients of TNE, 64% were men, 36% women. The median age 57.2 years, (range 7-79), with a standard variation of 17.35. The origin that was found in the patients were 84% Urban, 16% Rural. The patients were mainly from the Municipality of Neiva with 40%, followed by the Municipality of Campoalegre with 10% and in third place Garzón 6%.

Patients with PEG NET, the signs that have been seen the most are: emesis with 26.3% (5/19 patients), diarrhea with 10.52% (2/19 patients). The symptom, more frequent, abdominal pain with 78% (15/19 patients). Patients with pulmonary NETs, the most reported sign, were published up to 44.48% (8/18). The most commonly used diagnostic method was computed tomography with 78%, followed by radiography with 54% (27 of 51 patients). It was reported that the median survival for patients diagnosed with NET was 737 days, of which gastro-enteropancreatic NET was 251.5 days, and pulmonary NETs were 364 days. The overall survival average was 33 days; The digestive and pancreatic NETs 42% died at 52 days; In pulmonary NETs, 50% died at day 52; In pulmonary NETs excluding the small cell, 40% died at day 59. Digestive NETs according to the classification of tumor activity grade 1 and 2 Function of Survival (FS) from 4 days to 50% with respect to patients with digestive NET grade 3, La which went from 92 days to 40%.

Women diagnosed with NETs lived 22 days while men lived 15 days at 50% While men lived 33 days. Eldery people present fs 15 days at 50% and adults lived 52 days.

Conclusions: The survival of patients with neuroendocrine tumors in the Third Hospital level, have a survival function much lower than the world literature, while

overall survival values exceed months, in our institution the survival functions did not exceed month and a half.

Keywords: Neuroendocrine Tumor, Neuroendocrine Carcinoma, Survival, Pancreatic, Diagnosed

INTRODUCCIÓN

Los Tumores Neuroendocrinos, son neoplasias derivadas del neuroectodermo y del endodermo derivados de la cresta neural (2). Aproximadamente 48,960 pacientes son diagnosticados con cáncer de páncreas anualmente en los Estados Unidos, contabilizando alrededor del 3% de todos los nuevos casos de cáncer (1). El cáncer de páncreas es la cuarta causa principal de muerte relacionada con el cáncer en los Estados Unidos, con un estimado de 40,560 muertes en 2015. Más del 95% de las neoplasias pancreáticas son adenocarcinoma de páncreas. Los tumores neuroendocrinos pancreáticos (PNET) son relativamente raros en el mundo. La incidencia del PNET ha aumentado considerablemente en las últimas cinco décadas (1). Varias características epidemiológicas del cáncer de páncreas son conocidas: tiene una incidencia de alrededor de 12.4 por 100,000 habitantes; es más común en hombres que en mujeres; aproximadamente la mitad de los pacientes son diagnosticados en una etapa avanzada; la tasa de supervivencia relativa es de alrededor del 5% (1–3). Hay muy pocos estudios que comparen el adenocarcinoma pancreático con PNETs. Por lo general, los adenocarcinomas de páncreas cursan con síntomas inespecíficos como dolor epigástrico, náuseas y pérdida de peso.

Estos síntomas vagos, a menudo ocurriendo por semanas o meses antes del desarrollo de síntomas obstructivos, pueden llevar a un retraso en el diagnóstico, lo que resulta en un mal pronóstico (3–5). La mayoría de los PNET no son funcionales lo cual hace que se diagnostiquen de manera incidental o debido a síntomas obstructivos relacionados con el volumen tumoral de una manera similar a los adenocarcinomas pancreáticos (5,6). Por el contrario, Los PNET, funcionales a menudo se presentan con síntomas endocrinos, como hipoglucemia, palpitaciones, diarrea o enfermedad de úlcera péptica dependiendo de la celda de origen. Estos síntomas pueden, pero no siempre, conducir a la detección temprana de PNET funcionales, y mejor pronóstico que los adenocarcinomas pancreáticos. En la última década, el uso de ultrasonido endoscópico, colangiopancreatografía por resonancia magnética, y agentes sistémicos más nuevos, cambió la forma en que se maneja el cáncer de páncreas (7,8).

Los tumores neuroendocrinos gastrointestinales (GINET) más comúnmente surgen en el intestino delgado, el recto y apéndice. Tumores neuroendocrinos del tracto gastro intestinal (GI) han sido conocidos por muchos nombres durante los años; Sin embargo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) la más reciente clasificación de neoplasmas neuroendocrinos es basado en la tasa mitótica y el índice de proliferación Ki-67(9–11). Ki67 es un marcador de proliferación bien

conocido que resalta las células en todas las fases activas del ciclo celular. Este marcador ha sido utilizado como un pronosticador en varios tipos de tumores y también se ha demostrado que es un marcador pronóstico en tumores neuroendocrinos del páncreas (PanNETs) (6,10).

Aunque la determinación de la actividad proliferativa por la inmunohistoquímica Ki67 requiere un conteo de 500 a 2000 células para calcular el porcentaje de células positivas con precisión, el método eyeballing, que es la estimación del porcentaje de células inmunorreactivas Ki67, ha sido ampliamente utilizado en la práctica de rutina (12).

El carcinoma neuroendocrino gastrointestinal (GINEC) típicamente demuestra una mayor atipia nuclear y aumento de mitosis. Los GINEC pueden demostrar necrosis multifocal y puede tener células pequeñas o intermedio-grande características de la célula, dependiendo del tamaño del núcleo y la relación nuclear a citoplásmica. La inmunohistoquímica puede ser utilizado para demostrar diferenciación neuroendocrina mediante el uso de sinaptofisina, cromogranina, y / o tinción de CD56. En el pulmón, los carcinomas neuroendocrinos de alto grado con frecuencia expresan IMP3 cuando se compara con tumores neuroendocrinos de bajo grado (13).

Los tumores carcinoides (TCa) se han clasificado tradicionalmente según su origen anatómico embrionario: intestino anterior (estómago, duodeno, páncreas, pulmón, timo), intestino medio (yeyuno, íleon, apéndice, colon ascendente) e intestino posterior (colon transversal, descendente y recto). Los TCa localizados en yeyuno/íleon son los más frecuentes (un 41,8% de todos ellos, seguidos en segundo lugar por los pulmonares) y el 70% presenta metástasis, aunque tienen índices de supervivencia a los 5 años que llegan al 55%. Las manifestaciones clínicas de los TNE GEP son muy heterogéneas, ya que los tumores pueden permanecer asintomáticos durante años o presentar síntomas obstructivos (dolor abdominal, náuseas, vómitos, colestasis) o metástasis, las cuales son halladas accidentalmente o se manifiestan mediante síndromes típicos debido a la hipersecreción hormonal (14). En la mayoría de los casos el riesgo de desarrollar metástasis está aumentado debido a la vaguedad de los síntomas y el retraso en el diagnóstico (promedio, 3-10 años) (1). Diferentes marcadores tumorales en sangre u orina se han utilizado en el diagnóstico y seguimiento de los TNE. La cromogranina A (CgA), una glucoproteína contenida en los gránulos de secreción de las células neuroendocrinas, es el principal marcador tumoral circulante para el diagnóstico y seguimiento de los TNE (9). Por lo tanto, en este estudio, presentamos una comparación de datos sociodemográficos y caracterización de los tumores neuroendocrinos diagnosticados desde el 1 de noviembre del 2013 al 31 de diciembre del 2018 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano

Perdono de la ciudad de Neiva como el principal centro de referencia en salud del Surcolombiano.

1. JUSTIFICACIÓN.

Al realizar una revisión general y literaria en cuanto a características de sobrevivencia, sociodemográficas e inmunohistoquímicas de tumores neuroendocrinos que se han diagnosticado a nivel del departamento del Huila, no hay mucha evidencia o estudios sobre el tema, demostrando que es una patología poco frecuente, pero con importancia clínica suficiente para entrar en indagación, revisión e investigación.

Lo anterior con el objetivo de realizar un buen abordaje de la enfermedad, estableciendo nuevas perspectivas en todos los ámbitos que conciernen a quienes padecen esta patología en nuestro medio. Uno de los ámbitos a evaluar estaría enfocado en el desenvolvimiento de la terapéutica en la evolución de estos tumores respecto al tiempo, pues existen varios tratamientos y en nuestra institución no se ha realizado un seguimiento, o análisis con las terapéuticas. Además, es trascendental comprender si las pruebas de funciones inmunohistoquímicas, están contribuyendo de una forma eficiente en el diagnóstico de estas patologías, por la carencia de observación y análisis en detalle de estos aspectos.

Como ya se había mencionado, aunque no es una patología muy frecuente, requiere un protocolo de manejo multidisciplinario desde todos los ángulos, como en este caso con especial énfasis en las características inmunohistoquímicas y sociodemográficas por parte del equipo médico que le asegure al paciente un manejo adecuado y un correcto enfoque clínico que permita un aumento en la supervivencia y mejor calidad de vida.

Este estudio pretende evaluar la eficiencia y desenvolvimiento de los tratamientos realizados respecto a los tumores neuroendocrinos en el transcurrir de los últimos 6 años, generando análisis de supervivencia a través de métodos de Kaplan Meier, en donde se espera encontrar concordancia con la literatura internacional, y además aportar a la comunidad científica resultados propios de la región, además se generarán datos que no habían sido explorados hasta ahora, así como confirmaremos o descartaremos los manejo en los tratamientos prescritos en comparación de los mismos según tasas de sobrevida, según el análisis generado. Por su parte, los beneficios individuales de cada paciente, se hallarán en brindarles un mayor acompañamiento médico, en la medida de la resolución de todas sus dudas e incertidumbres y el mayor conocimiento de su patología, además, al estar ceñido su morbilidad con un proceso investigativo, se le enfocará al mejor tratamiento descrito y actualizado.

2. ANTECEDENTES

Los tumores neuroendocrinos (T.N.E), son tumores muy heterogéneos que por su comportamiento biológico tienen unas manifestaciones clínicas diferentes entre ellos, por lo que se hace difícil la evaluación, diagnóstico y enfoque del tratamiento. Por lo general no producen síntomas, excepto si tienen un efecto de obstrucción, gran parte de los T.N.E hallados se deben a incidentalomas a través de imágenes transversales o endoscopias, y en estos casos su evolución es prolongada generando metástasis (3). Entre las causas de la sintomatología en los tumores carcinoides, se debe aproximadamente en 35% a péptidos como la serotonina, histamina, y taquiquininas (4) en la mayoría de los casos el riesgo de desarrollar metástasis está aumentado debido a la vaguedad de los síntomas y el retraso en el diagnóstico. (5)

El primer estudio reportado internacionalmente en la Quimioterapia citotóxica fue el dirigido por el grupo de oncología Eastern donde de forma aleatorizada y controlada en 1992 en un estudio multicéntrico se compararon los tratamientos con estreptozocina más fluorouracil, estreptozocina más doxorubicina, o solo con clorozotocina, donde mostraron que la combinación estreptozocina más doxorubicina tuvo un índice significativamente mayor en la tasa de regresión de enfermedad con 18 meses, y una supervivencia mayor de 2,2 años respecto al tratamiento con la estreptozocina más fluorouracil donde reportaron una tasa de regresión de 14 meses, con un promedio de supervivencia de 1,4 años(6)

En 1980 se empezaron a utilizar los Análogos de somatostatina, y en el año de 1990 en la universidad de Oslo empezaron los primeros estudios con este fármaco, donde 33 pacientes fueron incluidos. Sus resultados mostraron mejoría en los niveles de ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA), y en la calidad de vida con octeotride respecto al placebo con una p significativa ($p < 0,05$) (7)

Edward M Wolin et al(8), analizaron el uso de análogos de somatostatina en pacientes con T.N.E metastásico del sistema digestivo que habían controlado inadecuadamente los síntomas carcinoides. Compararon la eficacia y seguridad de la pasireotide de liberación acción prolongada contra el octeotride, este estudio multicéntrico, aleatorizado, y ciego, tuvo la participación de 216 pacientes, 47 centros en 15 países, donde mostró que la pasireotide LAR y altas dosis de octeotride LAR tienen una eficacia similar para el control de los síntomas en pacientes con NET y síntomas funcionales

Por otra parte, Yao JC, en su estudio aleatorizado con 410 pacientes, con el tratamiento de everolimus, mostró un promedio de supervivencia libre de progresión de 11 meses en comparación con 4,6 respecto al grupo placebo con una p significativa ($p < 0,001$) (9)

Respecto a la literatura internacional, el estudio más grande que ha sido reportado, abarca 5 décadas(10), estudios desde 1938 a 1982 y desde 1973 hasta 1999 abarcando un aproximado de un 15% la población de Estados Unidos(11) en el cual se realizó una revisión de 13.715 pacientes llegando a la conclusión que los tumores en ese entonces denominados carcinoides habían aumentado su incidencia.

En la república de China, Ben-yuan Deng (et al), en el año 2018 publicaron un estudio retrospectivo desde el 2006 al 2016 donde validaron los valores clínicos de la clasificación realizada en el 2010 por la Organización mundial de la salud (OMS) para los TNE pancreáticos, respecto al desenlace clínico y supervivencia a largo plazo, en donde, mostraron que la resección radical tenía una sobrevida en general mayor que la cirugía paliativa con una p significativa ($p < 0,005$), y la sobrevida fue significativamente mayor en los pacientes clasificados como TNE grado 2 (G2) respecto a los pacientes que presentaron TNE G3 y concluyeron, que la aplicación de este sistema de clasificación fue pronóstico para la sobrevida en general de los pacientes con TNE pancreáticos, y por lo tanto puede ser extensamente adoptado en la práctica clínica. (12)

Villa María et a, en México entre los años 2006 y 2012, se realizó un estudio donde fueron evaluados la características demográficas, tumorales, modalidades de diagnósticos, tratamiento y tasas de supervivencia, encontraron 42 pacientes diagnosticados con TNEs, los sitios primarios fueron pulmón y mediastino anterior con 13 pacientes de los cuales fallecieron 3, y otros 6 progresaron con la enfermedad, otros 23 pacientes fueron diagnosticados como tumor primario gastroenteropancreáticos (GEP), con una mortalidad de 2 pacientes, en ambos grupos se realizaron marcadores de inmunohistoquímica, las cuales fueron la cromogranina y la sinaptofisina, siendo positiva en todos los del grupo pulmonares y mediastino anterior, mientras que en los GEP, en 3 pacientes no fue positiva 2 pacientes en intestino delgado y 1 paciente en colon y recto. Reportan una mediana global de supervivencia de los TNE gástrico de 30 meses (6-84 meses) páncreas 32 meses (30-154 meses, intestino delgado de 17.5 meses (4-20 meses) y en los de colon 13 meses (1.5-27 meses) No se encontró diferencia estadística al realizar una comparación de las tasas de supervivencia entre los TNE gástricos y pancreáticos (HR = 1.12; IC del 95%: 0.57-1.09; $p = 0.86$). (13)

Desde el punto de vista inmunohistoquímico, diferentes marcadores tumorales en sangre u orina se han utilizado en el diagnóstico y seguimiento de los TNE, sin embargo la cromogranina A (CgA), una glicoproteína contenida en los gránulos de secreción de las células neuroendocrinas, es el principal marcador tumoral circulante para el diagnóstico y seguimiento de los TNE (14)

En cuanto a la experiencia nacional, la primera publicación que evaluó el manejo y desenlace de estas neoplasias en el país se llevó a cabo en el Instituto Nacional de Cancerología, donde se revisaron 45.869 informes de patología, entre el 1° de enero de 1988 y el 31 de diciembre de 1992, encontrando 26 pacientes con TNE (38a), posteriormente se ha descrito según cifras informadas para el país en un consenso latinoamericano para el manejo de estas neoplasias, un informe con 150 casos de TNE (83 gastrointestinales) recogidos en 4 años (2003- 2006) lo que sugiere un incremento en su incidencia, explicada por las pruebas más sensibles y específicas para la detección tumoral.. (15)

Respecto a investigaciones más regionales, se encuentran un artículo publicado localmente no indexado, el cual fue un este estudio de cohorte retrospectiva descriptiva. Donde se describe sistemáticamente las características clínicas y diagnosticas de los pacientes diagnosticados con TNE Gastroenteropancreáticos (GEP), tales como la incidencia, localización anatómica más frecuente, así como técnica quirúrgica, desde enero de 2001 al 1 de noviembre de 2012 en el Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de la ciudad de Neiva-Huila.

El estudio regional evidenció la mayor incidencia del grupo etario en las mujeres con una frecuencia del 75% (12 pacientes), respecto a los hombres con una frecuencia de 25%, durante la estancia hospitalaria el porcentaje de muerte fue del 18% (3 pacientes), mientras que un 81 % de los pacientes salieron vivos de la institución, todos los diagnósticos de los pacientes fueron incidentales, con la principal imagen de tomografía helicoidal, seguida de ecografía, se observó que el mayor sitio anatómico que con más frecuencia se relaciona con el TNE – GEP es el apéndice, seguido del colon y estomago (16)

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los tumores neuroendocrinos (TNE) son un grupo de tumores heterogéneos raros, de crecimiento relativamente lento; se caracterizan por su metabolismo endocrino y se derivan de las células endocrinas ampliamente distribuidas en el cuerpo humano. La baja prevalencia de los TNE, al igual que su amplia diversidad en sus características de distribución y presentación, han venido en ascenso durante las últimas décadas. Todo esto parece confirmar, que se viene presentado un mayor desarrollo tanto en el perfeccionamiento de las técnicas diagnósticas, como también en la mejor identificación de los casos. (17)

No obstante, hoy en día no contamos con estadísticas locales de sobrevida los tumores neuroendocrinos; de hecho, nos encontramos ante un desconocimiento en nuestra institución de las características, y la frecuencia con que se presentan los TNE.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo (HUHMP), la institución de práctica médica de la Universidad Surcolombiana siendo un centro de referencia de la región del sur colombiano, con una característica de empresa pública, social del estado de categoría especial, descentralizada del orden departamental, sometida al régimen jurídico en la ley 100 de 1993. Actúa como un centro de investigación, adiestramiento y formación del personal requerido por el sector salud (18), para lo cual coordina sus acciones con otras entidades públicas o privadas.

Por las razones previas y debido a su importancia regional, surge la necesidad de realizar un estudio en el cual caracterice la supervivencia de los TNE, para así lograr una descripción que nos permita no solo reconocerlos, y saber la frecuencia con la que se presentan en nuestra institución, sino que también se logre mejorar su diagnóstico y manejo terapéutico, e incluso pueda contribuir a facilitar el desarrollo de protocolos que contribuyan a mejorar la supervivencia.

Mediante este estudio se pretende ampliar el conocimiento respecto a esta patología, debido a que el tema de los TNE ha sido poco revisado, y nuestro objetivo es brindar una panorámica de las tendencias actuales acerca de los aspectos clínicos, diagnóstico y tratamiento, que sirva como herramienta de trabajo para la práctica médica y para la actividad docente de los médicos relacionados con los tumores neuroendocrinos.

La mejor forma de impactar favorablemente el pronóstico de estas morbilidades, podría basarse en el desarrollo de grupos interdisciplinarios de especialistas los cuales actualmente no se han dado en consideración, tales como oncólogos, patólogos, endocrinólogos y cirujanos que enfoquen un especial interés por estos tumores, así como existen en otros países, que desarrollan o desarrollaron estrategias para lograr obtener un registro local el cual alimente uno nacional y generar una tabulación y seguimiento de estas neoplasias. Esto además serviría para consolidar un registro latinoamericano para los TNE.

Para contribuir a estos objetivos nos planteamos la siguiente pregunta de investigación: ¿Cuáles son las principales características de supervivencia en los pacientes con diagnósticos relacionados a tumores neuroendocrinos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano comprendidos desde el 2012 al 2018?

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVOS GENERALES

Caracterizar la supervivencia en los pacientes con tumores neuroendocrinos del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, comprendido entre los años 2012 al 2018.

4.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS

Describir las variables sociodemográficas de los pacientes con tumores neuroendocrinos.

Describir el perfil clínico, y paraclínico de los pacientes con diferentes grados de estadios diagnosticados con TNE

Describir la relación entre el tratamiento (sea considerado cirugía, quimioterapia, radioterapia u hormonales) respecto a la función de supervivencia.

Correlacionar la supervivencia con los diferentes grados de estadiaje y tipos de tumores neuroendocrinos según la clasificación de la Organización Mundial de la salud (OMS)

5. MARCO TEORICO

Para establecer los conceptos relacionados a los tumores neuroendocrinos es necesario tener en cuenta los lugares de origen de los TNE, los cuales son el neuroectodermo, el endodermo, derivados de la cresta neural (2). Los tumores provenientes de la línea de células APUD (amine precursor uptake and decarboxylation) surgen de las células endocrinas residentes en el tracto gastrointestinal (GI) y el pulmón (5), siendo estos los sitios más comunes de aparición, en la tabla 1, se puede observar la relación entre los síntomas asociados, la localización, la alteración genética, el porcentaje de los síndromes carcinoides, respecto al Origen o derivación según intestinos proximal, medio y distal.

Tabla 1. Clasificación según el origen embriológico de los TNE

Origen Derivados del	Síndrome Carcinoide	Alteración genética	Localización	Relación con sales de plata	Síntomas asociados
Intestino proximal (foregut)	Presente en el 30% de los casos	Cromosoma 11q13	Carcinoides bronquiales y gástricos	Argentafín negativos, son argirófilos	Tos, hemoptisis, neumonías a repetición, síndrome de Cushing. Los gástricos por lo general, constituyen un hallazgo, porque son asintomáticos
Intestino medio (midgut)	Presente en el 70% de los casos	Cromosoma 18q,18p	Tumores de ciego y apéndice	Argentafín positivos	Obstrucción intestinal, por efecto de masa, isquemia mesentérica

Tomado de: Yanes M. Tumores neuroendocrinos: diagnóstico y tratamiento una revisión sobre los clínicos. : 1–15.

Se les denomina tumores endocrinos, debido a su función endocrina y paracrina, además de la semejanza con las células endocrinas en otros lugares, como en el páncreas. Las células endocrinas submucosas se pueden encontrar en múltiples órganos, incluyendo páncreas, pulmones, timo, tracto respiratorio superior, ovario, cuello uterino, vejiga, próstata, riñón y árbol biliar, pero la gran mayoría se encuentra en el tracto gastrointestinal

Las neoplasias neuroendocrinas bien diferenciadas se denominan tumor, neoplasia, carcinoide o tumor neuroendocrino, mientras que los tumores poco diferenciados representan carcinoma de células pequeñas (1). En la actualidad, los tumores neuroendocrinos se dividen en grado 1 y grado 2 en función de su tasa de proliferación y también se discriminan por su diferenciación. (3)

La mayoría de las veces son hallazgos de intervenciones quirúrgicas, pero también pueden dar síntomas vasomotores previos, conocidos como síndrome carcinoide.

En 1954 se describió y aceptó por primera vez el síndrome carcinoide como una enfermedad específica caracterizado por eritemas, bochornos, sudoración, taquicardia, edema, dolor abdominal, diarrea, e incluso se ha descrito compromiso cardiovascular. (5)

La clínica que presentan los TNE GEP es muy diversa, puesto que es muy factible que dichos tumores, permanezcan sin presentar síntomas durante años, no obstante, algunos de ellos pueden mostrar sintomatología obstructiva como náuseas, dolor abdominal, vómitos, e incluso colestasis. De otra parte, muchos pacientes han sido diagnosticados de manera accidental, cuando ya presentaban metástasis, sin embargo algunos de ellos también se diagnosticaron debido a sus manifestaciones clínicas, evidentes de un síndrome típico, como resultado de la hipersecreción hormonal (19).

Respecto a la epidemiología, la literatura mundial informa las diferencias en la presentación de los grupos étnicos donde los afroamericanos tienen la mayor incidencia neta a 6,5 por cada 100.000 personas, mientras que la incidencia global de los TNE en los caucásicos en los Estados Unidos y Noruega es 4,44 y 3,24 por cada 100.000 personas, respectivamente(19).

En cuanto a la incidencia de los TNE, el hecho de ser tan infrecuentes, se ve representado en una incidencia anual ajustada por edad de 5.25 casos por 100.000 habitantes. Sin embargo, las recientes publicaciones internacionales han reportado un incremento en los últimos 30 años a causa del avance en las técnicas diagnósticas, además, la facilidad en la accesibilidad de la información ha generado un mayor conocimiento a nivel global y por lo tanto una mayor facilidad en la identificación de los casos. Por otro lado, si tenemos en cuenta, la mayoría de los TNE presentan un lento crecimiento y una prolongada supervivencia, lo cual reafirma el porqué de su significativa prevalencia, en comparación con su baja incidencia.(17)

Con respecto a la incidencia de los tumores sintomático, tienen una presentación de 7 a 13 casos por millón de habitantes al año, con una prevalencia de 10 casos por millón de habitantes al año(20). Durante los años 1975 y 2005, la incidencia fue casi el doble en TNEs del apéndice, intestino ciego, y el páncreas, no obstante, dichos tumores sólo corresponden a una pequeña parte de todos los TNE diagnosticados, los cuales presentaban una tasa correspondiente a un 0,1 a 0,2 casos por 100.000 habitantes. En la literatura internacional, se han reportado

entre un 0,5 a un 1,5 % de TNE en algunos estudios realizados de las necropsias en Suecia, revelando una incidencia significativa de 8,4 por 100.000 de tumores que no se diagnosticaron antes de la muerte; no obstante, aproximadamente en 1 de cada mil, aparece un tumor funcionante, generalmente maligno (entre un 50 y un 100 %) a excepción de insulinosomas, donde menos del 10% son maligno(21).

Respecto a los factores de riesgo, aún no se ha establecido una causa para el desarrollo de TNE, ya que la mayoría es de presentación fortuita, de hecho, al hacer la revisión de la literatura encontramos un estudio realizado por Emanuele Leoncini, en el cual, toma como factores de riesgo potenciales; el índice de masa corporal, la diabetes, el hábito de fumar y el consumo de alcohol, con los cuales demostró que no fueron significativos para el desarrollo de TNE de pulmón, estómago, páncreas, intestino delgado, apéndice y colon, ya que este metanálisis no obtuvo una p significativa, ($p = 0,681$). (22) No obstante, la historia familiar de cáncer es el factor de riesgo más relevante, ya que algunas mutaciones germinales podrían ser heredadas por sus descendientes (23).

Es importante indicar que no existe un método con el cual podamos prevenir las Neoplasias Neuroendocrinas (NENs), pues como ya se ha mencionado anteriormente, son fortuitas, y aún no se han encontrado factores de riesgo concretos. Además, no se encuentra estipulado este conocimiento en ninguna guía de promoción y prevención, ni se llevan exámenes de rutina para su diagnóstico precoz, debido a su infrecuente presentación. Por lo tanto, las medidas que podemos tomar para lograr el diagnóstico precoz de esta patología se basarían en concienciar no sólo al personal de salud, sino también a los pacientes sobre esta enfermedad y la divulgación médica, de la que se estima un retraso diagnóstico de entre 5 y 7 años en países desarrollados.(17)

En cuanto al diagnóstico clínico de los TNE, es importante tener en cuenta que muchos de ellos son subdiagnosticados, o simplemente no se diagnostican a causa de la ausencia de su sintomatología. Esto se explica fácilmente si tenemos en cuenta, que el TNE sea o no funcionante. De hecho, la mayoría de los TNE que se diagnostican, han sido incidentalomas; es decir son hallados de forma accidental en una cirugía o por otro motivo como una pancreatitis aguda o una apendicetomía. Cabe señalar que otros hallazgos de TNE se produjeron luego de que ya se había establecido las metástasis, afectando directamente la supervivencia de los pacientes. (17)

Ahora bien, en los casos en que se presentan los síntomas se produciría el síndrome carcinoide, el cual es el resultado del exceso de secreción de ciertas sustancias como hormonas, las cuales desencadenan una serie de

manifestaciones clínicas en el paciente. Sin embargo, ciertos TNE producen algunas sustancias que no guardan ninguna relación con las secretadas por las células originales, como el caso de autoanticuerpos y citoquinas, dando como resultado un síndrome paraneoplásico(24). No obstante, su presentación es poco frecuente, aproximadamente un 3% de los pacientes; sin embargo, este hecho augura un mal pronóstico, debido a que cuando se evidencia en la mayoría de casos, ya ha ocurrido metástasis.

Para ilustrar mejor, colocaremos como ejemplo los TNE Gastroenteropancreáticos, los cuales suelen presentar síntomas inespecíficos, tales como dolor abdominal, oclusiones intestinales y diarreas. Además también pueden presentar fenómenos vasomotores, enrojecimiento cutáneo o flushing, el cual se describe en la tabla 2 (20)

Tabla 2. Tipos de Flushing en pacientes con TNE Gastroenteropancreáticos

TIPOS DE FLUSHING	LOCALIZACIÓN	DURACIÓN DEL FLUSHING	TNE O ENFERMEDAD A LA QUE SE ASOCIA	SÍNTOMAS ASOCIADOS
ERITEMATOSO	Enrojecimiento de la piel en cabeza, cuello y parte superior del tórax	Pocos min	Tumores de ciego y apéndice de poco tiempo de evolución	Palpitaciones y sensación de sofoco
VIOLÁCEO	Localización similar al anterior, coloración de piel violácea	Desde min hasta varias h	Tumores de ciego y apéndice de poco tiempo de evolución	Telangiectasias
PROLONGADO	Todo el cuerpo	Desde pocas h hasta varios días	Carcinoma bronquial maligno	Hipersecreción de las glándulas salivares, lacrimales, hipotensión y edema facial
ROJO BRILLANTE	Todo el cuerpo	Desde min hasta h	Gastritis atrófica crónica	Cualquier síntoma del síndrome carcinoide

Adaptado de; Yanes, Marelys. Lisbet, Rodríguez . Arturo, Hernández Yero. Yordanka PR. Tumores neuroendocrinos : diagnóstico y tratamiento una revisión sobre los clínicos ,. :1–15.

El flushing suele ser aparecer de forma espontánea, en el rostro, el tronco superior y desciende hasta la línea de los pezones, su color va desde un rosado pálido, al rosado intenso o rojo; sobre todo cuando se presenta en tumores del intestino medio. Su duración es de aproximadamente 20 minutos, lo cual ocurre varias veces al día(25). También puede ser predispuesto por factores, como el stress, infecciones, algunos fármacos, ciertos alimentos que contienen tiramina, el alcohol, la palpación del tumor, e inclusive la defecación. Sin embargo, existen otras patologías que pueden presentar este síntoma, por lo cual se hace necesario tener

en cuenta estos diagnósticos diferenciales y los análisis que serán necesarios realizar, como se aprecia en la siguiente tabla 3(25)

Tabla 3. Exámenes para identificar las causas de enrojecimiento.

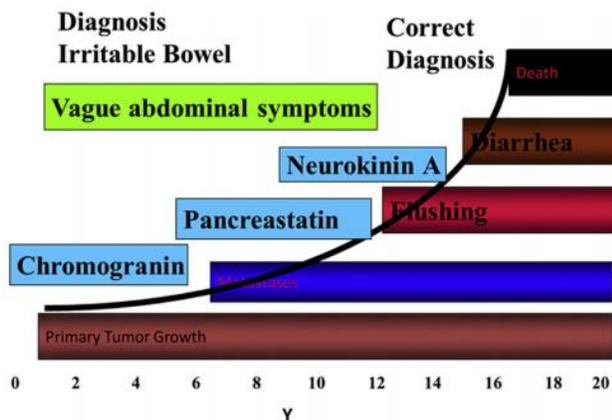
Adaptado de Vinik A, Woltering EA, O'Dorisio TM, et al. Neuroendocrine tumors: a

Condición clínica	Pruebas
Carcinoide	5-HIAA, 5-HTP, SP, CGRP, CGA
El carcinoma medular de la tiroides	Calcitonina, protooncogen RET.
PHEO/Paraganglioma	metanefrinas y catecolaminas en plasma fraccionado
Neuropatía autónoma	variabilidad del ritmo cardíaco, Glucosa Pospandrial a las 2H
Menopausia	Hormona estimulante del folículo
Epilepsia	Electroencefalograma
Pánico	Pentagastrina/ACTH
Mastocitosis	Histamina en plasma, triptasa en orina
Hipomastia, prolapso de la válvula mitral	Ecocardiograma
Abreviación CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina	

sis and management. 5th edition. Inglewood (CA): InterScience Institute; 2012. (25)

Teniendo en cuenta lo anterior, podemos concluir que, el aprender a reconocer los síntomas es muy importante para su diagnóstico (22). De hecho, si tenemos en cuenta la historia natural de la enfermedad de los TNE carcinoides, podemos darnos cuenta como al inicio solo se presentan los síntomas inespecíficos, los cuales pueden tardar años en brindarnos un diagnóstico y en la mayoría de los casos se hacen manifiesta luego de que ha ocurrido la metástasis, al igual que se positivizan los marcadores bioquímicos, como lo podemos ver en la Figura 1 (25).

Figura 1. Historia natural de los tumores carcinoides



Adaptado de Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. 2015 (25)

Figura 1. Historia natural de los tumores carcinoides. Dentro de las principales manifestaciones de los TNE carcinoides se encuentran una serie de Síntomas inespecíficos, tales como dolor abdominal, diarreas y flushing, los cuales preceden al diagnóstico por una mediana de 9,2 años; sin embargo, estas se hacen evidentes luego de que el tumor se ha diseminado. Además, se puede apreciar la relación entre la extensión del tumor y en qué momento los marcadores bioquímicos se positivizan cuando se mide en la sangre. La neurocinina pancreática es importante, porque se correlaciona con la mortalidad, las metástasis y supervivencia, respectivamente.

Es necesario recalcar la importancia de llevar a cabo el estudio anatomopatológico, el cual consiste en la realización de la biopsia del tumor para el adecuado diagnóstico y la adecuada clasificación de los TNE , (17). Para el diagnóstico bioquímico de los TNE, son necesarios ciertos marcadores que pueden ser tanto específicos, como no específicos(26), lo cual depende del tumor neuroendocrino del cual se tenga la sospecha, así, por ejemplo, si se sospecha de un tumor carcinóide clásico, se requerirá de su diagnóstico por medio de la determinación del ácido 5- hidroxindolacético (5-HIAA) en orina de 24 horas o de plasma en ayunas.

El ácido 5-HIA es un producto de la degradación de la serotonina, en caso de que supere en alto grado su valor normal en orina (9 mg/día), se estaría ante la alta sospecha de este síndrome carcinóide. Este examen tiene una especificidad del 88% (27), la cual no sólo se utiliza para el diagnóstico de los tumores carcinoides, sino que también se emplea en su seguimiento. Es posible que resulten falsos positivos, dado que los niveles de 5-HIAA urinario pueden elevarse, debido a la ingesta de algunos alimentos como el plátano, la piña, el kiwi, la ciruela, el tomate, el aguacate, el brócoli, la coliflor, la espinaca, las aceitunas negras, los higos, la berenjena, el melón y la toronja. Fármacos también tienden a elevar los niveles de 5-HIAA urinario, entre los cuales tenemos: fenacetina, reserpina, guayacolato, El metocarbamol, y el glicerilo de los jarabes para la tos. Entre los medicamentos que los disminuyen se encuentran la fenotiazina, clorpromazina, la heparina, la imipramina, la isoniazida, la levodopa, inhibidores de la monoaminooxidasa, metenamina, metildopa, fenotiazinas, prometazina, y antidepresivos tricíclicos.

La Cromogranina A (CgA) sérica, al igual que el 5-HIAA, es un marcador muy utilizado, el cual es específico para determinar TNE Gastroenteropancreáticos. La CgA es un polipéptido de 49 kilo Dalton, el cual se encuentra en los gránulos secretorios de las células neuroendocrinas. Yang X et al, en un metanálisis plantea resultados de la sensibilidad de la CgA de 73% y una especificidad del 95% la cual resulta alta para el diagnóstico de los TNE(28).

Las condiciones para efectuar este examen, indican realizarlo en ayunas, evitar el ejercicio previo, debido a que estos factores elevan los niveles de la CgA (29). Los análogos de la somatostatina afectan significativamente los niveles de CGA(28), la CgA puede dar falsos negativos debido a que el nivel de CgA es proporcional al volumen del tumor, por tanto si el tamaño del tumor es pequeño, el nivel de CGA podría estar en niveles normales(28). Los falsos positivos, se pueden dar en pacientes los pacientes con insuficiencia renal, hepática o cardíaca, se pueden presentar en pacientes con enfermedad intestinal inflamatoria crónica (EII) tales como la Enfermedad de Crohn y la Colitis ulcerosa o pacientes con gastritis crónica, hipertiroideos, hipertensos, el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP). (30). En los pacientes que presentan carcinoma hepatocelular y cáncer de mama, se presenta estos falsos positivos, ya que existe una elevación de la CgA, a pesar de que el paciente no tenga un TNE(29).

Otro biomarcador que también es empleada en el diagnóstico de TNE, al igual que en monitorizar la respuesta al tratamiento quirúrgico, es la Pancreastatina, teniendo en cuenta que sus niveles se elevan al reducir el tamaño del tumor. Otra forma en que se ha usado este biomarcador radica en la identificación de pacientes quirúrgicos con un riesgo elevado de recurrencia (31). Cabe señalar que el aumento de los niveles de Pancreastatina en el tratamiento con análogos de la somatostatina se encuentra asociado a una baja tasa de supervivencia (32). De hecho, aunque se evidencie una respuesta del tumor a la tirosina quinasa, el incremento de este biomarcador se considera como un predictor de mortalidad (33).

El biomarcador neuroquinina A, (NKA), una taquicinina muy sensible y específica con una elevada sensibilidad y especificidad, se ha considerado como un marcador en el pronóstico de los TNE. Cuando los niveles de NKA continúan elevándose, aunque el paciente se encuentren recibiendo el tratamiento con análogos de la somatostatina, se ha determinado como de mal pronóstico, ya que la supervivencia a 1 año se reduce del 87% al 40% (34).

En cuanto a la Enolasa específica de las neuronas (NSE) cabe recalcar que este dímero de la enzima enolasa glicolítica se encuentra presente en el citoplasma de las células de origen neuronal y neuroectodérmico. Este biomarcador se emplea en el control de los pacientes con previo diagnóstico de TNE debido a que posee una sensibilidad del 100%, no obstante, presenta un 32,9%, de especificidad (35)

Por último, existen otros marcadores menos comunes que también son de utilidad para el diagnóstico de los TNE, algunos de los cuales se representan en la siguiente tabla 4 (34).

Tabla 4. Marcadores usados para el diagnóstico de TNE

Específicos		No específicos (presentes en cualquier tipo de TNE)
Marcador	TNE	
Gastrina	Gastrinoma	Cromograninas (cromograninas A y B, secretogranina II o cromogranina C y la secretogranina III, IV, V y VI, NCAM)
Péptido Intestina vasoactiva (VIP)	Síndrome de Verter-Morrison	CD56 (moléculas de adhesión de la célula neural)
Somatostatina	Somatostatinoma	Factor de transcripción CDX2
Insulinemia, péptido C, prueba de ayuno	Insulinomas	Sinaptofisina, SV2 y sinaptobrevina
GH	GHOMA	TTF-1 (factor de transcripción del tiroides 1)
ACTH	ACTHoma	Enolasa neuroespecífica
		Subunidad a de hormonas glicoproteínas
		Catecolaminas, taquicinina (neurocinina A y sustancia P)
		Grelina y la adrenomodulina

Tomado de Yanes M. Tumores neuroendocrinos: diagnóstico y tratamiento una revisión sobre los clínicos ,1–15.

Otra prueba indispensable para el diagnóstico de los TNE, son las imágenes, entre las cuales podemos destacar la Gammagrafía con octeotride muy utilizada no sólo en el diagnóstico de los TNE GEP bien diferenciados (33).

En primer lugar, la ecografía es indispensable complemento de la biopsia. Por su ventaja como método no invasivo, es el examen que más se lleva a cabo en la valoración del dolor abdominal. Además, tiene gran eficacia cuando se desean evaluar lesiones hepáticas intraoperatoriamente. La ecocardiografía, resulta de primera elección para el diagnóstico de enfermedades cardíacas carcinoides (33).

En cuanto a la técnica por Gammagrafía con MIBG 131, es empleada en el diagnóstico de feocromocitomas y paragangliomas, debido a su alta sensibilidad y especificidad.

Respecto a la tomografía por emisión de positrones, PET por sus siglas en inglés, se viene empleando en las metástasis a distancia y lesiones abdominales difíciles de localizar, así como también se viene empleando su uso en tumores indiferenciados o pequeñas lesiones similares a las células de los bronquios o timo, dada su alta sensibilidad (36).

En lo que se refiere a la Tomografía Axial computarizada de alta resolución TAC-AR se emplea cuando se tienen gammagrafías negativas, al igual que como estudio adicional en el caso en que las gammagrafías resulten positivas, ya que las imágenes son más precisas anatómicamente. Además, se emplean en el control de la respuesta al tratamiento y en el seguimiento de las metástasis (17).

Finalmente respecto a las técnicas de imágenes, la resonancia magnética nuclear (RMN) se ha venido empleando con gran éxito en el examen para el diagnóstico de las metástasis hepáticas gracias a su alta sensibilidad, además se emplea en la detección de otros TNE como los de hipófisis y el de tiroides(17). Aunque en la actualidad encontramos muchos más métodos imagenológicos diagnósticos mencionamos los más comunes. En la tabla 5. se realiza una comparación respecto a la sensibilidad y especificidad para algunas modalidades de imágenes previamente citadas(33).

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad para algunas modalidades de imagen.

Prueba	Sensibilidad %	Especificidad %
TC	83	76
RMI	93	88
US	50-85	76-97
OCTREOSCAN	52-78	93
PET/CT Ga-DOTATOC	97	92
PET/CT Ga-DOTATOC	78	93
PET/ F-FDG-PET	92	-

Abreviaciones: TC; tomografía computarizada, RMI; Resonancia Magnética, US; ultrasonido (ecografía), PET; tomografía por emisión de positrones, FDG; Fluorodeoxiglucosa, Ga; Gallium

Adaptado de Vinik AI, Silva MP, Woltering EA, et al. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* 2009; 38:876–89. (33)

En cuanto a la clasificación para los tumores neuroendocrinos, la OMS separa las neoplasias de pulmonares de las neoplasias Gastroenteropancreáticas (GEP), debido a que estos dos grandes grupos son los más frecuentes, especialmente los TNE-GEP. Entre estos grandes grupos se diferencian según su morfología, clínica, así como también características moleculares; bien sea diferenciado o pobremente diferenciado.

En las siguientes tablas se observan las clasificaciones de la OMS según gastroenteropancreáticos, que a su vez se subdivide, en solo digestivas OMS 2010 o solo pancreáticas OMS 2017 (Tabla 6.), en esta clasificación se tienen en cuenta, la división celular observando la actividad de mitosis en campos de alto poder, o el porcentaje de los Ki67, donde representa que entre menor sean estos valores indica un crecimiento tumoral más lento, y por lo tanto un mejor pronóstico (37). Los carcinomas neuroendocrinos por su parte como se observa en la tabla por tener un alto índice mitótico representan un comportamiento mucho más agresivo.

Tabla 6. Comparación de la clasificación de la OMS 2010 de TNE digestivas y la clasificación de la OMS 2017 de las TNE pancreáticas

	OMS 2010		OMS 2017*	
	índice mitótico	Índice Ki67	índice mitótico	Índice Ki67
# NNE Bien diferenciada				
TNE G1	<2/10 CAP	<2 %	<2/10 CAP	<3 %
TNE G2	2-20/10 CAP	3-20%	2-20/10 CAP	3-20%
TNE G3	-	-	> 20/10 CAP	> 20%
# NNE Pobrementemente Diferenciado				
CNN	> 20/10 CAP	> 20%	> 20/10 CAP	> 20%
Neoplasias Mixtas				
	CANEM		NENMi	

Abreviaciones; (TNE G1), Tumores NeuroEndocrinos Grado 1; (CAP) Campos de alta potencia; (NNE) Neoplasias Neuroendocrinas; (CNN) Carcinoma Neuroendocrino (CANEM) Carcinoma AdenoNeuroEndocrino Mixto (NNENMi) Neoplasia NeuroEndocrino/noNeuroEndocrino Mixta; *Solo para NNE pancreáticas; # Morfológicamente bien diferenciado o pobrementemente diferenciado.

Adaptado de Giovanella, Luca, ed. Atlas of Thyroid and Neuroendocrine Tumor Markers. Springer, 2018.(37)

Mientras que en la clasificación para tumores neuroendocrinos pulmonares (Tabla 7.) se tienen en cuenta la presencia o no de necrosis, así como la valoración de mitosis por mm².

Tabla 7. Clasificación de la OMS para Tumores NeuroEndocrinos Pulmonares

Característica Histológica	Carcinoide Típico	Carcinoide Atípico	CNEC G	CNEC P
Morfología Neuroendocrina	Sí	Sí	Sí	Sí
Grado de diferenciación celular	BD	BD	PD	PD
Mitosis * 2 mm ²	<2	2-10	>10	>10
Necrosis	No	Focal	Sí	Sí

Siglas: (BD) Bien diferenciado; (PD) pobremente diferenciado

Adaptado de Giovanella, Luca, ed. Atlas of Thyroid and Neuroendocrine Tumor Markers. Springer, 2018.(37)

Otras subclasificaciones, se basan en el hecho de producir manifestaciones clínicas o en su ausencia denominadas tumores funcionantes o no funcionantes, dentro de los primeros se encuentran células de los islotes pancreáticos y su denominación se da según la hormona secretada, también se destacan los gastrinomas, insulinomas, glucagomas, VIPomas y somatostatinas.(17)

La sociedad Americana; American Joint Committee on Cancer y la sociedad Europea de tumores neuroendocrinos European Neuroendocrine Tumor Society, según sus siglas en inglés AJCC Y ENETS, proponen la clasificación como el resto de tumores sólidos del organismo, en función del de la alteración del tamaño tumoral, ganglionar, y la presencia o ausencia de metástasis TNM (38)(39)

Como los tumores neuroendocrinos se pueden producir en cualquier órgano, así mismo las manifestaciones clínicas son muy variadas, desde muy pocas, en pacientes con tumores no funcionantes como la mayoría de los TNE gástricos, hasta las manifestaciones tan variadas de algunos pacientes con TNE-GEP que presentan síndromes carcinoides en las cuales entre ellas se encuentran; enrojecimiento dérmico en la región superior del cuerpo, diarrea, fibrosis cardíaca, sibilancia, disnea, telangiectasias faciales y pelagra, siendo estas las manifestaciones típicas (95% de los casos), ya que las atípicas de los síndromes carcinoides (5%), se encuentran; enrojecimiento prolongado, cefalea, lagrimeo y broncoobstrucción, donde en ambos casos el mediador principal es la serotonina.(17).

Respecto a la clínica de los tumores neuroendocrinos pancreáticos, los primeros síntomas se deben secreción excesiva de la hormona producida por las células comprometidas, excepto en los PPomas y los no funcionantes, mientras los síntomas tardíos son producidos por la diseminación tumoral. En los insulinomas la hipoglicemia es excesiva debida a la producción de insulina, que puede generar secundariamente cefalea, confusión, alteraciones visuales a causa de la falta de glucosa cerebral. El glucagonoma por su parte generará una dermatitis denominada eritema necrolítico migratorio, hipoaminocidemia, pérdida de peso, anemia, intolerancia a glucosa e incluso diabetes mellitus, debido a la excesiva secreción de glucagón. (17)

Aaron, Vinik y Chaya, realizan un resumen de la presentación clínica y los asocian a los síndromes, tipos de tumor, lugares, y hormonas comprometidas en los tumores neuroendocrinos, los cuales se observan la tabla 8. (25)

Presentación Clínica	Síndrome	Tipo de tumor	Lugares	Hormonas
---------------------------------	-----------------	----------------------	----------------	-----------------

Tabla 8. Aproximación al diagnóstico basado en la presentación clínica y marcadores

Enrojecimiento	Carcinoide Carcinoma Medular de tiroides PHEO	Carcinoide Tumor de célula C Tumor de células cromafines	Intestino Medio, y anterior Células C Tiroides Sistema Nervioso Simpático y Adrenal	Serotonina, CGRP, Calcitonina Metanefrinas y normetanefrina
Diarrea, Dolor abdominal y dispepsia	Carcinoide, WDHHA,ZE,PP,MCT		Como las anteriores, Pancreas, mastocitos, tiroides	Como los anteriores, VIP, gastrina, PP, calcitonina
Diarrea / Esteatorrea	Somatostatinoma Sangrado TGI	Somatostatinoma , Neurofibromatosis	Pancreas Duodeno	Somatostatina
Sibilancias	Carcinoide	Carcinoide	Intestino/Pancreas/Pulmón	SP,CGRP,serotonina
Úlcera/dispepsia	Zollinger Ellison	Gastrinoma	Pancreas/duodeno	Gastrina
Hipoglicemia	Triada de Whipple	Insulinoma, Sarcoma, Hepatoma	Pancreas, Hígado Retroperitoneal	Insulina, IGF1, IGF11
Dermatitis	Síndrome de Sweet Pellagra	Glucagonoma Carcinoide	Pancreas Intestino Medio	Glucagón Serotonina
Demencia	Síndrome Sweet	Glucagonoma	Pancreas	Glucagón
Diabetes	Glucagonoma Somatostatina	Glucagonoma Somatostatinoma	Pancreas Pancreas	Glucagón Somatostatina
DVT, Esteatorrea, Colelitiasis, Neurofibromatosis	Somatostatina	Somatostatinoma	Pancreas, Duodeno	Somatostatina
Ausencia, Metástasis hepática silenciosa	Ausencia	PPomas	Pancreas	PP
Fiebre	Pérdida de peso, caquexia	Cualquiera	Cualquiera	Citoquinas (IL-6 FN-kB, FNT-a)
Metástasis ósea	Dolor/Fractura/compresión Espinal	Cualquiera	Cualquiera	Fosf Alcal óseo N-telopeptido
Síndrome paraneoplásico	Neuropatía Periférica, Miopatía, Cualquier miastenia, CIDP, Eaton Lamber, Ataxia Cerebelar	Cualquiera	Cualquiera	Cualquier canal e calcio, receptores de acetilcolina, C-ANCA, P-ANCA.

Abreviaciones; Fosf Alcal óseo; fosfatasa alcalina, C-ANCA anticuerpos citoplasmático anti-neutrófilos, CGRP, péptido relacionado con el gen de la calcitonina, CIDP, polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica, IL-6 interleuquina 6, MCT; carcinoma medular de tiroides, NF-kb Factor nuclear kapa beta, P-ANCA, anticuerpos citoplasmáticos anti neutrófilos perinucleares, TNF-a, factor de necrosis tumoral alfa. Adaptado de Vinik A, Woltering EA, O'Dorisio TM, et al. Neuroendocrine tumors: a comprehensive guide to diagnosis and management. 5th edition. Ingewood (CA): InterScience Institute; 2012. (25)

6. OPERACIONALIZACIÓN DE VARIABLES

Tabla 9. Operacionalización de Variables

Variable	Definición	Categoría	Nivel de medición	Indicadores
Edad	Tiempo transcurrido desde la fecha de nacimiento, hasta el momento en que se realiza el diagnóstico	Número de años cumplidos	Razón.	Porcentajes por grupos etarios, mediana y media
Procedencia	Área de la cuál procede el paciente.	Urbana/ rural	Nominal	Porcentaje de urbanos, porcentaje de rurales
Sexo	Conjunto de características de un individuo determinadas orgánicamente y dividiendo una especie entre masculinos y femeninos	Hombres o mujeres	Nominal	Porcentaje
Localización de la muestra	Lugar del inicio de la enfermedad	Según Origen de la Biopsia ej. Hígado Apéndice Cecal Intestino Delgado Pulmón Duodeno	Nominal	Porcentaje
Diagnóstico inmunohistoquímicas	Enfermedad principal por la que el paciente se encontraba internado diagnosticada a través de pruebas de inmunohistoquímica Determinado por la clasificación de OMS 2017. Puede incluir subgrupos de clasificaciones.	Bajo Grado Bien Diferenciado Pobremente diferenciado Alto Grado	Ordinal	Indicadores Porcentajes.
Ki67%	El Ki67 es un antígeno que se expresa en todas las fases prerreplicativas y explicativas del ciclo celular (G1, S, G2, M) mientras que no se expresa en la fase quiescente (G0). por lo tanto, se convierte en un marcador del nivel de replicación celular en un determinado tejido y se expresa como índice de proliferación (IP)	Mayores al 3% Menores o iguales al 3 %	intervalo	Porcentaje
Clasificación Tumores Neuroendocrinos según la OMS 2010 2015 y 2017	Clasificación según el origen del tumor neuroendocrino, el cual se da a través de	Basado en el sistema de clasificación OMS 2010, para tumores digestivos, OMS 2017 para pancreáticos, y OMS 2015 para pulmonares.	Nominal	Porcentaje de pacientes en cada una de las clasificaciones indicadas por las escalas
Tomografía Axial computarizada (TAC)	prueba diagnóstica que, a través del uso de rayos X, permite obtener imágenes radiográficas del interior del organismo en forma de cortes transversales o, si es necesario, en forma de imágenes tridimensionales.	Hiperdenso Isodenso Hipodenso	Nominal	Porcentajes.

Resonancia Magnética Computarizada	Es un examen imagenológico que utiliza imanes y ondas de radio potentes para crear imágenes del cuerpo. No se emplea radiación ionizante (rayos X).	Hiperintenso Isointenso Hipointenso	Nominal	Porcentajes.
Ecografía	Prueba diagnóstica a través de la cual se emplean ondas sonoras de alta frecuencia para poder observar determinados órganos situados en el interior del cuerpo y que no se pueden visualizar directamente.	Anecoico o anecogénico Hipoecogénico o Hipoeicoico Isoecogénico o Isoecoico	Nominal	Porcentajes.
Rayos X	Los rayos X son una forma de radiación electromagnética, que pasan a través del cuerpo y para generar imágenes de los tejidos y las estructuras dentro del cuerpo.	Radiopacos Radiotransparente Radiolúcida	Nominal	Porcentajes.
Ultrasonografía endoscópica (USE)	método diagnóstico "operador dependiente" que consiste en la combinación de endoscopia y ultrasonografía de alta frecuencia que permite delimitar con precisión microscópica las capas de la pared del tubo digestivo y visualizar las estructuras que lo rodean. es el método más sensible para detectar y diagnosticar NET-GEP pancreáticos.	Patrones de eco: Heteroecoica Isoecoica hipoecocica	Nominal	Porcentajes.
Colonoscopia	La colonoscopia consiste en la exploración del interior del recto, el colon y los últimos centímetros del intestino delgado, introduciendo a través del ano un instrumento, el colonoscopio. Este consiste básicamente en un tubo flexible dotado de un sistema de iluminación y de visión.	-Puntuación preparación según la escala modificada de Boston -Escala modificada de Aronchick -clasificación del TNM y de Dukes -guía de práctica clínica europea -Escala FIT	Nominal	Porcentajes.
Sodio Na+	El sodio (Na) es el ión positivo que se encuentra principalmente, fuera de las células, en los fluidos extracelulares del cuerpo humano. La concentración en este espacio es de 140 mEq/l comparado con los 5 mEq/l dentro de las células. Tiene una función muy determinante en la osmolaridad.	Valores normales 135-145 mEq/L Hipernatremia Hiponatremia	Continua	Porcentual
Potasio K+	Es el ión positivo que se encuentra principalmente dentro de las células del cuerpo humano. La concentración en las células es 30 veces superior al espacio extracelular y sirve para mantener la carga eléctrica de la membrana celular. Esto es necesario para la transmisión de estímulos nerviosos y musculares, para el transporte de nutrientes al interior de las células y la salida de productos de degradación de las mismas. La concentración de potasio en la sangre se regula por la aldosterona.	Valores normales 3,5 – 4,5 mEq/L Hipertotasemia Hipopototasemia	Continua	Porcentual

Cloro Cl ⁺	El cloruro es un electrolito, un ión cargado negativamente que trabaja juntamente con otros electrolitos, ayuda a regular la cantidad de líquido en el organismo y para mantener el equilibrio ácido-base. El cloruro está presente en todos los líquidos del organismo, pero se encuentra en mayor concentración en la sangre y en el líquido extracelular. La concentración de cloruro en la sangre puede cambiar independientemente de la concentración de sodio ya que el cloruro actúa como tampón; ayuda a mantener la neutralidad eléctrica a nivel celular entrando y saliendo de las células cuando así se requiere.	Valores normales 90 – 100 mEq/L Hipercloremia Hipocloremia	Continua	Porcentual
Calcio Ca ⁺	El calcio es un ión útil en diferentes funciones del cuerpo humano, pero sobre todo para el mantenimiento de la arquitectura ósea y de la transmisión neuromuscular. La falta de Calcio produce excitación de los músculos y de los nervios, al contrario, el exceso produce una relajación de los mismos.	Valores normales 8 – 10 mEq/L Hipercalcemia Hipocalcemia	Continua	Porcentual
Magnesio Mg ⁺²	Es un ion útil en diferentes funciones del cuerpo humano que se encuentra dentro de las células y sobre todo en el tejido óseo. Está unido en gran parte a las moléculas de ATP (Trifosfato de Adenosina) que tiene un papel muy importante en la vía de la fosforilación (que es una de las principales vías de producción de energía del cuerpo humano).	Valores normales 1.7 a 2.2 mg/dL Hipermagnesemia Hipomagnesemia	Continua	Porcentual
Bicarbonato HCO ₃	El bicarbonato es un electrolito que, como cualquier otro, filtra sin restricción a través del glomérulo renal, de manera que el filtrado contiene la misma concentración de bicarbonato que el plasma sanguíneo. Normalmente todo el bicarbonato que pasa a los túbulos renales (180 L de filtrado/día x 24 mmol/L de bicarbonato = 4320 milimoles/día = 264 g/día) es reabsorbido y reintegrado al plasma sanguíneo	24 mEq/L	Continua	Porcentual
Glicemia	Prueba bioquímica en la cual se obtiene la cantidad de glucosa contenida en la sangre; generalmente se expresa en gramos por litro de sangre.	Glicemia ayunas 70 – 110 mg/dL Glicemia Aleatoria < 126 mg/dL Glucosa Prepandrial < 80-130 Glucosa Pospandrial < 180	Intervalo	Porcentual
Función renal	Exámenes de laboratorio realizado por orina que evalúan la funcionalidad de los riñones	Creatinina Hombres: 0,7 – 1,3 mg/dl. Mujeres adultas: 0,5 – 1,2 Niños pequeños: 0,2 – 1 mg/dl BUN.	Intervalo	Porcentual

Función hepática	Análisis de sangre diseñado específicamente para evaluar la funcionabilidad del hígado, para el diagnóstico de enfermedades hepáticas, para saber si se ha visto afectado por otras patologías originadas en otras partes del organismo o controlar la función hepática en pacientes que siguen tratamientos con medicamentos que son hepatotóxicos.	Albúmina: 3,4 a 5,4 g/dl. Fosfatasa alcalina: 44 a 147 UI/l (varía por edad y sexo) Transaminasa alcalina (ALT): 5-60 UI/l. Aspartato de aminotransferasa (AST): 10 a 34 UI/l. Transaminasa GGT: 5 a 80 UI/l. Bilirrubina directa: 0-0,3 mg/dl. Bilirrubina indirecta: 0,3-1,9 mg/dl. Tiempo de protrombina (TP): El índice internacional normalizado IIN de 0.8-1.1 seg.	Intervalo	Porcentaje.
Hepatograma				
Manejo con análogos de la somatostatina	Fármacos utilizados en el control endocrinológico.	Nombre del medicamento y frecuencia del mismo	Nominal	Porcentaje de pacientes que fueron manejados con diferentes análogos de somatostatina
Manejo médico con cirugía.	Instauración de medidas de manejo médico, con el objetivo de recubrir la complicación de los tumores	Tipo de cirugía instaurada, nombre y frecuencia de utilización de la misma	Nominal	Porcentaje de pacientes que presenten los diferentes tipos de manejo quirúrgico
Manejo farmacológico citotóxico	Fármacos utilizados en el control citotóxico	Nombre del medicamento y frecuencia del mismo	Nominal	Porcentaje de pacientes que fueron manejados con diferentes Citotóxico
Desenlace Estado vital	Estado actual de vida.	Vivo/Muerto	Dicotómica	Porcentaje
Tiempo de sobrevida	Cantidad de tiempo entre el diagnóstico, implementación farmacológica, y/o quirúrgica y/o citotóxica y el momento actual de vida, o desenlace (fallecimiento)	Años – Meses	Ordinal	Porcentaje

7. DISEÑO METODOLOGICO

7.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio observacional, descriptivo, de tipo serie de casos en un tiempo longitudinal retrospectivo, que comprendió el periodo 1ero de enero del 2012 hasta el 31 de diciembre de 2018.

7.2 LUGAR

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo fue el lugar principal para la ejecución del proyecto y fuente de datos, del cual se extrajeron las historias clínicas. Esta institución se encuentra ubicada en la Calle 9ª. Cra 15 en la ciudad de Neiva, Departamento del Huila.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, centro de referencia de la región Surcolombiana, institución prestadora de salud, empresa pública, social del estado de categoría especial, descentralizada del orden departamental. Se encuentra sometida al régimen jurídico en la ley 100 de 1993, donde actúa como un centro de investigación, adiestramiento y formación del personal requerido por el sector salud, tiene una participación directa, patrocinadora en este proyecto donde provee la población a estudiar. (18)

La Universidad Surcolombiana como centro educativo y formativo en investigación, proporcionó los lugares para las reuniones y asesoramiento pertinentes con los docentes, clínicos, y asesores de investigación. Esta universidad es una comunidad educativa de nivel superior, de carácter estatal, del orden nacional, con régimen especial y personería jurídica vinculada al ministerio de Educación nacional según el acuerdo número 075 de 1994. La Universidad tuvo una relación directa en la cual proveyó los recursos humanos de los estudiantes que ejecutaron la investigación, y los docentes universitarios que realizaron la dirección y la solución de interrogantes de los estudiantes en la elaboración del proyecto, de igual manera se fortaleció el grupo de investigación de la universidad mediante este proyecto. (40)

7.3 POBLACIÓN

La población que fue estudiada, fueron todos los pacientes diagnosticados con neoplasia neuroendocrina, del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, desde Enero de 2012 hasta el 31 diciembre de 2018.

7.4 MUESTRA

Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia en donde se seleccionaron una serie de 71 casos los cuales fueron diagnosticados en un principio como Tumores Neuroendocrinos. Pacientes que se encontraron en la base de datos del servicio de cirugía, consulta externa, hospitalización, medicina interna, Oncología y/o radiología del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

De estos 71 pacientes, fueron excluidos 15 ya que no se encontró información de ellos dentro de la Institución Hospitalaria. De los 56 restantes, 1 paciente tuvo una neoplasia la cual se descartó fuera Neuroendocrina, y 5 pacientes se descartaron al ser neoplasias de Mama y Piel, los cuales sus manejos son totalmente distintos.

Los criterios de Inclusión fueron todos los pacientes con diagnóstico y con confirmación de inmunohistoquímica de neoplasia neuroendocrina, los pacientes que fueron excluidos fueron: Aquellos que no presentaban Inmunohistoquímica, o no tenían historia clínica institucional.

7.5 ESTRATEGIAS PARA CONTROLAR LAS VARIABLES DE CONFUSIÓN.

Sesgo de información. Para controlar las variables de confusión se diseñó un instrumento en tablas de Excel y se realizó una prueba piloto con diez historias clínicas que fueron evaluadas por el asesor temático, el cual excluyó errores con respecto a la introducción de los datos, y por tanto generando cambios pertinentes propuestos todo ello con el fin de mejorar la calidad de la información recolectada.

7.6 TECNICAS Y PROCEDIMIENTOS PARA RECOLECCIÓN DE DATOS

Para la búsqueda de los datos se contó con la autorización y apoyo del comité de Bioética.

Posteriormente a través de un trabajo multidisciplinario entre los servicios de medicina interna, endocrinología y patología los cuales proveyeron durante el 2018 una base de datos por medio de un muestreo no probabilístico de pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos del HUHMP, desde el 2012 al 2018.

Con el fin de confirmar el diagnóstico inmunohistoquímico con las nuevas clasificaciones del 2017, y para evitar sesgos de información se realizó una segunda revisión por parte de patología.

Los estudiantes del pregrado de Medicina Andrés García Zea y Yesenia Gutierrez Bustos desde el 2do semestre del 2017 y 2018 realizaron una búsqueda en el software pathcore, y en el índigo, programas licenciados para el HUHMP, en donde buscaron todos los pacientes con diagnóstico de neoplasia neuroendocrina, y sus historias clínicas.

Se realizó un análisis de supervivencia a través del método Kaplan Meier, en los pacientes previamente seleccionados. La fecha de inicio de seguimiento fue a través de la fecha del reporte de la inmunohistoquímica, la cual fue validada por los patólogos del HUHMP donde se confirmó el diagnóstico y se realizó el seguimiento a un año. A través del RUIAF se confirmó el estado vital de los pacientes.

Al momento de seleccionar el reporte de los hallazgos en las imágenes, se utilizó el concepto tanto del médico radiólogo, como del médico tratante (entendiéndose al médico tratante como al Médico interno en formación que puede estar atendiendo al paciente en el momento.)

Al tomar los datos de los paraclínicos de ionogramas o imágenes, se tuvo en cuenta la fecha del reporte de las inmunohistoquímicas, seleccionando los datos más cercanos a esas fechas.

Se descartaron características de los signos y los síntomas tales como intensidades e irradiaciones, para hacer más homogéneo los datos.

Ante la pérdida de peso, debido a que en varias de las historias clínicas no especificaban la masa, se descartó ese aspecto, dejando solo el signo pérdida de peso. (descartando síndromes constitucionales y pérdida de peso significativa.)

Se presentaron dos pacientes los cuales, fallecieron después de vivir más de 365 días después de la fecha del diagnóstico por inmunohistoquímicas, por lo cual se consideraron censurados.

El método utilizado por el programa estadístico para hacer las correlaciones dentro de la regresión de Cox, fue el método Breslow (Breslow method for ties).

Segunda fase. Posteriormente se adicionaron 14 pacientes los cuales fueron diagnosticados como tumores neuroendocrinos durante el transcurso del 2018 por inmunohistoquímica. Estos pacientes fueron confirmados por una segunda revisión por parte de la patóloga, de estos pacientes solo 2 se excluyeron ya que no se encontraron registros institucionales. De los 12 pacientes nuevos solo 3 se utilizaron en el seguimiento de la sobrevida ya que abarcaban el periodo de control a 1 año para tenerlos en cuenta, en la función de sobrevida. Los otros 9 pacientes solo se utilizaron para describir características sociodemográficas.

7.7 INSTRUMENTOS PARA RECOLECCIÓN DE INFORMACIÓN

A través de excel, se realizó una planilla donde se creó las variables en las que se consignaron los datos con las cuales se realizó el proyecto.
(Ver anexo D)

7.8 PRUEBA PILOTO

Los datos se incorporaron con una muestra inicial de 10 historias clínicas, de pacientes con diagnóstico de TNE, por una matriz creada en Microsoft Excel 2016 para Windows 10 y se procesaron en el programa estadístico STATA versión 13.

A medida que se llevaba a cabo la prueba piloto, se descartaron algunas variables debido a la ausencia de su registro en las historias clínicas, tales como: Catecolaminas, cortisol, Transaminasa ggt, y Clasificación CIE 10.

7.6 CODIFICACIÓN Y TABULACIÓN

Signos	Ramificación	Codificación
Sin Datos, ni signos	0	0
Disfagia	1	1
Disfagia a Solidos	1,1	1
Emesis	2	2
Emesis En Cuncho de Café	2,1	2
Emesis Pospandriales	2,2	2
Emesis Contenido Gastrico	2,3	2
Hematemesis	3	3
Hematoquexia	4	4
Distensión Abdominal	5	5
Diarrea	6	6
Tos	7	7
Hemoptisis	7,1	7
Tos con espectoración	7,2	7
Tos con espectoración Amarilla	7,21	7
Tos con espectoración Verdosa	7,22	7
Epistaxis...	8	8
Disfonia	9	9
Edema	10	10
Edema Facial	10,1	10
Edema en Miembros Superiores	10,2	10
Edema en Miembros inferiores	10,3	10
Ascitis	10,4	10
Tinte Ictérico en Escleras	11	11
Perdida de peso	12	12
Masa	13	13
Masa en región inguinal	13,1	13
Masa en región toracica	13,2	13
Masa en región Cervical	13,3	13
Hepatomegalia	14	14
Hepatomegalia Dolorosa	14,1	14
Hemorragia Uterina	15	15
Eritema Faringeo	16	16
Circulación Colateral En Cuello y Torax	17	17
Marcha Álgida	18	18

Tabla 10.
Codificación de
signos de los
pacientes con
diagnóstico de
tumores
neuroendocrinos en
el HUHMP*, 2012-
2018

Tabla 11. Codificación de Síntomas de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018.

Síntomas	Ramificación	Codificación
----------	--------------	--------------

Sin Datos, ni Sintomas	0	0
Nauseas	1	1
Hiporexia	2	2
Estreñimiento	3	3
Estreñimiento Crónico Funcional	3,1	3
<i>Disnea</i>	4	4
Astenia, Adinamia	5	5
Somnolencia	6	6
Parestesias	7	7
Sintomas gripales	8	8
Dolor toracico	9	9
Mastalgia	10	10
Dolor Abdominal Generalizado	11	11
Dolor Abdominal En Flanco	11,1	11
Dolor Abdominal En Flanco Izquierdo	11,2	11
Dolor Abdominal en Epigastrio	11,3	11
Dolor Abdominal En Epigastrio y Mesogastrio	11,31	11
Dolor Abdominal en Hipogastrio	11,4	11
Dolor Abdominal en Hipocondrio Derecho y Flanco Derecho.	11,5	11
Dolor Abdominal Mitad Superior.	11,6	11
Dolor Abdominal Mitad Inferior.	11,7	11
Dolor Abdominal Pelvico.	11,8	11
Dolor Dorsal	12	12
Dolor en Masa	13	13
Dolor en Masa Inginal	13,1	13
Dolor en Masa Toracica	13,2	13
Dolor en Masa Epigastrica	13,3	13
Dolor Lumbar	14	14
Dolor de Cadera.	15	15
Cefalea	16	16
Sensación de Masa	17	17
Sensación de Masa Infraclavicular Derecha	17,1	17
Sensación de Masa En Miembro Superior Derecho	17,2	17
Sensación de Masa en Mama	17,3	17
Perdida de fuerza en Miembro	18	18
Dolor en Recto	19	19

Tabla 12. Codificación Estadio de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP, 2012-2018.

Clasificación y codificación de Tumores Neuroendocrinos.		
Clasificación Dig10' Pan17' Pu15'	Codificación	OMS_Di10'_Pu15'

		_Pa17'
Otros Tumores Neuroendocrinos	O.TNE	0
Neoplasia Neuroendocrina Digestiva - G1	NnD-G1	1
Neoplasia Neuroendocrina Digestiva - G2	NnD-G2	2
Neoplasia Neuroendocrina Digestiva - G3	NnD-G3	3
Neoplasia Neuroendocrina Digestiva - Carcinoma neuroendocrino pobremente diferenciado - NEC	NnD-NEC	4
Neoplasia Neuroendocrina Pancreatica - G1	NnP-G1	5
Neoplasia Neuroendocrina Pancreatica Carcinoma Neuroendocrino - NEC	NnP-NEC	6
Neoplasia Neuroendocrina Pulmonar - SCNEC	NnP-SCNEC	7
Neoplasia Neuroendocrina Pulmonar - LCNEC	NnP-LCNEC	8
Neoplasia Neuroendocrina Pulmonar - Carcinoide Típico	NnP-TC	9
Neoplasia no neuroendocrina neuroendocrina mixta	Minen	10

7.7 FUENTES DE INFORMACIÓN

La información primaria se tomó de los reportes de historias clínicas del registro interno del HUHMP bajo el diagnóstico de neoplasia neuroendocrina y del programa de información del laboratorio de Patología, relacionados con dichos reportes.

7.8 PLAN DE ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Las variables numéricas se resumieron como medias. Las variables categóricas fueron resumidos como proporciones (%) o prevalencias (%), Se calculó la incidencia y se ajustó por subgrupos para lo cual se usaron las poblaciones totales suministradas por el hospital.

Los datos fueron digitados a una base de datos creada en Excel 2016 ® para Windows 10® con las variables definidas. Los datos se procesaron a través del programa estadístico Stata el cual generó tablas y gráficos dinámicos.

7.9 CONSIDERACIONES ETICAS

Se contó con la aprobación del comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo donde según sus funciones

creadas en la resolución 875 del 2013, y a través del cumplimiento de la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud – de la Republica de Colombia (Normas Científicas, Técnicas y Administrativas para la investigación en salud), consideraron esta investigación sin riesgo para las personas que participan, en la cual se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

En el anexo A. se encuentra el acta de aprobación N° 005-007 del 15 de mayo del 2018 del comité de Bioética del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo.

8. RESULTADOS.

En este estudio observacional, de tipo serie de casos, se revisó un total de 55 pacientes, de los cuales el 64% eran hombres y 36% mujeres. La mediana de edad fue de 57,5 años, (rango 7 - 82), con una variación estándar de 18. La procedencia que se encontró en los pacientes fue de 82% Urbana, 18% Rurales. Los pacientes que presentaron TNE fueron procedentes principalmente del Municipio de Neiva con un 38%, seguidos del municipio de Garzon con un 11% y en tercer lugar Campoalegre y Pitalito con 9%. (ver Anexo I. Tabla 24.)

Tabla 13. Características Sociodemográficas de pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018.

	Observaciones	Porcentaje absoluto
Sexo		
Hombres	35	63,64%
Mujeres	20	36,36%
Procedencia		
Rural	10	18,18%
Urbano	45	81,82 %
Edad	55	Media 57,5 sd:18
Edad Por Rangos		
<10	1	1,82 %
10-19	3	5,45 %
20-29	3	5,45 %
30-39	1	1,82 %
40-49	3	5,45 %
50-59	12	21,82 %
60-69	15	27,27 %
70-79	16	29,09 %
80-89	1	1,82 %
PROCEDENCIA MUNICIPIOS		
Neiva	21	38,18%
Garzón	6	10,91%
Campoalegre	5	9,09%
Pitalito	5	9,09%
La plata	3	5,45%
Resto	15	27,3%

En la clínica se observó que los pacientes con TNE Pulmonares, los signos que más reportaron fueron la tos con un 44,4%, seguido del edema con un 22,2%. Respecto a síntomas los pacientes con TNE Pulmonares presentaron mayoritariamente disnea con un 44,4% seguidos por Astenia con un 11,11%

En cuanto a los pacientes con TNE GEP, los signos que más se presentaron fueron la emesis con un 21 % seguido por diarrea con un 10,52%. Respecto a los síntomas, el que más frecuencias reportó fue el dolor abdominal con un 78%.

Tabla 14. Manifestaciones clínicas en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2018

	Signos	Observaciones	Frecuencia Absoluta	Síntomas	Observaciones	Frecuencia Absoluta
TNE- Pulmonares	Tos	9	39,13	Disnea	11	47,8
n:23	Edema	5	21,75	Astenia	3	13,04
	Otros	9	39,12	Otros	9	39,16
	Total	23	100	Total	23	100
TNE- GEP	Emesis	5	22,7	Dolor Abdominal	16	72,72
n:22	Perdida de peso	3	13,6	Hiporexia	2	9,09
	Diarrea	3	13,6	Astenia	2	9,09
	Otros	11	50,1	Otros	2	9,09
	Total	22	100	Total	22	100
Otros TNE	Diarrea	3	30	Dolor Abdominal	7	70
	Asintomáticos	1	10	Disnea	1	10
n:10	Emesis	2	20	Dolor en Masa	1	10
	Distensión Abdominal	2	20	Otros	1	10
	Otros	5	50			
	Total	10	100	Total	10	100

Los paraclínicos que más se reportaron fue el Cloro y el Calcio Iónico con un porcentaje de 50%, seguidos de Sodio, potasio y glucosa con aproximadamente 40%. (ver tabla 12)

Tabla 12. Paraclínicos reportados en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2017

	Observaciones	Frecuencia Absoluta
Cloro	25	50
Clacio Ionico	25	50
Sodio	21	42
Potasio	20	40
Glucosa	21	42
Bun	13	26
Tiempo Protrombina	12	24
Creatinina	10	20

El método diagnóstico que más se empleó en todas las neoplasias fue la tomografía computarizada con un 78%, seguida de la radiografía con un 54%. Para la neoplasia neuroendocrina pulmonar fue la tomografía computarizada con un 94,4% (17 de 18 pacientes), seguida de la radiografía con un 83% (15 de 18 pacientes). Para la neoplasia neuroendocrina Digestiva el método más empleado fue la tomografía computarizada con un 89,4 % seguida de la endoscopia con un 52,6% (ver tabla 13)

Tabla 13. Imágenes diagnosticas en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2017

	Imágenes	Observaciones	Frecuencia Absoluta
TNE	TAC	39	78%
	RX	27	54%
TNE- Pulmonares	TAC	17	94%
	RX	15	83%
TNE- GEP	TAC	17	89,4

Endoscopia	10	52,6
------------	----	------

La mediana del tiempo de sobrevida que presentaron los pacientes fue mayor en los pacientes que tuvieron tratamiento de quimio y/o radioterapia, respecto a los pacientes que solo tuvieron tratamiento con cirugía o que no fueron tratados.

Tabla 15. Asociación entre tratamiento y Sobrevida en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2018

	Sin tratamiento	Cirugía	Quimio y/o Radioterapia	Valor de p
Tiempo de fallecimiento en días	42,5(12,70)	21 (13,22)	66 (40, 124.5)	0,32

La correlación de cirugía con la sobrevida dio un Hazzard Ratio de 1,47 con una P no ignificativa de 0,45 y una variación estándar de 0,7. La correlación del control citotóxico con la sobrevida dio un Hazzard Ratio de 0,85 con una P no significativa de 0,419 y una desviación estándar de 0,169

Tabla 16. Correlación de Cirugía y quimioterapia-Radioterapia en los pacientes diagnosticados con TNE en el HUHMP 2012-2018

	Hazard Ratio	Error Estandar	Z	P> z	[95% intervalo de confianza]	
Cirugía	1,47	0,76	0,75	0,454	0,533	4,077
Quimioterapia y/o Radioterapia	0,851	0,169	-0,81	0,419	0,577	1,25

De los pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos, 52 % fallecieron en los primeros 365 días.

Tabla 17. Mortalidad TNE. de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018

Mortalidad	Observaciones	Frecuencia Absoluta	Acumulada
Censurados	7	14	14
Vivos	17	34	48

Fallecidos	26	52	100
Total	50	100	

La neoplasia más frecuente que se encontró fueron las Neoplasias neuroendocrinas Pulmonares Carcinomas de célula pequeña, con una frecuencia absoluta de 24%, seguida de las Neoplasias neuroendocrinas Pulmonares Carcinomas de célula grande 10%

La neoplasia que más fallecidos reporta, son las neoplasias neuroendocrinas pulmonares carcinomas de células pequeñas, con un 26,92, seguidas de neoplasias neuroendocrinas pulmonares carcinomas de células grande con un 19,23 % y en un tercer lugar las neoplasias Neuroendocrina Digestiva – NEC con un 11,11%

Tabla 18. Estadía de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP, 2012-2018

Estadía TNE	Observaciones	Frecuencia Absoluta	Acumulado
NnD-G1	9	18.00	18.00
NnD-G2	3	6.00	24.00
NnD-G3	1	2.00	26.00
NnD-NEC	3	6.00	32.00
NnP-Carcinoide Típico	1	2.00	34.00
NnP-G1	1	2.00	36.00
NnP-LCNEC	5	10.00	46.00
NnP-NEC	2	4.00	50.00
NnP-SCNEC	12	24.00	74.00
Otros TNE	4	8.00	82.00
Prim_Des	9	18.00	100.00
Total	50	100.00	

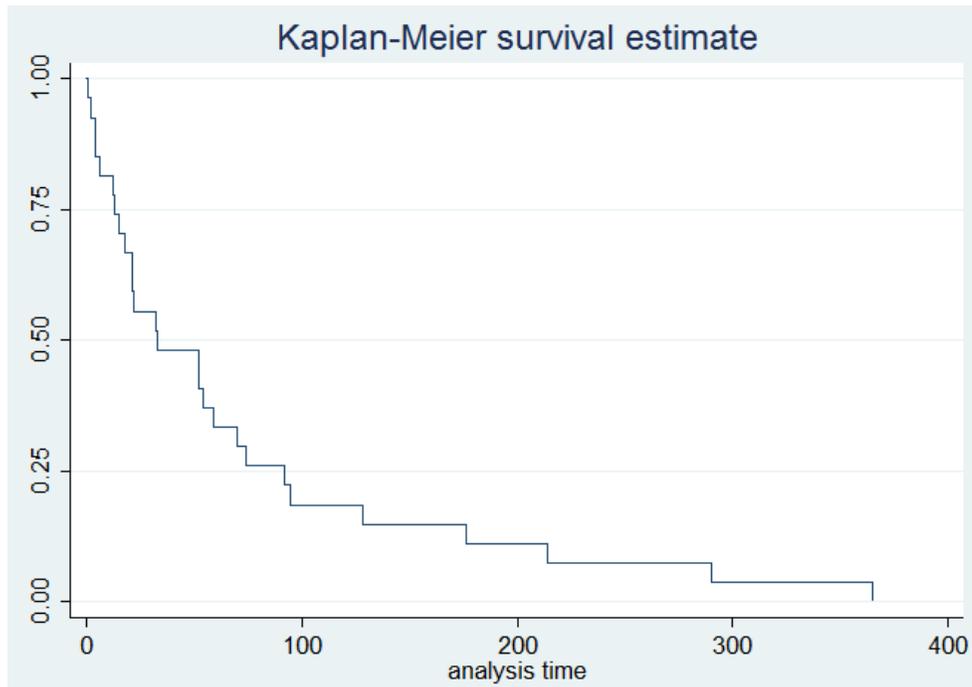
Se reportó que la mediana de sobrevivida para los pacientes diagnosticados con TNE fue de 737 días, de los cuales los TNE Gastroenteropancreáticos fue de 251,5 días, y los TNE pulmonares fue de 364 días.

Tabla 19. Mediana de supervivencia de los pacientes con diagnóstico de tumores neuroendocrinos en el HUHMP*, 2012-2018

	Mediana de Supervivencia
TNE	737
TNE GEP	251,5
TNE pulmon	364
Otros TNE	29
Primaria desconocida	92,5

La función de supervivencia al 50% de los tumores neuroendocrinos, se encuentra al día 33; lo que nos indica que la mitad de la población sobrevive los primeros 33 días, desde el inicio de la inmunohistoquímica hasta el seguimiento de los primeros 365 días.

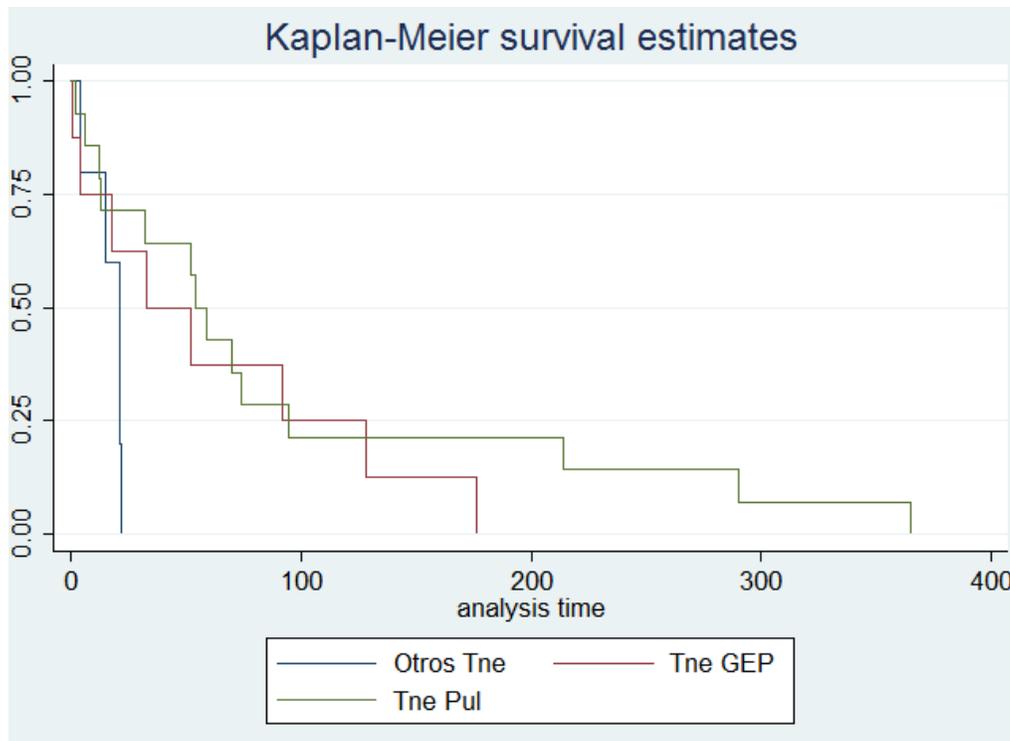
Gráfica 1. Curva de supervivencia general TNE



Se halló que la función de supervivencia al 51% para los pacientes con Tumores neuroendocrino se hallaba en el día 31. Para los pacientes con TNE-GEP la

función de sobrevivida al 50% se halló en el día 33. mientras que para los TNE Pulmonares, la función de sobrevivida al 50% se encuentra al día 59. Se halló que la función de sobrevivida al 42% fue en el día 52, para los pacientes con TNE-GEP, mientras que para los TNE Pulmonares, la función de sobrevivida al 50% se encuentra al día 52.

Gráfica 2. Curva de Sobrevivida según Tipo de TNE.



9. DISCUSION.

La incidencia de tumores neuroendocrinos en el mundo ha aumentado notablemente pasando de 2,48 por cada 100.000 en 1994, hasta 5,86 en el 2009 (1). En Colombia, los artículos que se han publicado de esta patología son principalmente reporte de casos, nuestro estudio es la primera cohorte de la región Surcolombiana que describe la supervivencia y características sociodemográficas, así como clínicas de los tumores neuroendocrinos. Ya que definir el grado de compromiso tumoral impacta de manera significativa en la supervivencia de los pacientes, se implementó en nuestro estudio la identificación de la sobrevida y las características asociadas de los pacientes a los que se le realiza diagnóstico inmunohistoquímico de tumores neuroendocrinos **clasificados** según su origen histológico ya sea gastroenteropancreático, pulmonar u otros tipos.

Nuestro análisis de sobrevida mostró una mortalidad del 42% a los 52 días en el caso de TNE gastroenteropancreáticos, mientras según Arvind Dasari et al, reportaban funciones de sobrevida de 70% en el ciego y 80% en intestino delgado a los 3 años. (41). Encontramos en nuestro estudio que la función de sobrevida al 40 % se dio al día 54 en el caso de TNE pulmonares, en contraste con el estudio egipcio en el cual la función de sobrevida al 17 % se encontró a los 3 años.

La edad en el momento del diagnóstico presentó una mediana de 61 años, con un rango de (7 a 79 años) de nuestros pacientes con TNE digestivos, fue diferente a los pacientes con TNE digestivos los cuales presentaron una mediana de edad de 70 años (con un rango de 22 a 85 años) (42).

La función de sobrevida que reportamos para los TNE pulmonares carcinoma de células grande al 40% se dio a los 59 días, mientras que los TNE de célula pequeña tuvieron un peor pronóstico, con una sobrevida de 40% al día 13. En comparación con el Centro nacional de cancerología del Hospital Kashiwa, de Japón, donde encontraron que la sobrevida en general de los pacientes con TNE pulmonares carcinomas de células grandes (LCNEC) fue de 53,3% y los TNE pulmonares carcinomas de células pequeñas (SCLC) a 5 años fue de 61,5%. (42).

En nuestro estudio se observó en las curvas de Kaplan Meier cómo los TNE Pulmonares LCLC tienen peor pronósticos de sobrevida respecto a las TNE pulmonares SCLC, en el Centro nacional de cancerología del Hospital Kashiwa demostró que la relación entre la supervivencia entre los TNE SCLC fue más favorable teniendo un mejor pronóstico de vida, con una mayor función de sobrevida que los pacientes con TNE LCNEC.

En nuestro estudio, la población de mayor mortalidad según los pacientes que presentaron TNE con presencia de metástasis fueron los hombres que presentaron un 70% (7 pts) respecto a las mujeres con un 30 % (3 pts), mientras que en el estudio 61 % fueron hombres (8 pacientes), mientras 38,4% (5 pts) fueron mujeres.(43)

El estudio presentaba una muestra muy reducida de pacientes, los cuales debido a la falta de tamización en años anteriores no permitió un acceso más amplio a los pacientes.

Algunos de los pacientes no poseían inmunohistoquímicas, o inclusive no se hallaban por el Ruaf lo que hacía que los pocos que teníamos, fueran excluidos y se disminuyera la muestra.

El Tiempo del estudio fue muy reducido, aunque nuestro estudio buscó los pacientes entre los años 2012 al 2018, solo a partir del 2013 se encontraban pacientes que cumplían los criterios, es por tanto que ahora con mejores métodos diagnósticos se recomienda un seguimiento más extenso mínimo a 10 años.

La falta de integración intrainstitucionales entre los diferentes servicios de atención en salud del HUHMP, hacen difícil los procesos de seguimientos de las evoluciones de los pacientes con Tumores Neuroendocrinos

10. CONCLUSIONES:

La supervivencia de los pacientes con tumores neuroendocrinos del HUHMP, presentan una función de sobrevida mucho menor que la literatura mundial, mientras a nivel global los valores de sobrevida sobrepasan los meses, en nuestra institución las funciones de sobrevida no superaron el mes y medio.

Los pacientes que presentaron una función de sobrevida menos favorable fueron los pacientes con neoplasias neuroendocrinas pulmonares de células pequeñas, siendo de peor pronóstico que las neoplasias digestivas, lo cual concuerda con la literatura global.

Los pacientes que tuvieron oportunidad de tratamiento, obtuvieron una función sobrevida mayor respecto a los que no tuvieron tratamiento.

Se observó que las mujeres y los adultos mayores presentaron una sobrevida de peor pronóstico respecto a los hombres y los adultos. A nivel de la región Surcolombiana, los pacientes diagnosticados con tumores neuroendocrinos en el HUHMP se encontraron que el municipio de Neiva, presentó la proporción más alta, seguidos por Campoalegre y Garzón.

Las manifestaciones clínicas que más se presentaron en los pacientes con TNE GEP, fueron: la emesis, el edema, el dolor abdominal mientras que en los pacientes con TNE Pulmonares, los más reportados fueron la tos, el edema, la disnea y la astenia.

En los pacientes con TNE pulmonares, los métodos diagnósticos más empleados fueron la tomografía computarizada (TAC) y la radiografía. En cuanto a los pacientes con TNE digestivos, la TAC y la endoscopia fueron los más utilizados. Además los paraclínicos que más alteraciones presentaron fueron Sodio, Potasio, cloro, y el calcio ionico.

Aunque faltan más datos para realizar una mayor fortaleza estadística, se observó que a los pacientes a quienes les realizaron quimioterapia y radioterapia vivieron más, a diferencia del grupo que solo recibió tratamiento quirúrgico o no tenían tratamiento.

11.RECOMENDACIONES:

En beneficio de mejores estudios epidemiológicos, se recomienda realizar una red de investigación entre la universidad Surcolombiana y la secretaría de salud departamental para acceder de forma más fácil a los datos de fechas de fallecimientos según patologías por consultar.

Por la sobrevida encontrada en este trabajo, consideramos importante realizar una guía de práctica clínica institucional para mejorar ante la evaluación y tratamiento de los pacientes con tumores neuroendocrinos.

Consideramos, además, la necesidad de combinar terapéuticas tanto quirúrgicas, como con tratamientos hormonales.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. J. H, C.H.L. L, M. C, R. S, N. L, Hallet J, et al. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer* [Internet]. 2015;121(4):589–97. Available from: [http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/\(ISSN\)1097-0142%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=602185864](http://onlinelibrary.wiley.com/journal/10.1002/(ISSN)1097-0142%0Ahttp://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed17&NEWS=N&AN=602185864)
2. Eriksson B, Kjell Ö. Endocrine tumours of the pancreas .. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* [Internet]. 2005;19(5):753–81. Available from: <https://scihub.tw/https://doi.org/10.1016/j.bpg.2005.06.002>
3. McAuliffe JC, Wolin EM. Randomized Controlled Trials in Neuroendocrine Tumors. *Surg Oncol Clin N Am* [Internet]. 2017;26(4):751–65. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.soc.2017.05.012>
4. Rorstad O. Prognostic indicators for carcinoid neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract. *J Surg Oncol*. 2005;89(3):151–60.
5. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynecol Oncol*. 1996;61(2):259–65.
6. Shaywitz, Sally E., escobar, michael, shaywitz, bennett, fletcher, jack, makuch R. *The New England Journal of Medicine* Downloaded from nejm.org at MOUNT SINAI SCHOOL OF MEDICINE on February 23, 2013. For personal use only. No other uses without permission. Copyright © 1992 Massachusetts Medical Society. All rights reserved. 1992;
7. Jacobsen MB HLE. Clinical effects of octreotide compared to placebo in patients with gastrointestinal neuroendocrine tumours. Report on a double-blind, randomized trial. *J Intern Med* [Internet]. 1995;237(3):269. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=cctr&NEWS=N&AN=CN-00111964>
8. Wolin EM, Jarzab B, Eriksson B, Walter T, Toumpanakis C, Morse MA, et al. Phase III study of pasireotide long-acting release in patients with metastatic neuroendocrine tumors and carcinoid symptoms refractory to available somatostatin analogues. *Drug Des Devel Ther*. 2015;9:5075–86.
9. James Jao, Kjell Oberg. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med* [Internet]. 2011;364(6):514–23. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.yped.2011.06.042>
10. Modlin IM, Lye KD, Kidd M. A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003;97(4):934–59.

11. Basuroy R, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Neuroendocrine Tumors. *Gastroenterol Clin North Am* [Internet]. 2016;45(3):487–507. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2016.04.007>
12. Agostini-Vulaj D, Whitney-Miller CL, Gonzalez RS, McMahon LA, Findeis-Hosey JJ. IMP3 Immunohistochemical Expression Remains Consistent Among All Grades of Gastrointestinal Neuroendocrine Tumors. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2016;00(00):1–6.
13. Villa Grajeda MG, Ronquillo Carreón CA, Morán Mendoza A de J, Dip Borunda AK. Tumores neuroendocrinos: experiencia de 6 años en un centro de tercer nivel. *Gac Mex Oncol* [Internet]. 2015;14(3):141–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gamo.2015.07.003>
14. Aller J, Domínguez R, Estrella A. Cromogranina A en el diagnóstico y seguimiento de los tumores endocrinos gastroenteropancreáticos ROLE OF CHROMOGRANIN A IN THE. *Endocrinol y Nutr*. 2008;55(Supl 6):9–23.
15. Vargas CC, Castaño R. Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2010;25(2):165–76. Available from: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcg/v25n2/v25n2a09.pdf>
16. Benites K, Ortiz JF, Ibarra S VG. Caracterización, evolución y seguimiento de los pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino Gastroenteropancreática en el hospital universitario de Neiva. *Rev Fac Salud*. 2012;24.
17. Matos I, Capdevilla J. Tumores neuroendocrinos. 2017;(March):1–17. Available from: <https://www.seom.org/es/info-sobre-el-cancer/tumor-neuroendocrino?format=pdf>
18. Moncaleano H, Neiva PDE, Social E, Estado DEL. ESTATUTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO EMPRESA SOCIAL DEL ESTADO NEIVA-HUILA. 2006;1–34.
19. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Lim E, Oberg K, et al. European Neuroendocrine Tumor Society expert consensus and recommendations for best practice. 2018;(June):39–43.
20. Yanes, Marelys. Lisbet, Rodríguez . Arturo, Hernández Yero. Yordanka PR. Tumores neuroendocrinos : diagnóstico y tratamiento una revisión sobre los clínicos ,. :1–15.
21. Öberg K. Neuroendocrine Gastrointestinal and Lung Tumors (Carcinoid Tumors), the Carcinoid Syndrome , and Related Disorders. In 1914. p. 1833–53. Available from: [http://medical.iauyazd.ac.ir/files/MEDICINE/Endocrinology/Williams Textbook of Endocrinology 2016/43 Neuroendocrine Gastrointestinal and Lung](http://medical.iauyazd.ac.ir/files/MEDICINE/Endocrinology/Williams%20Textbook%20of%20Endocrinology%202016/43%20Neuroendocrine%20Gastrointestinal%20and%20Lung)

Tumors (Carcinoid Tumors), the Carcinoid Syndrome, and Related Disorders.pdf

22. Access OA. *Annals of Oncology Advance Access* published October 19, 2015 1. 2015;001(613):1–23.
23. Rindi G, Falconi M, Klersy C, Albarello L, Boninsegna L, Buchler MW, et al. TNM staging of neoplasms of the endocrine pancreas: Results from a large international cohort study. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104(10):764–77.
24. Li S, Khan M, Caplin M, Meyer T, Öberg K. Somatostatin Analogs Treated Small Intestinal Neuroendocrine Tumor Patients Circulating MicroRNAs. 2015;1–14.
25. Vinik AI, Chaya C. Clinical Presentation and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors. 2015; Available from: [https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588\(15\)00135-5/abstract](https://www.hemonc.theclinics.com/article/S0889-8588(15)00135-5/abstract)
26. Warner RRP. Enteroendocrine tumors other than carcinoid: A review of clinically significant advances. *Gastroenterology* [Internet]. 2005;128(6):1668–84. Available from: [https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085\(05\)00608-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F](https://www.gastrojournal.org/article/S0016-5085(05)00608-6/fulltext?referrer=https%3A%2F%2Fwww.ncbi.nlm.nih.gov%2F)
27. Tormey WP, FitzGerald RJ. The clinical and laboratory correlates of an increased urinary 5-hydroxyindoleacetic acid. *Postgrad Med J* [Internet]. 1995;71(839):542–5. Available from: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=2398246&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>
28. Yang X, Yang Y, Li Z, Cheng C, Yang T, Wang C, et al. Diagnostic value of circulating chromogranin a for neuroendocrine tumors: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015;10(4):1–14.
29. Lawrence B, Gustafsson BI, Kidd M, Pavel M, Svejda B, Modlin IM. The Clinical Relevance of Chromogranin A as a Biomarker for Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* [Internet]. 2011;40(1):111–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0889852910000952?via%3Dihub>
30. Stridsberg M, Eriksson B, Fellström B, Kristiansson G, Tiensuu Janson E. Measurements of chromogranin B can serve as a complement to chromogranin A. *Regul Pept* [Internet]. 2007;139(1–3):80–3. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0167011506001728?via%3Dihub>
31. Sherman SK, Maxwell JE, O’Dorisio MS, O’Dorisio TM, Howe JR. Pancreastatin predicts survival in neuroendocrine tumors. *Ann Surg Oncol*

- [Internet]. 2014;21(9):2971–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4125469/>
32. Stronge RL, Turner GB, Johnston BT, McCance DR, McGinty A, Patterson CC, et al. A rapid rise in circulating pancreastatin in response to somatostatin analogue therapy is associated with poor survival in patients with neuroendocrine tumours. *Ann Clin Biochem* [Internet]. 2008;45(Pt 6):560–6. Available from: http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=18782815
 33. Vinik AI, Silva MP, Woltering G, Go VLW, Warner R, Caplin M. Biochemical testing for neuroendocrine tumors. *Pancreas* [Internet]. 2009;38(8):876–89. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19855234>
 34. Turner GB, Johnston BT, McCance DR, McGinty A, Watson RGP, Patterson CC, et al. Circulating markers of prognosis and response to treatment in patients with midgut carcinoid tumours. *Gut* [Internet]. 2006;55(11):1586–91. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1860112/pdf/1586.pdf>
 35. Bajetta E, Ferrari L, Martinetti A, Celio L, Procopio G, Artale S, et al. Chromogranin A, neuron specific enolase, carcinoembryonic antigen, and hydroxyindole acetic acid evaluation in patients with neuroendocrine tumors. *Cancer* [Internet]. 1999;86(5):858–65. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10463986>
 36. Gabriel M, Decristoforo C, Kendler D, Dobrozemsky G, Heute D, Uprimny C, et al. 68Ga-DOTA-Tyr3-Octreotide PET in Neuroendocrine Tumors: Comparison with Somatostatin Receptor Scintigraphy and CT. *J Nucl Med* [Internet]. 2007;48(4):508–18. Available from: <http://jnm.snmjournals.org/cgi/doi/10.2967/jnumed.106.035667>
 37. Giovanella L. *Atlas of Thyroid and Neuroendocrine Tumor Markers*. Springer; 2018.
 38. European Neuroendocrine Tumor Society E. TNM – CLASSIFICATIONS (1) Please find the valid TNM-classifications underneath 1) UICC-TNM-classification of NETS according to different primary tumors 2) Exceptions of ENETS-TNM-Staging differing from UICC-Staging , exclusively relevant for T-stage : :1–2.
 39. Klöppel G, Rindi G, Perren A, Komminoth P, Klimstra DS. The ENETS and AJCC/UICC TNM classifications of the neuroendocrine tumors of the gastrointestinal tract and the pancreas: A statement. *Virchows Arch*. 2010;456(6):595–7.
 40. Surcolombiana U. *acuerdo_075_1994 estamentos usco.pdf* [Internet]. Neiva;

1994. p. 23. Available from: <https://www.usco.edu.co/es/estatutos-usco/>

41. Dasari A, Shen C, Halperin D, Zhao B, Zhou S, Xu Y, et al. Trends in the incidence, prevalence, and survival outcomes in patients with neuroendocrine tumors in the United States. *JAMA Oncol.* 2017;3(10):1335–42.
42. Carcinoma SL, Kinoshita T, Yoshida J, Ishii G, Aokage K, Hishida T, et al. The Differences of Biological Behavior Based on the Clinicopathological Data Between Resectable Large-Cell Neuroendocrine Carcinoma and. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2013;14(5):535–40. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2013.04.003>
43. Qiu M, Chen Y, Bi N, Yang S, He X, Xiong Z. Comparative Clinical Analysis of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Carcinomas with Liver Metastasis and Primary Hepatic Neuroendocrine Carcinomas. *Dis Markers* [Internet]. 2018;2018:1–10. Available from: <https://www.hindawi.com/journals/dm/2018/9191639/>

	FORMATO	
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2018
VERSIÓN: 01		
CÓDIGO: GDI-INV-F-001A		
		PÁGINA: 13 de 14

ACTA DE APROBACIÓN N° 005-007

Fecha en que fue sometido a consideración del Comité: 15 de Mayo del 2018.

Nombre completo del Proyecto: "CARACTERIZACIÓN DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO 2012-2017".

Enmienda revisada: Ninguna.

Sometido por: Investigador Alejandro Pinzón Tovar y Co-investigadores Dolly Castro Betancourt, Carlos Eduardo Jiménez Canizales, Yesenia Gutiérrez Bustos, Hermes Andrés García Zea.

El Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo constituyó mediante la Resolución N° 875 del 24 de octubre de 2013 el Comité de Ética, Bioética e Investigación dando cumplimiento a la Resoluciones 8430 de 1993 y 2378 del 2008, actos administrativos expedidos por el Ministerio de la Protección Social, lo mismo que para obedecer lo dispuesto por la Declaración Universal sobre Bioética y Derechos Humanos de la UNESCO.

El Comité de Ética, Bioética e Investigación certifica que:

1. Sus miembros revisaron los siguientes documentos del presente proyecto.

- a. Resumen del proyecto.
- b. Protocolo de Investigación.
- c. Formato de Consentimiento Informado.
- d. Protocolo de Evento Adverso.
- e. Formato de recolección de datos.
- f. Folleto del Investigador (si aplica).
- g. Resultado de evaluación por otros comités (si aplica).
- h. Acuerdo de Confidencialidad para Investigadores.

2. El Comité consideró que el presente estudio: es válido desde el punto de vista ético, la investigación se considera sin riesgo para las personas que participan. La investigación se ajusta a los estándares de buenas prácticas clínicas.

3. El Comité considera que las medidas que están siendo tomadas para proteger a los sujetos del estudio son las adecuadas.

A
N
E
X
O
S

Anexo A. Acta de aprobación comité de Bioética, y

consideraciones éticas.

	FORMATO	 FECHA DE EMISIÓN: MARZO 2018
	ACTA DE APROBACIÓN COMITÉ DE ÉTICA, BIOÉTICA E INVESTIGACIÓN	VERSIÓN: 01 CÓDIGO: GDI-INV-F-001A PÁGINA: 14 de 14

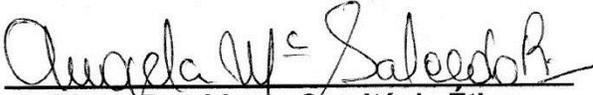
4. El comité puede ser convocado por solicitud de alguno de los miembros que lo conforman o de las directivas institucionales para revisar cualquier asunto relacionado con los derechos y el bienestar de los sujetos involucrados en este estudio.

5. El investigador principal deberá:

- a. Informar cualquier cambio que se proponga introducir en el proyecto, estos cambios no podrán ejecutarse sin la aprobación previa del comité de ética bioética e investigación de la Institución excepto cuando sea necesario que comprometa la vida del participante del estudio.
- b. Avisar cualquier situación imprevista que considere que implica riesgo para los sujetos o la comunidad o el medio en el cual se lleva a cabo el estudio.
- c. Poner en conocimiento al Comité de toda información nueva, importante respecto al estudio, que pueda afectar la relación riesgo / beneficio de los sujetos participantes.
- d. Informar de la terminación prematura o suspensión del proyecto explicando las causas o razones.
- e. Comprometerse a realizar una retroalimentación en el servicio donde se efectuó la investigación para presentar los resultados del estudio una vez finalizado el proyecto
- f. Realizar el informe final de la investigación el cual se debe entregar al Comité en un plazo máximo de un mes después de terminada la investigación.
- g. Presentar un informe anual del proyecto si el tiempo para su desarrollo es superior a un año.
- h. Comprometerse con hacer entrega de un artículo publicado en una revista indexada, refiriendo al Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo como entidad participante y patrocinadora de la investigación.
- i. Informar de manera escrita al Comité de Ética, Bioética e Investigación del Hospital Universitario H.M.P si el proyecto avalado va a participar en un evento académico.

Entiendo y acepto las condiciones anteriormente mencionadas por el Comité de Ética, Bioética e Investigación.

Nombre del Investigador: Alejandro Pinzón Tovar.


**Firma Presidente Comité de Ética,
 Bioética e Investigación**

Anexo B. Certificación al semillero de Medicina Interna MI-Dneuropsy.

Neiva, 08 de Mayo de 2018

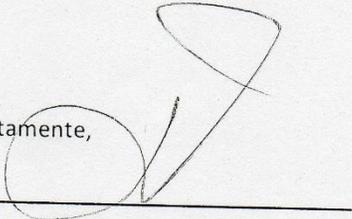
Señores

**COMITÉ DE BIOÉTICA Y EDUCACIÓN MÉDICA, HOSPITAL UNIVERSITARIO
HERNANDO MONCALEANO PERDOMO**

**ASUNTO: CERTIFICACIÓN DE PERTENENCIA AL SEMILLERO DE
INVESTIGACIÓN DE MEDICINA INTERNA (SIMI-USCO)**

El semillero de investigación de Medicina Interna (SIMI-USCO) adscrito al grupo de investigación MI-DNEUROPSY de la Universidad Surcolombiana certifica que el proyecto titulado ANÁLISIS DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO 2017-2018 llevado a cabo por los estudiantes Yesenia Gutiérrez Bustos y Hermes Andrés García Zea, se encuentra avalado y bajo asesoría de nuestras actividades.

Atentamente,



DR. ALEJANDRO PINZÓN TOVAR
Médico Internista y Endocrinólogo
Tutor SIMI-USCO
CC. 7100915 de Neiva
Teléfono:

Anexo C. Acuerdo de confidencialidad del docente

 <p>HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO Empresa Social del Estado</p>	FORMATO	
	ACUERDO DE CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES	FECHA DE EMISION SEPTIEMBRE DEL 2017
		VERSIÓN : 01
		CÓDIGO: GDI-I-F-003-001A
		PAGINA: 1 DE 2

Por la presente acepto y estoy de acuerdo con las condiciones y provisiones contenidas en este documento. En prueba de ello, se firma a los 3 días, del mes de Abril del año 2018

NOMBRE INVESTIGADOR PRINCIPAL.

FIRMA

C.C. 7700915

TELÉFONO:

E-MAIL:

Los coinvestigadores, identificados como aparece al pie de su firma, aceptan igualmente todos los puntos contenidos en este acuerdo.

Yesenia Gutiérrez Bustos

FIRMA

C.C. 36067320 Neiva

TELÉFONO: 316-490-3974

E-MAIL: y_gutbus@hotmail.com

Hermes Andres Garcia Zea

FIRMA

C.C. 1.110.533.234 Ibagué

TELÉFONO: 321-228-5374

E-MAIL: andrezea1403@gmail.com

Soporte legal: De acuerdo a la Política de Seguridad de la Información de la E.S.E Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo y el Gerente y Sus colaboradores se comprometen a buenas prácticas en la gestión de los aspectos organizativos de la Seguridad de la Información, del uso,

¡Corazón para Servir!

Calle 9 No. 15-25 PBX: 871 5907 FAX: 871 4415 – 871 4440 Call center: 8671425

Correo Institucional: Hospital.universitario@huhmp.gov.co

Facebook: ESE Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo. Twitter: @HUNeiva

www.huhmp.gov.co

Neiva - Huila

Anexo D. Instrumentos para la Recolección de la información.

					CARACTERIZACIÓN DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO 2012-2017										
Edad	Procedencia	Sexo	Sig no	Sint oma	Localización de la muestra	Ubicación embriológica	Dx inmunohistoq	Ki67%	2017 TNE-GEP	2015 - TNE PULM	Análogos Somatostatina	Qx	Citotóxico	Estado Vital	Tiempo de Sobrevida

Prueba piloto para Recolección de Información

					CARACTERIZACIÓN DE SUPERVIVENCIA EN PACIENTES CON TUMORES NEUROENDOCRINOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO HERNANDO MONCALEANO PERDOMO 2012-2017																														
Edad	Procedencia	Sexo	Sig no	Sint oma	Localización de la muestra	Ubicación embriológica	Dx inmunohistoq	Ki67%	2017 TNE-GEP	2015 - TNE PULM	RX TAC US RM	ENDOSC OPA	COLONOS COPIA	Na	K	Cl	Ca	Mg	HCO3	Glu	Crea	BUN	Alb	Fa	ALT	AST	BilirDx	BilirndX	PT	INR	Análogos Somatostatina	Qx	Citotóxico	Estado Vital	Tiempo de Sobrevida

Anexo E. Diseño Administrativo: Cronograma

FECHA INICIO	FECHA TERMINACIÓN	ACTIVIDAD
1 de Agosto q de 2017	31 de Octubre de 2017	Realización de anteproyecto
1 de Agosto de 2017	30 de Septiembre de 2017	Entrega del resumen del proyecto en formato Colciencias al comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva
15 de Octubre de 2017	15 de Octubre de 2017	Aprobación del proyecto en formato Colciencias al comité de ética, bioética e investigación del Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo de Neiva
16 de Octubre de 2017	30 de diciembre enero de 2018	Recolección de información a partir de historias clínicas primera fase
5 de febrero de 2018	23 de Abril de 2018	Tabulación y análisis de datos primera fase
14 de Mayo de 2018	Septiembre 8 - 2018	Recolección de información a partir de historias clínicas segunda fase
Septiembre 15- 2018	Noviembre 10- 2018	Tabulación y análisis de datos segunda fase

Anexo F. Diseño Administrativo: Presupuesto Global

RUBROS	TOTAL
PERSONAL	9'860.000.00\$
EQUIPO	3'900.000\$
MATERIAL BIBLIOGRÁFICO	180.000\$
SALIDAS DE CAMPO	50.000\$
ADMINISTRACIÓN	550.000\$
TOTAL	16'710.000\$

Anexo G. Diseño Administrativo: Descripción de los gastos de personal (en miles de \$)

INVESTIGADOR/ EXPERTO / AUXILIAR	FORMACION ACADEMICA	FUNCION DENTRO DEL PROYECTO	DEDICACION	RECURSOS
Alejandro Pinzón Tovar	Especialista en Endocrinología, universidad Nueva Granada. -Especialista en Medicina Interna Universidad Surcolombiana. -Pregrado Universidad Surcolombiana programa de Medicina	Investigador principal y asesor	4 horas semanal	3200000
Dolly Castro Betancourt	Magister en Epidemiología, Universidad del Valle. -Magister en Salud Pública, Universidad de Antioquia. -Especialista en Epidemiología, Universidad de Antioquia. -Pregrado Universidad de Caldas Programa de Enfermería.	Asesor	4 horas semanales	2560000
Carlos Eduardo Jiménez Canizales	Pregrado Universidad del Tolima programa de Medicina	Asesor	4 horas semanales	2.100.000
Yesenia Gutiérrez Bustos	Estudiante Pregrado universitario, Universidad Surcolombiana, Programa de Medicina	Recolección de información, Tabulación de información Análisis, conclusiones y Redacción de proyecto final	8 meses	\$1.000.000

Hermes Andrés García Zea	Estudiante Pregrado universitario, Universidad Surcolombiana, Programa de Medicina	Recolección de información, Tabulación de información Análisis, conclusiones y Redacción de proyecto final	8 meses	\$1.000.000
TOTAL				\$9.860.000

Anexo H. Diseño Administrativo: Materiales, suministros (en miles de \$)

Materiales	JUSTIFICACION	Valor
Consultas en artículos de bases de datos	Precio para revistas, artículos, libros y cualquier otro material bibliográfico para la consulta sobre la información concerniente a la investigación	30.000\$
Uso de papelería	papelería para aplicación de instrumento	20.000\$
Uso y servicio de internet para consultas sobre información, servicio de energía	Requerido para obtener más información	100.000\$
Total		150.000\$

Anexo I. Diseño Administrativo: Procedencia Municipio de los pacientes.
 Regresar a Resultados.

Procedencia Municipios	Observaciones	Frecuencia Absoluta	Acumulada
NEIVA	21	38,18	38,18
GARZON	6	10,91	49,09
CAMPOALEGRE	5	9,09	58,18
PITALITO	5	9,09	67,27
LA PLATA	3	5,45	72,72
AIPE	1	1,82	74,54
ALGECIRAS	1	1,82	76,36
BARAYA	1	1,82	78,18
CARTAGENA DEL CHAIRÁ	1	1,82	80
ELIAS	1	1,82	81,82
FLORENCIA	1	1,82	83,64
GUADALUPE	1	1,82	85,46
LA ARGENTINA	1	1,82	87,28
NATAGAIMA	1	1,82	89,1
NEIVA	1	1,82	90,92
RIVERA	1	1,82	92,74
SAN AGUSTIN	1	1,82	94,56
SAN VICENTE DEL CAGÜAN	1	1,82	96,38
TERUEL	1	1,82	98,2
TIMANA	1	1,82	100,02
Total	55	100%	

Anexo J. Diseño Administrativo: Mortalidad Por Sexo.

	Hombres	Mujeres	Total
Vivos	8	9	17
	47.06	52.94	100.00
	30.77	52.94	39.53
Fallecidos	18	8	26
	69.23	30.77	100.00
	69.23	47.06	60.47
Total	26	17	43
	60.47	39.53	100.00
	100.00	100.00	100.00