



BUAP

Facultad de Medicina

Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla
Centro Médico Nacional Gral. de Div. Manuel Ávila Camacho

“Comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs sinaptofisina y cromogranina en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla “Manuel Ávila Camacho” del año 2019 a 2023.”

Tesis para obtener el Diploma de
Especialidad en Anatomía Patológica.

Presenta:

Kevin Hugo Corona Rivera

Directores:

Dra. Gabriela Martínez Reyes

Dra. Maricruz Anaya Ruiz



Nº de registro: R-2024-2101-118

H. Puebla de Z. FEBRERO 2025



GOBIERNO DE MEXICO



DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
Unidad de Educación e Investigación
Coordinación de Investigación en Salud

Dictamen de Aprobado

Comité Local de Investigación en Salud 2101.
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO NACIONAL GRAL. DIV. MANUEL AVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Jueves, 16 de mayo de 2024

Médico (a) GABRIELA MARTINEZ REYES

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs sinaptofisina y cromogranina en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A P R O B A D O**:

Número de Registro Institucional
R-2024-2101-118

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Doctor (a) JOSE ALVARO PARRA SALAZAR
Presidente del Comité Local de Investigación en Salud No. 2101

Imprimir



Dictamen de Aprobado

Comité de Ética en Investigación **21018**
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL GRAL. DR. MANUEL ÁVILA CAMACHO

Registro COFEPRIS 17 CI 21 114 055
Registro CONBIOÉTICA CONBIOÉTICA 21 CEI 002 2018073

FECHA Miércoles, 15 de mayo de 2024

Médico (a) **GABRIELA MARTINEZ REYES**

PRESENTE

Tengo el agrado de notificarle, que el protocolo de investigación con título **Comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs sinaptofisina y cromogranina en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho"** que sometió a consideración para evaluación de este Comité, de acuerdo con las recomendaciones de sus integrantes y de los revisores, cumple con la calidad metodológica y los requerimientos de ética y de investigación, por lo que el dictamen es **A.P.R.O.B.A.D.O.**

Número de Registro Institucional
Sin número de registro

De acuerdo a la normativa vigente, deberá presentar en junio de cada año un informe de seguimiento técnico acerca del desarrollo del protocolo a su cargo. Este dictamen tiene vigencia de un año, por lo que en caso de ser necesario, requerirá solicitar la reaprobación del Comité de Ética en Investigación, al término de la vigencia del mismo.

ATENTAMENTE

Maestra (a) Georgina Guadalupe Quiroz Bayardo
Presidenta del Comité de Ética en Investigación No. 21018

Kevin Hugo Carera Rivera
30/octubre/2024





GOBIERNO DE
MÉXICO



Fecha: 08 de mayo de 2024

SOLICITUD DE EXCEPCION DE LA CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

Para dar cumplimiento a las disposiciones legales nacionales en materia de investigación en salud, solicito al Comité de Ética en Investigación de **Unidad Médica de Alta especialidad Hospital de Especialidades de Puebla “Manuel Ávila Camacho”** que apruebe la excepción de la carta de consentimiento informado debido a que el protocolo de investigación **Comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs sinaptofisina y cromogranina en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla “Manuel Ávila Camacho” del año 2019 a 2023**, es una propuesta de investigación sin riesgo que implica la recolección de los siguientes datos ya contenidos en los expedientes clínicos:

- Edad
- Sexo
- Localización del tumor
- Tipo Histológico
- Grado Histológico
- Expresión de Inmunohistoquímica

MANIFIESTO DE CONFIDENCIALIDAD Y PROTECCION DE DATOS

En apego a las disposiciones legales de protección de datos personales, me comprometo a recopilar solo la información que sea necesaria para la investigación y esté contenida en el expediente clínico y/o base de datos disponible, así como codificarla para imposibilitar la identificación del paciente, resguardarla, mantener la confidencialidad de esta y no hacer mal uso o compartirla con personas ajenas a este protocolo.

La información recabada será utilizada exclusivamente para la realización del protocolo **Comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sinpatica (SV2) vs sinaptofisina y cromogranina en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla “Manuel Ávila Camacho del año 2019 a 2023** cuyo propósito es producto **Tesis**.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones que procedan de conformidad con lo dispuesto en las disposiciones legales en materia de investigación en salud vigentes y aplicables.

Dra. Gabriela Martínez Reyes

ANATOMO - PATÓLOGA
Prof. 6167495
Mat. 95204879

Atentamente

Nombre: Dra. Gabriela Martínez Reyes
Categoría contractual: MNF
Investigador(a) Responsable: Dra. Gabriela Martínez Reyes





GOBIERNO DE
MÉXICO

DIRECCIÓN DE PRESTACIONES MÉDICAS
UNIDAD DE ATENCIÓN MÉDICA
COORDINACIÓN DE UNIDADES MÉDICAS DE
ALTA ESPECIALIDAD



DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E

INVESTIGACIÓN EN SALUD

CENTRO MÉDICO NACIONAL
"GRAL. DE DIV. MANUEL ÁVILA CAMACHO"
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD

PUEBLA, PUE., A 28 de Octubre de 2024

AUTORIZACION DE IMPRESIÓN DE TESIS DE ESPECIALIDAD

LOS ASESORES:

- Dra. Gabriela Martínez Reyes
- Maricruz Anaya Ruiz

DE LA TESIS TITULADA:

Comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs sinaptofisina y cromogranina en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del año 2019 a 2023.

REALIZADA POR EL MÉDICO RESIDENTE: Kevin Hugo Corona Rivera

DE LA ESPECIALIDAD: Anatomía Patológica

HACEMOS CONSTAR QUE ESTE TRABAJO CIENTIFICO HA SIDO REVISADO Y AUTORIZADO EN EL SIRELCIS
CON **NÚMERO DE REGISTRO NACIONAL: R-2024-2101-118**

AUTORIZAMOS SU IMPRESIÓN

DRA. GABRIELA MARTINEZ REYES 28/10/2024

DRA. MARICRUZ ANAYA RUIZ 21/10/2024

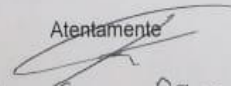
Puebla, Puebla, a 25 de Septiembre de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El (la) suscrito (a) Kevin Hugo Corona Rivera, en mi calidad de estudiante y habiendo sido beneficiario de la especialización médica/maestría/doctorado en Anatomía Patológica de fecha 2022 a 2025 manifiesto bajo protesta de decir verdad que soy autor del trabajo de Tesis titulado Comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs sinaptofisina y cromogranina en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del año 2019 a 2023, el cual ha sido asesorado por el (los) doctor (es) Gabriela Martínez Reyes, Maricruz Anaya Ruiz y Claudia Teresita Gutiérrez en las instalaciones del Instituto Mexicano del Seguro Social. Por tanto, para fines de divulgación y publicación sobre la metodología, resultados y/o otra información desarrollada durante el proyecto, reconozco que deberé contar con la autorización escrita de todos los autores.

Asimismo, manifiesto que en caso de que el presente trabajo implique derechos de propiedad industrial e intelectual como resultado de su desarrollo, tomando en consideración que será producto de una investigación practicada en las instalaciones del Instituto y con pacientes, equipos, materiales y diversos instrumentos de su propiedad, se reconoce como legítimo propietario de dicha novedad al Instituto Mexicano del Seguro Social; en donde el suscrito participa en colaboración con mi (los) asesor (es), por lo que mi colaboración y derechos estará sujeta al porcentaje de autoría que corresponda a mi participación en relación con los demás autores en colaboración.

Atentamente


Kevin Hugo Corona Rivera

Nombre y firma

INDICE

INDICE

Resumen	8
1.- Introducción	10
1.1.- Antecedentes generales.....	10
1.2.- Antecedentes específicos	18
2.- Planteamiento del problema	21
3.- Justificación.....	22
4.- Material y métodos	23
Tipo de estudio	23
Pacientes	23
Instrumentos	24
Procedimientos	24
Análisis estadístico	25
5.- Resultados	26
6.- Discusión	35
7.- Conclusiones	41
8.- Bibliografía	42
9.- Anexos	47

RESUMEN

COMPARACIÓN DE LA INMUNORREACTIVIDAD DE LA PROTEÍNA VESICULAR SINÁPTICA (SV2) VERSUS SINAPTOFISINA Y CROMOGRANINA EN NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS EN LA UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DE PUEBLA “MANUEL ÁVILA CAMACHO” DEL AÑO 2019 A 2023.

Autores: Corona Rivera Kevin Hugo, Gabriela Martínez Reyes, Maricruz Anaya Ruiz, Claudia Teresita Gutiérrez.

Introducción:

Las neoplasias neuroendocrinas tienen diversas características según su sitio de presentación. El uso del sistema de gradificación de la OMS y la inmunorreactividad a marcadores son clave en su diagnóstico preciso. La gradificación y diagnóstico adecuado es crucial para evaluar el pronóstico de manera efectiva.

Objetivo:

Comparar la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs los marcadores neuroendocrinos clásicos en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla “Manuel Ávila Camacho” del año 2019 a 2023.

Este estudio espera obtener información histopatológica útil sobre la comparación de la inmunorreactividad entre la proteína vesicular sináptica (SV2), sinaptofisina y cromogranina, la cual pueda ser de utilidad para brindar un abordaje diagnóstico en estas neoplasias.

Material y métodos:

Se realizó la recolección de información de la base de datos del archivo del servicio de Anatomía Patológica y del archivo clínico. Una vez obtenidos los reportes histopatológicos y las características clínicas, se vaciaron los datos en hojas de recolección y se realizaron análisis descriptivos y estadísticos, para posteriormente realizar una discusión y conclusiones pertinentes. Se usaron como base de datos preliminares hojas de cálculo de Excel y el programa estadístico SPSS.

Resultados:

Se analizaron 56 casos: 35 femeninos y 21 masculinos. En menores de 50 años, hubo 6 hombres y 13 mujeres; en mayores de 50, 15 hombres y 22 mujeres. El hígado fue el sitio principal con 6 neoplasias primarias y 1 metástasis; tejidos blandos tuvieron 1 y 4, respectivamente. Los grados histológicos variaron: 6 de grado 1, 8 de grado 2, 4 de grado 3 y 35 de Carcinoma. Marcaciones positivas incluyeron: SV2 (38), Sinaptofisina (31), Cromogranina (24) y CD56 (11).

Conclusión:

El estudio sobre la incidencia de neoplasias neuroendocrinas reveló un predominio notable del género femenino, especialmente en 2023, donde se registraron más diagnósticos, incluso en mujeres menores de 50 años. Se identificó una variedad en los sitios primarios y una notable capacidad metastásica, lo que resalta la complejidad de la enfermedad y la necesidad de un enfoque diagnóstico integral. Factores de riesgo como la hipertensión y la diabetes se asociaron con una mayor agresividad en casos de carcinoma.

En cuanto a los marcadores diagnósticos, SV2 demostró ser el más sensible, aunque su falta de variabilidad entre los grados histológicos limitó el análisis estadístico. Otros marcadores, como sinaptofisina y cromogranina, fueron menos sensibles, sugiriendo que su combinación con SV2 podría mejorar la precisión diagnóstica. Este estudio establece una base para un análisis más profundo de SV2, que podría convertirse en un marcador más sensible y específico, facilitando diagnósticos y tratamientos más tempranos en grados avanzados de la enfermedad.

Palabras clave:

Neoplasias neuroendocrinas, tumores neuroendocrinos, carcinomas neuroendocrinos, sinaptofisina, cromogranina, SV2, gradificación, organización mundial de la salud.

1.-ANTECEDENTES

1.1- ANTECEDENTES GENERALES

DEFINICION DE LA ENFERMEDAD

El cáncer neuroendocrino es definido como una neoplasia neuroendocrina (NEN), una categoría que se basa en la expresión de marcadores de diferenciación neuroendocrina como cromogranina A y sinaptofisina. La definición de NEN abarca las dos familias (clases) de lesiones bien diferenciadas, definidas como tumores neuroendocrinos (NET) y las lesiones con pobre diferenciación, definidas como carcinoma neuroendocrino (NEC) (1).

CLASIFICACIÓN Y GRADIFICACIÓN DE LAS NEOPLASIAS NEUROENDOCRINAS:

Los NETs son gradificados como G1, G2 o G3 en base a la actividad proliferativa, la cual se evalúa por el recuento mitótico y el índice de proliferación de Ki-67. El recuento mitótico se expresará como el número de mitosis/2mm² (que equivalen a 10 campos de alto poder con un aumento de 40x) lo cual se determina al contar 50 campos de 0,2 mm².

El índice de proliferación de Ki-67 se determina al contar al menos 500 células en las regiones de marcado más alto (hotspots). En caso de que los dos indicadores de proliferación sugieran grados diferentes, se asigna el grado mayor; en general, cuando hay discordancia, se usa el índice de proliferación de Ki-67 para indicar el de mayor grado.

Los NECs, por definición se consideran de alto grado. El actual sistema de clasificación y gradificación se basa en la clasificación de la WHO de 2017 de neoplasias neuroendocrinas del páncreas (2).

SITIOS DE PRESENTACIÓN

Esta entidad se puede desarrollar en la mayoría de los órganos epiteliales del cuerpo humano, con el tracto gastrointestinal (GI) y el páncreas representando hasta el 50% de los sitios primarios. En menor medida también pueden

desarrollarse en otras zonas como son pulmones, ovarios, glándula tiroidea, pituitaria y adrenal (3), (4).

EPIDEMIOLOGÍA

Páncreas

Los NENs pancreáticos (PanNENs) incluyen NETs y NECs. Los PanNETs son considerados de lento crecimiento, con tasas de supervivencia aproximadas de 33% a 5 años, 17% a 10 años y 10% a 20 años. La prevalencia de los NENs entre los tumores pancreáticos es de 2-5%, con una incidencia estimada menor a 1 caso por cada 100, 000 personas al año. En general, los PanNENs no muestran una diferencia substancial entre sexos y pueden desarrollarse sobre un rango de edad amplio, presentando su mayor incidencia entre los pacientes de 30-60 años (5), (6).

Intestino delgado:

Hasta un 95% de los NETs duodenales se encuentran en la parte 1 o 2 del duodeno, con aquellos localizados en la parte 2 predominando en la región ampular. La mayoría de los NETs en región jejunoileal se encuentran en el íleon distal, con solo un 11% siendo de origen jejunal (7). En el intestino delgado, la región ampular se encuentra casi exclusivamente ocupada por NEC (8). La incidencia de los NETs del intestino delgado se ha incrementado paulatinamente en las últimas 3 décadas hasta llegar a 1.2 casos por 100 000 personas al año, mientras que su prevalencia en series de autopsias es mucho mayor (9).

Estómago:

Dentro de las neoplasias neuroendocrinas del estómago, los NETs pueden desarrollarse en el corpus/fundus y el antro, mientras que los NECs pueden presentarse en cualquier parte del estómago, pero con mayor incidencia en las regiones del antro y cardias (10).

La incidencia de los NENs gástricos se ha incrementado hasta 15 veces en los últimos años. Hasta 2012, la tasa de incidencia estimada en EE. UU. era de 0.4

casos/100 000 personas al año, mostrándose un predominio en el sexo femenino y una edad media al momento del diagnóstico de 64 años (9)(11). Los NECs gástricos representan hasta un 21% de todos los NENs gástricos, son más frecuentes en el sexo masculino y representan 20.5% de todos los NECs del sistema digestivo (12).

Pulmón

Las neoplasias neuroendocrinas pulmonares (NENs) se clasifican como tumores neuroendocrinos (NETs), que comprende tumores carcinoides típicos de bajo grado (TC) y carcinoides atípicos de grado intermedio (AC), y carcinomas neuroendocrinos (NECs) los cuales comprenden los carcinomas de células grandes y carcinomas de células pequeñas del pulmón (SCLC).

No se recomienda la terminología “tumor neuroendocrino bien diferenciado, grados 1 y 2” para los tumores carcinoides de pulmón (13).

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides son entidades malignas neuroendocrinas con una arquitectura de tipo organoide bien diferenciados. Existen dos subtipos: *Los carcinoides típicos (TCs) y carcinoides atípicos (ACs)*. Los tumores carcinoides pulmonares pueden presentarse como lesiones centrales o periféricas con los TC y AC situados más a menudo en las regiones central y periférica, respectivamente (14). Los tumores carcinoides pulmonares son entidades raras, representando solo un <2% de las entidades malignas pulmonares. Su incidencia va de 0.2 a 2 casos por cada 100 000 personas por año (15). Su presentación es ligeramente más elevada en mujeres, poblaciones blancas y entre la quinta a sexta década de la vida (16). Los tumores carcinoides pulmonares representan una porción importante de tumores pulmonares durante la infancia, presentándose la mayoría en la adolescencia (17).

Carcinoma pulmonar de células pequeñas

El carcinoma pulmonar de células pequeñas (SCLC) es un tumor epitelial maligno que se compone por células de pequeño tamaño con escaso citoplasma, cromatina nuclear granular y ausencia de nucleolos, presentando una tasa de mitosis incrementada y frecuente necrosis. El SCLC representa hasta el 15% de todos los carcinomas de pulmón diagnosticados a nivel mundial, presentando su mayor pico de incidencia entre 1980-1990, presentando actualmente un declive en su presentación (18).

Carcinoma neuroendocrino de células grandes del pulmón:

El carcinoma neuroendocrino de células grandes (LCNEC) es un carcinoma de alto grado de células no-pequeñas, la cual cuenta con una morfología neuroendocrina y una tasa de mitosis de >10 mitosis/2 mm², y que expresa uno o más marcadores inmunohistoquímicos neuroendocrinos. Hasta un 75% de los LCNECs se encuentran en la periferia pulmonar (19). Los LCNEC representan hasta un 3% de los carcinomas pulmonares. Tienden a ocurrir principalmente en hombres y adultos mayores de 65 años, siendo que más del 90% de los pacientes son fumadores intensos (20), (21).

Hígado

Los NENs hepáticos pueden desarrollarse en cualquier sitio dentro del hígado. Todos los tipos de NENs hepáticos son muy raros y mucho menos comunes que las metástasis hepáticas de neoplasias histológicamente similares (22). Los NETs representan 0.4% de las neoplasias primarias hepáticas resecaadas y los NECs hasta el 0.5%.

Los casos reportados de NENs hepáticos ocurren primariamente en adultos, con un rango de edad de 8-83 años y una media de 50 años, con una ligera predilección femenina (23).

Colon y recto

Todos los subtipos de NEN se pueden encontrar en cualquier parte del colon y recto, aunque los NETs son más comunes en el recto.

Las tasas de incidencia identificadas en NENs colónicos y rectales en EE. UU. son de 1.2 y 0.2 nuevos casos por 100 000 personas al año, respectivamente.

Los pacientes diagnosticados con NEN se encuentran por lo general entre la sexta a séptima década de vida; para los NEN rectales la edad media es de 56 años, para NEN colónicos es de 65 años, existiendo un ligero predominio en el sexo masculino (9).

Piel

Carcinoma de células de Merkel

Carcinoma de células de Merkel (MCC) es el nombre epónimo con el que se conoce al carcinoma neuroendocrino primario cutáneo.

La mayoría se desarrolla en zonas de piel dañadas por el sol. Los principales sitios afectados por orden de frecuencia son cabeza, cuello, extremidades y tronco, afectando predominantemente pacientes caucásicos ancianos siendo que en los Estados Unidos hasta 95% de los pacientes afectados son blancos. La edad media de diagnóstico son 75 años (24).

La sobrevida general estimada para pacientes con MCC es de hasta un 51% para pacientes con enfermedad localizada, 35% para pacientes con metástasis regional y 14% para pacientes con metástasis a distancia (25).

Cabeza y cuello

Tumores neuroendocrinos

Cavidad nasal y senos paranasales:

Los NETs representan hasta un 4% de los NENs del tracto sinonasal, representando solo un 3% de los tumores sinonasales, con una edad promedio de diagnóstico que va de 13 a 83 años sin presentar una predilección del sexo (26).

Laringe: Las neoplasias neuroendocrinas se encuentran en segundo lugar dentro de los tumores más frecuentes en laringe, solo después de los carcinomas escamosos, siendo los NET grado 2 los más frecuentes seguidos por los NEC y NET grado 1 siendo los menos frecuentes (27).

Carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas

Hasta un 60% de los carcinomas neuroendocrinos de células pequeñas (SCNEC) se desarrollan en laringe. Hasta un 35% ocurren en el tracto sinonasal, sobre todo a nivel de la cavidad nasal (28).

Se ha identificado que hasta un 90% de los SCNEC de laringe, desarrollan metástasis a distancia, presentando solo una sobrevida de 5-20% a 5 años. Mientras que los SCNEC sinonasales tienen mejores pronósticos, con una sobrevida de hasta el 40-50% a 5 años (29).

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Los LCNEC son neoplasias laríngeas muy poco comunes. Su prevalencia exacta en el tracto sinonasal es difícil de determinar, pero se considera que son relativamente raros. A lo largo de los distintos sitios de cabeza y cuello, los LCNEC tienen una edad media de presentación de 60-64 años con un ligero predominio en varones (30).

Mama

Los NETs representan menos del 1% de los carcinomas de la mama, siendo que aproximadamente 50% de los casos terminan siendo designados como carcinomas con diferenciación neuroendocrina. La mayoría de los pacientes con esta entidad se encuentran entre la sexta a séptima década de la vida (31).

Aparato reproductor masculino y sistema urinario

Dentro del sistema urológico, los SCNECs son considerablemente más comunes que los LCNECs, quedando los NETs como los últimos en incidencia (32).

Tumores neuroendocrinos

Los NET son un tipo de neoplasia rara en tracto genitourinario, pero puede desarrollarse en riñón, vejiga, próstata, testículo o uretra; dentro de estos los NET renales y de vejiga se producen sobre un amplio rango de edad en adultos, presentando una edad media de 53 años, sin mostrar una predilección de sexo (33).

Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas

La mayoría de los SCNEC del tracto genitourinario se presentan en la próstata y vejiga urinaria y en raras ocasiones en riñón, uréter y uretra. Los SCNECs son relativamente raros, aunque presentan una mayor frecuencia que los Carcinomas neuroendocrinos de células grandes (LCNECs) y que los tumores neuroendocrinos bien diferenciados (NETs) (32).

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Los Carcinomas neuroendocrinos de células grandes (LCNEC) pueden desarrollarse en riñón, vejiga, próstata, uréter y muy raramente en pene, siendo en general neoplasias muy poco frecuentes en el sistema urinario (34).

Independientemente de su ubicación, estas neoplasias tienen un pronóstico sombrío, con una sobrevida media menor a 1 año (35).

Aparato reproductor femenino

Las neoplasias neuroendocrinas (NENs) son entidades poco frecuente dentro del tracto genital femenino (13).

Los carcinomas de alto grado son más frecuentes en endometrio y cérvix que las neoplasias de bajo grado, siendo estos a su vez más frecuentes en cérvix que en endometrio (36).

Tumores neuroendocrinos

Estos tumores son muy raros en cualquier localización del tracto genital femenino, a excepción del ovario donde se sigue usando el termino de

“Tumor carcinoide” y generalmente presentan rangos de edad entre la cuarta y quinta década de vida.

El pronóstico de estos pacientes depende principalmente de su estadio al momento del diagnóstico, reportándose que los tumores grado 2 presentan una menor respuesta a tratamientos con quimioterapia a comparación con los carcinomas neuroendocrinos cervicales de alto grado (NECs) (37).

Carcinoma neuroendocrino de células pequeñas

Los SCNEC pueden desarrollarse en cualquier sitio del tracto ginecológico, pero principalmente se presentan en cérvix (36).

Los SCNEC cervicales tienen una edad media de presentación a los 48 años, representando menos del 1% de las entidades malignas del tracto ginecológico (38).

La mayoría de los SCNECs de cérvix se encuentran asociados a infecciones de virus de papiloma humano de alto grado, principalmente con los tipos 16 y 18 (39).

La presencia de metástasis al momento de su presentación es bastante común, presentan una elevada mortalidad incluso en pacientes con diagnóstico en estadios iniciales (38).

Carcinoma neuroendocrino de células grandes

Los carcinomas neuroendocrinos de células grandes (LCNEC) son relativamente raros en el tracto genital femenino, siendo su sitio de presentación más común el cérvix, seguido por endometrio, trompas uterinas, vulva y vagina (40).

Las neoplasias primarias de cérvix típicamente afectan a mujeres premenopáusicas con una edad media de 34 años.

Se consideran neoplasias altamente agresivas, con una alta tendencia a diseminación hematógena y linfática, con una elevada mortalidad inclusive en pacientes en estadios iniciales (41).

1.2- ANTECEDENTES ESPECIFICOS

Diagnóstico Histopatológico de las Neoplasias Neuroendocrinas

Características microscópicas

Los tumores neuroendocrinos (NETs) son neoplasias epiteliales bien diferenciadas con características morfológicas e inmunohistoquímicas de diferenciación neuroendocrina, la mayoría mostrando un patrón de crecimiento tipo organoide, núcleos redondeados y cromatina en grumos gruesos y finos. Estas neoplasias pueden ser clasificadas como de bajo grado (G1), grado intermedio (G2) o alto grado (G3).

Las características morfológicas de los NETs son muy variables. Los NETs tienden a presentar patrones de crecimiento característicos, los cuales incluyen nidos, cordones y cintas. Los núcleos se caracterizan por presentar cromatina en grumos gruesos, dando su apariencia característica en sal y pimienta, pero algunos NETs muestran una cromatina granular más difusa y otros un nucleolo prominente. El citoplasma tiende a presentar una intensa granularidad, lo cual refleja los abundantes gránulos neurosecretorios que posee.

Los Carcinomas neuroendocrinos (NECs) son considerados neoplasias epiteliales con pobre diferenciación. Los NECs pueden clasificarse como de células pequeñas (SCNEC), los cuales muestran un núcleo fusiforme con cromatina granular fina, escaso citoplasma, amoldamiento nuclear, o NEC de células grandes (LCNEC), los cuales presentan un núcleo redondeado y con un citoplasma moderado.

Las Neoplasias mixtas neuroendocrinas-no neuroendocrinas (MiNENs) son consideradas como neoplasias epiteliales mixtas, en la cual un componente neuroendocrino esta combinado con un componente no neuroendocrino, cada uno presentando características morfológicas e inmunohistoquímicas que se reconocen como un componente distinto y representando más del 30% de la neoplasia (1), (2), (42),(43).

Perfil de Inmunohistoquímica de las Neoplasias Neuroendocrinas:

Inmunohistoquímica:

La inmunohistoquímica (IHC), o inmunocitoquímica (ICC), es una técnica de laboratorio utilizada para detectar antígenos específicos (es decir, proteínas) en tejidos o células en función del reconocimiento de antígeno-anticuerpo; busca explotar la especificidad proporcionada por la unión de un anticuerpo con su antígeno a nivel de microscopía óptica.

Los marcadores neuroendocrinos tradicionales incluyen a Sinaptofisina y Cromogranina A, con la primera siendo generalmente considerada más sensitiva y la última más específica; para estas entidades, la demostración de inmunorreactividad para un marcador neuroendocrino es casi mandatoria.

Desafortunadamente, hasta un cuarto de los NECs son negativos para Cromogranina A/Sinaptofisina y generalmente la positividad de Cromogranina A normalmente es malinterpretada.

La Sinaptofisina está asociada con vesículas tipo sinápticas, mientras que la Cromogranina A está asociada con gránulos densos cromafines. Los NECs generalmente tienen pocos gránulos por célula, lo que puede resultar en una positividad a Cromogranina de tipo puntual en lugar de difusa lo cual puede dificultar su interpretación (44).

Proteína de vesículas sinápticas 2 (SV2):

La proteína de vesículas sinápticas 2 (SV2) es una glicoproteína identificada inicialmente en el sistema nervioso de múltiples especies, incluyendo al ser humano, encontrándose en la corteza cerebral, regiones límbicas y cerebelo, donde se encarga de modular la liberación de neurotransmisores.

SV2, al igual que la Sinaptofisina, es una glicoproteína de membrana integral. Esta glicoproteína se manifiesta en 3 isoformas características, SV2A, SV2B y SV2C, dentro de las cuales SV2A se encuentra ampliamente distribuida en el sistema nervioso, prácticamente en todas las neuronas.

Se ha demostrado la presencia de SV2 en la mayoría de las células neuroendocrinas de todos los órganos. La intensidad de su inmunorreactividad varía de moderado a intenso, presentándose en la totalidad de su citoplasma, demostrado su utilidad como biomarcador en tumores de tipo neuroendocrino (45).

1.2.1- OBJETIVO GENERAL

Comparar la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs los marcadores neuroendocrinos clásicos en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del año 2019 a 2023.

1.2.1.1- OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar que marcador neuroendocrino es más sensible y específico en las neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del 2019 al 2023.
- Valorar la expresión de los marcadores neuroendocrinos en Carcinomas Neuroendocrinos en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del 2019 al 2023.
- Determinar la edad con la incidencia más frecuente por Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del 2019 al 2023.
- Identificar el género con mayor afectación por Neoplasias neuroendocrina en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del 2019 al 2023.
- Estimar el sitio con mayor afectación por Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del 2019 al 2023.

- Demostrar el hallazgo histopatológico más frecuente en Neoplasias Neuroendocrinas en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" del 2019 al 2023.

2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Aunque las neoplasias neuroendocrinas son tumores bien estudiados, estas presentan un amplio abanico de sitios de presentación, cada uno de ellos con características epidemiológicas, histológicas y pronósticas diferentes, entre las cuales puede o no aplicarse el nuevo sistema de gradificación de la OMS, mostrando a la vez distintos resultados de inmunorreactividad a marcadores neuroendocrinos. Por lo cual en nuestra Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" es relevante recabar las neoplasias neuroendocrinas del 2019 al 2023 y reclasificarlas en base a la nueva clasificación propuesta por la OMS con lo cual podríamos evaluar su pronóstico.

TRASCENDENCIA: Al existir pocos estudios sobre la comparación de la inmunorreactividad entre la Proteína Vesicular Sináptica (SV2), Sinaptofisina y Cromogranina en neoplasias neuroendocrinas en México, este estudio espera obtener información clínica e histopatológica que pueda brindar un abordaje diagnóstico y gradificación de estas neoplasias.

FACTIBILIDAD: La Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla "Manuel Ávila Camacho" es un centro de alta concentración de diagnóstico y manejo de pacientes oncológicos incluyendo oncología y cuenta con la infraestructura y los medios óptimos para la realización de la investigación.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es la comparación de la Inmunorreactividad de la Proteína Vesicular Sináptica (SV2) vs Sinaptofisina y Cromogranina en neoplasias neuroendocrinas en la unidad Médica de Alta Especialidad Hospital de Especialidades de Puebla “Manuel Ávila Camacho” del año 2019 a 2023?

3.-JUSTIFICACION

Las neoplasias neuroendocrinas poseen un amplio rango de sitios de presentación, patrones histológicos y de inmunorreactividad; a la vez de estos dependen su gradificación, tratamiento y pronóstico.

Por lo tanto, es importante destacar la importancia que tiene su diagnóstico certero con el panel de inmunohistoquímica y con ello dar una adecuada gradificación usando los nuevos criterios proporcionados por la OMS lo cual permitirá evaluar apropiadamente su pronóstico.

Los hallazgos de este estudio podrán ser de utilidad para la estadificación, toma de decisiones clínicas y en el tratamiento de los pacientes.

4.- MATERIAL Y MÉTODOS

4.1 TIPO DE ESTUDIO

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, transversal, retrospectivo, ambilectivo, unicéntrico y homodémico.

4.2 PACIENTES

4.2.1 UNIVERSO DE ESTUDIO

Cualquier paciente con diagnóstico de neoplasia neuroendocrino durante el periodo de 2019 al 2023.

4.2.2 SUJETOS DE ESTUDIO

Pacientes con diagnóstico de tumor neuroendocrino.

4.2.3 CRITERIOS DE SELECCIÓN

4.2.3.1 CRITERIOS DE INCLUSIÓN

- Pacientes derechohabientes del IMSS.
- Quirúrgicos del periodo comprendido del 2019 al 2023.
- Revisión de laminillas del periodo comprendido del año 2019 al 2023.
- Reporte histopatológico de Neoplasia Neuroendocrina
- Panel de inmunohistoquímica (Cromogranina, Sinaptofisina y SV2).

4.2.3.2 CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Pacientes no derechohabientes al IMSS.
- Revisión de laminillas sin bloques de parafina.
- Panel de inmunohistoquímica incompleto.

4.2.3.3 CRITERIOS DE ELIMINACIÓN

- Reportes histopatológicos, laminillas y bloques de parafina no localizados y/o mal referidos.

4.3 INSTRUMENTOS

Se realizó la recolección de datos de la base del archivo del servicio de Anatomía Patológica y del archivo clínico. Una vez obtenidos los reportes histopatológicos y las características clínicas, se vaciaron los datos en hojas de recolección y se realizaron análisis descriptivos y estadísticos, para posteriormente realizar una discusión y conclusiones pertinentes. Se usaron como base de datos preliminares hojas de cálculo de Excel y el programa estadístico SPSS.

4.4 PROCEDIMIENTOS

1. Se revisaron expedientes clínicos y archivos del Servicio de Anatomía patológica para la recopilación de información, bloques de parafina y laminillas para conocer las características clínicas e histopatológicas de los pacientes diagnosticados con Neoplasias neuroendocrinas.
2. Se realizó un análisis estadístico de los datos obtenidos para conocer la frecuencia, localización y grado histológico de las Neoplasias neuroendocrinas.
3. La identificación del receptor SV2 se visualizó por inmunohistoquímica, utilizando los bloques de parafina recopilados y se usó como Control tejido Neuronal y un tumor neuroendocrino previamente diagnosticado. Las células se observaron con un microscopio invertido y se comparó su inmunorreactividad con las pruebas de inmunohistoquímica de Sinaptofisina y Cromogranina.
4. Se llevó a cabo una discusión de los resultados obtenidos en relación con los hallazgos previos en la literatura médica y se identificaron áreas que necesitan mayor investigación.
5. Finalmente, se capturó la información de los pacientes en hojas de cálculo electrónicas para su posterior análisis. Los cálculos descriptivos se

realizaron usando herramientas de Excel y los cálculos estadísticos se llevaron a cabo usando el programa estadístico IBM SPSS. Los resultados fueron analizados mediante pruebas de estadística descriptiva e inferencial para identificar patrones y asociaciones significativas entre las variables clínicas e histopatológicas. Los hallazgos se presentaron en tablas y gráficos claros y concisos para su fácil comprensión.

4.5 ANALISIS ESTADISTICO

Se llevó a cabo un estudio descriptivo con análisis de diversas variables, las cuales fueron divididas en cualitativas y categóricas. Las variables cualitativas fueron el sexo, localización, tipo histológico y expresión de las técnicas de Inmunohistoquímica. Por su parte las variables categóricas se dividieron en nominales (edad), dicotómicas (antecedentes de hipertensión, diabetes mellitus tipo 2, tabaquismo, alcoholismo e hipotiroidismo) y ordinales (Grado histológico asignado durante el diagnóstico). Finalmente se realizaron los cálculos estadísticos correspondientes. Los resultados fueron representados a través de gráficos de barras y tablas.

4.5 ASPECTOS ETICOS:

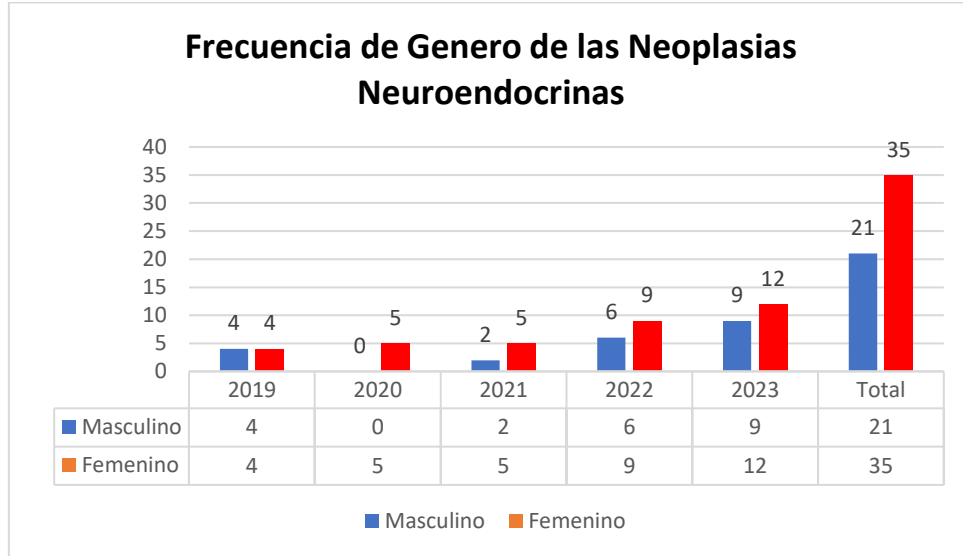
Este estudio se elaboró acorde con el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación de 1987, así como la Norma Técnica No. 313 para la presentación de proyectos e informes técnicos. También se tuvo en cuenta el reglamento federal, que se alinea con las buenas prácticas clínicas. La Declaración de Helsinki, revisada en Escocia en octubre de 2000, proporcionó principios técnicos sobre las investigaciones médicas en seres humanos. Se enfatizó que durante la realización de este estudio, se mantuviera el anonimato de todos los participantes y se garantizó que el uso de sus datos fuese usado exclusivamente en publicaciones con fines científicos.

5. RESULTADOS:

Durante el desarrollo de esta tesis, se realizó una recopilación exhaustiva en la que se identificaron 56 casos que fueron diagnosticados en el rubro de Neoplasias neuroendocrinas. En el proceso de selección fueron excluidos 3 casos debido a que sus diagnósticos no entraban estrictamente en el contexto de Neoplasias Neuroendocrinas acorde con la nueva clasificación de la Organización Mundial de la Salud. Además, de los 56 casos recopilados, solo se logró recabar 38 bloques de parafina para realizar la técnica de Inmunohistoquímica con la Proteína Vesicular Sináptica (SV2), por lo tanto solo se utilizaron dichos casos para su comparación con los demás marcadores (Sinaptofisina y Cromogranina) tomando en consideración que no se solicitaron a todos los casos, los mismos marcadores, además se agregó un tercer marcador de Inmunohistoquímica (CD56) el cual se observó que fue ampliamente usado durante el diagnóstico de los casos.

Género: De los 56 casos registrados durante los años 2019 a 2023, 35 (62.5%) correspondieron a pacientes femeninos y 21 (37.5%) a masculinos, mostrándose una disparidad en la incidencia de esta enfermedad entre géneros. Además se mostró un aumento progresivo en el total de casos a lo largo de los años estudiados, siendo más evidente en el año 2023. Estos datos pueden observarse en la **Gráfica 1**.

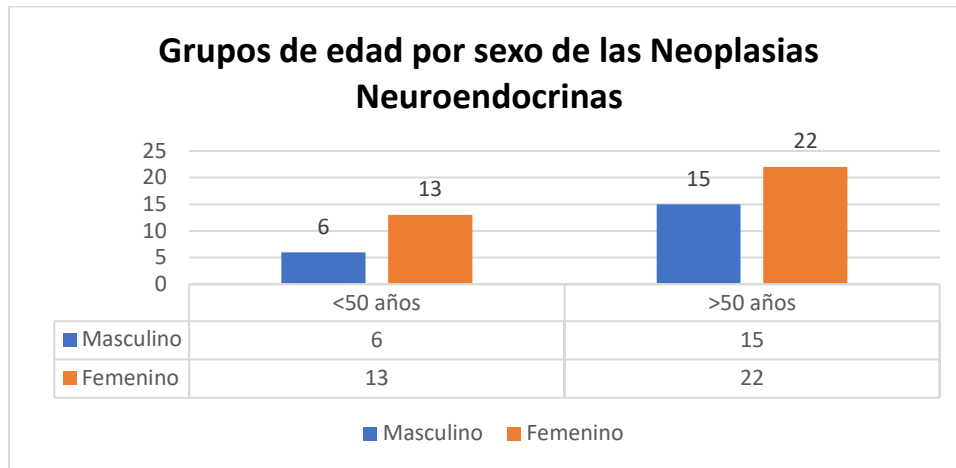
Gráfica 1.



Grupos de edad por sexo:

En el caso de la incidencia de las neoplasias neuroendocrinas por género, se dividieron a los pacientes en mayores y menores de 50 años de edad y se encontraron 21 casos de pacientes masculinos (6 en <50 años y 15 en >50 años), mientras en el género femenino se identificaron 35 casos (13 en <50 años y 22 en >50 años), observándose que la mayoría de los casos de neoplasias neuroendocrinas se presentan en personas mayores de 50 años, tanto en hombres como en mujeres, **Gráfica 2.**

Gráfica 2.



Localización:

Se encontró que la localización observada de las Neoplasias neuroendocrinas se dividió acorde al diagnóstico emitido como de sitio primario y metastásico:

Sitio primario:

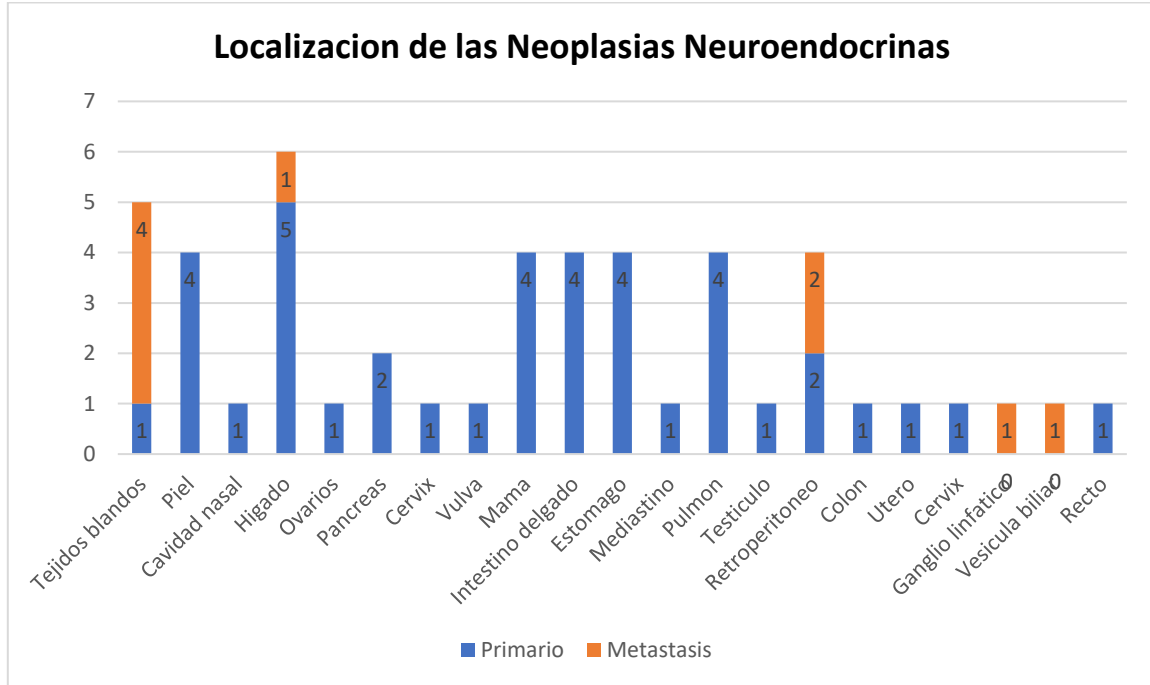
- Los sitios primarios más frecuente fueron hígado (5 casos), piel (4 casos), intestino delgado (4 casos), estómago (4 casos), pulmón (4 casos), mama (4 casos) y el páncreas (2 casos).
- Otros sitios primarios menos frecuentes fueron tejidos blandos, cavidad nasal, ovarios, cuello uterino, vulva, mediastino, testículo, retroperitoneo, colon, útero y recto, cada uno con 1 caso reportado.

Metástasis:

- El sitio más frecuente fue tejidos blandos con 4 casos.
- Otros sitios referidos como metástasis fueron retroperitoneo (2 casos), ganglio linfático (1 caso), vesícula biliar (1 caso) e hígado (1 caso), dando un total de 9 casos con metástasis en sitios diversos.

Del total de casos recabados, 7 de ellos correspondieron a revisión de laminillas sin presencia de un reporte previo, por lo que no se pudo determinar su sitio de origen. Estos datos pueden observarse en la **Gráfica 3.**

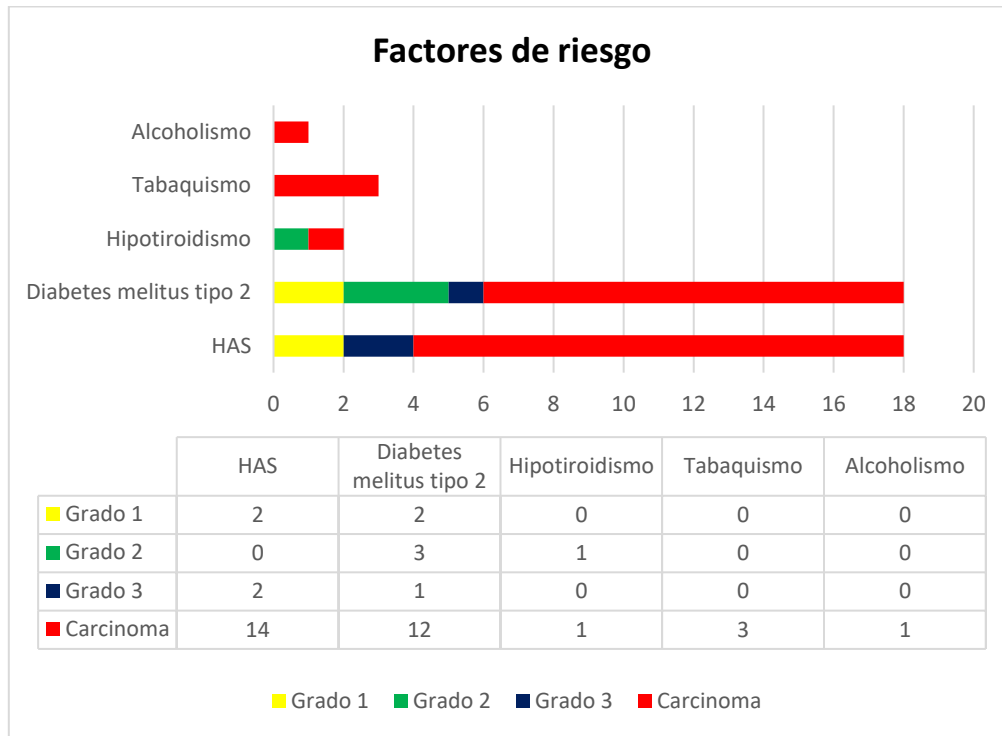
Gráfica 3.



Factores de riesgo: Se recopilaron los factores de riesgo y se dividieron acorde al grado histológico al momento del diagnóstico (**Tabla 4**):

- Grado 1: 2 pacientes con Hipertensión arterial sistémica y 2 con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Grado 2: 3 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 y 1 paciente con Hipotiroidismo.
- Grado 3: 2 pacientes con Hipertensión arterial sistémica, 1 paciente con Diabetes Mellitus tipo 2.
- Carcinoma: 14 pacientes con Hipertensión arterial sistémica, 12 pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, 1 paciente con Hipotiroidismo, 3 pacientes con Tabaquismo y 1 paciente con alcoholismo.

Gráfica 4.

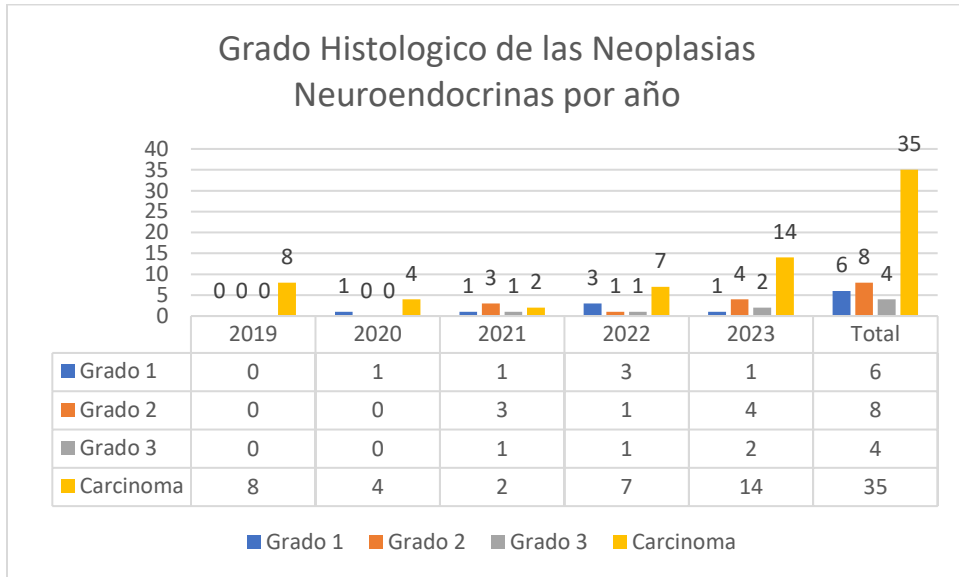


Respecto a los grados histológicos, estos se dividieron acorde a los años estudiados:

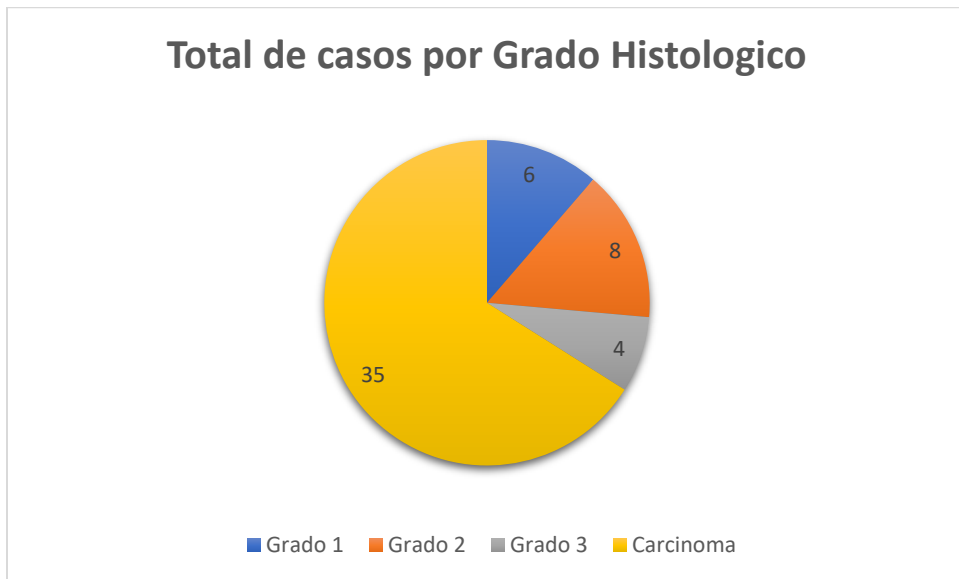
- 2019: Carcinoma (8 casos).
- 2020: Grado 1 (1 caso), Carcinoma (4 casos).
- 2021: Grado 1 (1 caso), Grado 2 (3 casos), Grado 3 (1 caso) y Carcinoma (2 casos).
- 2022: Grado 1 (3 casos), Grado 2 (1 caso), Grado 3 (1 caso) y Carcinoma (7 casos).
- 2023: Grado 1 (1 caso), Grado 2 (4 casos), Grado 3 (2 casos) y Carcinoma (14 casos).

Del total de casos, 6 correspondieron a Grado 1, 8 a Grado 2, 4 a Grado 3 y 35 casos fueron catalogados como Carcinoma. Estos datos pueden observarse en las **Tablas 5 y 6.**

Gráfica 5.



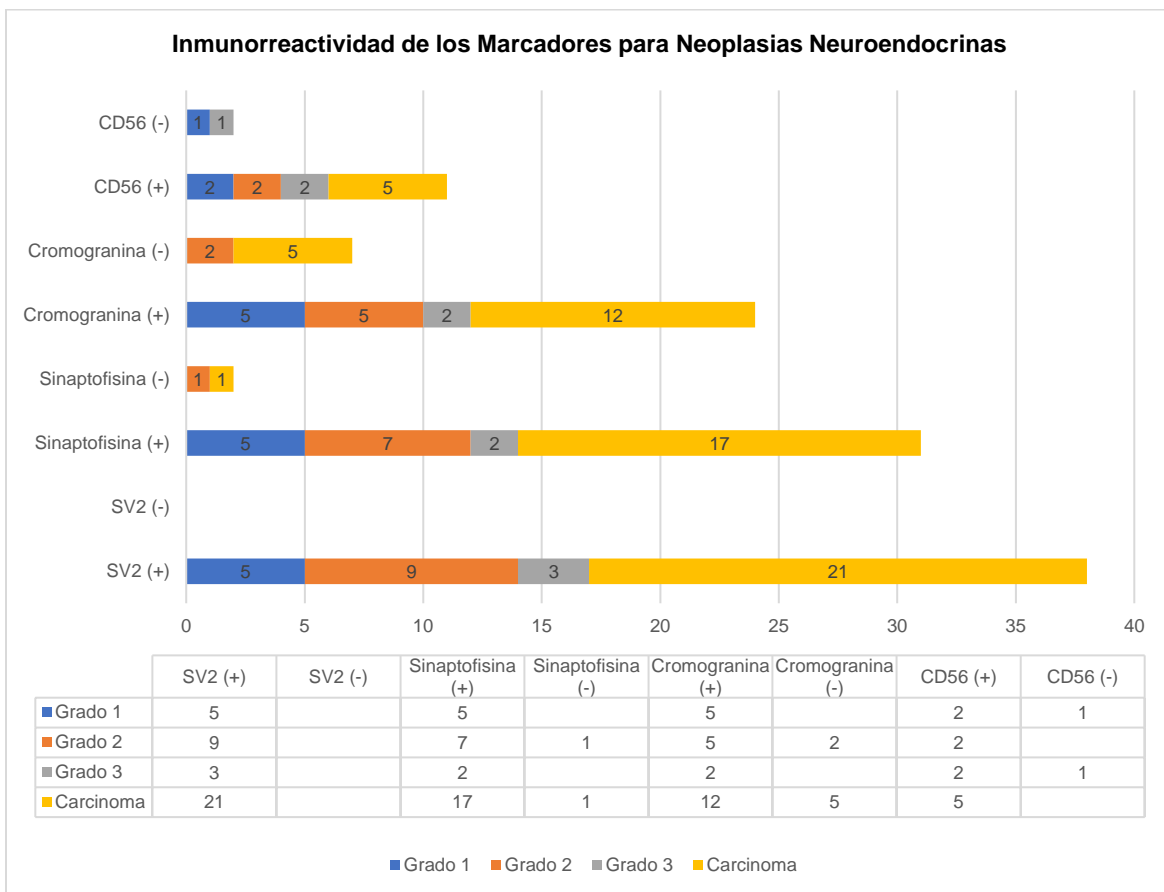
Gráfica 6.



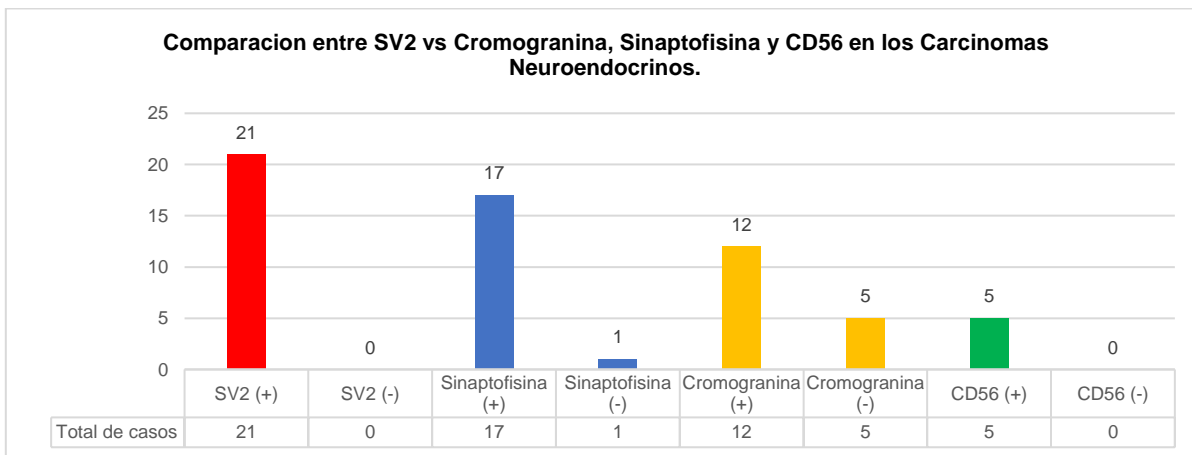
Inmunorreactividad de los marcadores para Neoplasias Neuroendocrinas:

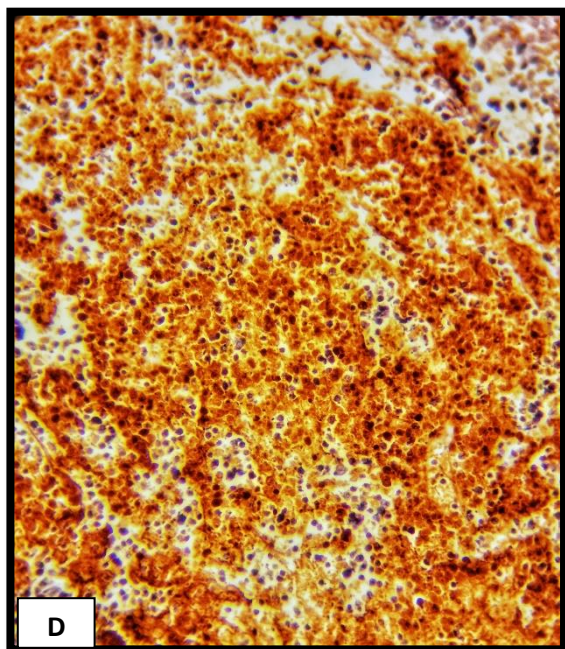
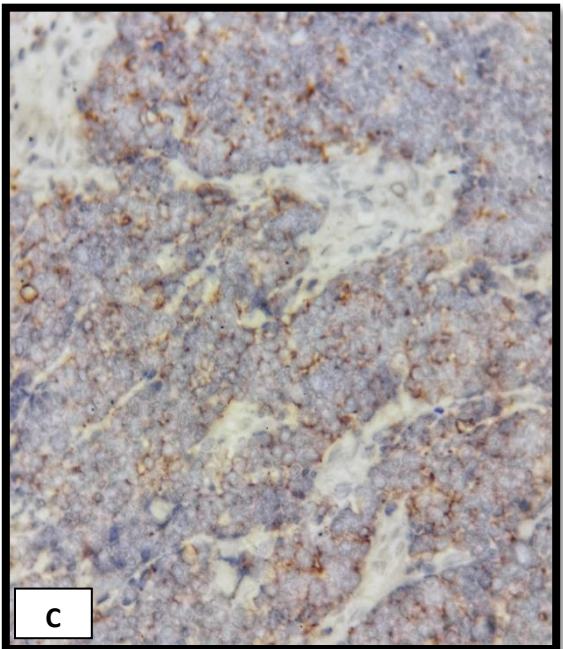
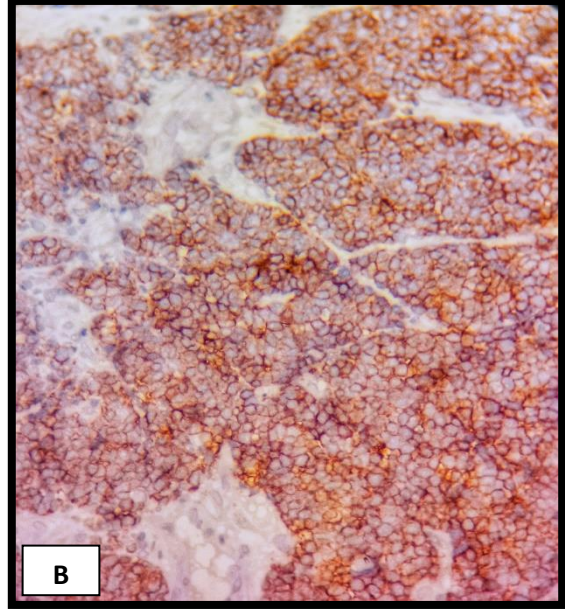
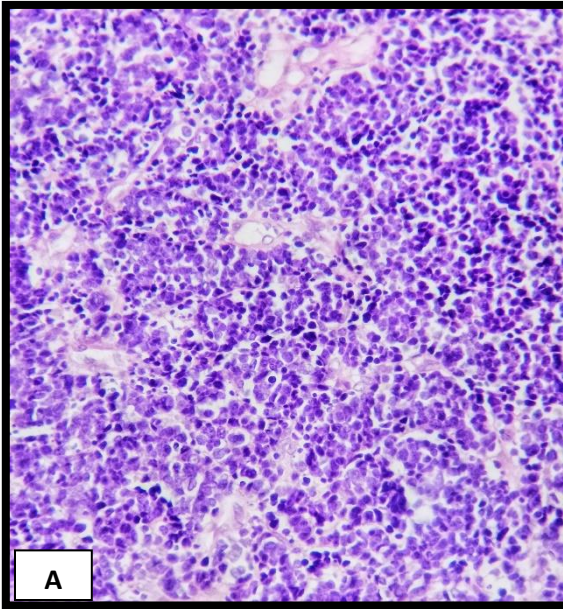
SV2 se expresó de forma positiva en los 38 casos comparados a lo largo de los 5 años. Sinaptofisina se solicitó en 33 de los 38 casos, siendo positiva en 31 casos y negativa en 2, por su parte Cromogranina se solicitó en 31 de los 38 casos siendo positiva en 24 casos y negativa en 7 y por último CD56 fue solicitado en 13 de los 38 casos siendo positivo en 11 casos y negativo en 2. Estos datos y su desglosamiento por grado histológico se pueden observar en la **Gráfica 7 y 8**.

Gráfica 7.



Gráfica 8.





Carcinoma Neuroendocrino de Cervix a 40x: A) HyE; B) Inmunotinción con CD56; C) Inmunotinción con Sinaptofisina; D) Inmunotinción con SV2.

6. DISCUSION:

Respecto al género de los pacientes por año, la distribución fue equitativa en 2019. En 2020, se observó un aumento significativo en el número de casos femeninos, mientras que no se registraron casos masculinos. En los años siguientes, aunque los casos masculinos aumentaron progresivamente, los femeninos continuaron siendo superiores. El año con el mayor número de casos fue 2023, con un notable incremento en ambos géneros, pero la proporción femenina siguió siendo mayor. De un total de 56 casos registrados durante el periodo analizado, 35 (62.5%) correspondieron a mujeres y 21 (37.5%) a hombres. Esto indica que aproximadamente el 63% de los casos de neoplasias neuroendocrinas fueron femeninos, mientras que solo el 38% fueron masculinos. La brecha entre los casos por género es notable, evidenciándose a una disparidad en la incidencia de esta enfermedad, lo cual muestra una diferencia con la literatura analizada en donde la incidencia es similar entre ambos géneros (3).

En relación a los grupos de edad (menores y mayores de 50 años) separados por género, el género femenino demostró un número notablemente mayor de casos en ambos grupos. En el grupo de menores de 50 años, había aproximadamente 2.2 casos femeninos por cada caso masculino, mientras que en el grupo de mayores de 50 años, la proporción era de aproximadamente 1.5 casos femeninos por cada caso masculino. Esto sugiere que las neoplasias neuroendocrinas afectan de manera desproporcionada al género femenino, incluso a edades más jóvenes. Además, el total de casos aumentó significativamente en el grupo de mayores de 50 años para ambos géneros, cuya tendencia se alinea con lo observado en la literatura especializada en donde se indica que la edad media del diagnóstico tiende a ser en los 60 años, pero que también se puede observar en menor medida en menores de 50 años (2).

Los sitios primarios más frecuentes que se identificaron fueron el hígado, la piel, el intestino delgado, el estómago, el pulmón, la mama y el páncreas, lo que muestra una diversidad en la localización de estas neoplasias. Se observaron casos menos frecuentes en una variedad de sitios primarios, resaltando la capacidad de estas neoplasias para originarse en múltiples órganos y tejidos. Respecto a las metástasis, los tejidos blandos se identificaron como el sitio más común, seguido de otras ubicaciones como el retroperitoneo, el ganglio linfático, la vesícula biliar y el hígado, lo que subrayaba la habilidad de estas neoplasias para diseminarse a varios sitios. El hecho de que 7 casos correspondieran a revisiones de laminillas sin un reporte previo impide determinar su sitio de origen, lo que puede retrasar el diagnóstico y tratamiento en forma del paciente. Estos datos destacaron la heterogeneidad en la localización de las Neoplasias Neuroendocrinas, lo cual se encuentra acorde a lo observado en la literatura internacional, respecto a que los sitios más frecuentemente afectados son los órganos epiteliales, sobre todo del tracto gastrointestinal además de que su distribución difiere de forma regional (3)(4).

En relación con los factores de riesgo identificados en pacientes con Neoplasias Neuroendocrinas, se observó que la Hipertensión Arterial Sistémica (HAS) estuvo presente en pacientes de todos los grados de la enfermedad, siendo más común en aquellos con diagnóstico de Carcinoma, con un total de 14 casos registrados. Asimismo, la diabetes mellitus tipo 2 se encontró presente en pacientes de todos los grados, destacándose de igual forma un mayor número de casos en pacientes con Carcinoma, con un total de 12 casos. Por otro lado, el hipotiroidismo se mostró como un factor menos común en este estudio, con solo unos pocos casos reportados en pacientes de Grado 2 y Grado 3. Además, el tabaquismo y el alcoholismo también estuvieron presentes en pacientes con neoplasias neuroendocrinas, siendo más prevalentes en aquellos con diagnóstico de Carcinoma.

La presencia de estos factores de riesgo en los pacientes con neoplasias neuroendocrinas resalta la importancia de evaluar y controlar estos factores, además es importante denotar que muy poco se habla de factores de riesgo o comorbilidades en estas entidades en la literatura científica, en donde se enfocan especialmente en la edad de los pacientes, su género o en la localización de las neoplasias (2)(3)(4).

En particular, se observó que el Carcinoma mostró una mayor prevalencia de factores de riesgo en comparación con los Grados 1, 2 y 3, lo que sugiere una posible asociación entre estos factores y la agresividad de la enfermedad, enfatizando la relevancia de considerar estos factores en el manejo clínico de los pacientes con neoplasias neuroendocrinas.

En relación con el grado histológico de las neoplasias neuroendocrinas a lo largo del periodo estudiado, se observó un incremento significativo en el número total de casos diagnosticados, especialmente en el año 2023, con 21 casos, lo que podría haber reflejado una mayor detección o un aumento real en la incidencia de las neoplasias neuroendocrinas.

La categoría de carcinoma representó la mayoría de los casos (66%), indicando que la forma más agresiva y avanzada de la enfermedad fue la más común entre los diagnosticados, siendo más evidente en el año 2023, cuando logró alcanzar los 14 casos. Este hallazgo resaltó la gravedad de la condición en la población estudiada.

En cuanto a la inmunorreactividad de los distintos marcadores utilizados para el diagnóstico de las neoplasias neuroendocrinas analizadas y su comparación con la Proteína Vesicular Sináptica (SV2), se observó que SV2 tuvo un total de 38 casos positivos, lo que representó el 100% de los casos en los que se realizó la prueba. Esto fue notable, ya que no se registraron resultados negativos para SV2 en ninguno de los grados analizados. En todos los grados histológicos (Grado 1, 2

y 3, así como en carcinoma), SV2 mostró un desempeño consistente al detectar positivamente los tumores, lo que coincide con la literatura científica en relación con respecto a que este marcador es útil para identificar células neuroendocrinas en una amplia cantidad de órganos (45).

En el caso de Sinaptofisina, de los 33 casos en los que se solicitó como marcador para neoplasias neuroendocrinas, se registró como positivo en 31 casos, siendo negativa en solo 2. Aunque mostró buenos resultados, fue menos eficaz que SV2, especialmente en Grado 1 y en carcinoma (44)(45).

Respecto a Cromogranina, de los 31 casos en los que se solicitó, este marcador tuvo 24 casos positivos, pero también presentó 7 negativos. En Grado 1, igualó a SV2, pero su rendimiento disminuyó en los grados superiores (44).

En comparación con los anteriores marcadores, CD56 no había sido considerado previamente para usarse dentro del estudio, pero durante la recolección de datos se observó que fue el tercer marcador más solicitado para el diagnóstico de estas neoplasias, por lo que se incluyó en el transcurso del estudio. Este solo fue solicitado en 13 de los 38 casos recopilados, mostrándose positivo en 11 de los casos y negativo en 2.

Se estableció que SV2 fue el marcador más sensible para la identificación de neoplasias neuroendocrinas en todos los grados histológicos estudiados, al no registrar resultados negativos. Aunque Sinaptofisina, Cromogranina y CD56 presentaron una expresión razonable, su expresión fue menor en comparación con SV2, especialmente en los grados más avanzados, lo cual se encontró muy acorde con lo reportado en la literatura especializada en relación a que estos marcadores comienzan a perder su expresión al aumentar su grado histológico mientras que SV2 se mantiene (45).

La alta positividad de SV2 sugiere que podría ser un marcador clave en el diagnóstico y seguimiento de las neoplasias neuroendocrinas, mientras que los otros marcadores pudieron complementarse, pero con reservas respecto a su sensibilidad en grados histológicos avanzados.

Por último, se utilizó el programa de IBM SPSS para obtener el valor de chi-cuadrada sobre la relación entre la expresión de los marcadores SV2, Sinaptofisina, Cromogranina y CD56 en relación con el grado histopatológico de las neoplasias neuroendocrinas, encontrándose los siguientes resultados:

SV2 presentó un total de 38 casos positivos y 0 negativos en todos los grados analizados. Por lo anterior, que no se pudo calcular un p-value para SV2, ya que la variable fue constante, lo que limitó la capacidad de evaluar su asociación con el grado histológico de las Neoplasias Neuroendocrinas. La ausencia de variabilidad en los resultados de SV2 indica que este marcador era altamente efectivo para detectar neoplasias en todos los grados histológico, pero también dificultó cualquier análisis estadístico.

Sinaptofisina mostró 31 casos positivos y 2 negativos en total. El p-value de 0.791 indica que no hay una asociación significativa entre el marcador y los grados de las neoplasias. Lo que sugiere que la positividad de Sinaptofisina es relativamente constante a través de los diferentes grados, lo que podría indicar una capacidad diagnóstica uniforme, aunque no necesariamente destacada.

Cromogranina reportó 24 casos positivos y 7 negativos. Con un p-value de 0.451, no se observó una asociación significativa entre este marcador y los grados de neoplasias neuroendocrinas. Aunque presentó una variabilidad ligera en la positividad, no había suficiente evidencia estadística para sugerir que la eficacia del marcador cambiara significativamente entre los grados histológicos.

CD56 tuvo un total de 11 positivos y 2 negativos. Su p-value de 0.431 también indicó la falta de una asociación significativa. CD56 mostro una eficacia moderada en la detección de neoplasias neuroendocrinas, pero, al igual que los otros marcadores, no varió de manera significativa entre los diferentes grados histológicos.

La constante de SV2 resaltó su alta eficacia como marcador para la detección de neoplasias neuroendocrinas, aunque la falta de variabilidad impidió realizar un

análisis estadístico. Cabe resaltar que su positividad en todos los casos fue notable.

Los p-valores de Sinaptofisina, Cromogranina y CD56 indican que no hay una relación significativa entre la expresión de marcadores y los diferentes grados de neoplasias neuroendocrinas. Lo anterior evidencia que aunque son útiles, su capacidad para diferenciar entre grados histológicos podría ser limitada.

Dado que SV2 demostró una sensibilidad superior, debería considerarse como un marcador clave en el diagnóstico de neoplasias neuroendocrinas. En relación a los otros marcadores, podrían ser utilizados en combinación para mejorar la precisión diagnóstica, aunque su interpretación debería hacerse con cautela debido a la falta de asociación estadística significativa (44)(45).

Este análisis subrayó la importancia de considerar tanto la eficacia de los marcadores como la significancia estadística al evaluar su utilidad en la práctica clínica. Estos datos se pueden observar en la **Tabla 1**.

Tabla 1

Comparación de los Marcadores Inmunohistoquímicos en las Neoplasias Neuroendocrinas									
Marcador de Inmunohistoquímica	Grado 1		Grado 2		Grado 3		Carcinoma		p-value
	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	Positivo	Negativo	
SV2	5	0	9	0	3	0	21	0	—
Sinaptofisina	5	0	7	1	2	0	17	1	0.791
Cromogranina	5	0	5	2	2	0	12	5	0.451
CD56	2	1	2	0	2	1	5	0	0.431

7.-Conclusiones:

El estudio sobre la incidencia de neoplasias neuroendocrinas a lo largo de los años analizados mostró un claro predominio del género femenino, especialmente en el año 2023, donde se registró el mayor número de diagnósticos. Esta tendencia, que contrasta con la literatura existente, subrayó una notable disparidad entre géneros y sugirió una afectación desproporcionada de las mujeres, incluso en grupos menores de 50 años. Asimismo, la variedad en los sitios primarios de estas neoplasias y su capacidad metastásica evidenciaron la complejidad de la enfermedad, destacando la necesidad de un enfoque diagnóstico integral, considerando la heterogeneidad de su presentación. Los factores de riesgo identificados, como la hipertensión y la diabetes, mostraron una prevalencia significativa, particularmente en aquellos con diagnóstico de carcinoma, lo que sugirió la relevancia de estos factores en la agresividad y presentación de esta entidad.

El análisis de los marcadores diagnósticos reveló que SV2 fue el más efectivo para identificar neoplasias neuroendocrinas, mostrando una positividad constante a lo largo de todos los grados histológicos, aunque su falta de variabilidad impidió realizar análisis estadísticos significativos. En contraste, otros marcadores, como Sinaptofisina y Cromogranina, presentaron una utilidad más moderada, sugiriendo la necesidad de combinarlos con SV2 para mejorar la precisión diagnóstica. Este estudio no solo resalta la importancia de la identificación temprana y la clasificación adecuada de las neoplasias neuroendocrinas, sino también la necesidad de considerar factores de riesgo y el contexto clínico en el manejo de estos pacientes.

Este estudio proporciona los cimientos para llevar a cabo un análisis más profundo y robusto sobre el marcador de Proteína Vesicular Sináptica (SV2) y su relación con las neoplasias neuroendocrinas, así como abre la posibilidad que este pueda utilizarse en corto plazo como un marcador más sensible y específico que los otros marcadores convencionales de Neoplasias neuroendocrinas y de esta manera

obtener un diagnóstico más certero sobre todo en grados más avanzados de esta enfermedad, lo que podría dar lugar a diagnósticos y tratamientos más tempranos.

8.-BIBLIOGRAFÍA

1. Rindi G, Inzani F. Neuroendocrine neoplasm update: Toward universal nomenclature. *Endocr Relat Cancer*. 2020;27(6):R211–8.
2. Van Velthuysen MLF, Groen EJ, Van Der Noort V, Van De Pol A, Tesselaar MET, Korse CM. Grading of neuroendocrine neoplasms: Mitoses and Ki-67 are both essential. *Neuroendocrinology*. 2014;100(March 2013):221–7.
3. Takayanagi D, Cho H, Machida E, Kawamura A, Takashima A, Wada S, et al. Update on Epidemiology, Diagnosis, and Biomarkers in Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Neoplasms. *Cancers (Basel)*. 2022;14(5):1–13.
4. Hallet J, Law CHL, Cukier M, Saskin R, Liu N, Singh S. Exploring the rising incidence of neuroendocrine tumors: A population-based analysis of epidemiology, metastatic presentation, and outcomes. *Cancer*. 2015;121(4):589–97.
5. Franko J, Feng W, Yip L, Genovese E, Moser AJ. Non-functional neuroendocrine carcinoma of the pancreas: Incidence, tumor biology, and outcomes in 2,158 patients. *J Gastrointest Surg*. 2010;14(3):541–8.
6. Cetinkaya RB, Aagnes B, Thiis-Evensen E, Tretli S, Bergestuen DS, Hansen S. Trends in incidence of neuroendocrine neoplasms in Norway: A report of 16,075 cases from 1993 through 2010. *Neuroendocrinology*. 2016;104(1):1–10.
7. Burke AP, Thomas RM, Elsayed AM, Sobin LH. Carcinoids of the jejunum and ileum: An immunohistochemical and clinicopathologic study of 167 cases. *Cancer*. 1997;79(6):1086–93.
8. Terada T. Small cell carcinoma of the ileum that developed 10 years after total gastrectomy for gastric signet-ring cell carcinoma. *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. 2012;20(6):618–9.

9. 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.
10. La Rosa S, Vanoli A. Gastric neuroendocrine neoplasms and related precursor lesions. *J Clin Pathol*. 2014;67(11):938–48.
11. Lawrence B, Gustafsson BI, Chan A, Svejda B, Kidd M, Modlin IM. The Epidemiology of Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2011;40(1):1–18.
12. La Rosa S, Inzani F, Vanoli A, Klersy C, Dainese L, Rindi G, et al. Histologic characterization and improved prognostic evaluation of 209 gastric neuroendocrine neoplasms. *Hum Pathol* [Internet]. 2011;42(10):1373–84. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.humpath.2011.01.018>
13. Rindi G, Klimstra DS, Abedi-Ardekani B, Asa SL, Bosman FT, Brambilla E, et al. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Mod Pathol* [Internet]. 2018;31(12):1770–86. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>
14. Gustafsson BI, Kidd M, Chan A, Malfertheiner M V., Modlin IM. Bronchopulmonary neuroendocrine tumors. *Cancer*. 2008;113(1):5–21.
15. Caplin ME, Baudin E, Ferolla P, Filosso P, Garcia-Yuste M, Lim E, et al. Society Expert Consensus and Recommendations for Best Practice for Typical and Atypical Pulmonary Carcinoid. *Ann Oncol* [Internet]. 2015;1–58. Available from: <http://annonc.oxfordjournals.org/>
16. Ferolla P, Daddi N, Urbani M, Semeraro A, Ribacchi R, Giovenali P, et al. Tumorlets, multicentric carcinoids, lymph-nodal metastases, and long-term behavior in bronchial carcinoids. *J Thorac Oncol*. 2009;4(3):383–7.
17. Rizzardi G, Marulli G, Calabrese F, Ruggie M, Rebusso A, Sartori F, et al. Bronchial carcinoid tumours in children: Surgical treatment and outcome in a single institution. *Eur J Pediatr Surg*. 2009;19(4):228–31.

18. Houston KA, Henley SJ, Li J, White MC, Richards TB. Patterns in lung cancer incidence rates and trends by histologic type in the United States, 2004-2009. *Lung Cancer* [Internet]. 2014;86(1):22–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.lungcan.2014.08.001>
19. Oshiro Y, Kusumoto M, Matsuno Y, Asamura H, Tsuchiya R, Terasaki H, et al. CT Findings of Surgically Resected Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung in 38 Patients. *Am J Roentgenol*. 2004;182(1):87–91.
20. Travis WD. Pathology and Diagnosis of Neuroendocrine Tumors: Lung Neuroendocrine. *Thorac Surg Clin* [Internet]. 2014;24(3):257–66. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.thorsurg.2014.04.001>
21. Naidoo J, Santos-Zabala ML, Iyriboz T, Woo KM, Sima CS, Fiore JJ, et al. Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Lung: Clinico-Pathologic Features, Treatment, and Outcomes. *Clin Lung Cancer* [Internet]. 2016;17(5):e121–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clcc.2016.01.003>
22. Nomura Y, Nakashima O, Akiba J, Ogasawara S, Fukutomi S, Yamaguchi R, et al. Clinicopathological features of neoplasms with neuroendocrine differentiation occurring in the liver. *J Clin Pathol*. 2017;70(7):563–70.
23. Gravante G, De Liguori Carino N, Overton J, Manzia TM, Orlando G. Primary carcinoids of the liver: A review of symptoms, diagnosis and treatments. *Dig Surg*. 2008;25(5):364–8.
24. Albores-Saavedra J, Batich K, Chable-Montero F, Sagy N, Schwartz AM, Henson DE. Merkel cell carcinoma demographics, morphology, and survival based on 3870 cases: A population based study. *J Cutan Pathol*. 2010;37(1):20–7.
25. Harms KL, Healy MA, Nghiem P, Sober AJ, Johnson TM, Bichakjian CK, et al. Analysis of Prognostic Factors from 9387 Merkel Cell Carcinoma Cases Forms the Basis for the New 8th Edition AJCC Staging System. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(11):3564–71.
26. Turri-Zanoni M, Maragliano R, Battaglia P, Giovannardi M, Antognoni P, Lombardi D, et al. The clinicopathological spectrum of olfactory

- neuroblastoma and sinonasal neuroendocrine neoplasms: Refinements in diagnostic criteria and impact of multimodal treatments on survival. *Oral Oncol.* 2017;74(August):21–9.
27. Perez-Ordoñez B. Neuroendocrine Carcinomas of the Larynx and Head and Neck: Challenges in Classification and Grading. *Head Neck Pathol* [Internet]. 2018;12(1):1–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12105-018-0894-6>
 28. Kuan EC, Alonso JE, Tajudeen BA, Arshi A, Mallen-St. Clair J, St. John MA. Small cell carcinoma of the head and neck: A comparative study by primary site based on population data. *Laryngoscope.* 2017;127(8):1785–90.
 29. Article O. Sinonasal small cell neuroendocrine carcinoma: a systematic review of 80 patients. 2016;00(0):1–8.
 30. Lewis JS, Spence DC, Chiosea S, Barnes EL, Brandwein-Gensler M, El-Mofty SK. Large cell neuroendocrine carcinoma of the Larynx: Definition of an entity. *Head Neck Pathol.* 2010;4(3):198–207.
 31. Li CI, Uribe DJ, Daling JR. Clinical characteristics of different histologic types of breast cancer. 2005;1046–52.
 32. Shehabeldin AN, Ro JY. Neuroendocrine tumors of genitourinary tract: Recent advances. *Ann Diagn Pathol* [Internet]. 2019;42:48–58. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.anndiagpath.2019.06.009>
 33. Teegavarapu PS, Rao P, Matrana M, Cauley DH, Wood CG, Tannir NM. Neuroendocrine tumors of the kidney: A single institution experience. *Clin Genitourin Cancer* [Internet]. 2014;12(6):422–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clgc.2014.06.008>
 34. Landeyro J, Garcia-Fontgivell JF, Condom E, Sirvent JJ. Primary large-cell neuroendocrine carcinoma of the penis: Association with human papilloma virus infection. *Histopathology.* 2012;61(2):319–20.
 35. Xia K, Zhong W, Chen J, Lai Y, Huang G, Liu H, et al. Clinical Characteristics, Treatment Strategy, and Outcomes of Primary Large Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Bladder: A Case Report and Systematic Review of the Literature. *Front Oncol.* 2020;10(July):1–7.
 36. Howitt BE, Kelly P, Glenn McCluggage W. Pathology of Neuroendocrine

- Tumours of the Female Genital Tract. *Curr Oncol Rep*. 2017;19(9).
37. Ishikawa M, Kasamatsu T, Tsuda H, Fukunaga M, Sakamoto A, Kaku T, et al. A multi-center retrospective study of neuroendocrine tumors of the uterine cervix: Prognosis according to the new 2018 staging system, comparing outcomes for different chemotherapeutic regimens and histopathological subtypes. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2019;155(3):444–51. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2019.09.018>
 38. Satoh T, Takei Y, Treilleux I, Devouassoux-Shisheboran M, Ledermann J, Viswanathan AN, et al. Gynecologic cancer InterGroup (GCIG) consensus review for small cell carcinoma of the Cervix. *Int J Gynecol Cancer*. 2014;24(9):S102–8.
 39. Castle PE, Pierz A, Stoler MH. A systematic review and meta-analysis on the attribution of human papillomavirus (HPV) in neuroendocrine cancers of the cervix. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2018;148(2):422–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2017.12.001>
 40. Eichhorn JH, Young RH. Neuroendocrine tumors of the genital tract. *Am J Clin Pathol*. 2001;115 Suppl(Suppl 1).
 41. Embry JR, Kelly MG, Post MD, Spillman MA. Large cell neuroendocrine carcinoma of the cervix: Prognostic factors and survival advantage with platinum chemotherapy. *Gynecol Oncol* [Internet]. 2011;120(3):444–8. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ygyno.2010.11.007>
 42. Nagtegaal ID, Odze RD, Klimstra D, Paradis V, Rugge M, Schirmacher P, et al. The 2019 WHO classification of tumours of the digestive system. *Histopathology*. 2020;76(2):182–8.
 43. Klimstra DS, Beltran H, Lilenbaum R, Bergsland E. The Spectrum of Neuroendocrine Tumors: Histologic Classification, Unique Features and Areas of Overlap. *Am Soc Clin Oncol Educ B*. 2015;(35):92–103.
 44. Arguello D, , Kali S. Thomas PDHBLMMGE-LM. 乳鼠心肌提取 HHS Public Access. *Physiol Behav*. 2017;176(1):139–48.
 45. Portela-Gomes GM, Lukinius A, Grimelius L. Synaptic vesicle protein 2, a new neuroendocrine cell marker. *Am J Pathol* [Internet]. 2000;157(4):1299–

9.- ANEXOS:

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS

Hoja de Recolección de datos	
Folio Histopatológico	
Edad	
Sexo	
Localización de la neoplasia	
Grado histológico	
Expresión de inmunohistoquímica (Cromogranina y Sinaptofisina)	
Expresión de inmunohistoquímica (SV2)	

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

ACTIVIDADES/ TIEMPO							
Presentación del protocolo	Mes 1						
Autorización del protocolo		Mes 2					

Recolección de la información			Mes 3				
Organizar la información				Mes 4			
Análisis y procesamiento de la información					Mes 5		
Presentación de los resultados						Mes 6	
Elaboración de la tesis y publicación							Mes 7

Clasificación y criterios de gradificación para las neoplasias neuroendocrinas (NENs) del tracto gastrointestinal y órganos hepatopancreatobiliares.

Terminología	Diferenciación	Grado	Tasa de mitosis (Mitosis/2 mm²)	Índice Ki-67
NET, G1	Bien diferenciado	Bajo	<2	<3%
NET, G2		Intermedio	2-20	3-20%
NET, G3		Alto	>20	>20%
NEC, tipo células pequeñas (SCNEC)	Pobrementemente diferenciado	Alto	>20	>20%
NEC, tipo células	Pobrementemente diferenciado		>20	>20%

grandes (LCNEC)				
MiNEN	Bien o pobremente diferenciado	Variable	Variable	Variable

LCNEC, carcinoma neuroendocrino de células grandes; MiNEN, neoplasia neuroendocrina-no neuroendocrina mixta; NEC, carcinoma neuroendocrino; NET, tumor neuroendocrino; SCNEC, carcinoma neuroendocrino de células pequeñas.