



Carcinoma neuroendocrino de intestino delgado con metástasis a ganglios mesentéricos. Presentación de un caso

Orlando Escalona-Zaldivar¹ <http://orcid.org/0000-0001-7789-4477>

Patricia del Rosario García-Palomino² <http://orcid.org/0000-0002-4101-8296>

César Ramón Góngora-Ávila³ <http://orcid.org/0000-0002-5600-6431>

¹Especialista en II Grado en Cirugía General. Profesor Auxiliar. Hospital Docente General Guillermo Domínguez López. Las Tunas. Cuba.

²Estudiante de sexto año de la carrera de Medicina. Alumna ayudante de Neurología. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas

³Estudiante de sexto año de la carrera de Medicina. Alumno ayudante de Imagenología. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Facultad de Ciencias Médicas Dr. Zoilo Enrique Marinello Vidaurreta. Las Tunas. Cuba

Autor para la correspondencia: Cesar Ramón Gongora-Avila, correo electrónico cesargongora1998@gmail.com

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos, son derivados del sistema neuroendocrino difuso, su aparición en el intestino delgado es rara. Se presenta un paciente ingresado en el Hospital "Guillermo Domínguez López" por presentar sensación de plenitud gástrica, inapetencia, pérdida de aproximadamente 10 libras de peso corporal además de presentar dolor abdominal mantenido durante tres meses. Se realizó exéresis quirúrgica amplia con margen oncológico, el informe anatomopatológico arrojó el diagnóstico de carcinoide neuroendocrino de intestino delgado grado II.

Palabras Clave: Tumor carcinoide; Intestino delgado; Neoplasias gastrointestinales.

INTRODUCCIÓN

Los tumores neuroendocrinos (TNE), son tumores derivados del sistema neuroendocrino difuso, el cual se encuentra compuesto de células productoras de péptidos y aminos, que pueden producir diferentes hormonas dependiendo del sitio de origen ⁽²⁾.



Descrito por primera vez en 1907 por el patólogo Siegfried Oberndorfer. Originalmente, se les llamó tumores carcinoides, debido a la apariencia maligna de sus células, a pesar de mantener un comportamiento benigno, sin embargo, actualmente se sabe que la mayoría de tumores neuroendocrinos poseen potencial maligno, por lo que el término "carcinoide" se mantiene meramente descriptivo y se utiliza en referencia a tumores neuroendocrinos, exceptuados los tumores pancreáticos ⁽³⁾.

La aparición en el intestino delgado es rara y tiene influencia genética en la etiología. Se cree que la adición del gen supresor PLC β 3 causa la lomin incontrolable del crecimiento de las células neuroendocrinas. La incidencia oscila entre 1 y 2:100.000 habitantes; afecta a hombres y mujeres con igual frecuencia. La mayoría son comportamientos bien diferenciados e indolentes. Por lo tanto, la aparición de los síntomas se retrasa y, en la mayoría de los casos, el diagnóstico se realiza en etapas avanzadas de la enfermedad ⁽⁴⁾.

En una serie de casos presentados en EE. UU plantea que el porcentaje de estos tumores entre todas las neoplasias gástricas, ha aumentado de 0,3% a 1,8% y la proporción de estos TNE entre todos los carcinoides, de 2,4% a 8,7%. Si bien este aumento puede ser real, también puede ser explicado por el mayor uso de endoscopia y la evolución en el diagnóstico histopatológico ⁽²⁾.

De acuerdo con el índice de proliferación celular (Ki67) y el conteo de mitosis, se puede identificar el potencial maligno de estas lesiones y de producir metástasis. Estas características, junto a la presencia o no de invasión vascular, cambios biomoleculares tumorales, presencia de receptores de somatostatina y detección de marcadores neuroendocrinos, como la cromogranina A en tejidos y sangre periférica, son variables imprescindibles para su categorización ⁽³⁾.

En general estos tumores tienen un curso clínico silente debido a que la mayoría no son secretantes, siendo su diagnóstico un hallazgo en una endoscopia por otra causa. El síndrome carcinoide (rash cutáneo, diarreas, taquicardia) se ve en algunos casos de TNE con hipersecreción de serotonina (8-28%), y es un elemento de mal pronóstico ya que habitualmente indica secundarismo hepático ⁽¹⁾.

Se decide realizar la siguiente investigación con el objetivo de describir clínica y quirúrgicamente un caso interesante reportado de tumor neuroendocrino en intestino delgado con metástasis a ganglios mesentéricos en un paciente diagnosticado y tratado en el Hospital Docente General Guillermo Domínguez López del municipio de Puerto Padre.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Motivo de ingreso: dolor abdominal y sensación de plenitud gástrica



Paciente Masculino de 48 años de edad, color de la piel blanca, de procedencia urbana, con antecedentes de hipertensión arterial para lo cual lleva tratamiento regular con captopril (tab 25 mg) 1 tab cada 12 horas y de enfermedad diverticular del colon diagnosticada hace aproximadamente 2 meses. Acude al cuerpo de guardia de cirugía general, refiriendo que desde aproximadamente tres días atrás empezó presentando molestias y dolor abdominal de ligera a moderada intensidad, localizado en la región periumbilical y el lado derecho del abdomen; este dolor en el momento de ser visto había aumentado en intensidad, haciéndose más persistente, mantenido, y solo se le aliviaba espontáneamente luego de expulsar gases por la boca y el ano, o después de defecar heces semipastosas. El paciente refirió además que venía presentando este dolor abdominal con similares características desde hacía aproximadamente tres meses atrás, razón por la cual había sido hospitalizado y se le hicieron estudios que concluyeron con el diagnóstico de una diverticulitis aguda del colon. Estos dolores abdominales, refirió además, siempre se han acompañado, de debilidad, náuseas, sensación de plenitud gástrica, inapetencia y refiere haber perdido unas 10 libras de peso corporal. Dijo además sentir como "una pelota" dentro del abdomen.

APP: HTA y enfermedad diverticular del colon.

APF: Madre (cardiopatía Isquémica).

Alergias a medicamentos: Hidroclorotiazida.

Datos positivos al Examen físico:

Mucosas: Húmedas, ligeramente pálidas.

Piel: con ligera palidez terrosa.

Abdomen: Globuloso, que sigue los movimientos respiratorios, no distendido, doloroso a la palpación profunda en flanco derecho y región periumbilical, con "T" palpable a este nivel de aproximadamente 10 cm de bordes regulares, profunda, movable, sin reacción peritoneal evidente. No se palpa hepatoesplenomegalia. Ligero hipertimpanismo abdominal global. Ruidos hidroaéreos presentes ligeramente disminuidos.

Tacto rectal: Esfínter anal de tonicidad normal. Ampolla rectal ocupada por heces fecales pastosas, de coloración amarilla, No tumoración palpable. Próstata aumentada de tamaño, de consistencia fibroelástica, de superficie lisa, delimitable, móvil, no dolorosa.

Complementarios indicados al ingreso:

Hematocrito: (0.30 L/L).

EKG: normal, sin alteraciones.



Leucograma: Leucos. $12.2 \times 10^9/l$; polimorfos: 066, Linfocitos: 029, monocitos: 000, Eosinófilos: 005.

Coagulograma: TS: 1 - 3, TC 8, CP 200×10^9 , RC retráctil.

Eritrosedimentación: 40 mm/h

Creatinina: 81 mmol/ L.

USG Abdominal:

Hígado: de aspecto homogéneo que no rebasa el reborde costal, vesícula: de paredes finas sin litiasis. Bazo, riñones, páncreas: de aspecto normal.

Moderada presencia de gases, con distensión gaseosa de asa de intestino delgado y del colon ascendente y transversal, no hay líquido libre en la cavidad abdominal.

Riñón derecho: de forma, tamaño y localización normal. Riñón izquierdo: con imagen quística de 21 mm parapielica, vejiga con discreta repleción observándose irregularidades en la pared posterior y el fondo. Próstata: heterogénea, que mide $38 \times 44 \times 35$ mm con gruesas calcificaciones centrales la mayor de 10 mm.

Rayos X abdomen simple AP de pie: Se observa distensión gaseosa de asas de intestino delgado y colon, con presencia de gas en el recto.

Exámenes complementarios indicados durante la hospitalización:

Rayos X tránsito intestinal: Engrosamiento de los pliegues mucosos a nivel del antro gástrico y del duodeno. Llama la atención defecto de lleno presente en el bulbo duodenal. La velocidad del tránsito intestinal se encuentra acelerada llegando contraste al ciego a las dos horas. El patrón mucoso intestinal muestra floculaciones del contraste.

Rayos X colon por enema: Marco cólico que se opacifica en toda su extensión, observándose imágenes diverticulares con signos de diverticulitis, localizadas en colon descendente y sigmoides.

Colonoscopia: se introduce equipo, previa sedación con anestesia (propofol al 1 %), visualizando todas las porciones del colon sin dificultad hasta el ciego. Se visualiza de forma retrograda mucosa con múltiples divertículos, en todos los segmentos del colon, algunos con escasa cantidad de materia fecal en su interior, no signos inflamatorios/ conclusiones: enfermedad diverticular del colon.

Tomografía axial computarizada abdominal contrastada: no lesión focal hepática. Páncreas y bazo de aspecto normal. Se observan adenopatías mesentéricas en flanco derecho, Impresiona cambios de la densidad de la grasa mesentérica y de la densidad de la pared del intestino delgado con engrosamiento concéntrico de la pared intestinal de asas de yeyuno e íleon.



Ante la existencia de un Tumor abdominal palpable, evidente al examen físico se decide intervenir quirúrgicamente al paciente con el diagnóstico de posible tumoración localizada en el intestino delgado.

Durante la operación se comprobó la existencia de un tumor de más de 10 cm de tamaño, localizado presumiblemente en el mesenterio del intestino delgado, que infiltra asas yeyunales en su tercio distal y de la casi totalidad de las asas de íleon, hasta aproximadamente 20cm antes de llegar a la válvula ileocecal.

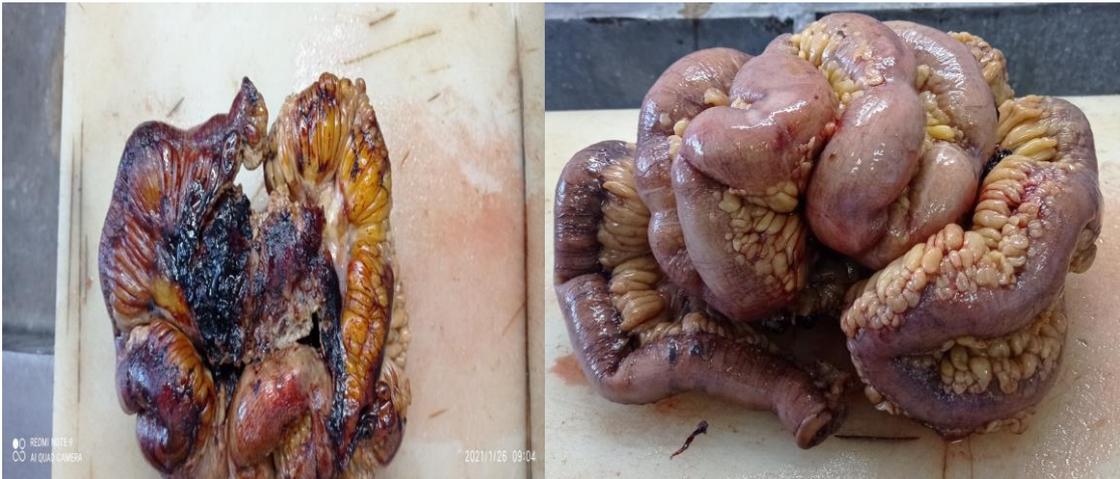
Se procedió a realizar exéresis amplia con un margen oncológico mayor de 10 cm de bordes libres del tumor, quedando resecaos tercio distal de asas yeyunales y asas del íleon hasta la válvula ileocecal. Se procedió a reseca además epiplón mayor y se tomó muestra para biopsia de lesión localizada en cara diafragmática del lobulo izquierdo del hígado. Se restableció la continuidad intestinal con una yeyunocecostomía Término- terminal en dos planos.

Diagnóstico operatorio: Posible tumoración maligna de mesenterio con metástasis a estructuras vecinas y metástasis hepática.

Macroscopía: fragmento de intestino delgado de 1 m y 35 cm que viene emplastronado, de superficie lisa y brillante. No se observa depósito de material fibrinopurulento. A la apertura se encuentra varias formaciones nodulares que miden aproximadamente 2 cm x 2 cm que eleva los pliegues pero no eleva la mucosa, otro tumor de aspecto nodular con iguales características al primer tumor se encuentra a 30 cm del borde quirúrgico. Se observan 14 tumores que oscilan entre 1 y 2 cm que elevan la mucosa sin ulcerarla. Al corte se observa colon blanquecino, de consistencia dura e infiltran toda la pared. El último tumor se encuentra a 63 cm del borde superior quirúrgico.

Al desecar el mesenterio que mide 10 x 11 x 6 cm se encuentran áreas de hemorragia y necrosis. Al corte se observan formaciones nodulares de consistencia aumentada, la mayor de aproximadamente 2.5 cm, corresponden a ganglios linfáticos en número de 15.

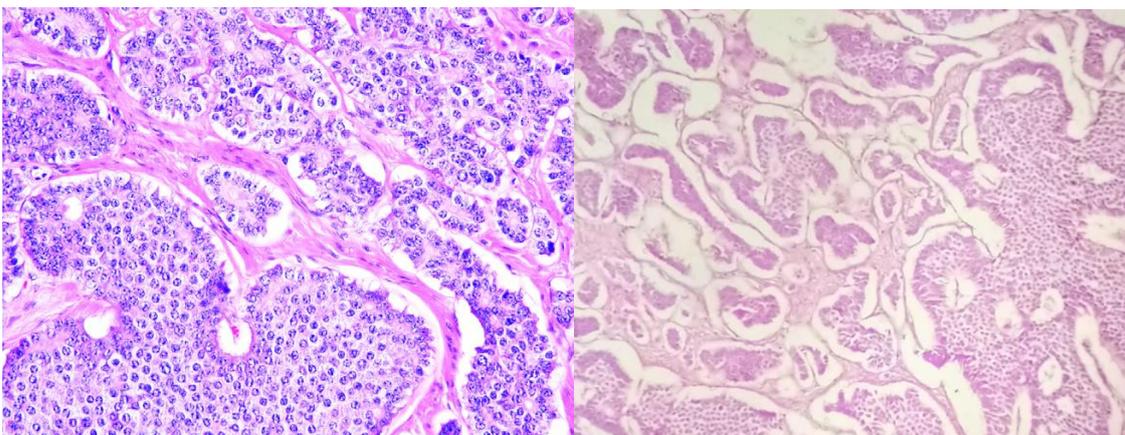
Imagen 1. Aspecto macroscópico del Tumor.



Microscopía: se observa un tumor que no procede de la mucosa, a nivel de la pared del intestino, constituido por masas o cordones de células con tendencia a ser cohesivas. Sus células son pequeñas, monomorfas, con núcleo redondo, oval y cromatina gruesa (en sal y pimienta). El citoplasma es eosinófilo y granular. Estas células están divididas por tractos de tejido fibroconectivo. El tumor no tiene diferenciación glandular, ni escamosa, ni fusocelular, ni de tipo linfomatosa, por lo que llegamos al diagnóstico con Hematoxilina y eosina de:

1. Carcinoma neuroendocrino Grado II de intestino delgado que infiltra la mucosa y la pared muscular lisa respetando la serosa
2. Metástasis a ganglios mesentéricos
3. Hialinización laminar de la cápsula hepática
4. Epiplón libre de tumor
5. Bordes quirúrgicos proximal y distal libres

Imagen 2. Imagen microscópica del carcinoma neuroendocrino grado II.



Este paciente hasta el momento ha evolucionado satisfactoriamente. No ha desarrollado complicaciones producto a la cirugía, y ha recuperado su estado nutricional. Se encuentra realizando quimioterapia en su tercer ciclo con 5-fluoracilo y no hay evidencias de metástasis en los nuevos estudios imagenológicos realizados.



DISCUSIÓN

Los tumores neuroendocrinos se originan en el sistema endocrino difuso, formado por pequeños grupos celulares distribuidos por todo el cuerpo. La mayor concentración de estas células se encuentra en los tejidos gastroenteropancreáticos, principalmente en la mucosa intestinal y la submucosa. También se pueden encontrar en el sistema respiratorio, timo, sistema urogenital y piel. Aunque la concentración celular más alta se encuentra en la región intestinal, el tumor neuroendocrino del intestino delgado es una entidad rara. ⁽⁴⁾

Los síntomas suelen ser poco específicos y confundirse con enfermedades como como colitis ulcerativa y enfermedad de Crohn o con algún trastorno funcional gastrointestinal ⁽³⁾.

La presentación clínica se debe a los mecanismos fisiopatológicos involucrados y la sintomatología puede ser secundaria al tumor o al síndrome carcinoide (SC); las manifestaciones de acuerdo con el tiempo de evolución del tumor son: agudas y crónicas. Dentro de las agudas, la obstrucción intestinal es la presentación más común y se produce secundaria a la reacción desmoplásica generada por este, tanto en el intestino como en el mesenterio, tal y como sucedió en este caso. Además, se ha descrito náuseas, vómitos y en algunos casos anemia, debida al sangrado intestinal ⁽²⁾.

Las manifestaciones intestinales crónicas pueden presentarse con dolor de varios meses a años de evolución y suelen diagnosticarse erróneamente como síndrome de malabsorción o síndrome de colon irritable, por la asociación a cambios en los hábitos intestinales ⁽²⁾.

Un tercio de ellos pueden producir y secretar péptidos vasoactivos, como serotonina, taquiquininas y bradiquininas, que causan un síndrome hormonal y que se caracteriza por diarrea (60-80%), ruborización facial (60- 85%) y dolor cólico abdominal; además, puede causar el dano de las válvulas cardiacas derechas (enfermedad cardiaca carcinoide) hasta en el 30% de los casos ⁽⁵⁾.

Esto coincide con el artículo presentado por *Kamei* ⁽⁴⁾ donde afirma que el paciente presentado en su investigación pertenece al grupo minoritario que presenta el síndrome clínico no coincidiendo con el caso en cuestión donde los síntomas iniciales en este paciente comenzaron con dolor abdominal de 3 meses de evolución estableciendo un diagnostico primariamente de diverticulitis aguda de Crohn además perdida de hasta 10 libras de peso.

Son difíciles de determinar, con retraso del diagnóstico por algunos años, dado que la mayoría de ellos son tumores no funcionantes, sus síntomas pueden ser vagos, intermitentes o, incluso, pueden permanecer largo tiempo asintomáticos ⁽³⁾. Los



carcinoides apendiculares y rectales raras veces producen metástasis. Mientras que los carcinoides ileales, gástricos y de colon con frecuencia son agresivos ⁽⁶⁾.

En el caso que se presenta, el tamaño tumoral fue de más de 10 cm de tamaño, localizado presumiblemente en el mesenterio del intestino delgado, que infiltra asas yeyunales en su tercio distal y de la casi totalidad de las asas de íleon, hasta aproximadamente 20cm antes de llegar a la válvula ileocecal.

La cronicidad es bastante típica de estos tumores. Algunos pacientes pueden presentar pequeños síntomas específicos de dolor abdominal, sangrado en las heces en pequeñas cantidades y afección obstructiva. Cuando estos síntomas y síndrome carcinoide están presentes 12% de los individuos ya presentan metástasis distantes, principalmente del hígado ⁽⁴⁾ por este motivo hepatomegalia o dolor en cuadrante superior derecho pueden ser sugestivos de enfermedad avanzada, por otro lado la invasión a órganos adyacentes es rara ⁽⁷⁾.

Sin embargo, en este paciente no se reportó lesión focal hepática mientras que se comprobó histológicamente la presencia de metástasis en ganglios mesentéricos infiltrando asas yeyunales en su tercio distal y casi la totalidad de las asas del íleon. El tumor carcinoide tiende a infiltrar la pared gastrointestinal, extendiéndose al mesenterio en 40-80% de los casos. Cuando esto sucede se produce una reacción desmoplástica y una esclerosis vascular elástica con atrapamiento de vasos sanguíneos e isquemia intestinal secundaria, aunque esta reacción también puede ser provocada por la serotonina u otros factores hormonales liberados por el propio tumor. A pesar de esta tendencia a la afectación mesentérica, la obstrucción intestinal es poco frecuente ⁽⁵⁾.

El tumor carcinoide mesentérico casi siempre se debe a una metástasis de un tumor de intestino delgado ya que un tumor primario en esta zona es infrecuente y debe ser cuestionable su aparición ⁽⁶⁾. En el caso presentado la localización primaria del tumor fue el intestino delgado coincidiendo con lo antes planteado.

Existen múltiples síndromes de cáncer hereditario que se relacionan con los tumores de intestino delgado, entre los que destaca el cáncer de colon hereditario no polipósico, la poliposis adenomatosa familiar y el síndrome de Peutz-Jeghers. Asimismo, la presencia de grandes adenomas y la inflamación crónica de la mucosa intestinal, en particular en la enfermedad de Crohn, son factores de riesgo para desarrollar una neoplasia de intestino delgado ⁽⁸⁾.

Desde el punto de vista histológico, las células neoplásicas pueden formar islotes discretos, trabéculas, fibras, glándulas o láminas indiferenciadas. Cualquiera sea su organización, las células tumorales son monótonamente similares, con escaso citoplasma granular rosado y un núcleo punteado entre redondo y oval. Existe



variación mínima del tamaño de las células y los núcleos, y las mitosis son variables. En casos inusuales puede existir anaplasia más significativa y, a veces, secreción de mucina dentro de las células con formaciones glandulares. La mayoría de los carcinoides contienen cromogranina A, sinaptofisina y enolasa específica neural ⁽³⁾. En este caso el patrón histológico estuvo constituido por masas o cordones de células con tendencia a ser cohesivas. Con células pequeñas, monomorfas, con núcleo redondo, oval y cromatina gruesa (en sal y pimienta). Citoplasma eosinófilo y granular.

El tratamiento principal para los TNE del tubo digestivo es la resección quirúrgica y esta depende del tamaño y el sitio de localización, pero siempre que sea posible debe procurarse una cirugía curativa o una cirugía citorreductora con la intención de mejorar síntomas locales ⁽³⁾.

Estas neoplasias tienden a generar fibrosis mesentérica debido a la reacción desmoplásica que eventualmente puede ocasionar isquemia mesentérica y/o obstrucción intestinal, por este motivo se debe realizar resección amplia que incluya mesenterio y nódulos linfáticos de manera preventiva. No obstante, no se debe ligar vasos mesentéricos superiores, se debe evitar reseca la válvula ileocecal y realizar resecciones excesivas que ocasionen síndrome de intestino corto ⁽⁸⁾. Sin embargo, por las características de este tumor se procedió a reseca el tercio distal de asas yeyunales y se reseco además epiplón mayor.

El pronóstico de estos tumores se relaciona con la extensión de la enfermedad. Desafortunadamente, como se mencionó anteriormente, la rareza de estas lesiones y la inespecificidad de su comportamiento clínico entorpecen el diagnóstico precoz ⁽⁸⁾.

En relación al diagnóstico, la clasificación de la OMS 2010 de tumores del sistema digestivo es la más acertada, se basa en el concepto de que todo TNE tiene potencial maligno y debe ser clasificado de acuerdo a su grado y estadiaje. Esta clasificación separa los TNE bien diferenciados en: tumores de bajo grado o grado I y de grado intermedio o grado II. Asimismo, los TNE pobremente diferenciados son carcinomas neuroendocrinos de alto grado o grado III ⁽⁹⁾.

En este caso, el diagnóstico final fue después de la cirugía, tras la evaluación por el departamento de Anatomía Patológica de la pieza quirúrgica, que lo permitió identificar. El informe patológico fue Carcinoma neuroendocrino de intestino delgado que infiltra la mucosa y la pared muscular lisa respetando la serosa y metástasis a ganglios mesentérico con Hialinización laminar de la cápsula hepática que en base a la clasificación de la OMS 2010 corresponde a un tumor neuroendocrino bien diferenciado grado II.



Se concluye que el carcinoma neuroendocrino de intestino delgado en un padecimiento poco frecuente sin embargo se reporta un ascenso en su incidencia. El diagnóstico casi siempre se realiza posquirúrgico donde el análisis histopatológico de la es concluyente en estos casos. Un diagnóstico precoz proporcionaría al paciente mejores oportunidades terapéuticas y finalmente una mejor calidad de vida.

Conflicto de interés: los autores no declaran conflictos de interés.

Financiación:

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo del presente artículo original.

Contribución de autoría:

OEZ: conceptualización, análisis formal, investigación, visualización, redacción-borrador original.

PRGP y CRGA: conceptualización, investigación, redacción-borrador original.

Todos los autores participaron en la redacción del manuscrito, así como en la revisión y aprobación de la versión final.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Varela Vega M, Barro L, Baranov S, Da Rosa A, Larrosa G, Cubas S, et al. Tratamiento laparoscópico de tres pacientes con tumores neuroendócrinos gástricos. Reporte de casos. Cir. Urug. 2021 [citado 17/06/2021]; (5)1 1-9. Disponible en: https://revista.scu.org.uy/index.php/cir_urug/article/view/2053/1980
2. Ortega F, Yáñez N, Muñoz C, Pulgar DA. Tumor neuroendocrino Tipo 1: reporte de un caso y revisión de la literatura. Rev. cir. 2020 [citado 17/06/2021]; 72(3):245-249. Disponible en: <https://scielo.conicyt.cl/pdf/revistacirugia/v72n3/2452-4549-revistacirugia-72-03-0245.pdf>
3. Martínez-Navarro J, Callender-Hernández A, Fumero-Roldán L. Tumor neuroendocrino de intestino delgado. Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2019 [citado 17/06/2021]; 44(2). Disponible en: <http://revzoilomarinellosld.sld.cu/index.php/zmv/article/view/1691>
4. Kamei JD, Shiguihara RS, Araújo FR. Tumor neuroendócrino de intestino delgado: relato de caso. ABCD, arq. bras. cir. dig. 2020 [citado 17/06/2021]; 33(1): e1492. Available from: http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0102-67202020000100600&lng=en
5. Fierro-Maya LF, Prieto C, Garavito G, González AM, Mulethe Y, Carreno JA. Resultados del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendócrinos de intestino delgado. Rev Colomb Cancerol. 2018 [citado 17/06/2021];



- 22(3):105-111. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcc/v22n3/0123-9015-rcc-22-03-105.pdf>
6. Mondragon Bustos J, Uribe Castro JC. Síndrome Carcinoide. Rev Med Cos Cen. 2016 [citado 17/06/2021]; 73(618). Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmedcoscen/rmc-2016/rmc161k.pdf>.
7. Zuwolinsky Elguera R, Barrantes León C. Femenina de 52 años con tumor neuroendocrino de íleon. Rev Clin Esc Med. 2015 [citado 17/06/2021]; 5(3). Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2015/ucr153a.pdf>
8. Sánchez-Ramón A, Cerino-Palomino V, Medina-Franco H. Tumores de intestino delgado: experiencia en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Rev de Gastr de México. 2012 [citado 17/06/2021]; 77(4):181-185. Disponible en: <http://www.revistagastroenterologiamexico.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S0375090612001140&r=488>
9. Hinestroza J, Medina DA, Paredes M, Trejos CA, Valladales LF. Síndrome Carcinoide: Presentación de caso y revisión de la literatura. Revista médica Risaralda [revista en internet]. 2014 [citado 17/06/2021]; 20(1) pag. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/275343796>