

DOCUMENTO DE CONSENSO SEEN-GETNE DE ABORDAJE NUTRICIONAL DEL PACIENTE CON TNE GASTROENTEROPANCREÁTICOS METASTÁSICOS

AUTORES*

- Dra. María Argente Pla^{1,2}. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Universitat de València.
- Dr. Francisco Botella Romero¹. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.
- Dra. Ana Custodio Carretero¹⁻³. Servicio de Oncología Médica. Hospital Universitario La Paz, Madrid. Instituto de Investigación del Hospital Universitario La Paz (IdiPAZ). Universidad Autónoma de Madrid.
- Dra. María Isabel Del Olmo García^{1,2}. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitari i Politècnic La Fe, Valencia. Universitat de València.
- Dr. Jorge Hernando Cubero^{2,3}. Servicio de Oncología Médica. Hospital Vall D'Hebron, Barcelona.
- Dra. Clara Joaquín Ortiz¹. Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Germans Trias i Pujol, Badalona.
- Dr. José Luis Muñoz De Nova². Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo. Hospital Universitario de La Princesa. Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP). Departamento de Cirugía - Universidad Autónoma de Madrid.
- Dra. Inmaculada Peiró Martínez^{1,2}. Unidad Funcional de Nutrición Clínica. Instituto Catalán de Oncología, Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

*Todos los autores han contribuido de forma equitativa en la elaboración del manuscrito

1. Miembro de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN)
2. Miembro del Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE)
3. Miembro de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM)

ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN.	Página 4
2. OBJETIVO DEL CONSENSO	Página 7
3. DIAGNOSTICO DE DESNUTRICIÓN EN PACIENTES CON TNE: VALORACIÓN CLÍNICA Y NUTRICIONAL.	Página 7
3.1. Detección de la desnutrición y de la sarcopenia. Estrategias de cribado.	
3.2. Historia clínica y exploración física.	
3.3. Valoración del estado nutricional.	
3.4. Parámetros de laboratorio.	
3.5. Evaluación de calidad de vida.	
4. ABORDAJE NUTRICIONAL	Página 11
4.1. Objetivos del abordaje nutricional.	
4.2. Cálculo de requerimientos calórico-proteicos.	
4.3. Tratamiento nutricional.	
4.4. Ejercicio.	
4.5. Farmaconutrientes y agentes farmacológicos.	
5. RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA LAS DISTINTAS SITUACIONES O COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON POTENCIAL IMPACTO NUTRICIONAL	Página 16
5.1. Paciente con TNE funcionante. Síndromes hormonales	
5.1.1. Recomendaciones generales en el control de la diarrea	
5.1.2. Recomendaciones específicas en los síndromes funcionantes	
5.1.2.1. Síndrome Carcinoide. Cardiopatía carcinoide.	
5.1.2.2. Glucagonoma. Diabetes secundaria a glucagonoma.	
5.1.2.3. VIPOMA: Síndrome de Werner-Morrison	
5.1.2.4. Somatostatina	
5.1.2.5. Gastrinoma: Síndrome de Zollinger-Ellison	
5.1.2.6. Insulinoma. Manejo de la hipoglucemia en el paciente con insulinoma metastásico.	
5.2. Toxicidades de los tratamientos sistémicos con impacto en el estado nutricional.	
5.2.1. Análogos de somatostatina (ASS). Toxicidad digestiva y toxicidad metabólica	

- 5.2.2. Inhibidores de mTOR. Toxicidad digestiva. Toxicidad mucosa. Toxicidad metabólica.
- 5.2.3. Inhibidores tirosina-quinasa (ITQ)
- 5.2.4. Quimioterapia
- 5.2.5. *Peptide receptor radionuclide therapy* (PRRT)
- 5.3. Paciente quirúrgico
 - 5.3.1. Diarrea en el paciente sometido a una resección intestinal por un TNE.
 - 5.3.1.1. Factores relacionados con la cirugía.
 - 5.3.1.2. Diagnóstico etiológico de la diarrea tras resección intestinal por un TNE.
 - 5.3.1.3. Manejo de la diarrea tras resección intestinal por un TNE.
 - 5.3.2. Diabetes secundaria a la pancreatectomía.
 - 5.3.3. Insuficiencia pancreática exocrina secundaria a la pancreatectomía
- 5.4. Manejo de déficits vitamínicos y elementos traza específicos
 - 5.4.1. Déficit de niacina
 - 5.4.2. Déficit de vitaminas liposolubles
 - 5.4.3. Otros
- 5.5. Paciente paliativo

6. EQUIPO ASISTENCIAL	Página 42
7. ANEXOS	Página 43
8. CONFLICTO DE INTERESES	Página 47
9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	Página 48

1. INTRODUCCIÓN

Las neoplasias neuroendocrinas (NEN) constituyen un grupo heterogéneo de neoplasias originadas en células neuroendocrinas presentes tanto en las glándulas endocrinas como en el sistema neuroendocrino difuso, el tracto digestivo, el páncreas o el pulmón (1–4). Las localizaciones más frecuentes corresponden al tracto gastroenteropancreático (GEP), que concentra más del 60% de los diagnósticos, seguido del pulmón y otras localizaciones menos comunes como el feocromocitoma, paraganglioma, carcinoma medular de tiroides, carcinoma de células de Merkel, y, de forma más excepcional, el timo, cérvix uterino o próstata.

La incidencia de NEN ha ido aumentando en las últimas décadas, hasta alcanzar una tasa de incidencia anual ajustada por edad de 6.98 casos/100.000 habitantes en 2012 según la última actualización del programa *Surveillance, Epidemiology, and End Results* (SEER) (5). Aunque su aparición puede variar en función del contexto clínico, el pico de incidencia se sitúa habitualmente en la sexta década de la vida, diagnosticándose a edades más tempranas en presencia de síndromes hereditarios como la neoplasia endocrina múltiple tipo 1 o la enfermedad de Von Hippel Lindau.

Según la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2019), las NEN-GEP se categorizan en tumores neuroendocrinos (TNE) bien diferenciados (grado 1 a 3) y carcinomas neuroendocrinos (CNE) pobremente diferenciados (siempre grado 3), en base a su morfología y grado (evaluado mediante el índice de proliferación Ki-67 y el recuento mitótico) (6). Su comportamiento biológico y manifestaciones clínicas dependen de su localización anatómica, funcionalidad hormonal y carga tumoral. Los síndromes de hipersecreción hormonal (como el síndrome carcinoide, glucagonoma o insulinoma) pueden provocar alteraciones metabólicas y digestivas significativas que afectan de forma directa al estado nutricional del paciente.

En este contexto, los pacientes con TNE-GEP, especialmente en estadios metastásicos, presentan un riesgo elevado de desnutrición, sarcopenia y caquexia, como resultado de múltiples factores. Entre ellos se incluyen los efectos locales del tumor primario o las metástasis (como obstrucción, hemorragia o ascitis), las alteraciones hormonales que afectan la digestión y absorción de nutrientes, y los efectos secundarios de las terapias empleadas (cirugía, análogos de somatostatina, tratamientos dirigidos, quimioterapia o radionúclidos), que pueden inducir anorexia, malabsorción, diarrea, esteatorrea y déficits de micronutrientes (7,8).

En la Tabla 1 se recogen los diferentes factores que pueden influir en el estado nutricional de los pacientes con TNE.

Tabla 1. Factores que influyen en el estado nutricional de los pacientes con TNE. TNE: Tumor Neuroendocrino; ASS: Análogos de la Somatostatina; ITQ: Inhibidores tirosinkinasa; PRRT: *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*.

Factores que influyen en el estado nutricional de los pacientes con TNE	
• Cirugías previas (ej.: tránsito acelerado, sobrecrecimiento bacteriano, síndrome del intestino corto, malabsorción de ácidos biliares, malabsorción de grasas, presencia de bridas) • Tratamientos sistémicos (ASS, ITQ, everolimus, PRRT, quimioterapia) • Síndromes hormonales (ej.: síndrome carcinoide, síndromes de hipersecreción pancreática) • Efectos metabólicos del cáncer (ej.: atrofia muscular, fatiga, empeoramiento del estado funcional, caquexia) • Complicaciones relacionadas con la ubicación del tumor por el “efecto masa” del tumor primario o de las metástasis (ej.: obstrucción intestinal, ascitis, hemorragia, fibrosis retroperitoneal, dolor) • Restricciones dietéticas (ej.: intolerancia a la lactosa, sensibilidad al gluten) • Condiciones médicas previas (ej.: diabetes, enfermedad renal) • Factores psicológicos (ej.: estrés, depresión, ansiedad) • Apoyo social (ej.: cuidador, nivel socioeconómico, aislamiento)	

En la Tabla 2 se recogen los diferentes síntomas y efectos adversos relacionados con el tumor y el tratamiento que pueden impactar en el estado nutricional de pacientes con TNE.

Tabla 2. Síntomas y efectos adversos relacionados con el tumor y el tratamiento que impactan en el estado nutricional de pacientes con TNE. IPE: Insuficiencia pancreática exocrina; TNE: Tumores Neuroendocrinos; ASS: análogos de la somatostatina; PRRT: *Peptide Receptor Radionuclide Therapy*. CT: quimioterapia.

Condición	Tipo	Diarrea	Otros síntomas
Síndrome hormonal	Síndrome carcinoide	70%	<i>Flushing</i> , dolor abdominal, broncoespasmo, déficit de niacina, deshidratación, hipopotasemia, hipomagnesemia
	Glucagonoma	80%	Hiperglucemia, eritema necrolítico migratorio, déficits de proteínas, déficit de zinc
	Insulinoma	<1%	Hipoglucemia
	Gastrinoma	50%	Úlcera péptica, reflujo gastroesofágico, deshidratación, déficit de zinc, hipomagnesemia
	VIPoma	90%	Hipopotasemia, hipomagnesemia, deshidratación, déficit de zinc
	Somatostatinoma	50%	Esteatorrea, hiperglucemia, déficits de vitaminas liposolubles (A,D,E,K)
	Intestino delgado	80%	

Cirugías previas	(Síndrome de intestine corto)		
	Páncreas (Insuficiencia pancreática exocrina)	90%	Esteatorrea
Tratamientos sistémicos oncológicos	ASS	30% (agudo, tras administración de ASS)	Esteatorrea (insuficiencia pancreática exocrina prolongada)
	Everolimus	40%	Hiper glucemia, rash, estomatitis, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hipopotasemia
	Sunitinib y otros ITQ	60%	Astenia, hipertensión
	PRRT	50% (agudo, tras administración de PRRT)	Náuseas, vómitos, dolor abdominal
	CT: Agentes alquilantes	40%	Náuseas, vómitos, supresión médula ósea
	CT: Agentes basados en el platino	50%	Náuseas, vómitos, supresión médula ósea, neuropatía
Tumor primario (no funcionante)	Intestinal	30%	Estreñimiento, obstrucción intestinal, dolor abdominal, déficits de proteínas

Diversos estudios han señalado la importancia del estado nutricional como factor pronóstico en los pacientes con TNE. Se ha observado que un estado nutricional deficiente puede reducir la supervivencia y disminuir la eficacia de los tratamientos antitumorales (1,9). Además, la presencia de síndrome metabólico y obesidad se ha asociado con una mayor agresividad tumoral, mientras que una mayor adherencia a la dieta mediterránea podría ejercer un efecto protector (9,10). No obstante, la valoración nutricional continúa siendo escasamente integrada en la práctica clínica: solo un bajo porcentaje de especialistas realiza evaluaciones nutricionales sistemáticas y menos del 50% de los pacientes tienen su peso o índice de masa corporal registrado (2,11,12).

Todo ello evidencia que la desnutrición en los TNE-GEP metastásicos es un fenómeno multifactorial e infradiagnosticado, con un impacto clínico relevante. La detección precoz de la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE) y su tratamiento específico pueden contribuir de forma significativa a mejorar el pronóstico, la calidad de vida, la respuesta terapéutica y a reducir complicaciones, hospitalizaciones y mortalidad en esta población (11,13,14) (15).

2. OBJETIVO DEL CONSENSO

La Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición (SEEN) y el Grupo Español de Tumores Neuroendocrinos y Endocrinos (GETNE) tienen como objetivo elaborar un documento de consenso sobre el diagnóstico y abordaje nutricional del paciente con TNE-GEP metastásicos. Este documento se centra en TNE-GEP metastásicos bien diferenciados; las recomendaciones para CNE o NEN no GEP se mencionan solo cuando tienen implicaciones nutricionales comunes.

3. DIAGNÓSTICO DE DESNUTRICIÓN EN PACIENTES CON TNE: VALORACIÓN CLÍNICA Y NUTRICIONAL

Todos los pacientes con cáncer, particularmente aquellos en los que el tumor afecta al aparato digestivo (o que reciben un tratamiento oncológico con efectos secundarios relacionados con la ingesta, la digestión o la absorción de nutrientes), deben ser objeto de una valoración nutricional al diagnóstico y durante el tratamiento en todas sus fases(15). La presencia de desnutrición es más prevalente de lo que inicialmente se pensaba y afecta a más del 25% de los pacientes ingresados por un TNE.

Por otra parte, la sarcopenia, definida como un trastorno generalizado y progresivo del músculo esquelético que se relaciona con una mayor probabilidad de resultados adversos por la pérdida de función y de masa muscular, comparte vías patogénicas y está muy frecuentemente asociada con la desnutrición en el paciente con cáncer, lo que contribuye significativamente a ensombrecer el pronóstico y a deteriorar la calidad de vida. Así mismo, ambas condiciones podrían beneficiarse de estrategias de tratamiento comunes, por lo que la detección, el diagnóstico y la terapia médica nutricional en los pacientes con TNE-GEP debe formar parte integral de su manejo (4).

3.1. Detección de la desnutrición y de la sarcopenia. Estrategias de cribado.

Existen barreras que dificultan la selección de la mejor herramienta de screening nutricional en pacientes con TNE debido a la ausencia de estudios prospectivos, de series de casos o de guías clínicas específicas(15).

En el paciente hospitalizado con cáncer, la recomendación general de la Sociedad Europea de Nutrición Clínica y Metabolismo (ESPEN) es el uso de la herramienta *Nutritional Risk Screening 2002* (NRS-2002) que consiste en una valoración inicial (A) de la pérdida de peso no intencionada, el IMC y los cambios en la ingesta, completada con la consideración de la severidad de la enfermedad y la edad del paciente (B) (16). Se define como riesgo nutricional cuando se alcanza una puntuación ≥ 3 y es el método usado en la mayor serie publicada de pacientes con TNE (17). En el Anexo 1, se recoge el NRS-2002.

En el caso de paciente ambulatorio, además del NRS-2002, existen otras herramientas de cribado nutricional como el NUTRISCORE, una herramienta específica para paciente

ambulatorio con cáncer, que ha demostrado tener una alta sensibilidad y especificidad en esta población (18). En el Anexo 2 se recoge como hacer el cribado nutricional con el NUTRISCORE.

Por lo que respecta a la detección de la sarcopenia, aunque solo está validado en personas mayores, el cuestionario SARC-F puede permitir un cribado inicial de sospecha (Anexo 3). La sensibilidad del test mejora cuando se utiliza juntamente con la medida del perímetro de pantorrilla, aunque es necesario tener en cuenta que esta medida puede tener menor valor en pacientes agudos, ya que las alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, deshidratación) pueden disminuir su especificidad (19).

3.2. Historia clínica y exploración física

En los pacientes con TNE, la fisiopatología de la propia enfermedad puede influir en el estado nutricional. La diarrea es uno de los problemas clínicos más frecuentes en los pacientes con TNE y puede tener un notable impacto en la calidad de vida. Las causas que la producen pueden ser multifactoriales y la anamnesis dirigida debe ir encaminada a descartar cada una de ellas.

Cabe destacar que, en presencia de desnutrición ($\text{NRS-2002} \geq 3$), los síntomas digestivos asociados a la quimioterapia (náusea, vómitos, epigastralgia, pérdida de apetito) son más frecuentes e intensos.

3.3. Valoración del estado nutricional

La valoración del estado nutricional es un proceso diagnóstico que permite definir el grado y tipo de desnutrición, con el objetivo final de establecer un plan terapéutico eficaz. Una vez detectado el riesgo de desnutrición mediante el cribado, se realizará la valoración nutricional, preferiblemente en el seno de una Unidad de Nutrición Clínica, o por un especialista en nutrición bien formado. Para llevar a cabo una valoración nutricional completa se emplean diferentes parámetros clínicos, antropométricos, bioquímicos y morfofuncionales.

En paciente con TNE se recomienda utilizar como herramienta de valoración nutricional, la Valoración Global Subjetiva Generada por el Paciente (VSG-GP) validada para paciente oncológico, tanto ambulatorio como hospitalizado, que nos permite establecer un diagnóstico nutricional mediante tres categorías: A (buen estado nutricional), B (riesgo nutricional o desnutrición moderada) o C (desnutrición severa) (20).

Desde hace pocos años, disponemos de la iniciativa de Liderazgo Global sobre la Desnutrición (GLIM) en la que se han definido unos criterios diagnósticos con el objetivo de poder comparar a nivel mundial datos y resultados de prevalencia, diagnóstico e intervención nutricional (21), tal y como se recoge en el Anexo 4. Para el diagnóstico final de desnutrición es necesario cumplir, al menos, un criterio etiológico y un criterio fenotípico. La gravedad de la desnutrición se determina por criterios fenotípicos. Una publicación reciente (22) revela que los pacientes con TNE presentan una alta

prevalencia de desnutrición medida por criterios GLIM lo que condiciona un peor resultado de supervivencia global.

Dentro de la valoración del estado nutricional, uno de los aspectos que presenta más dificultad es poder objetivar el criterio fenotípico denominado: “*Masa Muscular Reducida según un método validado*”, para lo que puede ser de gran utilidad realizar una valoración morfofuncional que servirá, al mismo tiempo, para detectar si existe sarcopenia.

Más allá de utilizar herramientas de antropometría clásica, como la circunferencia de la pantorrilla (*Calf circumference*), que permite detectar sarcopenia utilizando puntos de corte poblacionales que deben corregirse en pacientes con IMC alterado (23), existen otras técnicas que permiten evaluar los diferentes compartimentos corporales, como pueden ser la bioimpedancia eléctrica (BIA), que es la técnica de valoración de la composición corporal más accesible en la práctica clínica habitual.

La BIA proporciona dos parámetros crudos como son la resistencia y la reactancia que son un reflejo indirecto de la masa celular corporal, es decir, el componente metabólicamente activo del organismo (24). Utilizando fórmulas predictivas de regresión, la BIA permite valorar el estado global de hidratación del paciente a través del agua corporal total y obtener datos sobre otros compartimentos corporales, como la masa libre de grasa (y, dentro de ésta, la masa muscular) y la masa grasa. Existen puntos de corte validados que permiten detectar sarcopenia siempre y cuando la técnica se realice de forma correcta y el estado de hidratación del paciente sea el adecuado.

Existen otras técnicas de valoración de composición corporal en paciente oncológico más precisas y consideradas como el método de referencia, pero que, por su poca accesibilidad, se utilizan fundamentalmente en investigación. Estas técnicas se basan en el análisis de las diferentes áreas musculares y grasa medidas, mediante un corte transversal a nivel de L3, en un TC o PET-TC. Estos datos, corregidos por la altura del paciente, proporcionan unos índices (por ej.: índice de músculo esquelético) para el que existen puntos de corte específicos en la población con cáncer, que permiten determinar si el paciente presenta o no sarcopenia (25). Estos puntos de corte se recogen en la Tabla 3.

Tabla 3. Puntos de corte para medir sarcopenia (según criterios GLIM).

BIA: bioimpedancia eléctrica; IMC: índice de masa corporal; IME: índice de músculo esquelético; TC: tomografía computarizada.

TÉCNICA UTILIZADA	HOMBRE	MUJER
TC (L3): IME (cm ² /m ²)	IMC <25: 53 IMC >25: 43	41
BIA: FFMI (Kg/m ²)	<17	<15
Circunferencia de la pantorrilla (cm)*	IMC 18.5-24.9: <34	IMC 18.5-24.9: <33

*Según ref.: González et al. *Am J Clin Nutr.* 2021; 113:1679 (23)

Por otro lado, aunque todavía no existen claros puntos de corte, la ecografía muscular (tercio distal del recto anterior del cuádriceps) permite evaluar tanto la cantidad de músculo (eje anteroposterior, área de la circunferencia muscular) como la calidad del mismo (presencia de mioesteatosis, respuesta a la contracción), datos que pueden ser de utilidad en el seguimiento de los pacientes para evaluar la eficacia terapéutica (26).

Por último, para evaluar la funcionalidad o calidad muscular, se pueden utilizar herramientas como el dinamómetro, que determina la fuerza prensora de la mano; o bien, los test de funcionalidad validados como el test de velocidad de la marcha. El test de velocidad de la marcha consiste en pedir al paciente que camine 4 metros a su ritmo habitual: en mayores de 65 años, un ritmo inferior a 0.8m/seg indicará fragilidad funcional (27). Otro test funcional de fragilidad en mayores es el test “*Get up and Go*” que consiste en pedir al paciente que se levante de la silla, con los brazos en cruz, camine tres metros y vuelta a sentarse. Una velocidad >20 segundos indicaría fragilidad (28).

3.4. Parámetros de laboratorio

La búsqueda de parámetros bioquímicos ideales que pudieran servir como marcadores nutricionales, ha sido infructuosa hasta la actualidad.

Históricamente, se han utilizado los niveles de albúmina, y también los de prealbúmina o los de PCR, como marcadores del estado nutricional y de respuesta al tratamiento. No obstante, su interpretación está fuertemente condicionada por la presencia de inflamación y/o su papel como reactantes de fase aguda, de manera que funcionan mejor como predictores de mortalidad y de complicaciones previo a la cirugía, ante enfermedades agudas graves o en el caso de personas de edad avanzada.

No obstante, en el caso de los TNE, sí que existen parámetros bioquímicos relacionados con las características funcionales de los tumores que hemos de tener en cuenta. En una serie de 88 pacientes (22), los niveles de vitamina D, fuertemente asociados a la presencia de desnutrición según criterios GLIM, están bajos en el 54% de los pacientes (en otros estudios el rango oscila entre 31-80%), los de vitamina A en el 25%, zinc (51%), magnesio (19%) y saturación de hierro (55%). La elastasa fecal puede estar disminuida en un porcentaje significativo de pacientes con diarrea (45%), así como la vitamina K (69%) y la vitamina B12 (32%). Por lo que respecta a los niveles de niacina, la interpretación de los datos está menos estandarizada (sangre, orina 24 h) y se encuentran niveles bajos en el 28-45% de los pacientes con síndrome carcinoide, lo que suele indicar un mal pronóstico a medio plazo (4).

3.5. Evaluación de calidad de vida

La calidad de vida es un aspecto especialmente relevante en los pacientes con TNE, puesto que, a lo largo de la enfermedad, pueden desarrollar síntomas tanto derivados de la funcionalidad del tumor, como de la progresión del mismo que impactan directamente en su percepción de la misma. La diarrea, el *flushing*, la anorexia, la

pérdida de peso, el dolor abdominal y la ascitis son síntomas que contribuyen a mermar de forma significativa la calidad de vida de estos pacientes (29,30).

Una encuesta realizada a pacientes con TNE a nivel mundial reveló que esta patología genera un impacto negativo en la vida del paciente a nivel sintomático, laboral, en las tareas diarias de la vida doméstica y en la utilización de recursos sanitarios (31)

Por otro lado, un estudio multicéntrico reciente realizado en varios centros españoles demostró que la desnutrición y la sarcopenia se asociaban con una peor puntuación en la escala global de calidad de vida QLQ-C30, así como en los dominios de fatiga, anorexia y función física (32).

4. ABORDAJE NUTRICIONAL

4.1. Objetivos del abordaje nutricional

Los objetivos del abordaje nutricional en un paciente afecto de TNE serán:

- Evitar la desnutrición y sus consecuencias
- Mejorar la tolerancia de los tratamientos oncoespecíficos, intentando reducir su toxicidad.
- Mejorar la calidad de vida.

4.2. Cálculo de requerimientos calórico-proteicos

Para el cálculo de requerimientos energéticos, podemos utilizar fórmulas predictivas que nos determinarán el gasto energético basal del sujeto al que posteriormente tendremos que añadir un factor de actividad y un factor de estrés, según su patología de base.

Dentro de las fórmulas predictivas, la más utilizada en paciente oncológico es la ecuación de *Mifflin St-Jeor* (33), recomendada por la *American Dietetic Association*.

En la práctica diaria clínica diaria se acepta el uso de fórmulas más sencillas para la estimación de las necesidades calóricas totales. Las guías clínicas de la ESPEN de nutrición y cáncer recomiendan situar el requerimiento calórico en 25-30 kcal/kg peso /día, individualizando en obesidad, edema/ascitis, pérdida ponderal importante y nivel de actividad. Este cálculo permite de forma rápida una aproximación de las necesidades nutricionales totales en el paciente oncológico (34).

Para el cálculo de requerimientos proteicos, las guías clínicas de la ESPEN de nutrición y cáncer recomiendan alcanzar valores superiores a 1 g/kg/d y, si es posible alcanzar 1.5g prot/kg/día (34).

4.3. Tratamiento nutricional

4.3.1. Recomendaciones nutricionales

El estado nutricional de los pacientes con TNE, puede verse comprometido por múltiples causas, tal y como se ha visto anteriormente. Por lo tanto, para realizar un correcto soporte nutricional hay que tener en cuenta todos los síntomas que presentan los pacientes y ofrecer recomendaciones nutricionales dirigidas a mejorar cada uno de ellos.

4.3.2. Nutrición artificial

La nutrición artificial estará indicada en aquellos pacientes que no sean capaces de cubrir el 50-75% de sus requerimientos nutricionales mediante recomendaciones y/o modificaciones dietéticas durante más de 5 días consecutivos o que presenten desnutrición.

4.3.2.1 SUPLEMENTACIÓN NUTRICIONAL ORAL

A la hora de elegir qué nutrición artificial utilizar, siempre que sea posible, se empleará la más fisiológica y de menor complejidad, que en este caso será la vía oral mediante el uso de suplementos nutricionales orales (SNO).

Los SNO se clasifican en: fórmulas poliméricas, oligoméricas y especiales y, al mismo tiempo, pueden ser fórmulas completas o incompletas nutricionalmente. También existen módulos, para completar la dieta oral cuando es deficitaria en un nutriente específico.

Según el aporte energético y proteico proporcionado por el SNO, tanto los suplementos como la nutrición enteral se clasifican en:

- Normocalórico o estándar: Aportan 1 kcal/ml. La contribución de las proteínas se sitúa en un rango del 11 al 18 % del valor calórico total (VCT).
- Hipercalóricos y normoproteicos: Productos cuya densidad energética es igual o superior a 1,5 kcal/ml y su contenido proteico inferior al 18 % del VCT.
- Hiperproteicos y normocalóricos: Productos en los que el aporte proteico supera el 18 % del VCT, generalmente superior al 20 %, y con una densidad energética de 1-1,2 kcal/ml.
- Hipercalóricos e hiperproteicos: Productos con un aporte calórico a partir de 1,2 kcal/ml y un aporte proteico superior al 18 % del VCT.

La fibra puede estar presente o no en los suplementos.

4.3.2.2. NUTRICIÓN ENTERAL

La nutrición enteral (NE) consiste en la administración de nutrientes por vía digestiva y estará indicada en aquellos pacientes que:

- No puedan, no quieran o no deban alimentarse por vía oral.
- Precisen remontar un estado de desnutrición
- Tengan requerimientos de energía y/o proteínas aumentados y no se pueden cubrir por vía oral.

La guía práctica sobre nutrición enteral domiciliar de la ESPEN recomienda que cuando se estime que el acceso enteral será necesario por un tiempo inferior a 6 semanas,

estará indicada administrar la NE mediante el uso de vías de acceso a corto plazo con sondas nasoenterales. Sin embargo, para acceso enteral a largo plazo, por un tiempo superior a 6 semanas, está indicado el uso de una ostomía de alimentación (gastrostomía/yeyunostomía) (35).

Siempre que el aparato digestivo sea funcional, la NE se prefiere a la nutrición parenteral (NP).

4.3.2.3 NUTRICIÓN PARENTERAL

La NP consiste en la administración de nutrientes directamente al torrente circulatorio en aquellos pacientes que tienen contraindicado el uso del tracto gastrointestinal. La vía de administración puede ser por vía central o periférica en función de las necesidades del paciente, de la duración de la nutrición y del tipo de acceso disponible.

La indicación principal de la NP es la dificultad o incapacidad para utilizar el tracto digestivo, como puede ser el caso de pacientes con postoperatorios inmediatos complicados, íleo paralítico, dehiscencia de sutura, peritonitis, fístulas digestivas, pacientes con fallo intestinal, cuadros malabsortivos, toxicidad aguda con colitis, tiilitis o mucositis intestinal severa, perforaciones intestinales o cuadros de náuseas y vómitos incoercibles refractarios a tratamiento médico.

En aquellos pacientes con TNE y fallo intestinal crónico podría iniciarse un programa de nutrición parenteral domiciliaria (NPD), siempre evaluando cada caso de forma individualizada y con el apoyo de un equipo multidisciplinar. Las guías prácticas ESPEN sobre nutrición parenteral domiciliaria publicadas en 2023 consideran dos posibles escenarios para la indicación de NDP en pacientes con cáncer (36):

- Pacientes con fallo intestinal crónico secundario y en tratamiento oncoespecífico.
- Pacientes con fallo intestinal crónico y cáncer avanzado, incluso sin tratamiento oncológico activo, en los que se utilice la NPD para prevenir una muerte prematura, siempre que la esperanza de vida relacionada con el cáncer sea mayor a 1-3 meses.

En esta línea, una revisión sistemática recientemente publicada demostró la viabilidad del uso de NPD en pacientes con TNE de intestino y fallo intestinal manejados en centros expertos, con una tasa de supervivencia razonable a 1 año y un índice bajo de complicaciones (37).

4.4. Ejercicio

Los pacientes con cáncer, en general, realizan poca actividad física. Esta inactividad, junto con el tratamiento oncoespecífico van a tener efectos deletéreos sobre la masa (38–40). Se ha demostrado que la actividad física permite mantener o mejorar la capacidad aeróbica, la fuerza muscular, la calidad de vida relacionada con la salud, la autoestima, y puede reducir la fatiga y la ansiedad en pacientes con cáncer (41–44). Además, la actividad física suele ser bien tolerada y segura en las diferentes etapas por las que pasa un paciente con cáncer, e incluso en estadios avanzados de la enfermedad, los pacientes son capaces y están dispuestos a realizarla (42,43).

Por todo ello, desde la ESPEN se recomienda, con un nivel alto de evidencia, mantener o incluso incrementar la actividad física en pacientes con cáncer con el objetivo de mejorar la masa muscular, la función física y el patrón metabólico (34).

En general, las recomendaciones de ejercicio para pacientes oncológicos consisten en un entrenamiento de intensidad moderada (50-75% de la frecuencia cardíaca máxima basal o de la capacidad aeróbica), tres veces por semana, con una duración de 10 a 60 minutos por sesión de ejercicio. No obstante, se debe individualizar y, en algunos pacientes, las recomendaciones consistirán únicamente en motivarlos a dar un paseo diario para reducir los riesgos de atrofia debido a la inactividad.

Una revisión sistemática reciente concluyó que tanto el ejercicio aeróbico como el de resistencia mejoran la fuerza muscular de la parte superior e inferior del cuerpo en comparación a los cuidados habituales. No obstante, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión se realizaron en pacientes en estadios iniciales de enfermedad oncológica y falta evidencia sobre el efecto del ejercicio físico sobre la fuerza y masa muscular en pacientes con cáncer en estadios avanzados (45). Desde la ESPEN se sugiere, como recomendación de consenso de expertos, que los pacientes con cáncer deben realizar ejercicio de resistencia individualizado además de ejercicio aeróbico para mantener la fuerza muscular y la masa muscular. (34).

Finalmente, es importante recordar al paciente que, si presenta neutropenia o es portador de un catéter central, es conveniente que evite gimnasios públicos, clases grupales o piscinas públicas. En caso de que el paciente presente hipopotasemia o hiponatremia en relación con las diarreas o las náuseas producidas por el tumor o el tratamiento, se debe desaconsejar la práctica de ejercicio físico.

4.5. Farmaconutrientes y agentes farmacológicos

4.5.1. Farmaconutrientes

Durante la progresión del cáncer, las citoquinas proinflamatorias producidas por las células cancerosas y la respuesta inmune del huésped dan como resultado una respuesta inflamatoria sistémica que generará anorexia y pérdida de masa y función muscular conduciendo a la caquexia cancerosa (34). El ácido eicosapentaenoico (EPA) ha sido identificado como un nutriente prometedor que puede reducir el estado proinflamatorio generando beneficios clínicos sobre el estado nutricional y la composición corporal (46). Un reciente metanálisis objetivó un efecto positivo de la suplementación con ácidos grasos omega-3 sobre la masa muscular y la fuerza muscular de pacientes con patologías crónicas (47). Dos revisiones sistemáticas han objetivado que los ácidos grasos omega 3 mejoraron el apetito, el peso corporal, la morbilidad posquirúrgica y calidad de vida en pacientes oncológicos que presentaban pérdida ponderal (48), así como la composición corporal en pacientes sometidos a quimioterapia y/o radioterapia en comparación con un grupo de control (49).

Por todo ello, la *Academy of Nutrition and Dietetics*, en pacientes oncológicos con pérdida de peso o masa muscular que presenten una ingesta inadecuada, sugiere el uso de suplementos nutricionales enriquecidos con ácidos grasos omega-3 (50). En la misma línea, las guías clínicas de la ESPEN sugieren que en pacientes con cáncer avanzado

sometidos a quimioterapia y con riesgo de pérdida de peso o desnutridos, se utilicen suplementos nutricionales con ácidos grasos omega3 o aceite de pescado para estabilizar o mejorar el apetito, la ingesta de alimentos, la masa corporal magra y el peso corporal (34).

En el paciente quirúrgico oncológico, diversos metanálisis de ensayos randomizados en pacientes con neoplasias gastrointestinales sugieren que la administración perioperatoria de una fórmula nutricional inmunomoduladora enriquecida con arginina, omega-3 y ribonucleótidos puede contribuir a una menor tasa de complicaciones posoperatorias y una disminución de la estancia hospitalaria (51).

El beta hidroximetilbutirato (HMB), un metabolito de la leucina, a dosis de 3 g/día parece ser un agente anticatabólico que minimiza la degradación de proteínas. No obstante, hasta la actualidad no hay estudios randomizados controlados que demuestren su efectividad en la caquexia cancerosa (34).

4.5.2. Agentes farmacológicos

Los corticoides se han empleado desde hace décadas para tratar la anorexia de los pacientes con cáncer. No obstante, el efecto orexígeno es transitorio y desaparece después de unas semanas. Por otro lado, los corticoides tienen efectos secundarios tempranos como la hiperglucemia por resistencia a la insulina, o más tardíos como la miopatía, la inmunosupresión o la osteopenia. Debido a estos efectos adversos, particularmente con el uso prolongado, los corticoides pueden ser más adecuados para pacientes con una esperanza de vida corta, especialmente si tienen otros síntomas que pueden mejorar con el uso de estos medicamentos, como dolor o náuseas. Las guías clínicas de ESPEN sugieren considerar el uso de corticosteroides en pacientes con enfermedad oncológica avanzada y anorexia, pero únicamente durante un corto período de tiempo (1 a 3 semanas) (34).

Por otro lado, el acetato de megestrol ha demostrado aumentar el apetito y el peso corporal en pacientes con cáncer, pero no la masa magra ni la calidad de vida. Sin embargo, como efectos adversos puede inducir impotencia, supresión adrenal y trombosis venosa. Un metanálisis reciente que incluyó 8 estudios randomizados controlados, objetivó que el acetato de megestrol fue bien tolerado, excepto por un claro riesgo tromboembólico, especialmente con dosis más altas (> 320 mg/día) pero no pareció ser eficaz para mejorar la anorexia/caquexia en pacientes con cáncer avanzado (52). Desde la ESPEN se sugiere considerar el acetato de megestrol para aumentar el apetito en aquellos pacientes con cáncer y anorexia siempre teniendo en cuenta los efectos secundarios potencialmente graves (34).

Finalmente, en pacientes con TNE que han sido sometidos a resección pancreática, es preciso considerar la necesidad de enzimas pancreáticas y suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) si existe malabsorción de grasas y esteatorrea. La terapia con ASS, que realizan muchos pacientes con TNE, inhibe las secreciones gastrointestinales y la función pancreática, por lo que puede alterar la absorción de grasas y de vitaminas liposolubles, siendo preciso también considerar el uso de enzimas pancreáticas y suplementación vitamínica (1).

5. RECOMENDACIONES ESPECÍFICAS PARA LAS DISTINTAS SITUACIONES O COMPLICACIONES DEL TRATAMIENTO CON POTENCIAL IMPACTO NUTRICIONAL

5.1. Paciente con TNE funcionante. Síndromes hormonales.

5.1.1. Recomendaciones generales en el control de la diarrea

Se recogen en la Tabla 4.

Tabla 4. Recomendaciones generales para el control de la diarrea (53).

Recomendaciones generales para el control de la diarrea
• Mantener una correcta hidratación. Se recomienda tomar agua, infusiones, bebidas isotónicas, zumos sin pulpa y poco azucarados, caldos desgrasados y caldos ligeros de arroz y zanahoria,... • Alimentos y líquidos a temperatura ambiente. • Alimentos de fácil digestión como puré de manzana, puré de patata y zanahoria, manzana rallada algo oxidada, arroz hervido, pescado blanco o pollo hervidos. • Progresar la dieta según tolerancia con otros alimentos tipo membrillo, fruta cocida, tortilla francesa con poco aceite o huevo duro, pan tostado tipo biscote, palitos y cereales dextrinados, pasta, arroz y sémola de arroz, trigo y tapioca. • Técnicas culinarias sencillas (al vapor, hervido, horno, parrilla, brasa, papillote o plancha). • Evitar alimentos flatosos (coles, cebolla cruda, pepino y pimientos), verdura y hortaliza cruda. • Evitar condimentos irritantes para la mucosa intestinal como ciertas especias (pimienta, pimentón, nuez moscada, picante...), el café, chocolate, bebidas alcohólicas y alimentos integrales. • Limitar fuentes de grasa como mantequillas, margarinas, manteca de cerdo, mayonesa, nata, crema de leche, aceitunas, frutos secos, aguacate, carne y embutidos grasos, pescado graso y productos de bollería/pastelería. • Tomar la fruta sin piel y cocida, en compota, almíbar o zumos colados. Las más indicadas son manzana rallada, cocida o en compota, el plátano maduro, la pera madura, cocida o en compota, el melocotón en almíbar, el membrillo y el limón. • Evitar la leche o productos que contengan lactosa. En función de la tolerancia introducir poco a poco.

5.1.2. Recomendaciones específicas en los síndromes funcionantes

5.1.2.1. SÍNDROME CARCINOIDE (SC)

Es el síndrome de secreción hormonal más frecuente en el paciente con TNE. Se produce por la secreción de serotonina y otras sustancias bioactivas tales como la histamina, calicreína, bradiquinina, etc. por parte de la célula tumoral. Es más frecuente en aquellos TNE que se originan en intestino delgado o en pulmón. La secreción hormonal puede ocasionar que el paciente tenga diarrea y/o enrojecimiento, broncoespasmo o cardiopatía carcinoide. La diarrea asociada con el SC tiende a ser acuosa después de las primeras 1 o 2 deposiciones, y la frecuencia de las deposiciones puede variar de 2 a 5 en un día a más de 20, lo que puede ser extremadamente debilitante y con un alto impacto nutricional. La diarrea suele mejorar con el ayuno, y a veces se encuentra asociada a una

urgencia considerable haciendo que el manejo pueda ser muy complejo. También tendrá un importante impacto en el bienestar físico, emocional y social del paciente.

Además de la diarrea, otros síntomas del síndrome carcinoide pueden contribuir significativamente a la desnutrición. El *flushing* recurrente puede causar malestar físico, fatiga y alteraciones en la termorregulación, llevando a una menor ingesta de alimentos por evitación de comidas desencadenantes. Asimismo, la cardiopatía carcinoide puede provocar insuficiencia cardíaca derecha, con fatiga, saciedad precoz y anorexia. El broncoespasmo frecuente puede aumentar el gasto energético y dificultar la alimentación, mientras que la fibrosis mesentérica puede producir dolor abdominal, náuseas, vómitos y malabsorción. Además, el desvío excesivo de triptófano hacia la producción de serotonina puede inducir una deficiencia de niacina (pelagra), manifestándose con dermatitis, diarrea y demencia, exacerbando aún más el riesgo de malnutrición (54).

1. Medidas nutricionales y de soporte:

Actualmente no existe evidencia científica clara en la literatura que respalde la eficacia de las modificaciones dietéticas en el manejo de síntomas en pacientes con TNE y SC y ninguna de las principales guías de tratamiento proporciona consejos dietéticos.

Sin embargo, algunos autores han observado evidencia anecdótica de mejoría de los síntomas en pacientes con TNE en su práctica clínica con la recomendación de comidas pequeñas y frecuentes, evitando los quesos curados y los alimentos fermentados con alto contenido de aminas en pacientes con diarrea. En la Tabla 5 se recogen los alimentos con alto contenido en aminas. Sin embargo, la tendencia actual es que el paciente registre qué alimentos le producen más sintomatología y los evite, sin que necesariamente suspenda todos aquellos ricos en aminas lo cual dificultará la elección de la dieta y podría ocasionar un empeoramiento adicional de su estado nutricional (55).

Tabla 5. Alimentos con alto contenido en aminas.

Carnes, aves y pescados	Todas las carnes curadas, especialmente cerdo (jamón, salami, pepperoni, caza, tocino, salchichas), carne de cerdo fresca, atún fresco o enlatado, sardinas enlatadas, anchoas, caballa, salmón, arenque, procesados, productos pesqueros (pastas de pescado, pescado ahumado, seco o encurtido), pescado en salsa.
Lácteos	Queso azul, parmesano, <i>brie</i> , camembert, emmental, gouda viejo, queso cheddar maduro y otros quesos maduros.
Frutas	Frutas muy maduras, particularmente cítricos, piña, kiwi y plátano.
Verduras	Coles encurtidas, berenjenas, espinacas, habas, judías.
Frutos secos	Almendras, maní, nueces de Brasil, anacardos, castañas, avellanas, nueces de macadamia, pistachos y nueces.
Soja	Productos de soja fermentados que incluyen miso y tempeh.

Bebidas	Té verde, champán, vino (especialmente fermentado en barricas de roble), café, cacao, chocolate, cerveza, fruta fresca
---------	--

2. Tratamiento médico:

Análogos de la somatostatina (ASS): La somatostatina inhibe la secreción de hormonas, así como la proliferación tumoral en los pacientes con TNE, reduciendo la tasa de progresión de la enfermedad. En consecuencia, los ASS son la piedra angular del tratamiento de los pacientes con TNE funcionantes. Las guías (56) recomiendan el uso de un ASS (octreótida o lanreótida) como tratamiento inicial de primera línea en pacientes con SC, con evidencia de que tanto los ASS de acción prolongada como los de acción corta controlan eficazmente los síntomas. Entre los pacientes con síntomas graves, el uso simultáneo inicial de octreótida de acción corta puede ser necesario hasta que los efectos de la formulación de acción prolongada sean completamente efectivos (7).

A lo largo de la evolución de la enfermedad, los pacientes pueden volverse refractarios al tratamiento con ASS y experimentar una progresión de los síntomas. Las opciones de tratamiento utilizadas en la práctica clínica para el SC refractario incluyen el empleo de ASS a dosis superiores a las aprobadas (aumento de dosis o menor intervalo).

Inhibidores de la triptófano hidroxilasa: telotristat

El telotristat ethyl inhibe la triptófano hidroxilasa, la enzima limitante de la velocidad en la síntesis de serotonina. Puesto que la sobreproducción de serotonina es el factor fisiopatológico clave del SC, es esperable que dicho tratamiento mejore la sintomatología. Un estudio fase III en pacientes con diarrea asociada a SC refractaria a dosis estables de ASS demuestra que telotristat ethyl reduce significativamente el número de deposiciones, por lo que ha sido aprobado por la FDA en combinación con ASS en este contexto (57).

Otros tratamientos sistémicos

El estudio fase III NETTER-1 demuestra que el tratamiento con Lu¹⁷⁷-DOTATATE mejora la supervivencia libre de progresión respecto a las dosis altas de octreótida LAR en pacientes con TNE intestinales bien diferenciados con expresión de receptores de somatostatina en progresión a dosis convencionales de ASS, consiguiendo también retrasar el deterioro funcional y de la calidad de vida del paciente y mejorando el control de la diarrea por SC (58).

Otros tratamientos antidiarreicos

- Secuestradores de ácidos biliares (como colestiramina, colestipol o colesevelam): Indicados si se confirma diarrea por malabsorción de ácidos biliares. Se inicia con una dosis baja y se ajusta según la respuesta.
- Antidiarreicos inespecíficos (como loperamida o difenoxilato): Pueden mejorar la diarrea, pero no abordan los cambios subyacentes en la función motora asociados con la diarrea por SC ni reducen la serotonina circulante.

- Antagonistas del receptor de la serotonina: El tratamiento con ondansetron parece tener cierta actividad en pacientes con diarrea por SC en pequeños estudios retrospectivos reportados.
 - Ciproheptadina: Es eficaz en el tratamiento de la diarrea por SC, pero por sus efectos secundarios, rara vez se usa en este contexto, dado que existen otras opciones de tratamiento más seguras y efectivas (55).
3. Tratamiento quirúrgico “debulking”: La reducción del volumen tumoral a nivel hepático en más de un 80%-90% puede mejorar rápidamente los síntomas de diarrea y enrojecimiento y puede traducirse en una mejor supervivencia.
 4. Tratamientos locorregionales: El uso de terapias dirigidas al hígado, como la quimioembolización transarterial, la embolización transarterial, la radioembolización (radioterapia interna selectiva) o la ablación por radiofrecuencia, puede contribuir a reducir la carga tumoral y la liberación de hormonas y aumentar la respuesta a la terapia médica para controlar los síntomas de la diarrea por SC.

En la Tabla 6 se resumen las medidas específicas nutricionales para el SC.

Tabla 6. Medidas específicas nutricionales para el SC

Medidas específicas control de diarrea por SC	
1. Dieta	- Comidas pequeñas y frecuentes. - Mantener adecuada hidratación - Eliminar de la dieta únicamente los alimentos que empeoran la sintomatología de ese paciente. - Monitorizar los desencadenantes comunes del <i>flushing</i> (por ejemplo, alcohol, alimentos picantes, bebidas calientes); considerar alimentos refrescantes; mantener una hidratación adecuada; realizar una monitorización dietética individualizada para identificar los alimentos que producen <i>flushing</i> de forma individual. - En caso de cardiopatía carcinoide: ingestas hipercalóricas y fáciles de digerir; manejo de la saciedad precoz; vigilar signos de insuficiencia cardíaca derecha (puede ser necesaria la restricción de sodio si ocurre sobrecarga de líquidos). - En caso de broncoespasmo: evitar comidas copiosas que puedan empeorar la disnea, asegurar una ingesta calórica adecuada para compensar el aumento del gasto energético debido al esfuerzo respiratorio.
2. ASS: octreótida 30 mg/28 días y lanreótida 120 mg/28 días. En caso de ausencia de control: considerar aumento de la dosis de ASS.	
3. Telotristat	

4. Otra medicación antidiarreica: secuestradores de ácidos biliares, loperamida, ondansetron, ciproheptadina.
5. Otras opciones: valorar cirugía de <i>debulking</i> o terapias locorregionales, PRRT.

5.1.2.2. GLUCAGONOMA

Los glucagonomas son TNE extremadamente raros, con una incidencia de 0,01 a 0,1 casos nuevos/10⁶ población/año. El síndrome típico que, con frecuencia, provocan los glucagonomas incluye: eritema necrolítico migratorio, glositis dolorosa, queilitis y estomatitis angular, anemia normocítica normocrómica, trombosis venosa profunda, pérdida de peso, diarrea, diabetes leve, hipoaminoacidemia, niveles bajos de zinc y depresión. De esta forma, no sólo la diarrea tendrá un impacto nutricional, sino también el resto de los síntomas relacionados con la producción hormonal (59).

Además, el glucagón tiene un efecto catabólico que, en combinación con la diarrea producirá una pérdida ponderal significativa con el consiguiente riesgo de desnutrición grave. En los casos más severos, estos pacientes pueden requerir la nutrición parenteral total por la presencia de un intestino completamente afuncional. Por lo tanto, se necesitará un abordaje multimodal para evitar la desnutrición en estos pacientes.

1. Medidas nutricionales y de soporte

Las medidas de soporte incluirán las recomendaciones generales de la diarrea (Tabla 4), junto con las específicas del síndrome funcional (Tabla 7) y deberán iniciarse desde el diagnóstico y/o antes cualquier tratamiento quirúrgico o sistémico.

Tabla 7. Recomendaciones específicas para el abordaje nutricional del glucagonoma

Síntomas con impacto nutricional	Manejo
Glositis dolorosa Queilitis Estomatitis angular	-Dieta suave o líquida: puré de patatas, panes blandos, sopas cremosas, huevos y verduras blandas bien cocidas. - Evitar comidas muy condimentadas o picantes y los cítricos, como el zumo de naranja o de limón, que pueden empeorar la sintomatología. - Enjuagues bucales frecuentes - Correcta higiene dental - Evitar tabaquismo
Anemia normocítica	-Dieta rica en hierro, ácido fólico, vitamina B12. -Transfusión de hematíes en los casos más graves.
Hipoproteinemia/hipoalbuminemia	Infusión de aminoácidos, albúmina

Déficit de zinc	Reposición de zinc
Eritema necrolítico migratorio	Corticoterapia Reposición de zinc vía oral o i.v. (50-150mg/día según niveles séricos) Infusión de aminoácidos mediante nutrición parenteral si existe hipoaminoacidemia grave. Antibiototerapia
Trombosis venosa profunda	Heparina profiláctica
Síndrome catabólico (60)	Suplementos orales ricos en ácidos grasos esenciales Nutrición enteral Nutrición parenteral en los casos más graves.

2. Tratamiento oncoespecífico

El único tratamiento curativo del glucagonoma será la cirugía, tras la cual se resolverá todo el cuadro clínico de hiperfunción hormonal, por lo que se considera el tratamiento de elección siempre que sea posible tras la estabilización previa del síndrome clínico. Se requiere preparación preoperatoria que incluye la corrección de la desnutrición y la hiperglucemia. Después de la cirugía, los síntomas del síndrome de glucagonoma desaparecerán en unas semanas.

En caso de metástasis irresecables, el tratamiento se centra en la estabilización del tumor y la reducción de los síntomas mediante la disminución de la secreción de glucagón y manteniendo siempre las medidas nutricionales y de soporte. Al igual que en los otros subtipos de TNE funcionantes, los tratamientos antitumorales permitirán también en muchos de los casos el control de la secreción hormonal (7).

3. Diabetes secundaria a glucagonoma.

El glucagón aumenta la producción de glucosa hepática al aumentar la gluconeogénesis y la glucogenólisis, lo que conduce a un aumento de los niveles de glucosa plasmática y, por tanto, a la diabetes mellitus (DM) tipo 3D (o asociada a endocrinopatías).

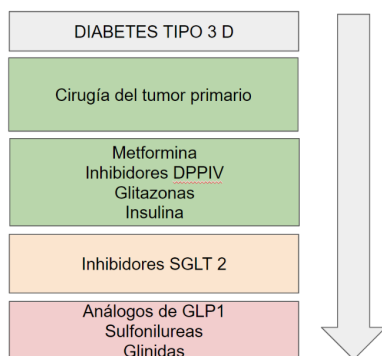
La DM debida a un glucagonoma suele ser leve y ocurre, en el 68-80% de los pacientes y parece estar relacionada con el tamaño del tumor, apareciendo generalmente cuando mide más de 4 a 5 cm. Los pacientes con mayor carga de enfermedad hepática tienden a tener niveles plasmáticos de glucagón en ayunas más altos que los pacientes con enfermedad localizada.

El tratamiento de elección para el control de la DM será el quirúrgico siempre que sea posible. En el caso de que la cirugía no sea factible, la DM por lo general se podrá controlar con dieta, agentes hipoglucemiantes orales o pequeñas dosis de insulina. Por

otro lado, en los casos de tumores metastásicos, el tratamiento sistémico reducirá la hipersecreción hormonal, controlando así la producción alterada de glucosa.

En el caso de tumores funcionantes donde la hipersecreción hormonal de hormonas contrarreguladoras induce resistencia a la insulina, puede preferirse el tratamiento con sensibilizadores de la insulina como metformina y pioglitazona. Los inhibidores de la dipeptidilpeptidasa IV (iDPP-IV) pueden tener un efecto antiinflamatorio en ciertos TNE pancreáticos, mientras que los agonistas del *glucagón like peptide* (GLP-1) generalmente se consideran inadecuados debido a sus potenciales propiedades proliferativas (61).

Figura: Manejo farmacológico de la diabetes tipo 3 D por glucagonoma (según grado de evidencia)



5.1.2.3. VIPOMA: SÍNDROME DE WERNER-MORRISON

El VIPoma es un TNE que secreta péptido intestinal vasoactivo (VIP). Su incidencia es de 0,05 a 0,2 casos por 1 millón de personas-año. La diarrea secretora es el síntoma más característico de un VIPoma. En casos graves, los pacientes pueden producir hasta 6-8 litros de heces acuosas por día. Las heces son ricas en electrolitos como potasio y bicarbonato, lo que provoca hipopotasemia y acidosis metabólica en el paciente. Otro síntoma de VIPoma es el enrojecimiento facial. En pacientes con VIPoma se puede diagnosticar hipoclorhidria, estimulación de la glucogenólisis e hipercalcemia (62).

El primer objetivo del tratamiento de un paciente con VIPoma es corregir los déficits de fluidos y electrolitos.

1. Medidas nutricionales y de soporte

El primer objetivo del tratamiento en un paciente con VIPoma es corregir los déficits de líquidos y electrolitos. En la mayoría de los casos graves se requiere fluidoterapia intensiva intravenosa con solución salina, potasio y bicarbonato. La administración de un ASS puede disminuir la diarrea secretora, lo que ayuda aún más a restaurar los desequilibrios de líquidos y electrolitos. En situaciones agudas, podrá utilizarse octreótida de acción corta subcutánea o mediante infusión intravenosa continua.

2. Tratamiento oncoespecífico

El tratamiento quirúrgico y médico de estos tumores no difiere del de otros TNE pancreáticos previamente comentados (7).

5.1.2.4. SOMATOSTATINOMA

Aunque los somatostatinomas secretan somatostatina, las presentaciones clínicas relacionadas con niveles elevados de somatostatina se encuentran en menos del 5% de los casos. Esto puede depender de la ubicación del TNE. El espectro del síndrome de somatostatinoma consiste en diabetes, diarrea/esteatorrea, colelitiasis, hipoclorhidria y pérdida de peso. Al igual que en el glucagonoma, no sólo la diarrea, sino también el resto de los síntomas relacionados con el exceso de producción hormonal, podrán tener un impacto en el estado nutricional del paciente. Los somatostatinomas pueden afectar la función exocrina del páncreas, lo que lleva a una producción insuficiente de enzimas pancreáticas, incluidas lipasa, amilasa y proteasa. Este deterioro en la producción de enzimas puede provocar malabsorción de grasas, carbohidratos y proteínas, lo que contribuye a síntomas como esteatorrea, diarrea, pérdida de peso y desnutrición (62). El abordaje nutricional y quirúrgico de estos tumores no difiere del de otros TNE pancreáticos previamente comentados.

5.1.2.5. GASTRINOMA: SÍNDROME DE ZOLLINGER-ELLISON

Los gastrinomas son TNE poco frecuentes que surgen predominantemente en el páncreas o el duodeno. Tienen una incidencia anual estimada que oscila entre 0,5 y 2 casos por millón de habitantes. Se pueden asociar con el síndrome de Zollinger-Ellison (ZES), caracterizado por una producción excesiva de gastrina y cuyos síntomas característicos incluyen:

- Úlceras pépticas recurrentes, generalmente ubicadas en el estómago, el duodeno o el yeyuno. Suelen ser múltiples, grandes y refractarias al tratamiento estándar y pueden dar lugar a complicaciones tales como la hemorragia gastrointestinal, perforación, estenosis u obstrucciones del tracto gastrointestinal y, en casos raros, transformación maligna de gastrinomas.
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). La hipergastrinemia y la hipersecreción de ácido gástrico pueden provocar una ERGE grave y refractaria, caracterizada por acidez de estómago, regurgitación, dolor torácico y disfagia.
- Diarrea: es un síntoma común en pacientes con ZES y, a menudo, es acuosa y sin sangre. Puede ser crónica, grave y debilitante, y provocar malabsorción de nutrientes, pérdida de peso y deficiencias nutricionales. En ocasiones, la diarrea del síndrome de ZES podría indirectamente conducir a una esteatorrea por diferentes mecanismos (alterar la función de las enzimas pancreáticas, malabsorción de ácidos biliares...)

El tratamiento para evitar estas complicaciones digestivas, y, por lo tanto, con alto impacto nutricional, se centrará en el control de la secreción de gastrina y por lo tanto en la hipersecreción de ácido gástrico (62,63)

1. Medidas nutricionales y de soporte

Las recomendaciones de la dieta se centrarán en:

- Comidas pequeñas y frecuentes a lo largo del día para reducir la secreción de ácido gástrico y minimizar el riesgo de reflujo y formación de úlceras. Las comidas copiosas pueden estimular la producción de ácido y exacerbar los síntomas.
- Evitar los alimentos desencadenantes: ciertos alimentos y bebidas pueden estimular la secreción de ácido gástrico y empeorar los síntomas en personas con ZES. Los alimentos desencadenantes comunes incluyen alimentos picantes, alimentos y bebidas ácidos (por ejemplo, frutas cítricas, tomates, café), alimentos grasos o fritos y alcohol.
- Dieta baja en ácido que incluya alimentos que tengan menos probabilidades de estimular la secreción de ácido gástrico. Esto puede incluir proteínas magras, frutas y verduras no ácidas, cereales integrales y productos lácteos bajos en grasa.
- Hidratación adecuada para ayudar a mantener la integridad de la mucosa y prevenir complicaciones como la deshidratación y los cálculos renales, que pueden ocurrir en personas con ZES.

El tratamiento principal de soporte del síndrome de ZES será el uso de inhibidores de la bomba de protones (IBP) a altas dosis. Sin embargo, el uso prolongado de IBP puede afectar la absorción de calcio y aumentar el riesgo de osteoporosis y fracturas, por lo que se deberá suplementar con calcio, preferiblemente citrato de calcio, para mantener la salud ósea. Además, el uso prolongado IBPS también puede provocar una deficiencia de vitamina B12 debido a una absorción deficiente, por lo que se recomienda su suplementación vía oral o intramuscular. En algunos casos, ZES puede causar hemorragia gastrointestinal crónica y anemia por deficiencia de hierro. Puede ser necesario administrar suplementos de hierro para corregir la deficiencia de hierro y prevenir la anemia.

2. Tratamiento oncoespecífico

Actualmente, al igual que ocurre con otros TNE funcionantes, las diferentes guías clínicas y sociedades científicas coinciden en que la resección quirúrgica para intentar la cura del síndrome de ZES se debe valorar en todos los pacientes siempre que el beneficio supere el riesgo.

En caso de metástasis irresecables, el tratamiento médico es superponible al de otros TNE pancreáticos.

5.1.2.6. INSULINOMA. MANEJO DE LA HIPOGLUCEMIA EN EL PACIENTE CON INSULINOMA METASTÁSICO

Los insulinomas son NEN pancreáticos poco frecuentes, con una incidencia de 1 a 3 casos por millón de habitantes/año. La mayoría son indolentes y no muestran signos de agresividad. La secreción de insulina por parte del tumor producirá la conocida tríada de Whipple: 1) síntomas causados por hipoglucemia, 2) un nivel bajo de glucosa en plasma medido en el momento de los síntomas y 3) alivio de los síntomas cuando la glucosa vuelve a la normalidad. La hipoglucemia producirá la activación de los sistemas nerviosos adrenérgico y colinérgico y dependiendo del grado de hipoglucemia podrán presentarse diferentes niveles de deterioro neurológico (62).

1. Medidas nutricionales y de soporte

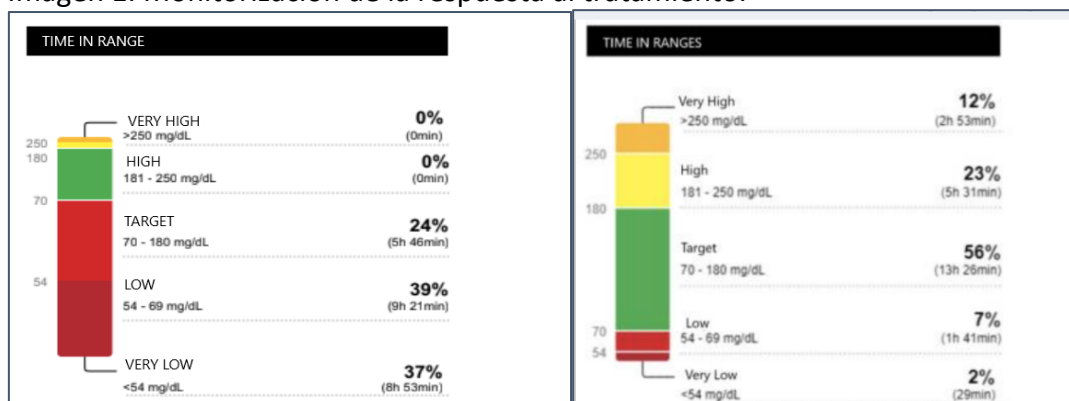
La piedra angular del tratamiento médico del insulinoma y otras formas de hiperinsulinismo es la dieta. Algunas de las recomendaciones incluyen:

- Comidas frecuentes acortando el número de horas entre comidas.
- Inclusión de una comida antes de acostarse (23:00h).
- Aumentar el consumo de hidratos de carbono de absorción lenta: almidones, pan, patata o arroz.
- Durante el episodio de hipoglucemia utilizar hidratos de carbono de absorción rápida: zumos de frutas con adición de glucosa o sacarosa.

En los casos más graves con hipoglucemia refractaria grave, el uso de una alimentación continua por sonda nasogástrica o una infusión intravenosa de glucosa, junto con una mayor ingesta dietética de carbohidratos, con frecuencia alivia la hipoglucemia durante el tiempo suficiente para instituir una terapia adicional.

La monitorización continua/intersticial de glucosa, aunque su indicación principal es diabetes, puede ser útil en casos seleccionados de insulinoma para detectar hipoglucemias proporcionando datos en tiempo real sobre las fluctuaciones de glucosa y haría posible una intervención temprana evitando episodios de hipoglucemia grave. Asimismo, permitiría el reconocimiento de patrones glucémicos, la implementación de distintas estrategias de tratamiento, monitorización de la respuesta al mismo (ver imagen 1) así como la educación y empoderamiento del paciente en el manejo de su enfermedad.

Imagen 1. Monitorización de la respuesta al tratamiento.



2. Tratamiento médico

En muchas ocasiones, las medidas nutricionales no serán suficientes para el control de la hipoglucemia y habrá que recurrir a diferentes tratamientos médicos.

- Diazóxido (Proglucem®): Debe sus potentes propiedades hiperglucemiantes a dos efectos: inhibe directamente la liberación de insulina por las células β mediante la estimulación de los receptores α -adrenérgicos y además tiene un efecto hiperglucémico extrapancreático, al inhibir el AMP cíclico, lo que produce niveles plasmáticos más altos de AMP cíclico y una mayor glucogenólisis. Debido a que induce la retención de sodio, el edema es problemático con dosis más altas (450-600 mg/día). La adición de diuréticos tiazídicos (p. ej., hidroclorotiazida) no sólo corrige o previene el edema, sino que crea sinergia con el efecto hiperglucémico del diazóxido. Si pueden tolerarse, se pueden utilizar dosis más altas en pacientes con insulinomas malignos.
- Análogos de la somatostatina: Existen varios estudios que avalan el uso de octreótida de acción corta (100 a 500 μ g tres veces al día) para prolongar la capacidad de ayuno en pacientes con insulinomas localizados, indolentes ("benignos") y agresivos malignos (metastásicos). La administración de ASS de acción larga puede proporcionar también un control a corto plazo de la hipoglucemia. Sin embargo, también pueden empeorar los niveles de glucosa en plasma, probablemente al inhibir la respuesta contrarreguladora del glucagón. Por lo tanto, su uso en pacientes con insulinoma siempre debe ir precedido de un ensayo clínico con octreótida subcutánea de acción corta. En un número limitado de casos, pasireótido ASS de segunda generación, se ha utilizado con éxito para controlar las hipoglucemias en pacientes con insulinomas malignos.
- Antagonistas de los canales del calcio (verapamilo y diltiazem): Teóricamente son capaces de inhibir la secreción de insulina pero se han utilizado con resultados variables en pacientes con insulinoma.
- Otros: Antagonistas del receptor beta adrenérgico (propranolol), antiepiléptico (difenilhidantoína) o glucocorticoides (por el aumento de la gluconeogénesis y de la resistencia a la insulina) (64).

En caso de metástasis irresecables, además del tratamiento con ASS ya comentado, varios autores han demostrado que el inhibidor de mTOR everólimus puede ser particularmente efectivo en el control de la hipoglucemia en pacientes con insulinomas malignos, debido a que inhibe la secreción tumoral de insulina e induce una resistencia periférica a la acción de la misma, dando lugar a la aparición de hiperglucemia. Los tratamientos locorregionales hepáticos y los radionúclidos también han demostrado ser de utilidad en el control de la hipoglucemia en algunos casos. (62).

5.2. Toxicidades de los tratamientos sistémicos con impacto en el estado nutricional

El conocimiento creciente de la biología molecular de las NENs ha permitido en los últimos años disponer de un mayor número de opciones terapéuticas eficaces. Las terapias sistémicas actualmente disponibles tanto para el tratamiento de los síndromes funcionantes como para el control tumoral de la enfermedad avanzada incluyen ASS (65,66), telotristat (67), inhibidores de la vía mTOR (68,69), inhibidores tirosina quinasa (ITQ) (70,71), quimioterapia (72,73) y terapia con radionúclidos (74,75).

Estos tratamientos se asocian con perfiles de toxicidad específicos, algunos de las cuales pueden tener una repercusión negativa sobre el estado nutricional de los pacientes, sobre todo en presencia de otros factores con potencial impacto deletéreo como los síndromes hormonales de los tumores funcionantes o las cirugías previas. Los eventos adversos de los tratamientos sistémicos pueden afectar al estado nutricional a varios niveles, incluyendo la ingesta, la absorción de nutrientes o las alteraciones metabólicas, pudiendo dar lugar a una situación nutricional deficitaria que conlleve una menor respuesta a los fármacos, un aumento de las complicaciones de los tratamientos y un peor pronóstico (2,4,22,32,76). Por ello, es esencial para el manejo exitoso de la enfermedad un enfoque multidisciplinar que incorpore la educación de los pacientes, la prevención proactiva de la desnutrición y la monitorización estrecha de los eventos adversos, con el objetivo de permitir una intervención precoz que evite el deterioro nutricional, mejore el cumplimiento terapéutico, así como la calidad de vida de los enfermos.

5.2.1 Análogos de somatostatina (ASS)

Un estudio inglés reciente en el que se incluyen 118 pacientes con TNE-GEP en tratamiento con ASS objetivó presencia de malnutrición en base a criterios GLIM en el 75% de los casos, así como la asociación de la misma con una supervivencia global significativamente inferior (22). Aunque generalmente son bien tolerados, los ASS pueden producir algunas toxicidades con potencial impacto nutricional.

TOXICIDAD DIGESTIVA

Los eventos adversos más frecuentes son gastrointestinales e incluyen diarrea, presente en 10-40% de los pacientes, dolor abdominal (10-15%), náuseas y/o vómitos (5-8%) y flatulencia (8%) (66,77,78). Estos síntomas comienzan habitualmente en los primeros 2-3 días tras la primera administración del fármaco, suelen ser leves y con frecuencia transitorios, disminuyendo su intensidad o resolviéndose espontáneamente a los 6-12 meses del inicio del tratamiento. Aunque con frecuencia no suele requerir un manejo específico, se puede considerar el empleo de loperamida y/o antagonistas selectivos de los receptores de 5-hidroxitriptamina tipo 3 (5-HT₃) en los casos más severos de diarrea y náuseas/vómitos, respectivamente (66,78,79).

La insuficiencia pancreática exocrina (IPE) es un efecto secundario común en pacientes con TNE tratados con ASS, que se origina como consecuencia de la inhibición de la producción y excreción de enzimas pancreáticas (amilasa, proteasa y lipasa) (80–83). Esta condición cursa con incapacidad para digerir grasas, proteínas y carbohidratos y causa síntomas como flatulencia, dolor abdominal, esteatorrea, pérdida de peso y malabsorción de lípidos y micronutrientes liposolubles (78). Se ha reportado una prevalencia de IPE de 20-38% en pacientes en tratamiento prolongado con ASS (80–84), siendo una condición con frecuencia infradiagnosticada debido a que los síntomas son superponibles a los producidos por los TNE funcionantes y a los efectos secundarios directos de los ASS (85,86). La esteatorrea habitualmente se hace evidente cuando existe una reducción de aproximadamente el 90% de la función pancreática, por lo que esperar hasta el desarrollo de la misma puede retrasar considerablemente el diagnóstico de IPE, impactando negativamente en el estado nutricional, calidad de vida de los pacientes y pronóstico a largo plazo.

En la práctica clínica, la determinación de elastasa fecal se considera la prueba diagnóstica de referencia para la evaluación de la insuficiencia pancreática exocrina (IPE) de cualquier etiología, siendo valores <200 µg/g compatibles con este diagnóstico (81,83,84,88). Dada la importancia de un diagnóstico precoz, se recomienda determinar la elastasa fecal a los 3 meses del inicio del tratamiento con ASS y, posteriormente, cada 6 meses en los pacientes que reciben tratamiento prolongado (84).

El manejo de la IPE se basa en modificaciones dietéticas, recomendándose comidas frecuentes y poco copiosas, con un contenido graso bajo o moderado, junto con tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticas. La dosis inicial recomendada es de 40.000 U de lipasa durante las comidas principales y la mitad de esta dosis con las comidas ligeras, ajustándose posteriormente en función de la respuesta clínica (84,89). La administración adecuada de terapia de sustitución enzimática pancreática ha demostrado mejorar significativamente la esteatorrea y otros síntomas de maldigestión, favorecer la recuperación ponderal y contribuir a mejorar la calidad de vida de los pacientes (90).

Los ASS también producen formación de barro biliar y colelitiasis debido a la inhibición de la colecistoquinina y a la reducción de la contractilidad y vaciado postprandial de la vesícula biliar. Su incidencia oscila entre el 5 y el 60% de los pacientes, aumentando con el tratamiento prolongado (87,88). La mayoría de los casos son asintomáticos y sólo el 1-2% de los pacientes desarrollan síntomas que requieren tratamiento quirúrgico. Algunos autores recomiendan el examen ecográfico de la vesícula antes de iniciar el tratamiento con ASS y en intervalos de alrededor de 6 meses posteriormente, aunque no se ha alcanzado un consenso general a este respecto (78,79). El tratamiento profiláctico con ácido ursodesoxicólico puede prevenir el desarrollo de litiasis en pacientes con tratamientos de larga duración, aunque la evidencia respecto a su uso no es concluyente (78,79,89). Aunque la colecistectomía profiláctica sistemática no está indicada en estos casos, sí se recomienda en los pacientes en los que se lleva a cabo una cirugía abdominal por otro motivo (resección del tumor primario, cirugía hepática) si se prevé un tratamiento prolongado con ASS (89,90).

TOXICIDAD METABÓLICA:

- Alteraciones metabolismo glucídico por ASS.

Los análogos de la somatostatina pueden inducir hiperglucemia debido a su acción inhibitoria sobre la función endocrina pancreática. Estos fármacos actúan sobre los receptores de somatostatina (principalmente SSTR2 y SSTR5), que se expresan en las células de los islotes pancreáticos: β (productoras de insulina), α (glucagón) y D (somatostatina). Al unirse a dichos receptores, estos fármacos inhiben de forma paracrina la secreción de insulina y, en menor medida, de glucagón, lo que altera el equilibrio glucémico y favorece la aparición de hiperglucemia. En estudios clínicos, como el CLARINET, la incidencia de hiperglucemia en pacientes con tumores neuroendocrinos tratados con lanreótida fue del 5%, observándose con mayor frecuencia en pacientes con antecedentes de diabetes mellitus.

Se recomienda determinar la glucemia basal y la HbA1c antes de iniciar el tratamiento con análogos de la somatostatina, y de forma periódica, mientras el paciente esté recibiendo estos fármacos (91).

- Malabsorción de vitaminas liposolubles.

El tratamiento con ASS también puede provocar malabsorción de vitaminas liposolubles (A, D, E y K1). Se han detectado deficiencias en al menos una de estas vitaminas en el 80% de los pacientes con acromegalia o TNE tratados con ASS durante al menos 18 meses, aunque no se ha encontrado una clara correlación entre el tiempo de tratamiento y el riesgo de deficiencia (2,80,92,93). En base a estos datos, se recomendó su evaluación bianual en todos los pacientes tratados con ASS, sobre todo en aquellos sometidos a una resección intestinal o una cirugía pancreática, e inicio de la suplementación correspondiente si es necesario (2,93,94). Finalmente, en pacientes en tratamiento prolongado con ASS también se ha reportado deficiencia de vitamina B12, debido a la inhibición de la secreción de factor intrínseco en las células parietales, así como de elementos traza (cobre, zinc, selenio), por lo que deben monitorizarse periódicamente (2).

5.2.2. Inhibidores de mTOR

El inhibidor de mTOR everolimus tiene un papel claramente establecido en el tratamiento de los TNE avanzados, bien diferenciados, de origen gastrointestinal, pancreático y pulmonar (68,69). Entre los principales eventos adversos específicos de este fármaco con potencial impacto nutricional se encuentran las toxicidades digestivas (náuseas, diarrea) y de mucosas (estomatitis), así como la toxicidad metabólica (hiperglucemia). La mayoría de estos eventos adversos de clase son grado 1-2 y se resuelven sin necesidad de suspender el tratamiento (68,69,95). Sin embargo, la monitorización activa e identificación precoz de los mismos puede ayudar a reducir su incidencia y severidad.

TOXICIDAD DIGESTIVA: Los eventos adversos gastrointestinales más frecuentes producidos por everolimus son diarrea (31-34% todos los grados, 3-7% grado 3-4), náuseas/vómitos (17-35% todos los grados, 1% grado 3-4), disminución de apetito (todos los grados 16-20%, $\leq 1\%$ grado 3-4) y disgeusia (todos los grados 15-17%, $\leq 1\%$ grado 3-4) (68,69,95). A continuación, se detalla el manejo de esta toxicidad en función de su grado:

- Grado 1-2: Debe manejarse con recomendaciones nutricionales y medidas de soporte habituales, no siendo necesario generalmente suspender el tratamiento o reducir la dosis del mismo. Como tratamiento de soporte se recomienda, en caso de diarrea, el empleo temprano de antidiarreicos orales como la loperamida (dosis de inicio de 4 mg seguida de 2 mg tras cada deposición diarreica hasta la resolución de la misma), metoclopramida y/o antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃ (setrones) en caso de náuseas/vómitos y suplementos de zinc para la disgeusia.
- Grado 3: Es necesario interrumpir everolimus hasta su resolución a grado ≤ 1 o basal. Si la resolución se produce en ≤ 7 días, se puede reintroducir el tratamiento al nivel de dosis previo a la interrupción, pero si tarda > 7 días o vuelve a aparecer en los 28 días siguientes, se recomienda reintroducir a un nivel de dosis inferior.
- Grado 4: Se debe suspender el tratamiento hasta la resolución a grado ≤ 1 o basal y valorar reintroducirlo a un nivel de dosis inferior.

Estas recomendaciones se basan en la información de los protocolos de los estudios fase III con este fármaco en TNE avanzados, en los cuales se contempla dos niveles de reducción de dosis: de 10 a 5 mg cada 24 horas (nivel -1) y de 5 mg cada 24 horas a 5 mg cada 48 horas (nivel -2) (68,69,95).

TOXICIDAD MUCOSA: La incidencia de estomatitis en pacientes con TNE tratados con everolimus es de 62-64% (7-9% grado 3-4), constituyendo una de las principales toxicidades limitantes de dosis de este fármaco (68,69,95). Suele aparecer en las primeras 3-4 semanas tras el inicio del tratamiento y resolverse hacia la 5ª-6ª semana. Su presentación clínica es diferente a la de la estomatitis inducida por quimioterapia o radioterapia. Suelen ser lesiones aftosas, ovales, superficiales, bien delimitadas, con una pseudomembrana blanco-grisácea, habitualmente ≤ 1 cm, con frecuencia dolorosas, que sólo se localizan en la mucosa no queratinizada. El dolor en la mucosa oral, la disgeusia y la disfagia en ausencia de lesiones clínicamente aparentes son síntomas precoces de estomatitis, que permiten una intervención terapéutica temprana (96–99).

La educación de los pacientes es crítica de cara a prevenir la aparición de estomatitis. Es recomendable realizar visitas regulares al odontólogo antes de iniciar el tratamiento, mantener una higiene bucal meticulosa utilizando cepillos de dientes suaves y pasta de dientes pediátrica, evitar el tabaco y el alcohol, así como los alimentos muy calientes, ácidos, duros o especiados que pueden exacerbar los síntomas (96–99). A continuación, se detalla el manejo de esta toxicidad en función de su grado:

- Grado 1: Los casos leves pueden manejarse mediante enjuagues bucales libres de alcohol, solución salina, bicarbonato sódico o suspensión de sucralfato. Los enjuagues bucales con esteroides deben valorarse también desde el inicio del tratamiento, ya que dos estudios fase II han demostrado que el empleo profiláctico de los mismos desde el día 1 de tratamiento con exemestano y everolimus en pacientes con cáncer de mama disminuye significativamente la

incidencia de estomatitis en todos los grados y grado ≥ 2 , así como los aplazamientos y reducciones de dosis del fármaco (100,101).

- Grado ≥ 2 : Es necesario recurrir a analgésicos tópicos orales (anestésicos locales como la benzocaína o la lidocaína) con o sin corticoides tópicos como la triamcinolona oral para conseguir un adecuado control sintomático. El tratamiento antiviral y antifúngico debe plantearse en caso de infección vírica o fúngica documentada concomitante. En caso de necesitarse antifúngicos, deben evitarse los fármacos de la familia de los imidazoles (ketoconazol, fluconazol, itraconazol, etc.) al ser potentes inhibidores del metabolismo del everolimus a través de la vía del citocromo p450 (96–99).

Las recomendaciones en cuanto a la interrupción y/o ajustes de dosis de everolimus en caso de estomatitis severa son las mismas que las expuestas previamente en el apartado de toxicidad gastrointestinal (68,69,95).

TOXICIDAD METABÓLICA (HIPERGLUCEMIA POR EVEROLIMUS Y DISLIPIDEMIA)

Los inhibidores de mTOR, incluyendo Everolimus, se asocian con alteraciones metabólicas significativas, principalmente trastornos lipídicos (aumento de colesterol total, LDL, triglicéridos y HDL) e hiperglucemia. Estos efectos son dosis-dependientes y reversibles tras la suspensión del tratamiento.

La dislipidemia inducida por Everolimus parece deberse a una reducción en la eliminación periférica de lípidos (disminución de la actividad de la lipoproteína lipasa y catabolismo de VLDL), más que a un aumento en la síntesis hepática.

Aunque el mecanismo exacto por el Everolimus produce hiperglicemia es complejo y parcialmente desconocido, se atribuye a una combinación de resistencia a la insulina y deterioro de la función de las células beta pancreáticas, agravado por la inhibición de mTORC2.

En los estudios RADIANT con Everolimus en NET:

- **Entre 12 % y 19 %** de los pacientes presentaron hiperglucemia de cualquier grado.
- Alrededor del **5 %** desarrollaron hiperglucemia grave (grado 3–4).
- La hipercolesterolemia ocurrió en un **6 % a 10 %** de los pacientes.

Estos datos resaltan la necesidad de un control riguroso de glucemia y lípidos en pacientes tratados con Everolimus por NET. Por este motivo, se recomienda la monitorización de niveles basales y periódicos de lípidos, glucosa en ayunas y HbA1c en estos pacientes. Para tratar la dislipidemia se recomiendan estatinas y modificaciones en el estilo de vida. En caso de hiperglucemia, se recomienda iniciar tratamiento con metformina y, en casos graves, derivar a especialistas en Endocrinología (102,103).

5.2.3. Inhibidores tirosina quinasa (ITQ)

Los ITQ son una familia de fármacos con actividad antiangiogénica y antiproliferativa demostrada en TNE avanzados. Sunitinib es el único ITQ actualmente aprobado en Europa para el tratamiento de pacientes con TNE pancreáticos bien diferenciados

avanzados, en base a los resultados del estudio fase III SUN 1111 (70). Las toxicidades más frecuentes con potencial impacto nutricional reportadas con este fármaco a la dosis habitualmente empleada de 37.5 mg/día son diarrea, náuseas/vómitos y toxicidad mucosa. La mayoría son grado 1-2, objetivándose eventos adversos grado 3-4 en <10% de los pacientes (70,104–106).

DIARREA:

La diarrea es una de las toxicidades más frecuentes producidas por sunitinib, presente en el 59% de los pacientes, aunque sólo el 5-8% sufre eventos grado 3-4. De forma característica, suele aparecer tras aproximadamente 3 semanas de tratamiento y raramente se inicia más allá de los 6 meses (70,105).

Al igual que en el caso de la diarrea producida por otros tratamientos sistémicos, la diarrea grado 1-2 generalmente puede manejarse con las mismas recomendaciones nutricionales y medidas de soporte descritas en el apartado de toxicidad digestiva por inhibidores de mTOR. La diarrea grado 3-4 puede requerir ingreso hospitalario para, además de las medidas de soporte mencionadas, administración de fluidoterapia intravenosa. Es necesario además suspender sunitinib hasta mejoría a grado ≤ 1 o basal. En caso de diarrea grado 3 se puede reiniciar el fármaco al mismo nivel de dosis y si recurre la toxicidad grado 3, reducir a un nivel de dosis inferior (reducción de 12.5 mg). Si la diarrea es grado 4 se debe reiniciar el tratamiento a un nivel de dosis inferior o suspender definitivamente a criterio clínico (104,106).

NÁUSEAS/VÓMITOS:

Las náuseas y vómitos aparecen en el 32-45% y 17-34% de los pacientes tratados con sunitinib, respectivamente. Como ocurre con la diarrea, la mayoría de los casos son leves o moderados, objetivándose eventos grado 3-4 en menos del 2% de los pacientes (70,105). Al igual que con otras toxicidades, las náuseas y vómitos en este contexto no se relacionan de forma exclusiva con sunitinib, por lo que deben considerarse y tratarse adecuadamente otras posibles causas como las alteraciones de electrolitos secundarias a la diarrea (p.ej., hiponatremia, hipopotasemia), la astenia y la hiporexia.

Las principales medidas preventivas se basan en el control dietético, recomendándose una dieta blanda, tomas frecuente de pequeñas porciones de alimentos, evitando comidas picantes, saladas o grasas, y manteniendo una hidratación adecuada. El tratamiento precoz con antieméticos como la metoclopramida se considera de elección, mientras que los antagonistas de los receptores 5-HT₃ deben utilizarse con precaución ya que pueden incrementar el riesgo de prolongación del intervalo QT. La suspensión del tratamiento y/o el ajuste de dosis prácticamente nunca es necesario para el manejo de esta toxicidad. Debe considerarse sólo en casos de eventos adversos grado 3-4 en los que han fracasado otras intervenciones (104,106).

TOXICIDAD MUCOSA:

La incidencia de mucositis y otros trastornos que afectan a la mucosa oral es del 48%, con una tasa de eventos grado 3-4 del 6% (105). A diferencia de las toxicidades orales asociadas con la quimioterapia citotóxica que se originan por daño tisular e inflamación local, aquellas provocadas por sunitinib surgen por la irritación funcional de la mucosa, sin que esté aclarado su mecanismo subyacente. La mucositis habitualmente aparece

durante el primer mes de tratamiento y suele alcanzar su mayor severidad en el segundo y tercer mes.

Al igual que en el caso de everolimus, el manejo de las toxicidades de la mucosa oral producidas por sunitinib se basa en la instauración lo más precoz posible de las modificaciones dietéticas y cuidados orales descritos en el apartado anterior. Son de utilidad igualmente las soluciones orales libres de alcohol con anestésicos y/o corticoides tópicos, recomendándose el empleo de tratamiento antifúngico y/o antiviral, generalmente tópico, en caso de infección concomitante probada. Aunque habitualmente no es necesario el ajuste de dosis/suspensión del tratamiento por esta toxicidad, sí se debe interrumpir temporalmente en caso de eventos grado 3-4, y posteriormente reanudarlo con dosis reducidas cuando mejoren los síntomas a grado ≤ 1 (104,106).

5.2.4. Quimioterapia

Las principales indicaciones de la quimioterapia sistémica son las NEN grado 3 y los TNE de origen pancreático, fundamentalmente en pacientes sintomáticos como consecuencia de la alta carga tumoral o con enfermedad rápidamente progresiva, debido a la alta tasa de respuesta que se consigue con este tratamiento. La evidencia en TNE de origen intestinal o pulmonar es muy limitada, planteándose su empleo en escenarios muy seleccionados de enfermedad agresiva o fracaso a otras alternativas terapéuticas (107,108).

Los esquemas basados en agentes alquilantes (temozolamida-capecitabina o estreptozoxina-5fluorouracilo) se consideran de elección en NEN bien diferenciadas (72,73)). En ausencia de estudios comparativos entre ambas opciones, la elección debe individualizarse teniendo en cuenta aspectos como la preferencia de la vía oral vs. la intravenosa o el perfil de toxicidad de cada combinación. En carcinomas neuroendocrinos los esquemas de dos fármacos basados en platino son el tratamiento inicial de elección (107,108).

Entre los posibles eventos adversos de la quimioterapia con posible impacto nutricional se encuentran fundamentalmente la astenia, hiporexia, disgeusia, así como las toxicidades gastrointestinales (diarrea, náuseas/vómitos, estomatitis). La mayoría de las toxicidades son grado 1-2, con incidencias similares entre los distintos esquemas de tratamiento, encontrándose eventos adversos grado 3-4 en menos del 10% de los pacientes en la mayoría de los estudios. En el estudio ECOG-ACRIN E2211 el 56% de los pacientes tratados con temozolamida-capecitabina presentaron astenia en cualquier grado (8% grado 3), el 17% anorexia (1% grado 3), el 65% náuseas (8% grado 3), el 35% vómitos (8% grado 3), el 38% diarrea (8% grado 3) y el 10% mucositis oral, siendo necesario suspender el tratamiento por toxicidad en el 6.3% de los casos (72). En el estudio GETNE-SEQTOR la combinación de estreptozocina-5fluorouracilo produjo astenia en cualquier grado en el 62% de los pacientes (16% grado 3), anorexia en el 20% (5% grado 3), náuseas en el 44% (2% grado 3), diarrea en el 18% (4% grado 3) y mucositis en el 22% de los casos (2% grado 3) (73). Finalmente, la incidencia de las principales toxicidades con repercusión nutricional producidas por el esquema carboplatino-etopósido en el estudio NICE-NEC son: 63% astenia (8% grado 3), 21.1% anorexia, 47.4% náuseas, 23.7% vómitos, 23.7% diarrea, 15.8% mucositis (2.6% grado 3) (109). El manejo

sintomático de estas toxicidades sigue los mismos principios ya revisados en los apartados previos. El ajuste de dosis y la suspensión temporal/definitiva de los fármacos se lleva a cabo de acuerdo con la ficha técnica de cada uno de ellos en función de la severidad de los eventos adversos.

5.2.5. Peptide receptor radionuclide therapy (PRRT)

Los ASS radiomarcados con emisores de radiación β (^{90}Y trio o ^{177}Lu tecio) han demostrado una actividad prometedora en el tratamiento de las NEN avanzadas bien diferenciadas con expresión de receptores de somatostatina (74,75). El estudio fase III NETTER-1, llevado a cabo en pacientes con TNE G1-G2 de origen intestinal en progresión a dosis estándar de ASS, evidenció que el tratamiento con ^{177}Lu tecio-DOTATATE en combinación con octreótida LAR 30 mg, comparado con dosis altas de octreótida, incrementó significativamente la tasa de respuestas objetivas y la SLP, llevando a su aprobación en TNE gastroenteropancreáticos avanzados, bien-moderadamente diferenciados, con sobreexpresión de receptores de somatostatina (74). Posteriormente, el estudio NETTER-2 confirmó la actividad de ^{177}Lu tecio-DOTATATE como tratamiento inicial en una población más amplia de pacientes con NEN gastroenteropancreáticas avanzadas, bien diferenciadas, G2-G3 (Ki-67 $\geq 10\%$ y $\leq 55\%$), permitiendo considerar su empleo más precozmente en el curso de la enfermedad (75). Se trata de una terapia habitualmente bien tolerada, siendo la mayoría de las toxicidades grado 1-2. Entre los eventos adversos con posible impacto nutricional se encuentran las toxicidades inmediatas de origen gastrointestinal y algunos eventos adversos generales que pueden aparecer a medio-largo plazo como la astenia (20-40% en cualquier grado, 1-2% grado 3-4) y la anorexia (13-18% en cualquier grado) (74,75,110).

Algunos pacientes experimentan durante la administración del tratamiento síntomas gastrointestinales que incluyen náuseas (27-59% en cualquier grado, 1-4% grado 3-4), vómitos (14.3-47% en cualquier grado, 0.7-7% grado 3-4), diarrea (25.9-29% en cualquier grado, 1.4-3% grado 3-4) y dolor abdominal (17.7-26% en cualquier grado, 3% G3-4) (74,75). La mayoría de los casos se relacionan con la solución de aminoácidos que se emplea previo a la terapia con PRRT para reducir la radioactividad a nivel renal o, con mucha menos frecuencia, con la liberación de aminas durante el tratamiento que puede dar lugar exacerbaciones de los síntomas hormonales o crisis carcinoides en tumores funcionantes (110). Con las soluciones de aminoácidos más frecuentemente utilizadas en la actualidad, compuestas por lisina y arginina, se recomienda profilaxis antiemética con antagonistas de los receptores de serotonina 5-HT₃, pudiendo considerarse el empleo de dexametasona 4-8 mg vía oral o intravenosa o antagonistas del receptor NK1 en los casos más severos (110). Las crisis hormonales son muy infrecuentes (alrededor del 1% de los casos) y pueden aparecer durante la infusión del tratamiento o dentro de los primeros 2 días tras la administración del mismo. Algunos autores sugieren la administración profiláctica de octreótida (250-500 μg subcutáneo o infusión a 50 μg /hora empezando 1-2 horas antes del tratamiento) en pacientes con alto riesgo de desarrollar crisis carcinoides, como aquellos con alta carga tumoral, fundamentalmente hepática, niveles elevados de cromogranina A o ácido 5-hidroxiindolacético, síndrome carcinoide o cardiopatía carcinoide conocida o historia previa de crisis carcinoides (110,111).

5.3. Paciente quirúrgico

La cirugía es un aspecto clave en el manejo de los pacientes con TNE-GEP, por lo que la mayor parte de los pacientes van a ser sometidos a una cirugía abdominal en algún momento de su evolución. Por su prevalencia y por las secuelas que pueden dejar las intervenciones en estos órganos, en este apartado se recoge el manejo de la diarrea en el paciente sometido a la resección de un TNE intestinal y al manejo de la IPE tras pancreatectomía. En ambos casos, resulta fundamental entender las secuelas que dejan las diferentes técnicas quirúrgicas, de tal forma que dicha información sea integrada en el algoritmo de toma de decisiones, especialmente cuando no exista un claro beneficio oncológico de una técnica concreta.

5.3.1. Diarrea en el paciente sometido a una resección intestinal por un TNE

Aproximadamente dos tercios de los pacientes con TNE de intestino delgado serán sometidos a una resección intestinal en el curso de su enfermedad, en ocasiones en el contexto de una complicación aguda abdominal (perforación, isquemia u obstrucción intestinal)(112). Este antecedente de resección intestinal, junto a otros factores como el tratamiento con ASS o el SC coexistente, son claves en el desarrollo o empeoramiento de la diarrea que presentan con frecuencia estos pacientes y que constituye uno de sus síntomas más frecuentes y a la vez incapacitantes (31).

5.3.1.1. FACTORES RELACIONADOS CON LA CIRUGÍA

La mayoría de los TNE de intestino delgado se localizan en el íleon terminal, por lo que la técnica quirúrgica más frecuentemente empleada es la resección ileocecal o, más frecuentemente, la hemicolectomía derecha, especialmente cuando se han de realizar linfadenectomías que afecten a la raíz del mesenterio. Estas técnicas quirúrgicas condicionan tanto la pérdida de la válvula ileocecal como del íleon terminal, lo que conlleva una aceleración del tránsito intestinal y una pérdida de la capacidad absorptiva de vitamina B12, vitaminas liposolubles y ácidos biliares a este nivel.

Diferentes estudios han evaluado la incidencia de déficit de vitamina D en estos pacientes, que oscilaría entre el 40-80% (113). En este sentido, Lind et al. (114) analizaron dos cohortes consecutivas de pacientes sometidos a resección intestinal por TNE y con déficit de vitamina D (<50 nmol/L). En la segunda cohorte se pautaron suplementos con vitamina D, vitamina B12 y calcio y se evaluó el efecto sobre la densidad mineral ósea medida mediante densitometría (DEXA). En la cohorte suplementada se encontraron mejores niveles de vitamina D y B12, así como menores niveles de PTH, pero no disminuyó de forma significativa el porcentaje de pacientes con osteoporosis (32% vs. 24%).

Cuando el tumor se localiza más proximalmente y ni la resección del mismo, ni la linfadenectomía asociada, implican sacrificar las arcadas vasculares que irrigan el íleon terminal y/o el colon derecho, la resección intestinal aislada suele ser la técnica de elección. En este sentido, el abordaje clásico era la resección en “cuña”, en la que el vértice lo delimitaba la afectación ganglionar más proximal desde el que se demarcaban unos radios de resección según las ramas vasculares segmentarias que se vieran afectas. Sin embargo, el desarrollo de técnicas de resección ahorradoras de intestino, gracias a la preservación de las arcadas marginales y de las primeras ramas yeyunales, han demostrado lograr resecciones amplias del mesenterio y, por tanto, ganglionar, con una

mínima resección de intestino (115). Dado que la pérdida de superficie absortiva, anatómica o funcional, es clave en el desarrollo de la diarrea y la malnutrición en estos pacientes, estas técnicas ahorradoras de intestino deberían influir claramente en la evolución nutricional de los pacientes.

En un 30% de los pacientes con TNE intestinales el diagnóstico se realizará en el contexto de una cirugía abdominal urgente por una complicación aguda de un tumor evolucionado no diagnosticado previamente (112). En estos cuadros, la fibrosis mesentérica asociada a estos tumores hace que se produzcan fenómenos de obstrucción intestinal y atrapamiento vascular, con la consecuente isquemia intestinal. Estos pacientes suelen presentar un cuadro de dolor abdominal larvado durante largos periodos, asociado a una reducción de la ingesta, que finalmente puede desembocar en un episodio agudo, en ocasiones con perforación intestinal asociada. En estos casos, la presencia de un intestino con un daño prolongado preestablecido al que se añade un cuadro agudo suele conllevar la realización de resecciones intestinales amplias, que pudieran acarrear un síndrome de intestino corto en algunos casos (2,85,116). Igualmente, por tratarse de pacientes en muchas ocasiones con una sepsis de origen abdominal, no es infrecuente la realización de estomas de intestino delgado, bien en la cirugía inicial o bien tras una complicación de la misma, lo que reduce aún más la superficie absortiva funcionante.

Por último, aunque no es muy habitual en la cirugía de los tumores de intestino delgado, la presencia de asas intestinales excluidas o de derivaciones intestinales favorece el desarrollo de síndromes de sobrecrecimiento bacteriano, con el consumo de nutrientes y el empeoramiento del estado nutricional que ello conlleva. Más frecuente en estos pacientes es la presencia de segmentos estenóticos debido a la fibrosis mesentérica o a bridas postoperatorias, que condicionan una dilatación intestinal retrógrada y una Suboclusión intestinal con retención del contenido intestinal sobre el que pudiera darse el sobrecrecimiento (2,85,116).

5.3.1.2. DIAGNÓSTICO ETIOLÓGICO DE LA DIARREA TRAS RESECCIÓN INTESTINAL POR UN TNE

En estos pacientes la historia clínica resulta clave a la hora de identificar factores que pudieran aclarar el origen de la diarrea en estos pacientes. Así, su relación temporal con la administración de los ASS pudiera sugerir una relación con los mismos.

La elevación del 5-HIAA en orina de 24 horas o la presencia de otros síntomas típicamente asociados al SC pudieran igualmente orientar en este sentido (2,85,116).

La valoración de una posible alteración en la absorción de sales biliares suele ser clínica e ir seguida de un intento terapéutico con quelantes de las sales biliares, si bien es posible realizar una gammagrafía con ⁷⁵Se-ácido tauroselcólico (⁷⁵SeHCAT®) como prueba más objetiva para demostrar dicha anomalía.

En lo que respecta al sobrecrecimiento bacteriano, se podría recurrir al cultivo del aspirado yeyunal por endoscopia o, más frecuentemente, al test de del aliento para confirmar el diagnóstico.

El diagnóstico del síndrome de intestino corto se realiza principalmente por exclusión de otros factores en presencia de una resección intestinal amplia, con un remanente <200 cm (2,85,116).

5.3.1.3. MANEJO DE LA DIARREA TRAS RESECCIÓN INTESTINAL POR UN TNE

El manejo de estos pacientes debe realizarse siempre en el seno de un equipo multidisciplinar. Dado que el diagnóstico etiológico es eminentemente clínico, en muchas ocasiones se emplean tratamientos empíricos basados en la sospecha etiológica.

Así, en casos en los que se sospeche un papel preponderante de la malabsorción de sales biliares se pueden emplear quelantes de las mismas, como la resinolectiramina, mientras que en el sobrecrecimiento bacteriano se suelen emplear antibióticos como la rifaximina (2,85,116).

En el caso del síndrome de intestino corto o cuando se sospeche que la disminución de la superficie absortiva funcionante es significativa, el manejo incluye tanto recomendaciones dietéticas como el empleo de terapia farmacológica. Por un lado, espaciar las tomas y separar la ingesta de líquidos de los sólidos disminuye el tiempo de tránsito intestinal, aumentando la capacidad absortiva neta. Para disminuir el volumen de secreción ácida gástrica se recomienda emplear IBPs a doble dosis cada 12 horas. A pesar de estas medidas, muchos pacientes requieren el empleo de loperamida, un inhibidor de la motilidad intestinal. Esta suele emplearse a dosis iniciales de 2 mg cada 6 horas pudiendo aumentarse hasta los 8 mg cada 6 horas según respuesta. Igualmente, la codeína puede añadirse al tratamiento, aunque con un efecto más discreto. Lógicamente si estos pacientes presentan segmentos intestinales excluidos por cirugías previas se debe contemplar la opción de realizar una cirugía para reconstruir el tránsito si es factible o emplear técnicas de enteroclis en presencia de fístulas enteroatmosféricas (2,85,116).

5.3.2. Diabetes secundaria a pancreatometomía

El páncreas es un órgano retroperitoneal que tiene funciones exocrinas y endocrinas. La función endocrina del páncreas depende de los islotes de Langerhans, que contienen células alfa, beta, delta y células polipeptídicas. Las células alfa producen glucagón, una hormona que estimula la gluconeogénesis en respuesta a hipoglucemia y las células beta producen la insulina que permite la captación de glucosa en los tejidos. Las células delta, producen somatostatina que inhiben la liberación de insulina y glucagón, y las células polipeptídicas pancreáticas desempeñan un papel en la disponibilidad del receptor de insulina hepático(117).

Tras una resección pancreática existirá una pérdida de células alfa y beta que puede conducir a una hiperglucemia, y una pérdida de células alfa que predispondrá a mayor riesgo de hipoglucemia. Por otro lado, la pérdida de células polipeptídicas pancreáticas también puede provocar resistencia a la insulina hepática y alteración de la

gluconeogénesis. Todo ello, conducirá a la llamada Diabetes pancreatogénica o tipo 3c (118).

La extensión del tejido pancreático extirpado y el tipo de cirugía realizada pueden influir en la probabilidad de desarrollar diabetes pancreatogénica, al igual que el estado de diabetes preoperatoria del paciente. La incidencia de diabetes tipo 3c después de un procedimiento de Whipple oscila entre el 20% y el 50% y se estima que después de una pancreatectomía distal es de hasta el 60% (118,119).

Para la evaluación diagnóstica inicial se requiere determinación de glucosa plasmática en ayunas y HbA1c. Sin embargo, para poder hablar de diabetes tipo 3c, la *American Diabetes Association* (ADA) ha establecido una serie de criterios diagnósticos (120):

1. Criterios mayores:

- Insuficiencia pancreática exocrina
- Alteración del aspecto anatómico del páncreas evidenciado por estudios de imagen
- Ausencia de anticuerpos contra de la célula beta (positivos en la diabetes tipo1 / LADA)

2. Criterios menores:

- Ausencia de secreción de polipéptido pancreático
- Disminución de secreción de insulina
- Niveles bajos de vitaminas liposolubles (A, D, E, K)
- Malabsorción de nutrientes, requiriendo suplementos de enzimas pancreáticas

Así mismo, en la evaluación inicial de los pacientes con DM tipo 3c se recomienda determinar los niveles de péptido C para conocer el grado de insuficiencia pancreática endocrina tras la resección pancreática, así como los niveles de elastasa fecal para conocer la gravedad de la insuficiencia exocrina.

No existe ningún tratamiento basado en evidencia para la diabetes tipo 3c ni existen guías clínicas específicas. El tratamiento debe basarse en la causa y la fisiopatología de la enfermedad. En general, se recomienda el inicio temprano de la terapia con insulina, aunque se puede considerar el tratamiento en monoterapia con metformina en función del déficit de insulina existente. Si el control no fuera óptimo con metformina, podría valorarse añadir un segundo fármaco, decantándonos por la pioglitazona por su incremento sobre la sensibilidad a la insulina. Sin embargo, al aumentar ésta el riesgo de fractura, hay que utilizarla con precaución en estos pacientes ya que tienen más riesgo de osteoporosis en relación con la insuficiencia pancreática exocrina que suelen presentar. Las sulfonilureas y las glinidas suelen evitarse por el riesgo de hipoglucemia, así como las terapias basadas en efecto incretina (inhibidores de DPP4 y análogos. Cuando existe déficit de secreción de insulina o en caso de intolerancia o contraindicación de los fármacos anteriores o falta de consecución de objetivos de control, la insulina sería el tratamiento de elección (121). Debido al riesgo de hipoglucemia incrementado en estos pacientes cuando están bajo insulino terapia intensiva (pauta basal-bolo), debido a la disminución de la secreción de glucagón, en noviembre del 2020 se aprobó en España la financiación del sistema de monitorización intersticial de glucosa para este tipo de pacientes.

En el tratamiento de la diabetes tipo 3c también debe incluir el tratamiento de la insuficiencia pancreática exocrina con reemplazo de enzimas pancreáticas para mejorar la absorción de grasas y vitaminas liposolubles. La insuficiencia pancreática causa malabsorción de nutrientes, y el reemplazo con enzimas pancreáticas puede mejorar la absorción de nutrientes y la secreción de incretinas, lo que en última instancia mejora el control glucémico (122).

Finalmente, la ADA no clasifica objetivos específicos para el control glucémico de pacientes con diabetes tipo 3c, ni define un valor seguro para A1C, por lo que se sugiere seguir los mismos objetivos que en la DM tipo 1. Por lo que se refiere al riesgo de complicaciones microvasculares y macrovasculares, parece ser similar al de otras formas de diabetes.

5.3.3. Insuficiencia pancreática exocrina (IPE) postpancreatectomía

La IPE tras la cirugía por TNE del eje gastroenteropancreático es una complicación habitual, cuando se realiza una pancreatectomía total o parcial. Así mismo, hemos de tenerla en cuenta en pacientes con gastrectomía total o parcial (>75%) por ausencia de reflejos gástricos neurales, denervación pancreática y asincronía entre la llegada de nutrientes al intestino y la respuesta secretora del páncreas, debida a la alteración anatómica.

Aunque no existe una definición de consenso ampliamente aceptada, niveles de elastasa fecal disminuidos (<200 µg/g) junto con síntomas intestinales característicos (esteatorrea, flatulencia, dispepsia) y deterioro en el estado nutricional (pérdida de peso, déficit de vitaminas liposolubles, osteomalacia/osteoporosis) deben hacernos sospechar IPE. En pacientes con alto grado de sospecha, el diagnóstico debe plantearse como un ensayo terapéutico empírico. El tratamiento sustitutivo con enzimas pancreáticos (en forma de microesferas con recubrimiento entérico) con 75.000 U.Ph.Eur de lipasa en las comidas principales y 35.00-50.000 U.Ph.Eur en las comidas ligeras, es efectivo para mejorar la malabsorción. El seguimiento deberá basarse en los síntomas y la evaluación nutricional, incluida la evolución del peso corporal (117).

Respecto a la alimentación en pacientes con maldigestión adecuadamente tratados, en general no es preciso restringir el aporte de grasa de la dieta, pero sí evitar una elevada ingesta de fibra por su potencial interferencia con el tratamiento enzimático. Existe una ventaja teórica con el uso de fórmulas predigeridas (con un mayor aporte de grasa en forma de ácidos grasos de cadena media), especialmente cuando la maldigestión no está controlada a pesar de un adecuado tratamiento (123).

5.4. Manejo de déficits vitamínicos y elementos traza específicos

Los pacientes con TNE pueden presentar deficiencias de vitaminas y minerales en relación con un aumento de los requerimientos de micronutrientes, una ingesta dietética reducida o como consecuencia de malabsorción intestinal secundaria a la cirugía o a los tratamientos médicos.

5.4.1. Déficit de niacina

Los pacientes con SC o tumores productores de serotonina están en riesgo de deficiencia de niacina (vitamina B3). La niacina y la serotonina son producidas a partir de triptófano, el cual es un aminoácido esencial que proviene de alimentos como el huevo, la leche, los cereales integrales, el pescado, el pollo y las almendras, entre otros. En individuos sanos sólo se utilizará el 1% del triptófano para producir serotonina. No obstante, en pacientes con TNE y SC hasta el 60% del triptófano se utiliza para la producción de serotonina. Cuando el triptófano se utiliza en exceso para producir serotonina, es posible que el organismo no disponga de suficiente triptófano para producir niacina, lo que lleva al riesgo de deficiencia de niacina (124).

Cuando el déficit de niacina es moderado puede aparecer fatiga, síntomas depresivos o incluso vómitos. Pero si el déficit es grave, el paciente puede desarrollar una pelagra, cuya tríada clásica de síntomas son la dermatitis en áreas fotoexpuestas, la diarrea y la demencia. Se ha descrito que ésta puede desarrollarse en aproximadamente el 5% de los pacientes con SC . [(125)].

Diversos consensos de expertos recomiendan dar dosis preventivas de 20-40mg de nicotinamida en caso de que el paciente presente SC. Cuando ya aparecen síntomas de déficit de niacina la dosis terapéutica de nicotinamida es 100 mg cada seis horas y debe continuarse con 50 mg cada ocho horas al presentar mejoría clínica. No obstante, algunos autores abogan por dar tratamiento con nicotinamida en dosis de 500 mg/día (126).

5.4.2. Déficit de vitaminas liposolubles

La terapia con ASS inhibe las secreciones gastrointestinales y la función pancreática, por lo que puede alterar la absorción de grasas y de vitaminas liposolubles. Un estudio reciente en 50 pacientes que iniciaron un ASS mostró que el 24% desarrolló IPE después de una mediana de 2,9 meses, aunque el estudio carece de datos sobre cirugías previas y anatomía alterada del tracto gastrointestinal (80). *Fiebrich y cols.* analizaron el estado de las vitaminas liposolubles de 35 pacientes con TNE metastásicos del intestino delgado en tratamiento con ASS durante al menos 18 meses. El 80% de los pacientes presentó déficit de al menos una vitamina liposoluble y el 32% de los pacientes mostró múltiples deficiencias (92).

Así mismo, en aquellos pacientes con TNE que han sido sometidos a resección pancreática, es preciso considerar la necesidad de enzimas pancreáticas y suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) si existe malabsorción de grasas y esteatorrea. Además, en los casos de duodenopancreatectomía cefálica mediante la técnica de *Whipple*, se puede desarrollar un sobrecrecimiento bacteriano con malabsorción de vitaminas liposolubles (2).

Diversos autores han descrito una elevada prevalencia de déficit de vitamina D en los pacientes con TNE, observándose entre el 46-81% de los pacientes según las series (6). La suplementación con vitamina D ha demostrado en diversos estudios que permite incrementar los niveles de vitamina D y disminuir los de PTH en la mayoría de los pacientes con TNE (93).

Por todo ello, la mayoría de los expertos recomiendan realizar un análisis anual de vitaminas liposolubles a todos los pacientes en tratamiento con ASS y a aquellos que han sido sometidos a una resección pancreática para detectar deficiencias e iniciar la suplementación si es necesario (2).

5.4.3. Otros

La diarrea no controlada que pueden presentar los pacientes con TNE puede provocar deshidratación, anomalías electrolíticas y deficiencias de vitaminas. Por otro lado, la resección del intestino delgado puede provocar diarrea y malabsorción. Así, cuando quedan < 200 cm de intestino delgado, se puede desarrollar un síndrome de intestino corto con incapacidad para mantener el estado nutricional y de hidratación. En los casos en que se realice una resección del íleon terminal, puede producirse deficiencia de vitamina B12 y una malabsorción de ácidos biliares que puede ocasionar diarrea (6). Se desconoce el papel de los oligoelementos en pacientes con TNE. Existe un estudio que evalúa el nivel de selenio de pacientes con TNE que reciben tratamiento con PRRT, en los cuales se objetiva una disminución significativa de los niveles del mismo cuatro semanas después del inicio de PRRT (127).

5.6. Paciente paliativo

Cuando la expectativa de vida es de semanas o días, una atención integral por parte de la Unidad de Medicina Paliativa, a través de un equipo multidisciplinar preferentemente en el domicilio, es esencial para los pacientes con TNE en fase muy avanzada. En esta etapa, no suele estar presente la sensación de hambre o sed, aunque es frecuente que los familiares experimenten un gran estrés emocional y no entiendan que una reducción severa de ingesta es habitual en la etapa final de la enfermedad oncológica y no ha demostrado asociación con una peor calidad de vida.

Aunque debe quedar claro que la alimentación es un cuidado básico (al igual que la higiene o los cambios posturales), la nutrición artificial tiene la consideración de tratamiento médico (igual que una transfusión o la antibioterapia). El uso de medidas como la nutrición artificial (enteral o parenteral) o la hidratación (intravenosa o subcutánea) debe usarse con precaución frente a una alimentación oral asistida. Esta última ("*comfort feeding*") forma parte del proceso de cuidado del paciente y debemos ofrecérsela a todos los enfermos, centrándonos exclusivamente en el criterio de dar bienestar, mantener la dignidad y la calidad de vida.

La diarrea es un síntoma grave para muchos pacientes paliativos con TNE (debido al síndrome carcinoide o a resección intestinal y/o insuficiencia pancreática). En estos casos, los pacientes se pueden beneficiar de los opioides ya que a la vez de actuar como analgésicos permiten controlar la diarrea (128). Por otra parte, la deshidratación puede ocasionar malestar, astenia, hipotensión postural, confusión, alucinaciones y, eventualmente, insuficiencia renal. Estas circunstancias suelen estar presentes por otros motivos en los enfermos terminales y, al menos teóricamente, podrían agravarse en presencia de deshidratación (129). A la hora de plantear una rehidratación asistida

médicamente, con líquidos IV o SC, con el fin de prolongar o mejorar la calidad de vida hemos de tener en cuenta que, en un metaanálisis de seis estudios relevantes (tres ensayos clínicos aleatorizados [n = 222] y tres estudios prospectivos controlados [n = 360]), sólo en uno de ellos mejora la sedación y las mioclonias. Otro estudio muestra que mejoran los síntomas de deshidratación, pero aparecen síntomas de sobrecarga hídrica (derrame pleural, edemas, ascitis) y, en los otros cuatro artículos, no hay diferencias significativas entre los grupos. El único estudio que contempla la mortalidad no encontró diferencias (130,131). En resumen, el apoyo nutricional y la hidratación en situación terminal rara vez supone un beneficio para el paciente y, la abstención terapéutica, no ocasiona sufrimiento si se mantiene una buena analgesia, una mínima ingesta y la higiene oral.

6. EQUIPO ASISTENCIAL

El tratamiento de los TNE requiere un enfoque integral y multidisciplinar que reconozca las necesidades nutricionales únicas y los desafíos que enfrentan los pacientes. El equipo asistencial por lo tanto debe incluir la colaboración entre los profesionales de la salud: endocrinólogos, oncólogos, gastroenterólogos, cirujanos, dietistas-nutricionistas y enfermeras, adaptando las intervenciones para abordar las necesidades individualizadas de cada paciente.

Un enfoque personalizado para el manejo nutricional tiene en cuenta el tipo específico de TNE, su ubicación, estadio y modalidades de tratamiento, así como los síntomas, preferencias y factores de estilo de vida del paciente. Esto puede implicar modificaciones dietéticas, suplementación, estrategias de manejo de síntomas y seguimiento continuo para optimizar el estado nutricional y la calidad de vida.

Además, reconocer la naturaleza dinámica de los TNE y su impacto en la digestión, la absorción y el metabolismo subraya la importancia de una evaluación periódica y un ajuste de las intervenciones nutricionales a lo largo del tiempo. Al brindarles educación, apoyo y recursos a los pacientes, podemos ayudarlos a tomar decisiones informadas y participar activamente en su atención.

En última instancia, al integrar la atención nutricional en el tratamiento multidisciplinar de los TNE, podemos mejorar los resultados del tratamiento, aliviar los síntomas y mejorar el bienestar general de los pacientes que viven con estas afecciones complejas y a menudo desafiantes.

7. ANEXOS

ANEXO 1. Nutritional Risk Screening 2002 (NRS-2002) (16)

NUTRITIONAL RISK SCREENING 2002

Cribado inicial	Sí	No
¿Índice de masa corporal <20?		
¿Pérdida de peso en los últimos 3 meses?		
¿Reducción de la ingesta en la última semana?		
¿Enfermedad grave?		

Si la respuesta a algunas de estas preguntas es «Sí», se debe pasar el cribado completo:

Alteración del estado nutricional		Severidad de la enfermedad (requerimientos/estrés-metabolismo)	
Normal	0	Requerimientos normales	0
Pérdida de peso >5% en 3 meses, o ingesta <50-75% de las necesidades en la semana precedente	1	Fractura de cadera. Pacientes crónicos con complicaciones agudas: hemodiálisis, diabetes, cirrosis, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, oncología	1
Pérdida de peso >5% en 2 meses, o índice de masa corporal de 18,5-20,5 kg/m ² + alteración del estado general o ingesta del 25-50% de las necesidades en la semana precedente	2	Cirugía mayor abdominal Accidente vascular cerebral Infecciones severas, neoplasias hematológicas	2
Pérdida de peso >5% en 1 mes (>15% en 3 meses) o índice de masa corporal de <18,5 kg/m ² + alteración del estado general o ingesta del 0-25% de las necesidades en la semana precedente	3	Traumatismo craneoencefálico Trasplante de médula ósea Pacientes de unidad de cuidados intensivos (APACHE>10)	3
Puntos		Puntos	

Total puntos=

Añadir un punto si la edad es >70 años

Si la puntuación total es ≥3, paciente con desnutrición o riesgo de presentarla.

ANEXO 2. NUTRISCORE (18)



NUTRISCORE

Realice al paciente el nuevo método de cribado (0-9 puntos)

A. ¿Ha perdido peso de forma involuntaria en los últimos 3 meses?

- No 0
- No estoy seguro 2

Sí, ¿Cuántos kilogramos ha perdido?

- 1-5 1
- 6-10 2
- 11-15 3
- >15 4
- No estoy seguro 2

B. ¿Ha estado comiendo menos durante la última semana por disminución del apetito?

- No 0
- Sí 1

Localización / Neoplasia	Riesgo nutricional	Puntuación
Cabeza y cuello Tracto digestivo superior: esófago, gástrico páncreas, intestinal Linfomas que comprometen el tubo digestivo	Alto*	+ 2
Pulmón Abdomen i pelvis: hepático, biliar, renal, ovario, endometrio	Medio	+ 1
Mama Sistema Nervioso Central Vejiga, próstata Colo-rectal Leucemias, otros linfomas Otros	Bajo	+ 0
Tratamiento	SI (+2)	NO (+0)
El paciente está realizando radioterapia y quimioterapia concomitante.		
El paciente está realizando radioterapia hiper fraccionada.		
Trasplante progenitores hematopoyéticos.		
	SI (+1)	NO (+0)
El paciente está realizando quimioterapia		
El paciente está realizando únicamente radioterapia.		
	SI (+0)	NO (+0)
Otros tratamientos o tratamiento exclusivamente sintomático		

*Este cribado se repetirá SEMANALMENTE a los pacientes con alto riesgo nutricional

Resultado del test puntos

Si puntuación ≥ 5: el paciente presenta riesgo de desnutrición. Derivar la a unidad de nutrición.

Arribas L. et al. Nutrition, 2017; 33: 297-303

ANEXO 3. Cuestionario SARC-F para el cribado de sarcopenia (19)

 CRIBADO SARC-F (Strength, Assistance with walking, Rise from a chair, Climb stairs and Falls) JAMDA 2013 (14): 531-532		
Fuerza	¿Qué dificultad encuentra en levantar 4,5kg?	0: ninguna 1: alguna 2: mucha/incapaz
Asistencia andando	¿Qué dificultad encuentra en cruzar una habitación?	0: ninguna 1: alguna 2: mucha/ayuda
Levantarse de una silla	¿Qué dificultad encuentra para trasladarse desde una silla/cama?	0: ninguna 1: alguna 2: mucha/ayuda
Subir escaleras	¿Qué dificultad encuentra subir un tramo de diez escalones?	0: ninguna 1: alguna 2: mucha/incapaz
Caídas	¿Cuántas veces se ha caído en el pasado año?	0: ninguna 1: 1-3 veces 2: ≥veces
Puntuaciones ≥4: riesgo elevado de sufrir sarcopenia		

ANEXO 4. Criterios GLIM para el diagnóstico de desnutrición (21)



8. CONFLICTO DE INTERESES

Todos los autores declararon de forma individual los posibles conflictos de intereses relacionados con el contenido de este documento. La información fue recopilada y revisada durante el proceso de elaboración del consenso y se resume a continuación.

Autor	Declaración de conflicto de intereses
María Argente Pla	Ha recibido financiación para asistencia a congresos y/o ha prestado asesoramiento científico para Fresenius Kabi, Nutricia, Nutrisens y Ordesa.
Francisco Botella Romero	Ha recibido financiación para asistencia a congresos y ha prestado asesoramiento científico para Danone-Nutricia, Novo-Nordisk y Fresenius Kabi.
Ana Custodio Carretero	Ha recibido financiación para asistencia a congresos y/o ha prestado asesoramiento científico para Novartis, Ipsen, Esteve, Lilly y Fresenius Kabi.
María Isabel Del Olmo García	Ha recibido financiación para asistencia a congresos y reuniones científicas por parte de Esteve, Ipsen, Novartis, Eisai, Novo Nordisk y Lilly. Ha prestado asesoramiento científico (advisory boards) para Fresenius Kabi, Vegenat, Esteve, Ipsen, Novartis, Lilly, Pfizer, Boehringer, Eisai.
Jorge Hernando Cubero	Ha prestado asesoramiento científico (advisory boards) para Esteve, Eisai, Ipsen, Novartis, Lilly.
Clara Joaquín Ortiz	
José Luis Muñoz De Nova	Ha prestado asesoramiento científico (advisory boards) para Medtronic.
Inmaculada Peiró Martínez	Ha prestado asesoramiento científico (advisory boards) y/o recibió financiación para asistencia a congresos de EISAI, Novartis, Fresenius, Vegenat y Nestlé.

9. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Altieri B, Barrea L, Modica R, Muscogiuri G, Savastano S, Colao A, et al. Nutrition and neuroendocrine tumors: An update of the literature. *Rev Endocr Metab Disord*. 2018;19(2):159–67. doi:10.1007/s11154-018-9466-z PubMed PMID: 30267297.
2. Clement DSV, Tessaar MET, Van Leerdam ME, Srirajaskanthan R, Ramage JK. Nutritional and vitamin status in patients with neuroendocrine neoplasms. *World J Gastroenterol*. 2019;25(10):1171–84. doi:10.3748/wjg.v25.i10.1171 PubMed PMID: 30886501.
3. Laing E, Kiss N, Michael M, Gough K, Krishnasamy M. Investigating nutrition-related complications and quality of life in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors: Protocol for a mixed-methods prospective study. *JMIR Res Protoc*. 2018;7(12):1–10. doi:10.2196/11228
4. Laing E, Kiss N, Michael M, Krishnasamy M. Nutritional Complications and the Management of Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2020;110(5):430–41. doi:10.1159/000503634 PubMed PMID: 31550712.
5. 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. doi:10.1001/jamaoncol.2017.0589 PubMed PMID: 28448665.
6. Assarzadegan N, Montgomery E. What is new in the 2019 world health organization (WHO) classification of tumors of the digestive system: Review of selected updates on neuroendocrine neoplasms, appendiceal tumors, and molecular testing. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145(6):664–77. doi:10.5858/arpa.2019-0665-RA PubMed PMID: 32233993.
7. Falconi M, Eriksson B, Kaltsas G, Bartsch DK, Capdevila J, Caplin M, et al. ENETS consensus guidelines update for the management of patients with functional pancreatic neuroendocrine tumors and non-functional pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2016;103(2):153–71. doi:10.1159/000443171 PubMed PMID: 26742109.
8. Fearon K, Strasser F, Anker SD, Bosaeus I, Bruera E, Fainsinger RL, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol*. 2011;12(5):489–95. doi:10.1016/S1470-2045(10)70218-7 PubMed PMID: 21296615.
9. Barrea L, Altieri B, Muscogiuri G, Laudisio D, Annunziata G, Colao A, et al. Impact of nutritional status on gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors (GEP-NET) aggressiveness. *Nutrients*. 2018;10(12):1–18. doi:10.3390/nu10121854 PubMed PMID: 30513732.
10. Schwingshackl L, Schwedhelm C, Galbete C, Hoffmann G. Adherence to mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*. 2017;9(10):1–24. doi:10.3390/nu9101063 PubMed PMID: 28954418.
11. Caccialanza R, Cereda E, Pinto C, Cotogni P, Farina G, Gavazzi C, et al. Awareness and consideration of malnutrition among oncologists: Insights from an

- exploratory survey. *Nutrition*. 2016;32(9):1028–32. doi:10.1016/j.nut.2016.02.005 PubMed PMID: 27066746.
12. Maasberg S, Knappe-Drzikova B, Vonderbeck D, Jann H, Weylandt KH, Grieser C, et al. Malnutrition predicts clinical outcome in patients with neuroendocrine neoplasia. *Neuroendocrinology*. 2016;104(1):11–25. doi:10.1159/000442983 PubMed PMID: 26641457.
13. Arends J, Baracos V, Bertz H, Bozzetti F, Calder PC, Deutz NEP, et al. ESPEN expert group recommendations for action against cancer-related malnutrition. *Clinical Nutrition*. 2017;36(5):1187–96. doi:10.1016/j.clnu.2017.06.017 PubMed PMID: 28689670.
14. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, Antoun S, Bozzetti F, Deans C, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *Journal of Clinical Oncology*. 2015;33(1):90–9. doi:10.1200/JCO.2014.56.1894 PubMed PMID: 25422490.
15. Grozinsky-Glasberg S, Hofland J, Albani S, de Lima YC, Croitoru A, Geilvoet W, et al. Controversies in NEN: An ENETS Position Statement on nutritional support in neuroendocrine neoplasms. *J Neuroendocrinol*. 2025 Dec 1. doi:10.1111/jne.70062
16. Kondrup J, Allison SP, Elia M, Vellas B, Plauth M. ESPEN guidelines for nutrition screening 2002. *Clinical Nutrition*. 2003;22(4):415–21. doi:10.1016/S0261-5614(03)00098-0 PubMed PMID: 12880610.
17. Borre M, Dam GA, Knudsen AW, Grønbaek H. Nutritional status and nutritional risk in patients with neuroendocrine tumors. *Scand J Gastroenterol*. 2018;53(3):284–92. doi:10.1080/00365521.2018.1430848 PubMed PMID: 29373941.
18. Arribas L, Hurtós L, Sendrós MJ, Peiró I, Salleras N, Fort E, et al. NUTRISCORE: A new nutritional screening tool for oncological outpatients. *Nutrition*. 2017;33:297–303. doi:10.1016/j.nut.2016.07.015 PubMed PMID: 27751743.
19. Malmstrom TK, Morley JE. SARC-F: A simple questionnaire to rapidly diagnose sarcopenia. *J Am Med Dir Assoc*. 2013;14(8):531–2. doi:10.1016/j.jamda.2013.05.018
20. Detsky, Allan S.; Mcaughlin, John R.; Baker, Jeffrey P.; Johnston NT. What is Subjective Global Assessment of Nutritional Status? Vol. 5. 1980;5(1):359–65. PubMed PMID: 3820522.
21. Cederholm T, Jensen GL, Correia MITD, Gonzalez MC, Fukushima R, Higashiguchi T, et al. GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition – A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical Nutrition*. 2019;38(1):1–9. doi:10.1016/j.clnu.2018.08.002 PubMed PMID: 30181091.
22. Clement DSV, van Leerdam ME, Tesselaar MET, Cananea E, Martin W, Weickert MO, et al. The global leadership into malnutrition criteria reveals a high percentage of malnutrition which influences overall survival in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2024;36(4):1–13. doi:10.1111/jne.13376 PubMed PMID: 38389192.
23. Gonzalez MC, Mehrnezhad A, Razaviarab N, Barbosa-Silva TG, Heymsfield SB. Calf circumference: Cutoff values from the NHANES 1999–2006. *American Journal of Clinical Nutrition*. 2021;113(6):1679–87. doi:10.1093/ajcn/nqab029 PubMed PMID: 33742191.

24. Bellido D, García-García C, Talluri A, Lukaski HC, García-Almeida JM. Future lines of research on phase angle: Strengths and limitations. *Rev Endocr Metab Disord*. 2023;24(3):563–83. doi:10.1007/s11154-023-09803-7 PubMed PMID: 37043140.
25. Martin L, Birdsell L, MacDonald N, Reiman T, Clandinin MT, McCargar LJ, et al. Cancer cachexia in the age of obesity: Skeletal muscle depletion is a powerful prognostic factor, independent of body mass index. *Journal of Clinical Oncology*. 2013;31(12):1539–47. doi:10.1200/JCO.2012.45.2722 PubMed PMID: 23530101.
26. de Luis Roman D, García Almeida JM, Bellido Guerrero D, Guzmán Rolo G, Martín A, Primo Martín D, et al. Ultrasound Cut-Off Values for Rectus Femoris for Detecting Sarcopenia in Patients with Nutritional Risk. *Nutrients*. 2024;16(11):1–15. doi:10.3390/nu16111552 PubMed PMID: 38892486.
27. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 2019;48(1):16–31. doi:10.1093/ageing/afy169 PubMed PMID: 30312372.
28. Mathias S, Nayak U, Isaacs B. Balance in elderly patients: the “get-up and go” test. *Arch Phys Med Rehabil*. 1986 Jun;67:387–9.
29. Karppinen N, Lindén R, Sintonen H, Tarkkanen M, Roine R, Heiskanen I, et al. Health-related quality of life in patients with small intestine neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2019;107(4):366–74. doi:10.1159/000494293 PubMed PMID: 30293074.
30. Gosain R, Gupta M, Roy AM, Strosberg J, Glaser KM, Iyer R. Health-Related Quality of Life (HRQoL) in Neuroendocrine Tumors: A Systematic Review. *Cancers (Basel)*. 2022;14(6):1–14. doi:10.3390/cancers14061428
31. Singh S, Granberg D, Wolin E, Warner R, Sissons M, Kolarova T, et al. Patient-reported burden of a neuroendocrine tumor (NET) diagnosis: Results from the first global survey of patients with NETs. *J Glob Oncol*. 2017;3(1):43–53. doi:10.1200/JGO.2015.002980 PubMed PMID: 28717741.
32. del Olmo-García M, Hernandez-Rienda L, Garcia-Carbonero R, Hernando J, Custodio A, Anton-Pascual B, et al. Nutritional status and quality of life of patients with advanced gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms in Spain: the NUTRIGETNE (GETNE-S2109) study. *Oncologist*. 2025 Feb 1;30(2). doi:10.1093/oncolo/oyae343
33. Mifflin MD, St Jeor ST, Hill LA, Scott BJ, Daugherty SA, Koh YO. A new predictive equation for resting energy expenditure in healthy individuals. *American Journal of Clinical Nutrition*. 1990;51(2):241–7. doi:10.1093/ajcn/51.2.241 PubMed PMID: 2305711.
34. Muscaritoli M, Arends J, Bachmann P, Baracos V, Barthelemy N, Bertz H, et al. ESPEN practical guideline: Clinical Nutrition in cancer. *Clinical Nutrition*. 2021;40(5):2898–913. doi:10.1016/j.clnu.2021.02.005 PubMed PMID: 33946039.
35. Bischoff SC, Austin P, Boeykens K, Chourdakis M, Cuerda C, Jonkers-Schuitema C, et al. ESPEN practical guideline: Home enteral nutrition. *Clinical Nutrition*. 2022;41(2):468–88. doi:10.1016/j.clnu.2021.10.018 PubMed PMID: 35007816.
36. Pironi L, Boeykens K, Bozzetti F, Joly F, Klek S, Lal S, et al. ESPEN practical guideline: Home parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*. 2023;42(3):411–30. doi:10.1016/j.clnu.2022.12.003 PubMed PMID: 36796121.
37. Clement DSVM, Brown SE, Naghibi M, Cooper SC, Tesselaar MET, van Leerdam ME, et al. Feasibility of Home Parenteral Nutrition in Patients with Intestinal

- Failure Due to Neuroendocrine Tumours: A Systematic Review. *Nutrients*. 2023;15(17). doi:10.3390/nu15173787 PubMed PMID: 37686819.
38. Antoun S, Birdsell L, Sawyer MB, Venner P, Escudier B, Baracos VE. Association of skeletal muscle wasting with treatment with sorafenib in patients with advanced renal cell carcinoma: Results from a placebo-controlled study. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(6):1054–60. doi:10.1200/JCO.2009.24.9730 PubMed PMID: 20085939.
 39. Awad S, Tan BH, Cui H, Bhalla A, Fearon KCH, Parsons SL, et al. Marked changes in body composition following neoadjuvant chemotherapy for oesophagogastric cancer. *Clinical Nutrition*. 2012;31(1):74–7. doi:10.1016/j.clnu.2011.08.008 PubMed PMID: 21875767.
 40. Kortebein P, FaljwREW. 2007 - Kortebein - *JAMA*. *JAMA*. 2007;295:1772–4. doi:10.1001/jama.297.16.1772-b. PubMed PMID: 17456818.
 41. Lowe SS, Watanabe SM, Courneya KS. Physical activity as a supportive care intervention in palliative cancer patients: a systematic review. *J Support Oncol*. 2009 Jan;7:27–34.
 42. Fong DYT, Ho JWC, Hui BPH, Lee AM, Macfarlane DJ, Leung SSK, et al. Physical activity for cancer survivors: Meta-analysis of randomised controlled trials. *BMJ (Online)*. 2012;344(7844):17. doi:10.1136/bmj.e70 PubMed PMID: 22294757.
 43. Speck RM, Courneya KS, Masse LC, Duval S, Schmitz KH. An update of controlled physical activity trials in cancer survivors: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cancer Survivorship*. 2010;4(2):87–100. doi:10.1007/s11764-009-0110-5 PubMed PMID: 20052559.
 44. Stene GB, Helbostad JL, Balstad TR, Riphagen II, Kaasa S, Oldervoll LM. Effect of physical exercise on muscle mass and strength in cancer patients during treatment-A systematic review. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2013;88(3):573–93. doi:10.1016/j.critrevonc.2013.07.001 PubMed PMID: 23932804.
 45. Oldervoll LM, Loge JH, Lydersen S, Paltiel H, Asp MB, Nygaard U V., et al. Physical Exercise for Cancer Patients with Advanced Disease: A Randomized Controlled Trial. *Oncologist*. 2011;16(11):1649–57. doi:10.1634/theoncologist.2011-0133 PubMed PMID: 21948693.
 46. Pappalardo G, Almeida A, Ravasco P. Eicosapentaenoic acid in cancer improves body composition and modulates metabolism. *Nutrition*. 2015;31(4):549–55. doi:10.1016/j.nut.2014.12.002 PubMed PMID: 25770317.
 47. Bird JK, Troesch B, Warnke I, Calder PC. The effect of long chain omega-3 polyunsaturated fatty acids on muscle mass and function in sarcopenia: A scoping systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr ESPEN*. 2021;46:73–86. doi:10.1016/j.clnesp.2021.10.011 PubMed PMID: 34857251.
 48. Colomer R, Moreno-Nogueira JM, García-Luna PP, García-Peris P, García-de-Lorenzo A, Zarazaga A, et al. n-3 fatty acids, cancer and cachexia: A systematic review of the literature. *British Journal of Nutrition*. 2007;97(5):823–31. doi:10.1017/S000711450765795X PubMed PMID: 17408522.
 49. de Aguiar Pastore Silva J, Emilia de Souza Fabre M, Waitzberg DL. Omega-3 supplements for patients in chemotherapy and/or radiotherapy: A systematic review. *Clinical Nutrition*. 2015;34(3):359–66. doi:10.1016/j.clnu.2014.11.005 PubMed PMID: 25907586.

50. Berk L, James J, Schwartz A, Hug E, Mahadevan A, Samuels M, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of a β -hydroxyl β -methyl butyrate, glutamine, and arginine mixture for the treatment of cancer cachexia (RTOG 0122). *Supportive Care in Cancer*. 2008 Oct;16(10):1179–88. doi:10.1007/s00520-008-0403-7 PubMed PMID: 18293016.
51. Song GM, Tian X, Zhang L, Ou YX, Yi LJ, Shuai T, et al. Immunonutrition support for patients undergoing surgery for gastrointestinal malignancy: Preoperative, postoperative, or Perioperative a Bayesian network meta-Analysis of randomized controlled trials. *Medicine (United States)*. 2015;94(29). doi:10.1097/MD.0000000000001225 PubMed PMID: 26200648.
52. Lim YL, Teoh SE, Yaow CYL, Lin DJ, Masuda Y, Han MX, et al. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Clinical Use of Megestrol Acetate for Cancer-Related Anorexia/Cachexia. *J Clin Med*. 2022;11(13). doi:10.3390/jcm11133756
53. SEEN.
www.seen.es/ModulGEX/workspace/publico/modulos/web/docs/apartados/1609/141020_043641_7474507760.pdf. Recomendaciones dietéticas para la diarrea.
54. Rubin de Celis Ferrari AC, Glasberg J, Riechelmann RP. Carcinoid syndrome: Update on the pathophysiology and treatment. *Clinics*. Universidade de Sao Paulo; 2018. doi:10.6061/clinics/2018/e490s PubMed PMID: 30133565.
55. Artale S, Barzaghi S, Grillo N, Maggi C, Lepori S, Butti C, et al. Role of Diet in the Management of Carcinoid Syndrome: Clinical Recommendations for Nutrition in Patients with Neuroendocrine Tumors. *Nutrition and Cancer*. Routledge; 2022. p. 2–11. doi:10.1080/01635581.2020.1838572 PubMed PMID: 33148022.
56. Panzuto F, Ramage J, Pritchard DM, van Velthuysen MLF, Schrader J, Begum N, et al. European Neuroendocrine Tumor Society (ENETS) 2023 guidance paper for gastroduodenal neuroendocrine tumours (NETs) G1–G3. *J Neuroendocrinol*. 2023 Aug 1;35(8). doi:10.1111/jne.13306 PubMed PMID: 37401795.
57. Pavel M, Gross DJ, Benavent M, Perros P, Srirajaskanthan R, Warner RRP, et al. Telotristat ethyl in carcinoid syndrome: Safety and efficacy in the TELECAST phase 3 trial. *Endocr Relat Cancer*. 2018 Mar 1;25(3):309–22. doi:10.1530/ERC-17-0455 PubMed PMID: 29330194.
58. Strosberg JR, Caplin ME, Kunz PL, Ruzsniowski PB, Bodei L, Hendifar A, et al. 177Lu-Dotatate plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide in patients with midgut neuroendocrine tumours (NETTER-1): final overall survival and long-term safety results from an open-label, randomised, controlled, phase 3 trial. *Lancet Oncol*. 2021 Dec 1;22(12):1752–63. doi:10.1016/S1470-2045(21)00572-6 PubMed PMID: 34793718.
59. Anelli S, Mazzilli R, Zamponi V, Giorgini B, Golisano B, Mancini C, et al. Glucagonoma and Glucagonoma Syndrome: An Updated Review. *Clinical Endocrinology*. John Wiley and Sons Inc; 2025. doi:10.1111/cen.15300
60. del Olmo-García M, Hernandez-Rienda L, Argente Pla M, Merino-Torres JF. Nutritional Management of Functioning GEP-NENs. *Nutrients*. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI); 2025. doi:10.3390/nu17132175 PubMed PMID: 40647278.
61. Hernandez-Rienda L, del Olmo-García MI, Merino-Torres JF. Impact of Diabetes Mellitus in Patients with Pancreatic Neuro-Endocrine Tumors: Causes,

- Consequences, and Future Perspectives. *Metabolites*. MDPI; 2022. doi:10.3390/metabo12111103
62. Hofland J, Falconi M, Christ E, Castaño JP, Faggiano A, Lamarca A, et al. European Neuroendocrine Tumor Society 2023 guidance paper for functioning pancreatic neuroendocrine tumour syndromes. *J Neuroendocrinol*. 2023 Aug 1;35(8). doi:10.1111/jne.13318 PubMed PMID: 37578384.
 63. Rossi RE, Elvevi A, Citterio D, Coppa J, Invernizzi P, Mazzaferro V, et al. Gastrinoma and Zollinger Ellison syndrome: A roadmap for the management between new and old therapies. *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Inc; 2021. p. 5890–907. doi:10.3748/wjg.v27.i35.5890 PubMed PMID: 34629807.
 64. Hofland J, Refardt JC, Feelders RA, Christ E, de Herder WW. Approach to the Patient: Insulinoma. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2024 Apr 1;109(4):1109–18. doi:10.1210/clinem/dgad641 PubMed PMID: 37925662.
 65. Rinke A, Müller HH, Schade-Brittinger C, Klose KJ, Barth P, Wied M, et al. Placebo-controlled, double-blind, prospective, randomized study on the effect of octreotide LAR in the control of tumor growth in patients with metastatic neuroendocrine midgut tumors: A report from the PROMID study group. *Journal of Clinical Oncology*. 2009 Oct 1;27(28):4656–63. doi:10.1200/JCO.2009.22.8510 PubMed PMID: 19704057.
 66. Caplin ME, Pavel M, Phan AT, Ćwikła JB, Sedláčková E, Thanh XMT, et al. Lanreotide autogel/depot in advanced enteropancreatic neuroendocrine tumours: final results of the CLARINET open-label extension study. *Endocrine*. 2021 Feb 1;71(2):502–13. doi:10.1007/s12020-020-02475-2 PubMed PMID: 33052555.
 67. Kulke MH, Hörsch D, Caplin ME, Anthony LB, Bergsland E, Öberg K, et al. Telotristat ethyl, a tryptophan hydroxylase inhibitor for the treatment of carcinoid syndrome. In: *Journal of Clinical Oncology*. American Society of Clinical Oncology; 2017. p. 14–23. doi:10.1200/JCO.2016.69.2780 PubMed PMID: 27918724.
 68. Yao JC, Shah MH, Lombard Bohas C, Wolin EM, Cutsem V, Hobday TJ, et al. Everolimus for Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *N Engl J Med*. 2011.
 69. Yao JC, Fazio N, Singh S, Buzzoni R, Carnaghi C, Wolin E, et al. Everolimus for the treatment of advanced, non-functional neuroendocrine tumours of the lung or gastrointestinal tract (RADIANT-4): A randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2016 Mar 5;387(10022):968–77. doi:10.1016/S0140-6736(15)00817-X PubMed PMID: 26703889.
 70. Raymond E, Dahan L, Raoul JL, Bang YJ, Borbath I, Lombard-Bohas C, et al. Sunitinib Malate for the Treatment of Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *n engl j med* [Internet]. 2011. Available from: <http://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/>
 71. Chan J, Geyer S, Ou FS, Knopp M, Behr S, Zemla T, et al. LBA53 Alliance A021602: Phase III, double-blinded study of cabozantinib versus placebo for advanced neuroendocrine tumors (NET) after progression on prior therapy (CABINET). *Annals of Oncology*. 2023 Oct;34:S1292. doi:10.1016/j.annonc.2023.10.047
 72. Kunz PL, Graham NT, Catalano PJ, Nimeiri HS, Fisher GA, Longacre TA, et al. Randomized Study of Temozolomide or Temozolomide and Capecitabine in

- Patients With Advanced Pancreatic Neuroendocrine Tumors (ECOG-ACRIN E2211). *J Clin Oncol*. 2022;41:1359–69. doi:10.1200/JCO.22
73. Salazar R, Tafuto S, Krogh M, Teule A, Garcia-Carbonero R, Klumpen HJ, et al. LBA45 Randomized open label phase III study comparing the efficacy and safety of everolimus followed by chemotherapy (CT) with streptozotocin (STZ)-5FU upon progression or the reverse sequence, in advanced progressive panNETs: The SEQTOR study (GETNE 1206). *Annals of Oncology*. 2022 Sep;33:S1412. doi:10.1016/j.annonc.2022.08.044
 74. Strosberg J, El-Haddad G, Wolin E, Hendifar A, Yao J, Chasen B, et al. Phase 3 Trial of 177 Lu-Dotatate for Midgut Neuroendocrine Tumors . *New England Journal of Medicine*. 2017 Jan 12;376(2):125–35. doi:10.1056/nejmoa1607427 PubMed PMID: 28076709.
 75. Singh S, Halperin D, Myrehaug S, Herrmann K, Pavel M, Kunz PL, et al. [177Lu]Lu-DOTA-TATE plus long-acting octreotide versus high-dose long-acting octreotide for the treatment of newly diagnosed, advanced grade 2–3, well-differentiated, gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours (NETTER-2): an open-label, randomised, phase 3 study. *The Lancet*. 2024 Jun 29;403(10446):2807–17. doi:10.1016/S0140-6736(24)00701-3 PubMed PMID: 38851203.
 76. Laing E, Gough K, Krishnasamy M, Michael M, Kiss N. Prevalence of malnutrition and nutrition-related complications in patients with gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours. *J Neuroendocrinol*. 2022 Jun 1;34(6). doi:10.1111/jne.13116 PubMed PMID: 35415851.
 77. Caplin ME, Pavel M, Ćwikła JB, Phan AT, Raderer M, Sedláčková E, et al. Lanreotide in Metastatic Enteropancreatic Neuroendocrine Tumors. *New England Journal of Medicine*. 2014 Jul 17;371(3):224–33. doi:10.1056/nejmoa1316158 PubMed PMID: 25014687.
 78. Marasco M, Dell’Unto E, Laviano A, Campana D, Panzuto F. Gastrointestinal side effects of somatostatin analogs in neuroendocrine tumors: a focused review. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*. John Wiley and Sons Inc; 2024. doi:10.1111/jgh.16638
 79. Godara A, Siddiqui NS, Byrne MM, Saif MW. The safety of lanreotide for neuroendocrine tumor. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Jan 2;18(1):1–10. doi:10.1080/14740338.2019.1559294 PubMed PMID: 30582380.
 80. Lamarca A, McCallum L, Nuttall C, Barriuso J, Backen A, Frizziero M, et al. Somatostatin analogue-induced pancreatic exocrine insufficiency in patients with neuroendocrine tumors: results of a prospective observational study. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*. 2018 Jul 3;12(7):723–31. doi:10.1080/17474124.2018.1489232 PubMed PMID: 29923433.
 81. Wasif Saif M, Romano A, Smith MH, Patel R, Relias V, Zucker B. Chronic Use of Long-Acting Somatostatin Analogues (SSAs) and Exocrine Pancreatic Insufficiency (EPI) in Patients with Gastroenteropancreatic Neuroendocrine Tumors (GEP-NETs): An Under-recognized Adverse Effect.
 82. Rinzivillo M, De Felice I, Magi L, Annibale B, Panzuto F. Occurrence of exocrine pancreatic insufficiency in patients with advanced neuroendocrine tumors treated with somatostatin analogs. *Pancreatology*. 2020 Jul 1;20(5):875–9. doi:10.1016/j.pan.2020.06.007 PubMed PMID: 32684368.

83. Panzuto F, Magi L, Rinzivillo M. Exocrine pancreatic insufficiency and somatostatin analogs in patients with neuroendocrine neoplasia. *Expert Opinion on Drug Safety*. Taylor and Francis Ltd.; 2021. p. 383–6. doi:10.1080/14740338.2021.1881478 PubMed PMID: 33530760.
84. Hall LA, Powell-Brett S, Thompson O, Smith D, Bradley E, Smith S, et al. Casting a Wider NET: Pancreatic Exocrine Insufficiency Induced by Somatostatin Analogues among Patients with Neuroendocrine Tumours? *Cancers (Basel)*. 2023 Apr 1;15(7). doi:10.3390/cancers15071933
85. Khan MS, Walter T, Buchanan-Hughes A, Worthington E, Keeber L, Feuilly M, et al. Differential diagnosis of diarrhoea in patients with neuroendocrine tumours: A systematic review. *World Journal of Gastroenterology*. Baishideng Publishing Group Co; 2020. p. 4537–56. doi:10.3748/WJG.V26.I30.4537 PubMed PMID: 32874063.
86. Pusceddu S, Rossi RE, Torchio M, Prinzi N, Niger M, Coppa J, et al. Differential diagnosis and management of diarrhea in patients with neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–19. doi:10.3390/jcm9082468
87. Brighi N, Lamberti G, Maggio I, Manuzzi L, Ricci C, Casadei R, et al. Biliary stone disease in patients receiving somatostatin analogs for neuroendocrine neoplasms. A retrospective observational study. *Digestive and Liver Disease*. 2019 May 1;51(5):689–94. doi:10.1016/j.dld.2018.09.013 PubMed PMID: 30314949.
88. Brighi N, Panzuto F, Modica R, Gelsomino F, Albertelli M, Pusceddu S, et al. Biliary Stone Disease in Patients with Neuroendocrine Tumors Treated with Somatostatin Analogs: A Multicenter Study. *Oncologist*. 2020 Mar 1;25(3):259–65. doi:10.1634/theoncologist.2019-0403 PubMed PMID: 32162819.
89. Lammert F, Acalovschi M, Ercolani G, van Erpecum KJ, Gurusamy KS, van Laarhoven CJ, et al. EASL Clinical Practice Guidelines on the prevention, diagnosis and treatment of gallstones. *J Hepatol*. 2016 Jul 1;65(1):146–81. doi:10.1016/j.jhep.2016.03.005 PubMed PMID: 27085810.
90. Norlén O, Hessman O, Stålberg P, Åkerström G, Hellman P. Prophylactic cholecystectomy in midgut carcinoid patients. *World J Surg*. 2010 Jun;34(6):1361–7. doi:10.1007/s00268-010-0428-1 PubMed PMID: 20130865.
91. Godara A, Siddiqui NS, Byrne MM, Saif MW. The safety of lanreotide for neuroendocrine tumor. *Expert Opin Drug Saf*. 2019 Jan 2;18(1):1–10. doi:10.1080/14740338.2019.1559294 PubMed PMID: 30582380.
92. Fiebrich HB, Van Den Berg G, Kema IP, Links TP, Kleibeuker JH, Van Beek AP, et al. Deficiencies in fat-soluble vitamins in long-term users of somatostatin analogue. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010 Dec;32(11–12):1398–404. doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04479.x PubMed PMID: 21050243.
93. Lind A, Wängberg B, Ellegård L. Vitamin D and vitamin B12 deficiencies are common in patients with midgut carcinoid (SI-NET). *Eur J Clin Nutr*. 2016 Sep 1;70(9):990–4. doi:10.1038/ejcn.2016.40 PubMed PMID: 27026421.
94. Robbins HL, Symington M, Mosterman B, Goodby J, Davies L, Dimitriadis GK, et al. Supplementation of Vitamin D Deficiency in Patients with Neuroendocrine Tumors Using Over-the-Counter Vitamin D3 Preparations. *Nutr Cancer*. 2018 Jul 4;70(5):748–54. doi:10.1080/01635581.2018.1470650 PubMed PMID: 29781720.

95. Pavel ME, Hainsworth JD, Baudi E, Peeters M, Horsch D, Klimovsky J, et al. Everolimus plus octreotide long-acting repeatable for the treatment of advanced neuroendocrine tumours associated with carcinoid syndrome (RADIANT-2): a randomised, placebo-controlled, phase 3 study. *The Lancet*. 2011;378:2005–12. doi:10.1016/S0140
96. Lacouture M, Sibaud V. Toxic Side Effects of Targeted Therapies and Immunotherapies Affecting the Skin, Oral Mucosa, Hair, and Nails. *American Journal of Clinical Dermatology*. Springer International Publishing; 2018. p. 31–9. doi:10.1007/s40257-018-0384-3 PubMed PMID: 30374901.
97. Peterson DE, Boers-Doets CB, Bensadoun RJ, Herrstedt J. Management of oral and gastrointestinal mucosal injury: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment, and follow-up. *Annals of Oncology*. 2015 Sep 1;26:v139–51. doi:10.1093/annonc/mdv202 PubMed PMID: 26142468.
98. Vigarios E, Epstein JB, Sibaud V. Oral mucosal changes induced by anticancer targeted therapies and immune checkpoint inhibitors. *Supportive Care in Cancer*. Springer Verlag; 2017. p. 1713–39. doi:10.1007/s00520-017-3629-4 PubMed PMID: 28224235.
99. Grünwald V, Weikert S, Pavel ME, Hörsch D, Lüftner D, Janni W, et al. Practical management of everolimus-related toxicities in patients with advanced solid tumors. *Onkologie(Czech Republic)*. 2013 May;36(5):295–302. doi:10.1159/000350625 PubMed PMID: 23689226.
100. Rugo HS, Seneviratne L, Beck JT, Glaspy JA, Peguero JA, Pluard TJ, et al. Prevention of everolimus-related stomatitis in women with hormone receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer using dexamethasone mouthwash (SWISH): a single-arm, phase 2 trial. *Lancet Oncol*. 2017 May 1;18(5):654–62. doi:10.1016/S1470-2045(17)30109-2 PubMed PMID: 28314691.
101. Jones VE, McIntyre KJ, Paul D, Wilks ST, Ondreyco SM, Sedlacek S, et al. Evaluation of Miracle Mouthwash plus Hydrocortisone Versus Prednisolone Mouth Rinses as Prophylaxis for Everolimus-Associated Stomatitis: A Randomized Phase II Study. *Oncologist*. 2019 Sep 1;24(9):1153–8. doi:10.1634/theoncologist.2018-0340 PubMed PMID: 30833486.
102. Xu KY, Shameem R, Wu S. Risk of hyperglycemia attributable to everolimus in cancer patients: A meta-analysis. *Acta Oncol (Madr)*. 2016 Oct 2;55(9–10):1196–203. doi:10.3109/0284186X.2016.1168939 PubMed PMID: 27142123.
103. Fazio N, Carnaghi C, Buzzoni R, Valle JW, Herbst F, Ridolfi A, et al. Relationship between metabolic toxicity and efficacy of everolimus in patients with neuroendocrine tumors: A pooled analysis from the randomized, phase 3 RADIANT-3 and RADIANT-4 trials. *Cancer*. 2021 Aug 1;127(15):2674–82. doi:10.1002/cncr.33540 PubMed PMID: 33857327.
104. Raymond E, Faivre S. Learning experiences with sunitinib continuous daily dosing in patients with pancreatic neuroendocrine tumours. *Current Oncology*. Multimed Inc.; 2014. p. 309–17. doi:10.3747/co.21.1647
105. Valle JW, Borbath I, Rosbrook B, Fernandez K, Raymond E. Sunitinib in patients with pancreatic neuroendocrine tumors: update of safety data. *Future Oncology*. 2019 Apr 1;15(11):1219–30. doi:10.2217/fon-2018-0882 PubMed PMID: 30701988.

106. Valle JW, Faivre S, Hubner RA, Grande E, Raymond E. Practical management of sunitinib toxicities in the treatment of pancreatic neuroendocrine tumors. *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2014. p. 1230–8. doi:10.1016/j.ctrv.2014.09.001 PubMed PMID: 25283354.
107. Pavel M, Öberg K, Falconi M, Krenning EP, Sundin A, Perren A, et al. Gastroenteropancreatic neuroendocrine neoplasms: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology*. 2020 Jul 1;31(7):844–60. doi:10.1016/j.annonc.2020.03.304 PubMed PMID: 32272208.
108. Castillón JC, Gordo TA, Bayonas AC, Carretero AC, García-Carbonero R, Pulido EG, et al. SEOM-GETNE clinical guidelines for the diagnosis and treatment of gastroenteropancreatic and bronchial neuroendocrine neoplasms (NENs) (2022). *Clinical and Translational Oncology*. 2023 Sep 1;25(9):2692–706. doi:10.1007/s12094-023-03205-6 PubMed PMID: 37204633.
109. Riesco-Martinez MC, Capdevila J, Alonso V, Jimenez-Fonseca P, Teule A, Grande E, et al. Nivolumab plus platinum-doublet chemotherapy in treatment-naive patients with advanced grade 3 Neuroendocrine Neoplasms of gastroenteropancreatic or unknown origin: The multicenter phase 2 NICE-NEC trial (GETNE-T1913). *Nat Commun*. 2024 Dec 1;15(1). doi:10.1038/s41467-024-50969-8 PubMed PMID: 39117670.
110. Hope TA, Abbott A, Colucci K, Bushnell DL, Gardner L, Graham WS, et al. NANETS/SNMMI procedure standard for somatostatin receptor-based peptide receptor radionuclide therapy with ¹⁷⁷Lu-DOTATATE. *Journal of Nuclear Medicine*. 2019;60(7):937–43. doi:10.2967/jnumed.118.230607 PubMed PMID: 31263080.
111. Tapia Rico G, Li M, Pavlakis N, Cehic G, Price TJ. Prevention and management of carcinoid crises in patients with high-risk neuroendocrine tumours undergoing peptide receptor radionuclide therapy (PRRT): Literature review and case series from two Australian tertiary medical institutions. *Cancer Treatment Reviews*. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 1–6. doi:10.1016/j.ctrv.2018.03.002 PubMed PMID: 29602040.
112. Søreide K, Stättner S, Hallet J. Surgery as a Principle and Technical Consideration for Primary Tumor Resection of Small Bowel Neuroendocrine Tumors. *Annals of Surgical Oncology*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2024. p. 1125–37. doi:10.1245/s10434-023-14610-0 PubMed PMID: 38006527.
113. Albertelli M, Petolicchio C, Brasili S, Pogna A, Boschetti M, Luciano G, et al. Impact of Vitamin D Deficiency on Tumor Aggressiveness in Neuroendocrine Neoplasms. *Nutrients*. 2023 Sep 1;15(17). doi:10.3390/nu15173771 PubMed PMID: 37686803.
114. Lind A, Wängberg B, Ellegård L. Vitamin D and vitamin B12 deficiencies are common in patients with midgut carcinoid (SI-NET). *Eur J Clin Nutr*. 2016 Sep 1;70(9):990–4. doi:10.1038/ejcn.2016.40 PubMed PMID: 27026421.
115. Lardièrre-Deguelte S, De Mestier L, Appéré F, Vullierme MP, Zappa M, Hoeffel C, et al. Toward a preoperative classification of lymph node metastases in patients with small intestinal neuroendocrine tumors in the era of intestinal-sparing surgery. *Neuroendocrinology*. 2016 Aug 1;103(5):552–9. doi:10.1159/000441423 PubMed PMID: 26445315.

116. Pusceddu S, Rossi RE, Torchio M, Prinzi N, Niger M, Coppa J, et al. Differential diagnosis and management of diarrhea in patients with neuroendocrine tumors. *Journal of Clinical Medicine*. MDPI; 2020. p. 1–19. doi:10.3390/jcm9082468
117. Sabater L, Ausania F, Bakker OJ, Boadas J, Dominguez-Munoz JE, Falconi M, et al. Evidence-based guidelines for the management of exocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Annals of Surgery*. Lippincott Williams and Wilkins; 2016. p. 949–58. doi:10.1097/SLA.0000000000001732 PubMed PMID: 27045859.
118. Kahl S, Malfertheiner P. Exocrine and endocrine pancreatic insufficiency after pancreatic surgery. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004 Oct;18(5):947–55. doi:10.1016/j.bpg.2004.06.028 PubMed PMID: 15494288.
119. Maeda H, Hanazaki K. Pancreatogenic diabetes after pancreatic resection. *Pancreatology*. Elsevier B.V.; 2011. p. 268–76. doi:10.1159/000328785
120. American Diabetes Association Professional Practice Committee. 2. Diagnosis and Classification of Diabetes: Standards of Care in Diabetes—2024. *Diabetes Care*. 2024 Jan 1;47:S20–42. doi:10.2337/dc24-S002 PubMed PMID: 38078589.
121. Hart PA, Bellin MD, Andersen DK, Bradley D, Cruz-Monserrate Z, Forsmark CE, et al. Type 3c (pancreatogenic) diabetes mellitus secondary to chronic pancreatitis and pancreatic cancer. *The Lancet Gastroenterology and Hepatology*. Elsevier Ltd; 2016. p. 226–37. doi:10.1016/S2468-1253(16)30106-6 PubMed PMID: 28404095.
122. Vonderau JS, Desai CS. Type 3c: Understanding pancreatogenic diabetes. *J Am Acad Physician Assist*. 2022 Nov 1;35(11):20–4. doi:10.1097/01.JAA.0000885140.47709.6f PubMed PMID: 36219100.
123. Arvanitakis M, Ockenga J, Bezmarevic M, Gianotti L, Krznarić Ž, Lobo DN, et al. ESPEN guideline on clinical nutrition in acute and chronic pancreatitis. *Clinical Nutrition*. 2020 Mar 1;39(3):612–31. doi:10.1016/j.clnu.2020.01.004 PubMed PMID: 32008871.
124. López D, Otero G. Pellagra: An ancient disease in a modern world. *Nutr Hosp*. 2021;38(3):667–70. doi:10.20960/nh.03513 PubMed PMID: 33720743.
125. Van Der Lely A, De Herder WW. 2005 - Vanderlely. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 2005 Oct;49:850–60. doi:10.1590/s0004-27302005000500028 PubMed PMID: 16444370.
126. Whyand T. NUTRITION AND NEUROENDOCRINE CANCER. International Edition [Internet]. 2021. Available from: www.MENETS.org
127. Moncayo R, Traeger A. Decreased selenium levels after peptide receptor radionuclide therapy (PRRT) in patients with neuroendocrine tumours: Implications for the antioxidant status. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2011. p. 1580–1. doi:10.1007/s00259-011-1839-4 PubMed PMID: 21604005.
128. Rivero J Del, Mailman J, Rabow MW, Chan JA, Creed S, Kennecke HF, et al. Practical considerations when providing palliative care to patients with neuroendocrine tumors in the context of routine disease management or hospice care. *Endocr Relat Cancer*. 2023 Jul 1;30(7). doi:10.1530/ERC-22-0226 PubMed PMID: 37017232.
129. Raijmakers NJH, van Zuylen L, Costantini M, Caraceni A, Clark J, Lundquist G, et al. Artificial nutrition and hydration in the last week of life in cancer patients. A systematic literature review of practices and effects. *Annals of Oncology*. Oxford

- University Press; 2011. p. 1478–86. doi:10.1093/annonc/mdq620 PubMed PMID: 21199887.
130. Good P, Richard R, Syrnis W, Jenkins-Marsh S, Stephens J. Medically assisted hydration for adult palliative care patients. Cochrane Database of Systematic Reviews. John Wiley and Sons Ltd; 2014. doi:10.1002/14651858.CD006273.pub3 PubMed PMID: 24760678.
 131. Nakajima N, Takahashi Y, Ishitani K. The volume of hydration in terminally ill cancer patients with hydration-related symptoms: A prospective study. *J Palliat Med.* 2014 Sep 1;17(9):1037–41. doi:10.1089/jpm.2013.0557 PubMed PMID: 25050699.