

Facultad de Medicina - Posgrados
Carrera de Especialista en Cardiología

Enfermedad Cardíaca Carcinoide

“A propósito de un caso clínico”

Autor: Juan David Tejada Rodríguez - Aspirante a Especialista en cardiología

Tutor: Dr. Gabriel Pérez Baztarrica

ÍNDICE

Introducción	4
Pregunta de investigación	5
Justificación	5
Objetivo General	7
Objetivo específico	7
Caso clínico	7
Evolución del caso:	13
Diseño metodológico	15
Enfoque de investigación	15
Descripción del Caso Clínico	16
Operacionalización de las variables de estudio	13
Procedimientos y Análisis de la Información	17
Cuestiones Éticas	17
Marco teórico	18
Tumores carcinoides	18
Epidemiología	18
Fisiopatología	19
Factores pronósticos:	24
Diagnóstico:	24
Manejo de la enfermedad:	30
Terapia medica	30
Tratamiento quirúrgico	31



Discusión	33
Conclusión	35
Bibliografía	36

RESUMEN

Los tumores neuroendocrinos son neoplasias infrecuentes, con una incidencia que varía de 2,5 a 5 casos por 100 000 habitantes. Pueden ocurrir en cualquier parte del cuerpo, pero la mayoría de las veces se originan en el tracto gastrointestinal. Estos tumores pueden ser sintomáticos solo de forma episódica y su existencia puede pasar desapercibida durante muchos años. Aproximadamente del 30% al 40% de los pacientes (principalmente con carcinoides del intestino medio) presentan características del síndrome carcinoide, manifestado por episodios de cambios vasomotores (rubor e hipotensión; con menos frecuencia, hipertensión), diarrea y broncoespasmo, o desarrollan estos síntomas durante el curso de la enfermedad. Con frecuencia generan metástasis en los ganglios linfáticos regionales, el hígado y, con menos frecuencia, en huesos. La probabilidad de metástasis se relaciona con el tamaño del tumor. La incidencia de metástasis es menor del 15% con un tumor carcinoide menor de 1 cm, pero aumenta 95% con tumores mayores de 2 cm.

Palabras claves: síndrome carcinoide, síndrome carcinoide cardíaco, enfermedad valvular cardíaca.

ABSTRACT

Neuroendocrine tumors are rare neoplasms, with an incidence that varies from 2.5 to 5 cases per 100,000 inhabitants. They can occur anywhere in the body, but most often originate in the gastrointestinal tract. These tumors may be symptomatic only episodically and their existence may go unnoticed for many years. Approximately 30% to 40% of patients (mainly with midgut carcinoids) present with or develop features of carcinoid syndrome, manifested by episodes of vasomotor changes (flushing and hypotension; less commonly, hypertension), diarrhea, and bronchospasm, or during the course of the disease. Tumors grow slowly and often remain clinically silent for many years until manifesting after metastases have occurred. Targets frequently occur in the regional lymph nodes, the liver, and, less frequently, in bones. The probability of metastasis is related to the size of the tumor. The incidence of metastasis is less than 15% with a carcinoid tumor smaller than 1 cm, but increases to 95% with tumors larger than 2 cm.

Keywords: carcinoid syndrome, carcinoid heart disease, valvular heart disease.

INTRODUCCIÓN

La cardiopatía carcinoide representa un desafío significativo en la práctica clínica, especialmente debido a su impacto en la supervivencia y calidad de vida de los pacientes afectados. Este trabajo se centra en explorar los diferentes enfoques terapéuticos y quirúrgicos para el manejo de la cardiopatía carcinoide, con el objetivo general de definir y describir estos métodos a través de una exhaustiva revisión de la literatura científica. Específicamente, se investigará la eficacia de los tratamientos quirúrgicos, como la resección tumoral y la intervención en la válvula tricúspide, evaluando su capacidad para mejorar la calidad de vida y la supervivencia de los pacientes.

Dado el pronóstico sombrío que enfrentan los pacientes—con una tasa de supervivencia estimada de tres años del 31% sin tratamiento apropiado—, se identificarán también los factores de riesgo hospitalario y las complicaciones asociadas, utilizando como base la medicina basada en evidencia. Este enfoque permitirá un análisis detallado y actualizado de las terapias disponibles, destacando tanto sus beneficios como sus limitaciones.

El planteamiento del problema surge de la observación de que el 60% de los pacientes con síndrome carcinoide experimentan compromiso cardíaco. Esta situación se ve agravada por un diagnóstico tardío y consecuentemente, un tratamiento frecuentemente retrasado, factores que se atribuyen principalmente a la limitada experiencia y capacitación en el diagnóstico ecocardiográfico específico para esta condición. La consecuencia directa de estos retrasos es una reducción significativa en la expectativa de vida de los pacientes, donde la mediana de supervivencia global es notablemente inferior en aquellos con síndrome carcinoide en comparación con pacientes que presentan tumores neuroendocrinos sin manifestaciones cardíacas.

Las causas de esta problemática pueden ser multifactoriales. Por un lado, la baja prevalencia del síndrome carcinoide puede llevar a una menor familiaridad y

experiencia entre los profesionales de la salud en la identificación y manejo de la cardiopatía asociada. Además, el cuadro clínico del síndrome carcinoide puede ser complejo y variable, lo que complica aún más su diagnóstico preciso y oportuno. La falta de recursos técnicos avanzados o de formación específica en técnicas de diagnóstico como la ecocardiografía especializada también contribuye a la dificultad en detectar y tratar eficazmente esta condición en sus etapas iniciales.

La supervivencia reducida y el deterioro progresivo del estado de salud llevan a consecuencias emocionales y psicológicas significativas para los pacientes y sus familias. Además, el manejo tardío de la cardiopatía carcinoide puede resultar en un mayor uso de recursos sanitarios, incluyendo hospitalizaciones frecuentes y procedimientos médicos más complejos y costosos, lo que representa un desafío adicional para los sistemas de salud.

Para abordar estas cuestiones, se realizará una revisión bibliográfica y posterior análisis de datos extraídos de bases como PUBMED. Este diseño metodológico no solo facilitará la identificación de los enfoques actuales más efectivos, sino que también permitirá inferencias sobre las ayudas diagnósticas necesarias en el manejo de esta compleja patología. También se describirán los hallazgos clínicos de un caso y que motivó este trabajo.

Pregunta de investigación

¿Cuál es el Impacto de los diferentes enfoques terapéuticos en la evolución de la cardiopatía carcinoide?

Justificación

La relevancia de esta revisión y debate de un caso es introducirse en el manejo de la cardiopatía carcinoide trasciende múltiples dimensiones, incluyendo la social,

práctica, teórica y metodológica, lo que subraya su importancia y pertinencia en el ámbito de la investigación médica.

Desde una perspectiva social, el estudio es fundamental debido al impacto significativo que el síndrome carcinoide y su complicación cardíaca tienen sobre los pacientes y sus familias. Al mejorar la comprensión y el tratamiento de esta rara condición, se espera no solo aumentar la esperanza de vida de los pacientes, sino también mejorar su calidad de vida. Este enfoque en una enfermedad poco común llena un vacío importante en la investigación médica, donde las enfermedades de baja prevalencia a menudo son poco estudiadas y financiadas, dejando a los afectados con menos opciones de tratamiento y soporte.

En términos de conveniencia médico-práctica, los resultados de esta revisión tienen el potencial de proporcionar conocimientos sobre el diagnóstico y manejo de la cardiopatía carcinoide, optimizar los protocolos de diagnóstico y tratamiento, con el fin de conseguir una detección más temprana y un manejo más efectivo, reduciendo así la carga de morbilidad asociada y mejorando los resultados clínicos. Esto no solo beneficia a los pacientes directamente, sino que también puede reducir los costos asociados al tratamiento de complicaciones avanzadas, beneficiando así a los sistemas de salud en general.

Desde el punto de vista académico, aporta la literatura existente para profundizar en la comprensión de las dinámicas patológicas y terapéuticas del síndrome carcinoide y su impacto cardíaco.

Metodológicamente, el trabajo propone un análisis retrospectivo de bases de datos bibliográficas, lo que permite una revisión exhaustiva y crítica de los casos previamente documentados. Este enfoque podría ofrecer nuevos aportes sobre patrones de diagnóstico y tratamiento que no serían posibles en estudios prospectivos o experimentales debido a la baja prevalencia de la enfermedad.

Objetivo General

- ❖ Realizar un análisis crítico de la bibliografía publicada sobre cardiopatía carcinoide.

Objetivo Específico

- ❖ Analizar los diferentes enfoques de manejo terapéutico y quirúrgico de la cardiopatía carcinoide.
- ❖ Describir la eficacia de los tratamientos quirúrgicos, como la resección tumoral carcinoide o la válvula tricúspide, en la mejora de la calidad de vida y supervivencia de los pacientes con cardiopatía carcinoide.
- ❖ Identificar los factores de riesgo en pacientes con cardiopatía carcinoide.

CASO CLINICO

Paciente femenina de 77 años con cuadro clínico de 6 meses de evolución asociado a fatiga, dolor abdominal difuso y pérdida de peso de 20 kg. Antecedentes patológicos de ACV isquémico en el 2022 con secuela motora (Paciente postrada), enfermedad de Alzheimer, cáncer de intestino delgado con histología que informó tumor de GIST y tumor neuroendocrino. Con factores de riesgo cardiovascular importante de HTA no controlada y dislipidemia.

Internación del 23/03 al 06/04 por oclusión intestinal con resección de yeyuno con ilectomía, colectomía de colon derecho y transversal (adenopatías retroperitoneales); con requerimiento de alimentación e hidratación parenteral.

Última internación por cuadro de más de 6 meses de diarrea persistente asociado eritema generalizada, realizan rehidratación. Laboratorios: Ag. toxina clostridium resultado negativos.

En el examen físico: TA 100/70 mm Hg - FC 85 lpm - FR 18 - Sato 97%. Neurológico: tendencia al sueño, reactiva solo al estímulo verbal, braquipsiquia, respuestas con monosílabos, postración crónica. Cardiovascular: R1-R2 en 4 focos, soplo holosistólico de

predominio tricúspideo intensidad III/VI, acompañado de rodada diastólica, Ingurgitación yugular 2/3 sin colapso, adecuada perfusión distal. Pulmonar: Roncus bilaterales diseminados. Abdomen blando depresible no impresiona doloroso, herida quirúrgica sin signos de flogosis. Piel poco turgente, seca, palidez generalizada. No presentó escaras. Extremidades: eutróficas, edema grado III/VI con godet +++

Se le realiza laboratorios de hemograma completo, hepatograma, ionograma, sedimento urinario, urocultivo, coprocultivo y hemocultivo x 2. Toxinas a y b clostridium y se indica serie de tomografías toraco abdominal simple y con contraste. Además, ecocardiograma y resonancia cardiaca.

HTO 32%	Hb 12.4	VCM 80	uremia 52
Gb 10.700	N 80%	PLT 276.000	Creatinina 0.5
KPTT 35	TP 41%	Glucemia 185	Magnesio 1.9
Na 141	K 4.5	Cl 96	Calcio 8.9
Acido urico 3.9	TGP 65	TGO 81	Bt 1.0
Albumina 2.9	Proteínas Total 7.0	Amilasa 28	Lipasa 31
FAL 278	NT-ProBNP 13390	Serotonina 419	
EAB: Ph 7.42/ PO2 37.1/ PCO2 42/ Sat 72% / BE 1.9 / hco3 26.7			
Sedimento urinario no patológico			
Hemocultivo X2 Negativo		Urocultivo Negativo	
Toxina Ag Clostridium Negativo		Coprocultivo: Negativo	

Le realizan tomografía computada (TC) de cerebro con el siguiente informe: ventrículos laterales y el 3 ventrículo están dilatados, aunque conservan su forma y topografía, el 4 ventrículo en la línea media es normal. Las cisternas basales axiales y las cisternas silvanas son amplias. los espacios subaracnoideos están ensanchados. No se demuestran lesiones focales agudas.

TC Tórax: no se observan adenomegalias. Derrame pleural bilateral a predominio izquierdo con consolidación pasiva del parénquima pulmonar adyacente.

TC abdomen y pelvis: hígado heterogéneo a expensas de imágenes nodulares en ambos lóbulos (Probable secundarismo). Bazo homogéneo de tamaño normal. Páncreas sin alteraciones no se observan adenomegalias, escasa ascitis.

Ecocardiograma que describe: SIV 1.2, DDVI 4.6 PPVI 1.2 DSVI 2.9 FA% 37%

Al levemente dilatada área 22 cm² Vol 37 ml/m². FEY 62% Hipertrofia concéntrica leve, motilidad parietal normal, disfunción diastólica grado I. VD: dilatación basal de 43 mm, medial 42 mm y longitudinal 80 mm. Función sistólica del VD moderadamente deprimida Tapse 20 onda S 19 cm/seg CAF 27% (**Figura 3 y 8**). AD dilatación leve área 19 cm² (Figura 3). Válvula aortica con insuficiencia aórtica leve TMP 584 ms (**Figura 4**). Válvula mitral estructura y funcionalidad normal. regurgitación leve funcional válvula pulmonar regurgitación severa por falta de coaptación (**Figura 2**). Válvula tricúspide con regurgitación severa por falta de coaptación con restricción del movimiento (**Figura 1, 6 y 7**).

Dado Hallazgos ecocardiográficos correspondientes Descartar en primera instancia Cardiopatía Carcinoide

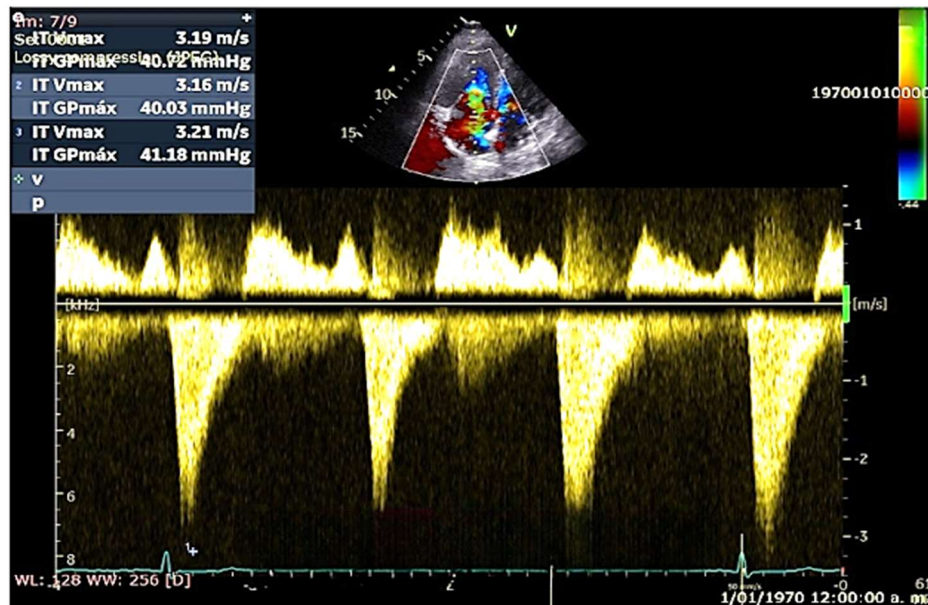


Figura 1. Autor. Insuficiencia Tricúspidea severa por falta de coaptación de las valvas.

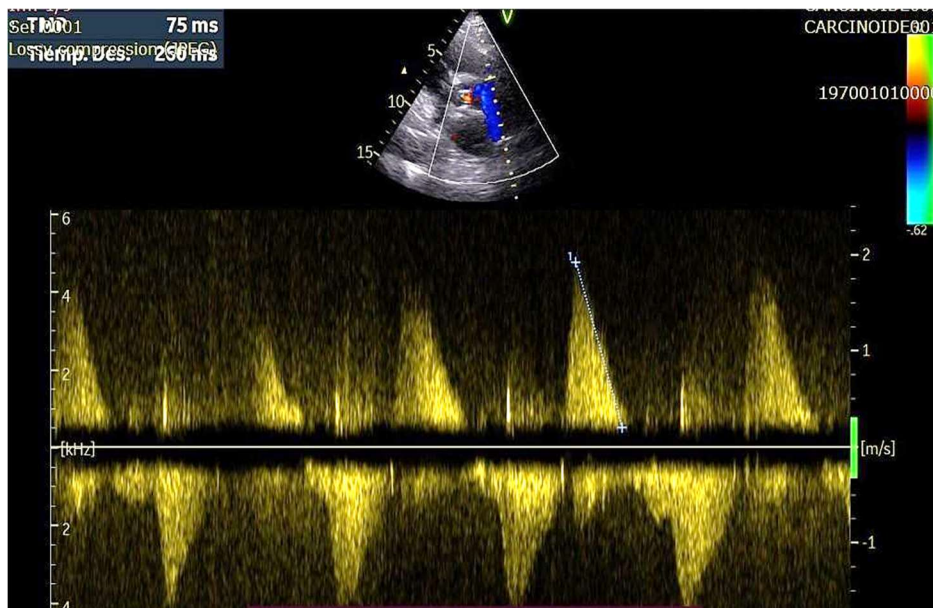


Figura 2. Autor. Insuficiencia pulmonar severa por falta de coaptación valvar.



Figura 3: Autor. Ventana apical de 4 cámaras con dilatación basal, medial y longitudinal del ventrículo

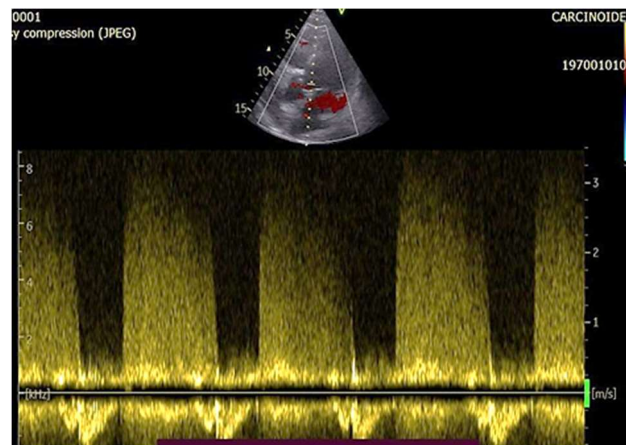


Figura 4. Autor. Insuficiencia aórtica leve.

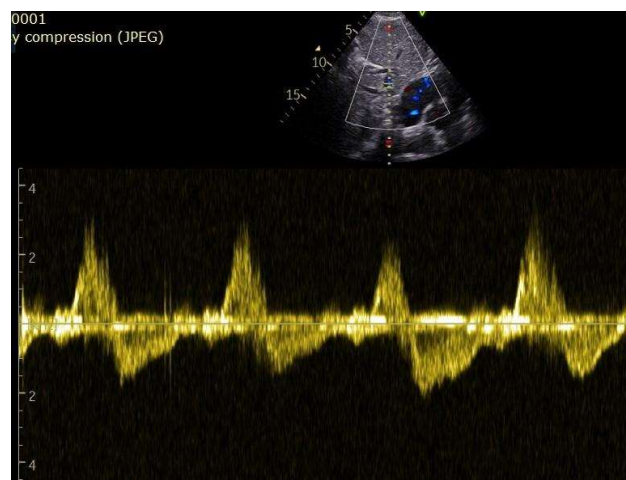


Figura 5. Autor. Ventana subxifoidea. Inversión de onda S y D a nivel de las venas suprahepáticas. parametro de

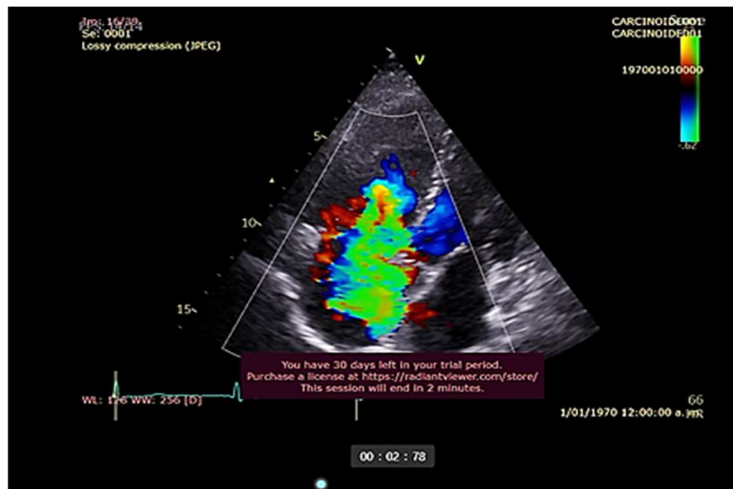


Figura 6. Autor. Ventana apical 4 cámaras, Insuficiencia tricúspidea severa.



Figura 7. Autor. Visualización de valvas tricúspidea engrosadas.

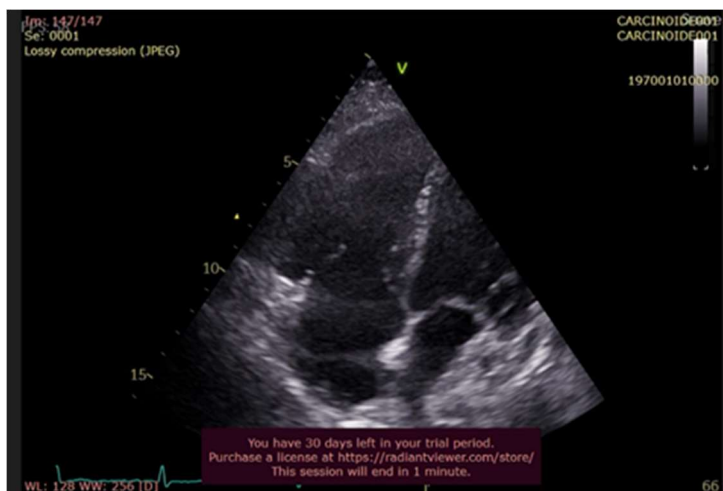


Figura 8. Autor. Ventana apical 4 cámaras. Dilatación de Ventrículo derecho, con falta de coaptación de valvas respecto al ventrículo izquierdo.

Evolución del caso:

La resolución de este caso complejo involucró un enfoque terapéutico multidimensional adaptado a la severidad y la naturaleza avanzada de la enfermedad de la paciente. Dado el diagnóstico de síndrome carcinoide, confirmado por elevados niveles de serotonina y hallazgos de imágenes consistentes con metástasis hepática y severa cardiopatía, el equipo interdisciplinar optó por la implementación de tratamientos dirigidos tanto a la etiología subyacente como a la mitigación de los síntomas.

La administración de análogos de somatostatina, como el octreotide o lanreotide, fue una piedra angular en el manejo médico. Estos fármacos son efectivos para controlar los síntomas asociados con el síndrome carcinoide, particularmente aquellos derivados de la hipersecreción de serotonina, como la diarrea y el rubor. Además, tienen un papel en la inhibición del crecimiento tumoral. En este caso, el uso de análogos de somatostatina buscaba estabilizar los síntomas y, en la medida de lo posible, controlar la progresión de la enfermedad metastásica.

Dada la avanzada edad de la paciente, su estado general y la presencia de múltiples comorbilidades neurológicas y cardíacas significativas, se decidió incorporar un enfoque paliativo. Este manejo paliativo se centró en la optimización de la calidad de vida y la minimización del sufrimiento. Se proporcionaron intervenciones para manejar el dolor, la nutrición adecuada a través de soporte alimentario, y asistencia general. El equipo paliativo trabajó estrechamente con cardiólogos, oncólogos y el equipo de cuidados internos para asegurar una atención integral que respondiera a las necesidades físicas y emocionales de la paciente.

El tratamiento requería un monitoreo constante para evaluar la efectividad de las intervenciones y hacer ajustes según fuera necesario. Esto incluyó revisiones periódicas de los parámetros de laboratorio, evaluaciones ecocardiográficas

subsecuentes para monitorear la función cardíaca y ajustes en la dosificación de medicamentos según los síntomas y la respuesta al tratamiento.

Dada la complejidad del caso, fue crucial una comunicación efectiva entre los diversos especialistas involucrados en el cuidado de la paciente. Reuniones regulares del equipo permitieron discutir la evolución del caso, compartir observaciones sobre la respuesta al tratamiento y planificar pasos futuros de manera coherente y coordinada.

El caso presentado corresponde a una enfermedad cardíaca carcinoide con manifestaciones clínicas típicas. Uno de los datos importantes es la localización del tumor primario, ya que las series reportadas han mostrado alta incidencia de asociación entre la enfermedad cardíaca carcinoide y el carcinoides de tubo digestivo y de hígado.

En paciente con cardiopatía carcinoide crónica como en este caso clínico descrito se debe evaluar la pertinencia de manejo quirúrgico cardíaco teniendo en cuenta el pronóstico y sintomatología del paciente. En este caso clínico solo se pudo dar manejo medico paliativo por el estado avanzado de carcinogénesis de la paciente.

DISEÑO METODOLÓGICO

Enfoque

El diseño metodológico de este trabajo focalizado en la cardiopatía carcinoide adoptó un enfoque mixto, que consistió en recopilar, analizar e integrar tanto investigación cuantitativa como cualitativa. Este enfoque fue seleccionado con el propósito de profundizar en la comprensión de las modalidades de diagnóstico y tratamiento de esta patología compleja y poco prevalente. El tipo de investigación fue descriptivo-analítico, orientado a describir las características del fenómeno estudiado y analizar las intervenciones médicas aplicadas a la paciente. El alcance del conocimiento se centró en mejorar la comprensión de los enfoques terapéuticos y quirúrgicos actuales y su impacto en los resultados clínicos.

Descripción del Caso Clínico

Se analizó detalladamente el caso de una paciente femenina de 77 años con múltiples comorbilidades y complicaciones asociadas al síndrome carcinoide. Este caso fue seleccionado por su representatividad de los desafíos diagnósticos y de manejo que enfrentan los pacientes con cardiopatía carcinoide. La paciente había sido sometida a numerosos tratamientos y evaluaciones, proporcionando una base rica para el análisis de las intervenciones médicas y sus efectos sobre la progresión de la enfermedad.

Operacionalización de las variables de estudio

A continuación, se detalla la tabla con la operacionalización de las variables principales:

Variable de Estudio	Conceptualización	Operacionalización	Dimensiones de Análisis	Indicadores
Eficacia de Tratamiento	Efectividad de las intervenciones médicas y quirúrgicas para mejorar la calidad de vida y supervivencia	Evaluación del resultado del tratamiento con análogos de somatostatina y manejo de cuidados paliativos	Calidad de vida	Reducción de síntomas
			- Supervivencia	- Tasa de supervivencia a 1 año
Compromiso Cardíaco	Incidencia y severidad de la afectación cardíaca en pacientes con síndrome carcinoide	Medición de parámetros ecocardiográficos y hallazgos clínicos reportados en la historia clínica del paciente	Funcionalidad cardíaca	Grado de regurgitación valvular
			Severidad de la cardiopatía	Dilatación de cámaras cardíacas
Diagnóstico Ecocardiográfico	Utilización y eficacia de la ecocardiografía en el diagnóstico de la cardiopatía carcinoide	Revisión de la serie de ecocardiogramas y resonancia cardíaca realizada al paciente	Detección de anomalías	Características morfológicas valvares
			Evaluación funcional	Medidas de función sistólica y diastólica

Factores de Riesgo Cardiovascular	Prevalencia de condiciones que incrementan el riesgo de eventos cardiovasculares en el paciente	Documentación de condiciones preexistentes y su impacto en el tratamiento y evolución de la enfermedad	Hipertensión no controlada	Presión arterial sistólica y diastólica
			Dislipidemia	Niveles de colesterol y triglicéridos

Procedimientos y Análisis de la Información

Se realizó una revisión bibliográfica exhaustiva utilizando bases de datos como PUBMED, revisando artículos y estudios previos que abordaban la cardiopatía carcinoide. Se evaluaron tanto estudios clínicos como revisiones sistemáticas para construir una base de conocimiento comprensiva sobre el tema. Adicionalmente, se realizaron análisis inferenciales sobre las ayudas diagnósticas utilizadas en el caso clínico, incluyendo tipos de ecocardiografía y su relevancia en la detección de complicaciones específicas de la patología carcinoide.

Cuestiones Éticas

Se manejaron datos clínicos sensibles y se realizó un análisis retrospectivo de casos, respetando los principios éticos fundamentales de confidencialidad, consentimiento informado y minimización de riesgos. Los datos fueron anonimizados para proteger la identidad y la privacidad de los pacientes involucrados. El estudio se llevó a cabo en conformidad con las normativas locales e internacionales sobre investigación médica y ética clínica.

MARCO TEÓRICO

Tumores carcinoides

Los tumores carcinoides como neoplasias neuroendocrinas que típicamente surgen en las células enterocromafines del sistema gastrointestinal y también a nivel broncopulmonar. Aproximadamente 2 de cada 100.000 personas se ven afectadas anualmente.²

Los tumores carcinoides, que suelen ser indolentes, secretan innumerables sustancias vasoactivas, entre ellas la serotonina.³ Los pacientes suelen ser asintomáticos hasta que estos tumores metastatizan en el hígado, que luego no puede inactivar las sustancias vasoactivas. En raras ocasiones, las metástasis ováricas y retroperitoneales ocurren cuando las sustancias vasoactivas pasan por alto el hígado y ingresan a la circulación sistémica a través del sistema cava, un proceso que causa los síntomas clásicos de enrojecimiento y diarrea.^{4,5,6}

Epidemiología

Los tumores carcinoides son tumores de las células neuroendocrinas del tubo digestivo, aunque también pueden aparecer en el páncreas, pulmones, vías biliares e hígado. Los tumores carcinoides representan 50% de los cánceres de intestino delgado. La incidencia máxima ocurre en la sexta década de vida. Los carcinoides apendiculares y rectales raras veces producen metástasis. Mientras que los carcinoides ileales, gástricos y de colon con frecuencia son agresivos. Debido a su origen en células endocrinas muchos elaboran productos bioactivos (Aminas o péptidos).⁷

El compromiso cardiovascular no es infrecuente: está presente hasta en el 50 % de los pacientes con síndrome carcinoide, incluso puede ser la forma de presentación del tumor hasta en un 20 % de los casos.⁸

El síndrome carcinoide se desarrolla aproximadamente en 8 % de los pacientes con tumores carcinoides en un rango de 2-8%. En más del 90% de los casos se da

con enfermedad metastásica especialmente a hígado.⁹ Las características clínicas más prevalentes tenemos el rubor y la diarrea con un porcentaje de inicio de enfermedad de alrededor de un 70%. La enfermedad cardíaca la podemos encontrar al inicio de la enfermedad en un 26% y durante el curso de la enfermedad suele presentarse en 30% de los casos de síndrome carcinoide. Uno de los síntomas poco comunes son las sibilancias en un 11% en el inicio de la enfermedad y un 12% durante el curso de la misma.⁹

Fisiopatología

La enfermedad cardíaca carcinoide ocurre cuando grandes cantidades de sustancias vasoactivas como serotonina, taquiquininas y prostaglandinas alcanzan el lado derecho del corazón, como consecuencia de una reducción del metabolismo hepático debido a la extensa afectación hepática metastásica del tumor carcinoide.¹⁰ La característica patognomónica es la fibrosis del endocardio valvular y ventricular del corazón derecho, ya que el lado izquierdo está protegido por la inactivación humoral que realizan los pulmones. La retracción y la fijación de las válvulas resultan en una pérdida de la coaptación central que genera regurgitaciones. La válvula tricúspidea es la más afectada y presenta, en la mayor parte de los casos, regurgitación severa. La válvula pulmonar en menor proporción puede presentar estenosis, regurgitación o ambas. El compromiso del lado izquierdo ocurre en menos del 10% de los casos y, generalmente, se asocia a foramen oval permeable y a primario bronquial.^{11,12,13}

En la afectación cardíaca, el tumor carcinoide libera sustancias vasoactivas, así como factor de crecimiento transformante- β . La fisiopatología de la lesión valvular en la enfermedad coronaria aún no se comprende completamente. En estudios de cultivos celulares se ha demostrado una acción estimulante de la serotonina sobre la proliferación de células subendocárdicas. Después de la lesión endocárdica inicial, la placa se deposita en las superficies endocárdicas de las válvulas cardíacas derechas, los músculos papilares y las cuerdas tendinosas. La placa,

compuesta por fibroblastos, células de músculo liso y matriz extracelular ^{14,15,16}, suele encontrarse en la cara ventricular de la válvula tricúspide (TV) y en el lado arterial pulmonar de la válvula pulmonar (PV).¹⁷

La fibrosis puede ser inducida por la serotonina, como lo demuestran los altos niveles de metabolitos de la serotonina que se encuentran en la orina de pacientes con afectación cardíaca carcinoide, además de los receptores de serotonina en sus válvulas cardíacas. ^{18,19} Además, se ha observado que fármacos serotoninérgicos y la fenfluramina (un medicamento para bajar de peso que se dirige a los receptores de serotonina) han provocado cambios valvulares similares a los asociados con la EH carcinoide.^{20,21} Por el contrario, algunos pacientes aparentemente no se benefician de niveles más bajos de serotonina y experimentan enfermedad cardíaca carcinoide progresiva.²² Esta observación sugiere el importante papel que desempeñan otros mediadores químicos vasoactivos en la progresión de la enfermedad.

La mayoría de los tumores neuroendocrinos usan el triptófano que es un aminoácido para secretar una hormona una de ellas es la serotonina, 5ht hidroxitriptamina luego de ser liberada al torrente sanguíneo pueden suceder dos cosas al llegar al hígado normalmente la serotonina puede desactivarse mediante una serie de enzimas cuando el tumor está involucrado con el hígado el mismo produce serotonina y evita ser desactivada por lo tanto se libera de regreso al lado derecho del corazón, a la aurícula derecha, a la válvula tricúspide el ventrículo derecho y a través de la válvula pulmonar el corazón izquierdo tiende a salvarse cuando llega al pulmón este también tiene la capacidad de desactivar la serotonina como se muestra en la siguiente imagen.

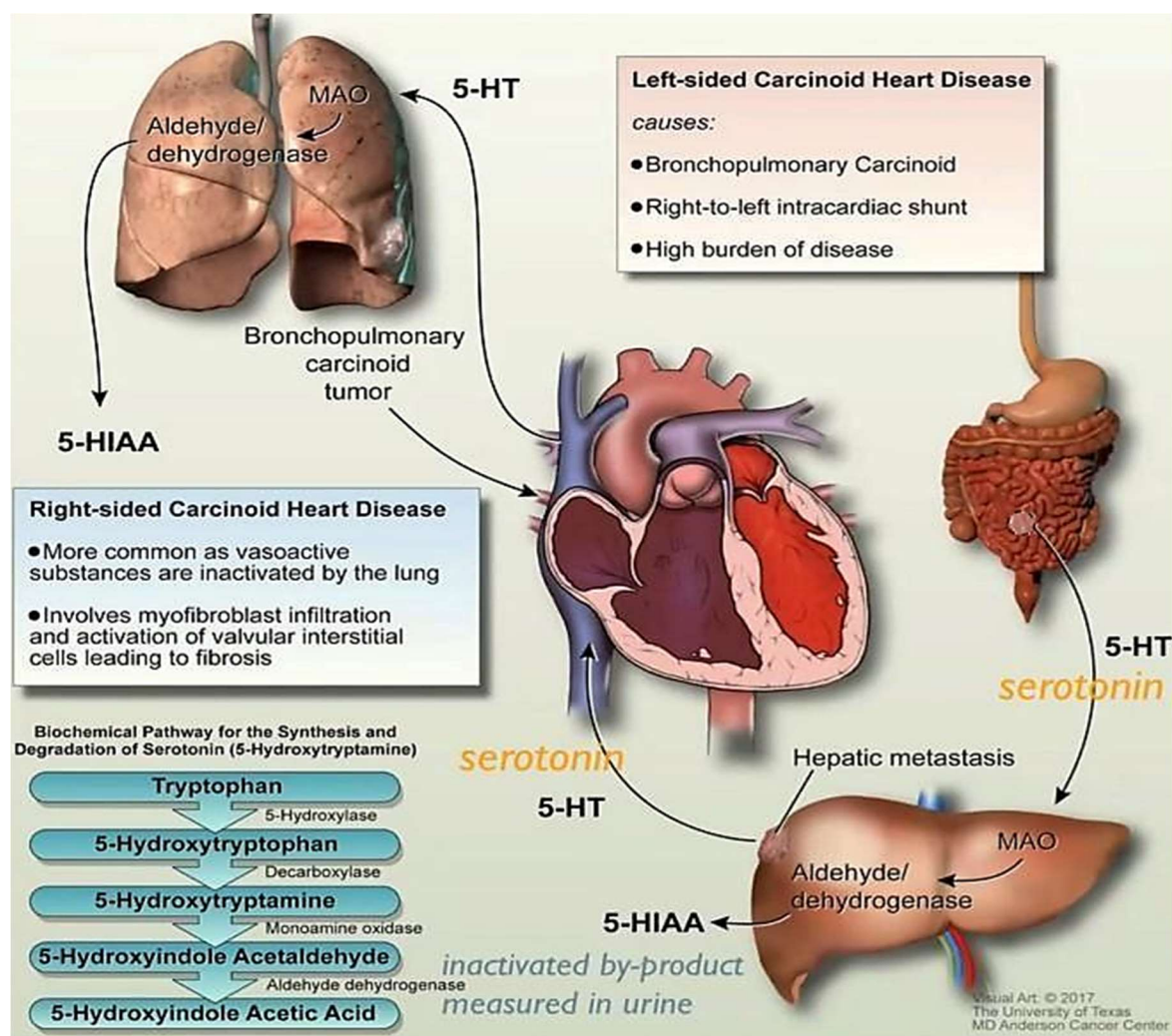


Figura 9. Fisiopatología del síndrome carcinoide.

Manifestaciones Clínicas

La presentación de la enfermedad cardíaca carcinoide (también llamada síndrome de Hedinger²¹ suele ser insidiosa y sutil.²⁴ La mayoría de los pacientes son inicialmente asintomáticos y las características clínicas aparecen junto con afectación del corazón derecho.

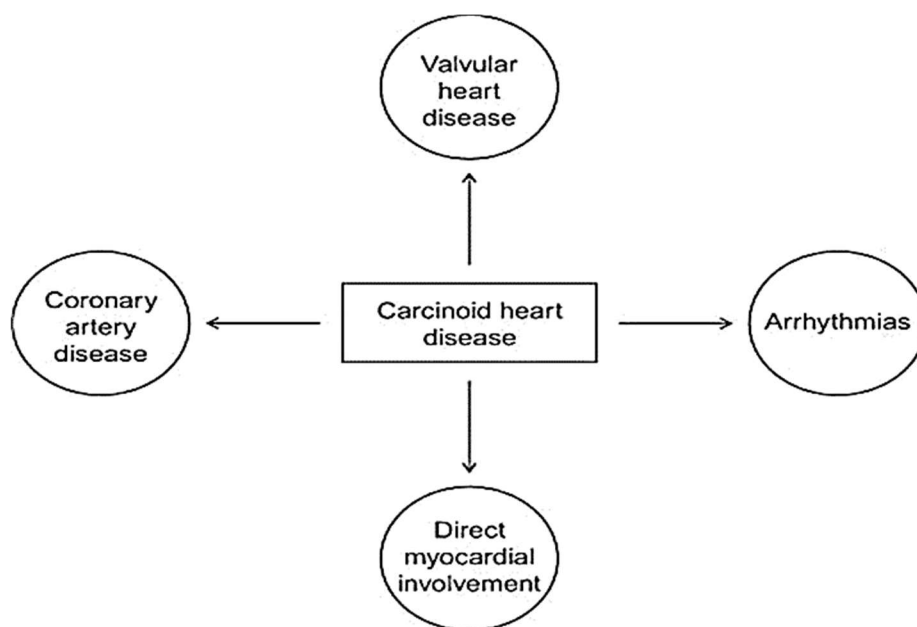


Figura 10. Este diagrama muestra los síntomas de la enfermedad cardíaca carcinoide.

Enfermedad cardíaca valvular. La afectación valvular (específicamente la insuficiencia tricúspide) se observa con mayor frecuencia. En una serie, todos los pacientes con que tuvieron regurgitación tricúspide en el ecocardiograma Doppler; las valvas de la válvula estaban engrosadas, acortadas y retraídas, con coaptación incompleta.³⁰ En la mayoría de los pacientes, las valvas también estaban fijas en una posición semiabierta, lo que provocaba estenosis tricuspídea.³⁰ Hasta el 80% de los pacientes han presentado insuficiencia o estenosis valvular.¹⁵ Estas lesiones estructurales y valvulares eventualmente conducen a insuficiencia cardíaca derecha con signos y síntomas clásicos.¹⁵ Pacientes que presentaron una clase funcional III/IV de la New York Heart Association y disfunción del ventrículo derecho fueron predictores importantes del peores resultado clínicos en estos pacientes.¹⁵

Afectación de las arterias coronarias. El vasoespasmo de la arteria coronaria también se asocia con la enfermedad cardíaca carcinoide^{27,28}. y generalmente en

pacientes con que no presentan enfermedad de la arteria coronaria angiográficamente significativas.^{31,32} Dependiendo de las condiciones endoteliales, la serotonina puede estimular respuestas vasodilatadoras o constrictivas. La serotonina puede causar vasoconstricción en el endotelio enfermo (como en pacientes con enfermedad aterosclerótica) debido al predominio de los receptores de 5-hidroxitriptamina 2 (5-HT₂) que provocan vasoconstricción y a la pérdida de los receptores 5-HT₁ que median la vasodilatación. Esta respuesta explica el hallazgo de vasoespasmo coronario inducido por carcinoides.^{31,32} La serotonina llega a la circulación coronaria mediante una derivación a través de un foramen oval permeable. Se debe considerar un posible vasoespasmo coronario cuando los pacientes presentan síndrome coronario agudo y antecedentes de enfermedad carcinóide. Las decisiones terapéuticas incluyen el uso de vasodilatadores como bloqueadores de los canales de calcio, antagonistas de la serotonina o análogos de la somatostatina.

Arritmias. Rara vez se han informado arritmias. En algunos casos publicados, paciente sin enfermedad cardíaca isquémica, la taquicardia ventricular inducida por carcinoides fue controlada con el uso de metoprolol; otros 2 casos involucraron arritmias auriculares asociadas. En estudios caninos, la serotonina estuvo implicada en taquicardias ventriculares paroxísticas y arritmias auriculares. Se cree que el mecanismo subyacente es el aumento de la descarga simpática inducida por una sustancia vasoactiva, que produce excitación cardíaca y taquiarritmias.

Afectación miocárdica directa. Una cuarta manifestación de la enfermedad cardíaca carcinóide es la metástasis tumoral directamente al músculo cardíaco. En una serie de (incidencia de metástasis, 3,8%), la mayoría de los tumores estaban en cualquiera de los ventrículos (incluido el tabique ventricular) y todos eran circunscritos, homogéneos y no infiltrativos en los ecocardiogramas. Las lesiones menores de 1 cm generalmente no son detectables en los ecocardiogramas, y la tomografía por emisión de positrones/tomografía computarizada (PET/CT) puede resultar más útil. Es de destacar que la presencia de metástasis carcinóide cardíaca

no se correlacionó con los hallazgos ecocardiográficos habituales, como si lo es la afectación valvular del lado derecho; sin embargo, la metástasis al corazón se correlacionó con una mayor carga tumoral. Este hallazgo sugiere 2 mecanismos fisiopatológicos diferentes relacionados con diferentes manifestaciones de una sola enfermedad. La metástasis carcinoide cardíaca puede ser asintomática, como cuando se presenta como una masa auricular solitaria, o puede causar obstrucción del tracto de salida ventricular. Estos tumores suelen estar bien circunscritos y no son invasivos, por lo que la escisión puede ser beneficiosa.³¹

Factores pronósticos:

Se han estudiado algunos factores pronósticos de la enfermedad cardíaca carcinoide. Los aumentos de los síntomas relacionados con los carcinoides pueden indicar progresión de la enfermedad en los pacientes afectados.³² La progresión radiográfica no parece correlacionarse con la progresión de la enfermedad. Por otro lado, los marcadores bioquímicos como 5-HIAA (ácido 5-hidroxiindolacético) como producto del metabolismo de la serotonina, específicamente niveles elevados en orina y suero, y la cromogranina A se correlacionan bien con la progresión.³² Este último hallazgo tiene implicaciones sustanciales para los enfoques terapéuticos. Pacientes que presentaron una clase funcional III/IV de la New York Heart Association e disfunción valvular severa con disfunción del ventrículo derecho fueron predictores importantes del peor resultado clínicos en estos pacientes. El péptido NT-proBNP, tiene importancia tanto diagnóstica como pronóstica.

Diagnóstico:

El diagnóstico de enfermedad cardíaca carcinoide depende de una fuerte sospecha clínica, niveles de biomarcadores, resultados de imágenes cardíacas y posiblemente del uso de medicina nuclear cardíaca.³³

Electrocardiografía. Los electrocardiogramas proporcionan poco apoyo diagnóstico. Se pueden observar taquicardia sinusal, agrandamiento auricular y

ventricular derecho, arritmias supraventriculares y anomalías inespecíficas del ST-T. En la enfermedad avanzada se han detectado complejos QRS de bajo voltaje.³¹

Niveles de biomarcadores. En presencia de síndrome carcinoide, el aumento de los niveles urinarios de 5-HIAA y de cromogranina A son útiles para evaluar la afectación cardíaca y la progresión de la enfermedad.³¹

El NT-proBNP es liberada por las aurículas y los ventrículos en respuesta al estiramiento debido a una sobrecarga de volumen o presión. Los niveles de NT-proBNP pueden estar elevados por varios motivos; sin embargo, en una serie de pacientes, el NT-proBNP tuvo una sensibilidad del 92% y una especificidad del 91% para la enfermedad cardíaca carcinoide.⁵² Por lo tanto, es una buena prueba de detección de afectación cardíaca. Además, los niveles más altos de NT-proBNP se correlacionan fuertemente con un empeoramiento de los síntomas y malas perspectivas de supervivencia.³¹

Cuando un tumor carcinoide metaboliza el triptófano, la serotonina resultante se descompone en 5-HIAA, que se excreta por completo en la orina. Los pacientes con afectación carcinoide cardíaca tienen niveles elevados de 5-HIAA en suero y orina. Este ácido también se correlaciona con la progresión de la enfermedad, pero menos fuertemente que el NT-proBNP.³¹

La cromogranina A, otro marcador liberado por los tumores neuroendocrinos, detecta mal esos tumores en general (sensibilidad, 60 a 90%; especificidad, 10 a 35%) y se utiliza mejor durante la evaluación de seguimiento para detectar neoplasias malignas recurrentes. Tiene una sensibilidad cercana al 100% pero solo un 30% de especificidad para la enfermedad cardíaca carcinoide. En conjunto, los niveles de cromogranina A y NT-proBNP se correlacionan bien con la progresión de la EH carcinoide y las tasas de mortalidad general.³¹

Están surgiendo técnicas nuevas y potencialmente superiores para medir biomarcadores. Una prueba de sangre periférica de 51 marcadores basada en la reacción en cadena de la polimerasa tuvo buena sensibilidad (85%–98%) y especificidad (93%–97%) en el diagnóstico de tumores carcinoideos. Los resultados

de estudios adicionales indicarán si el valor diagnóstico de estas pruebas justifica su costo financiero.

Imágenes. Los métodos de imagen disponibles actualmente se pueden utilizar en el diagnóstico de la enfermedad cardíaca carcinoide.

Las radiografías de tórax en paciente generalmente muestran hallazgos normales, pero también pueden revelar agrandamiento del corazón derecho, nódulos pulmonares o derrames pleurales.³¹

Dada la facilidad de la **ecocardiografía transtorácica (ETT) bidimensional (2D)** para caracterizar la función del VD, válvula tricúspide y pulmonar, es la principal herramienta de diagnóstico para la enfermedad cardíaca carcinoide, y la Sociedad Norteamericana de tumores neuroendocrinos recomienda su uso. La Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos (ENTS) recomienda la detección de ETT para pacientes diagnosticados con síndrome carcinoide, anualmente para pacientes sin afectación cardíaca y semestralmente para aquellos con ella. La ecocardiografía (ETT y ETE) es el método diagnóstico de elección y los hallazgos en orden de frecuencia son: insuficiencia tricúspide (90%), regurgitación pulmonar (81%), estenosis pulmonar (51%), derrame pericárdico leve (14%) y compromiso valvular izquierdo (10%). La progresión de la enfermedad valvular derecha genera sobrecarga de volumen y presión ventricular que produce falla ventricular. Además, la ETT Y ETE puede revelar metástasis carcinoides intracardíacas (presentes en aproximadamente el 4% de los casos de síndrome carcinoide).³¹ La evaluación **Doppler de flujo color** y la solución salina agitada se utilizan de forma rutinaria para descartar comunicación intraauricular, un hallazgo que sugiere afectación carcinoide cardíaca del lado izquierdo.

La afectación inicial de las válvulas tricúspide y pulmonar puede ser mínima y se presenta con un leve engrosamiento de las valvas. En etapas avanzadas, las valvas tricúspideas gruesas, retraídas e inmóviles causan regurgitación de leve a moderada, y las cuerdas tendinosas y el músculo papilar pueden volverse gruesos

y cortos. Una válvula pulmonar engrosada causa insuficiencia y con menor frecuencia estenosis pulmonar.

La ETT tridimensional (3D) caracteriza de manera útil la estructura y función del corazón derecho, incluidas las condiciones valvulares patológicas en la enfermedad cardíaca carcinoide, aunque se necesitan más estudios. El ETE

La ETT permite evaluar la función ventricular derecha para estratificar el riesgo. La función miocárdica reducida, se asocia con estadios más avanzados de la enfermedad y con la muerte. Figura 11-12.

Mientras que la ETT 2D es superior a la TC cardíaca multidetector para medir el estado hemodinámico, esta última ayuda a caracterizar las metástasis cardíacas, la estructura del VD y el compromiso de valvular.

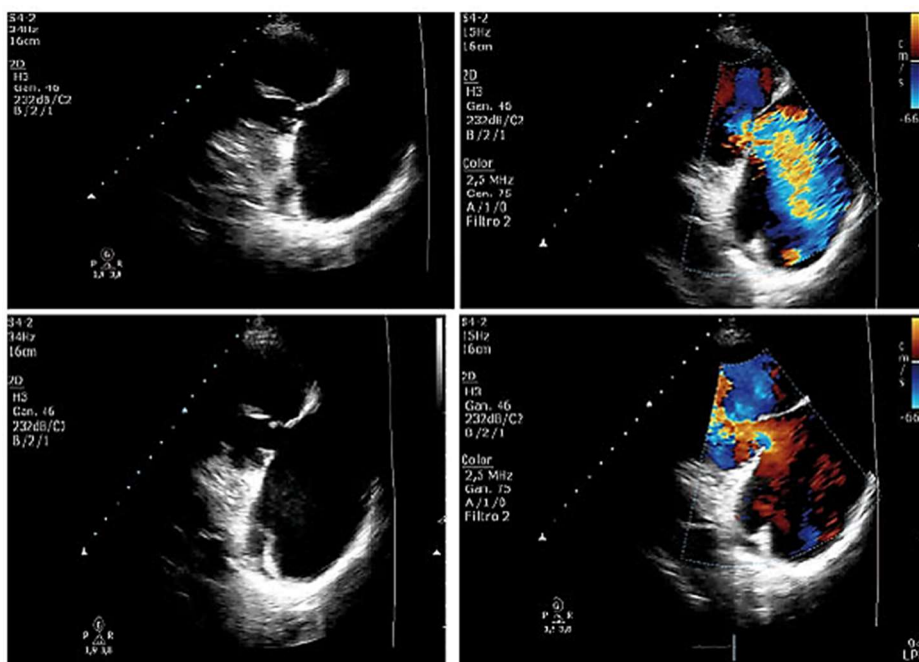


Figura 11. ETT. Ventana de tracto de entrada de VD. Se observan los velos rígidos y engrosados con escasa movilidad y apertura de la válvula tricúspide. Al Doppler se observa jet de insuficiencia severa en sístole (arriba) y aceleración de flujo en diástole correspondiendo a una estenosis severa.³¹

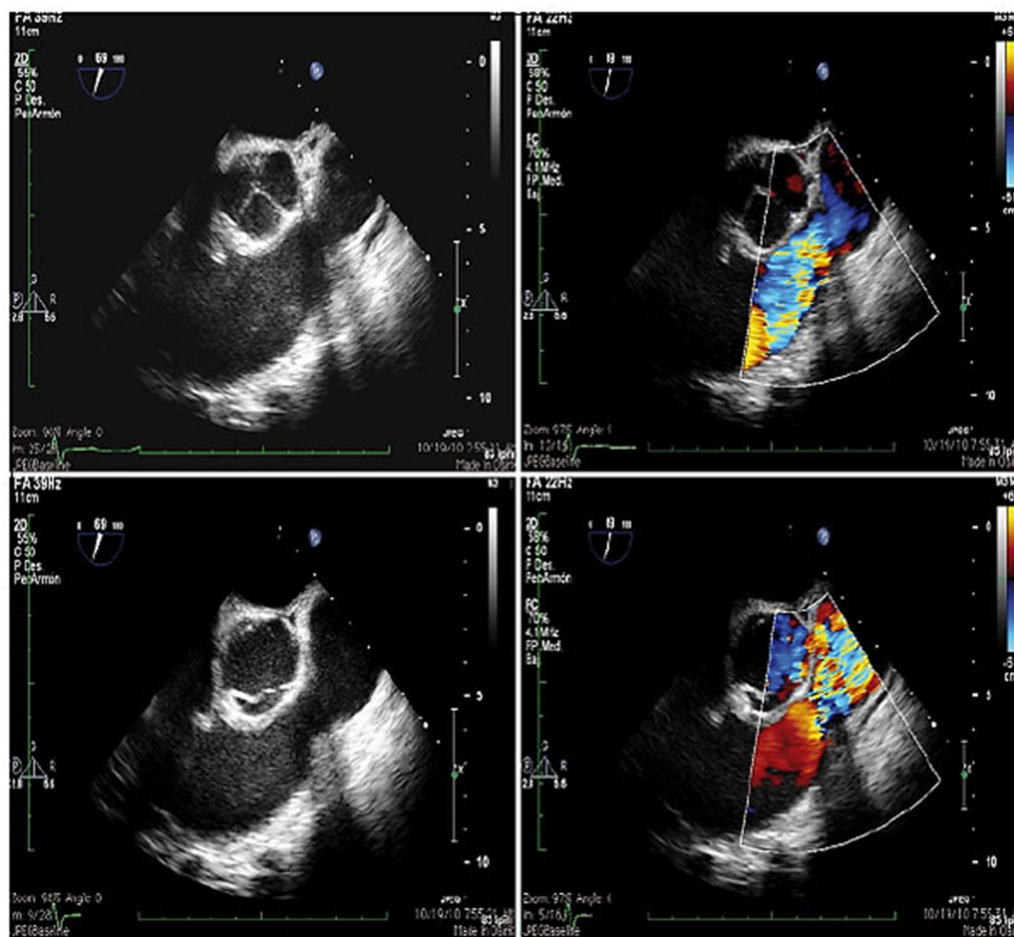


Figura 12. ETE a 69°, donde se observan los velos engrosados y rígidos de la válvula pulmonar, con escasa movilidad y apertura. Al Doppler de observa aceleración de flujo en sístole (arriba) y jet de insuficiencia en diástole (abajo), correspondiendo a una estenosis e insuficiencia severa respectivamente.

La **resonancia magnética cardíaca** permite caracterizaciones funcionales, volumétricas y estructurales de las válvulas cardíacas derechas (específicamente, la afectación valvular pulmonar) que la ETT 2D no puede revelar fácilmente. Las metástasis carcinoides cardíacas y la infiltración estructural aparecen claramente.

Este método de imagen es una excelente alternativa cuando se obtienen imágenes ETT subóptimas o cuando es difícil cuantificar los flujos regurgitantes en ETT 2D.³¹

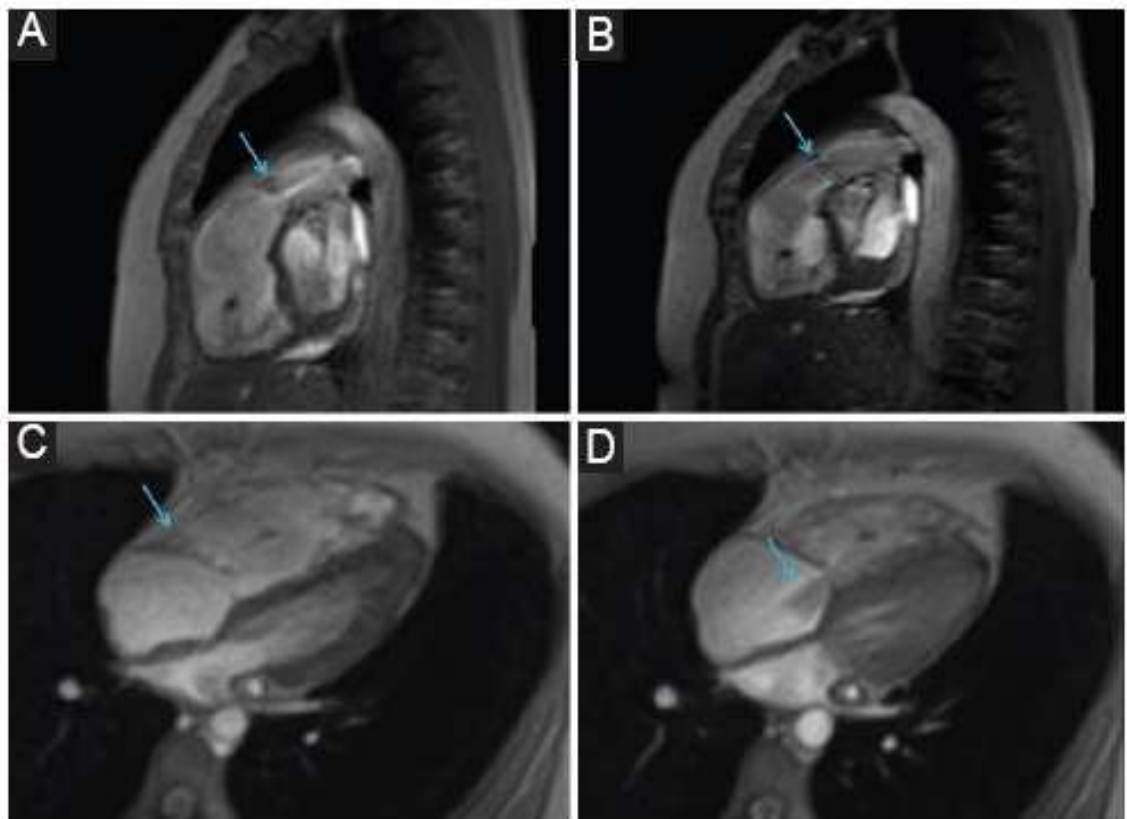


Figura 13. Resonancia magnética cardíaca en secuencia de cine. **A:** corte sagital del tracto de salida del ventrículo derecho en sístole que muestra la válvula pulmonar engrosada con flujo de aceleración por estenosis. **B:** corte sagital del tracto de salida del ventrículo derecho en diástole, sin coaptación completa e insuficiencia grave. **C:** secuencia de cine en cuatro cámaras en diástole con válvula tricúspide engrosada. **D:** secuencia de cine en cuatro cámaras en sístole con válvula tricúspide engrosada, sin coaptación completa, con jet de insuficiencia.

Las metástasis carcinoides cardíacas pueden revelarse mediante PET/CT y un marcador de radionúclidos. El trazador, un análogo de la somatostatina, se une a los receptores de somatostatina en el tumor carcinoide que afecta al corazón (es de destacar que el trazador no es útil en presencia de EH carcinoide no metastásico). Se han utilizado como trazadores 18 F-dihidroxifenilalanina, galio-68 octreotida y indio-111 octreotida, pero otros nuevos como el iobenguano I-123 podrían tener mejor sensibilidad y especificidad para los tumores neuroendocrinos en general y requerir menos radiación.³¹

Manejo de la enfermedad:

El tratamiento de la enfermedad cardíaca carcinoide requiere un control multidisciplinario de la insuficiencia cardíaca progresiva, el tratamiento de las neoplasias malignas sistémicas y los trastornos neuroendocrinos, y la corrección quirúrgica de la afectación valvular del lado derecho.⁶

Terapia medica

La regurgitación tricúspidea y la disfunción ventricular derecha provocan insuficiencia cardíaca progresiva. Los diuréticos de asa deben administrarse con cuidado para controlar el nivel de líquidos sin riesgo de depleción de volumen del ventrículo derecho y generar bajo gasto cardíaco.³¹

Los análogos de la somatostatina, octreotida y lanreotida, inhiben la secreción tumoral de serotonina y reducen los niveles resultantes de 5-HIAA, aliviando así los síntomas del síndrome carcinoide. Sin embargo, estos medicamentos no revierten la progresión de la afectación cardíaca carcinoide ni mejoran las perspectivas de supervivencia. Los análogos de la somatostatina controlan las crisis del síndrome carcinoide que pueden provocar inestabilidad hemodinámica preoperatoria. Para evitar que el tumor libere metabolitos vasoactivos, los pacientes no deben recibir medicamentos como dopamina, opioides o epinefrina antes de someterse a una cirugía cardíaca. Se pueden administrar antihistamínicos antes de la operación para prevenir el enrojecimiento y el broncoespasmo.

El etiprato de telotristat, un inhibidor periférico de la síntesis de 5-HT, está aprobado en Estados Unidos para el control de la diarrea en el síndrome carcinoide. Se necesitan estudios para determinar si este medicamento previene el progreso de la EH carcinoide.

Otro nuevo análogo de la somatostatina, la pasireotida, ha ayudado a pacientes sintomáticos cuyo síndrome carcinoide es refractario al tratamiento con octreotida. Sin embargo, los resultados de un ensayo clínico de fase 3 no mostraron diferencias estadísticamente significativas entre pasireotida y octreotida en el control de los síntomas tras una evaluación de seguimiento de 6 meses. ^{31,32,33,34}

Se puede administrar interferón alfa a pacientes que tienen síndrome carcinoide no controlado resistente a la somatostatina; sin embargo, sus efectos secundarios pueden hacer que los pacientes interrumpan el tratamiento. La terapia con anticuerpos monoclonales y otros agentes quimioterapéuticos se han estudiado en un ensayo clínico de fase I. Paclitaxel y trastuzumab en combinación con interleucina-12 pueden ser una terapia adecuada para las neoplasias malignas que expresan el receptor 2/neu del factor de crecimiento epidérmico humano, incluidos los tumores carcinoides.^{31,32,33,34}

Tratamiento quirúrgico

La corrección quirúrgica de la valvulopatía carcinoide es la única forma definitiva de aliviar los síntomas. Como criterios de derivación para cirugía se señalan: 1) tumor carcinoide estable; 2) disfunción valvular severa; 3) sintomáticos y 4) ausencia de comorbilidades significativas. Para corregir la regurgitación tricuspídea, lo más apropiado es el reemplazo valvular. Cuando existe compromiso cardíaco la sobrevida a tres años es de 31% comparada a 68% sin la afección en cuestión. Se ha descrito aumento en la sobrevida de 1,5 a 4,4 años en las últimas dos décadas con los avances en el manejo⁴, principalmente al uso más frecuente de cirugía valvular, citorreducción quirúrgica del tumor primario, terapia ablativa de las metástasis hepáticas y uso de análogos de somatostatina.

La sustitución de válvulas lesionadas por prótesis mecánicas fue recomendada inicialmente, en razón del temor de la degeneración prematura de la bioprótesis. Las prótesis mecánicas no tendrían el riesgo probable de degeneración inducida por la hormona carcinoide como se describió inicialmente. Sin embargo, la anticoagulación obligatoria representa un riesgo considerable de sangrado durante procedimientos adyuvantes como citorreducción o embolización tumoral. Las prótesis biológicas presentarían una serie de ventajas como la no necesidad de anticoagulación con menor riesgo de sangrado sobre todo en aquellos con disfunción hepática o que deben ser sometidos a procedimientos complementarios; falta de real evidencia que demuestra degeneración significativa producto de las hormonas con estas válvulas; diferencia entre la expectativa de vida del paciente v/s duración de la bioprótesis. Finalmente, las plastías aisladas no serían opción lógica por mantener tejido valvular enfermo.

La elección entre una prótesis mecánica o biológica debe ser individualizada en conjunto con el paciente y equipo tratante, considerando la historia natural de la enfermedad, durabilidad valvular, tamaño de la prótesis, reemplazo uni o multivalvular, riesgo de anticoagulación y futuras intervenciones.³²⁻³³

En pacientes con afectación de la válvula carcinoide del lado izquierdo por presuntas derivaciones interauriculares, el cierre quirúrgico de la derivación ha permitido el control de los síntomas.³¹

DISCUSIONES

El tumor carcinoide es el principal tumor neuroendocrino metastásico con mal pronóstico que desencadena afección valvular y falla cardíaca. Los tumores neuroendocrinos son de lento crecimiento, con una media de supervivencia de 10 años, que se reduce en pacientes con la enfermedad carcinoide cardíaca a un promedio de 4 años. que finalmente su manejo no es solo farmacológico sino quirúrgico para mejorar los síntomas valvulares. Los predictores independientes de la mortalidad son: la clase funcional deteriorada (NYHAIII-IV), afectación valvular severa y disfunción del ventrículo derecho. Lo anterior justifica la evaluación y el seguimiento anual de estos pacientes con la ecocardiografía, como lo recomienda el consenso europeo de tumores neuroendocrinos. Biomarcadores como el NT-proBNP se recomiendan como cribado de la enfermedad carcinoide cardíaca en todos los pacientes con o sin la enfermedad metastásica. Dada la complejidad de esta enfermedad, su manejo debe estar a cargo de un grupo multidisciplinario, tener en cuenta las preferencias del paciente y definir el momento óptimo del cambio valvular quirúrgico para mejoría de los síntomas, de la calidad de vida y del pronóstico.

La corrección quirúrgica de la valvulopatía carcinoide es la única forma definitiva de aliviar los síntomas. Como criterios de derivación para cirugía se señalan: 1) tumor carcinoide estable; 2) disfunción valvular severa; 3) sintomáticos y 4) ausencia de comorbilidades significativas.³¹ En nuestro caso, la edad avanzada asociado a comorbilidades neurológicas, metástasis hepáticas, biomarcadores elevados, insuficiencia tricúspide y pulmonar severa con disfunción del ventrículo derecho determina no solo un peor pronóstico de la enfermedad, sino también alto riesgo quirúrgico para una tentativa cirugía valvular .

En patología carcinoide crónica sin criterios de indicación quirúrgica se debe dar manejo farmacológico con análogos de la somatostatina y cuidados de soporte con medicina paliativa siempre que se requiera en periodos crónicos o en pacientes con mal pronóstico como fue nuestro caso.

Finalmente, considero que debido a que el síndrome carcinoide suelen presentarse con manifestaciones clínicas inespecíficas y numerosos procedimientos de investigación que se realizan antes de establecer el diagnóstico correcto, es fundamental conocer la presentación y cuadro clínico de ésta entidad, pues el adecuado estudio y enfoque del paciente permitirá realizar la aproximación diagnóstica y uso de los métodos y técnicas diagnósticas apropiadas de acuerdo a la presentación clínica particular, así como de las opciones terapéuticas disponibles en la actualidad.

CONCLUSION

Los tumores neuroendocrinos son entidades poco prevalentes; sin embargo, por su alta incidencia de compromiso cardiovascular, es deber del cardiólogo conocerlo, diagnosticarlo e instaurar un tratamiento médico oportuno inicialmente y quirúrgico en caso de requerirlo. La enfermedad cardíaca carcinoide es poco frecuente que afecta al 50% de los pacientes con tumores neuroendocrinos y que compromete principalmente las válvulas del lado derecho del corazón con: estenosis e insuficiencia de las válvulas tricúspide y pulmonar y la falla cardíaca derecha.

Aunque en todos los casos se debe usar los análogos de la somatostatina, que inhiben la hipersecreción de hormonas al unirse a los receptores presentes en la mayoría de las células de los tumores neuroendocrinos, tanto el octeotride como el laneotride han demostrado mejorar los síntomas, pero no de la supervivencia. El enfoque multidisciplinario y las imágenes multimodales son cruciales para reducir tanto la carga de posibles complicaciones cardiovasculares y mejor la morbilidad de estos pacientes.

BIBLIOGRAFIA

1. Cornelis J, Eef G, Höppener J. The spectrum of carcinoid tumours and carcinoid syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003. 40(6):612-27.
2. Modlin I, Sandor A. Un análisis de 8305 casos de tumores carcinoides. *Cáncer*. 1997; 79 (4): 813–29.
3. Crocetti E, Paci E. Carcinoides malignos en EE. UU., SEER 1992–1999. Un estudio epidemiológico con 6830 casos. *Eur J Cáncer Anterior*. 2003; 12 (3): 191–4
4. Onaitis M, Kirshbom P, Hayward T, et al. Carcinoides gastrointestinales: caracterización por sitio de origen y producción hormonal. *Ann Surg* . 2000; 232 (4): 549–56.
5. Modlin I, Kidd M, Latich I, et al. Estado actual de los carcinoides gastrointestinales. *Gastroenterología*. 2005; 128 (6): 1717–51.
6. Robboy S, Norris H, Scully R. Carcinoide insular primario en el ovario. Un análisis clínico-patológico de 48 casos. *Cáncer*. 1975; 36 (2): 404–18.
7. Feldman M, Friedman L, Brandt J, et al. *Gastrointestinal and Liver Disease. Neuroendocrine Tumors*, 2015. 10th Edition, Vol 1, Chapter 33: 531-534.
8. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, et al. Carcinoid Heart Disease. *Circulation*. 2007;116(24):2860-5.
9. Fox D, Khattar R. Cardiopatía carcinoide: presentación, diagnóstico y tratamiento. *Corazón*. 2004; 90 (10): 1224–8
10. Pellikka P, Tajik A, Khandheria B, et al. Carcinoid heart disease. Clinical and echocardiographic spectrum in 74 patients. *Circulation*. 1993 Apr;87(4):1188-96.
11. Mansencal N, Mitry E, Forissier J, et al. Assessment of patent foramen ovale in carcinoid heart disease. *Am Heart J*. 2006 May;151(5):1129.e1-6.
12. Connolly H, Schaff H, Mullany C, et al. Surgical management of left-sided carcinoid heart disease.. *Circulación*. 2001; 104 (12 Suplemento 1): I36–40
13. Grozinsky-Glasberg S, Grossman A, Gross D. Carcinoid Heart Disease: From Pathophysiology to Treatment--'Something in the Way It Moves'. *Neuroendocrinology*. 2015;101(4):263-73.
14. Moller J, Pellikka P, Bernheim A, et al. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation*. 2005;112(21):3320-7..

15. Oates J, Pettinger W, Doctor R. Evidence for the release of bradykinin in carcinoid syndrome. *J Clin Invest.* 1966 Feb;45(2):173-8.
16. Fitzgerald L, Burn T, Brown B, et al. Possible role of valvular serotonin 5-HT(2B) receptors in the cardiopathy associated with fenfluramine. *Mol Pharmacol.* 2000 Jan;57(1):75-81.
17. Rothman R, Baumann M, Savage J, et al. Evidence for possible involvement of 5-HT(2B) receptors in the cardiac valvulopathy associated with fenfluramine and other serotonergic medications. *Circulation.* 2000 Dec 5;102(23):2836-41.
18. Moller J, Connolly H, Rubin J, et al. Factors associated with progression of carcinoid heart disease. *N Engl J Med.* 2003; 348 (11):1005–15
19. Hedinger C, Gloor R. Metastasizing carcinoid of the small intestine, tricuspid valve disease and pulmonary stenosis, a new syndrome *Schweiz Med Wochenschr.* 1954; 84 (33): 942–6.
20. Yuan S. Trastornos valvulares en la cardiopatía carcinoide. *Braz J Cardiovasc Surg.* 2016; 31 (5): 400–5
21. Bhattacharyya S, Davar J, Dreyfus G, Caplin ME. Carcinoid Heart Disease. *Circulation.* 2007;116(24):2860-5.
22. Musich M. Guía de práctica clínica tumores neuroendocrinos - síndrome carcinoide. *OSACAC* 2010; 20:1-26.
23. Rendon M. Síndrome carcinoide manejo perioperatorio. *RMA, anestesiología en oncología* 2011; 34:S72-S77.
24. Mann D, et al. Braunwald's Heart Disease. The dilated, restrictive and infiltrative cardiomyopathies. 2015. 10th Edition, Vol 2, Chapter 65: 1570-1571.
25. Jimenez S, Romero J. Síndrome Carcinoide y tumores neuroendocrinos gastricos. *RAPD online* 2009; 32: 278-285.
26. Pradhum R, Peñalver L , MD, Bryan K. Cardiopatía carcinoide: revisión de los conocimientos actuales. febrero de 2019; 46(1): 21-27.
27. Bhattacharyya S, Toumpanakis C, Chilkunda D, et al. Risk factors for the development and progression of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol.* 2011; 107 (8): 1221–6

28. Davar J, Connolly H, Caplin M, et al. Diagnosing and Managing Carcinoid Heart Disease in Patients With Neuroendocrine Tumors: An Expert Statement. *J. Am Coll Cardiol.* 2017; 69 (10): 1288–304
29. Nishimura R, Carabello B, Faxon D, et al. Actualización de la guía ACC/AHA 2008 sobre valvulopatía cardíaca: actualización centrada en la endocarditis infecciosa: un informe del Grupo de Trabajo del Colegio Americano de Cardiología/Asociación Americana del Corazón sobre Guías de Práctica respaldado por la Sociedad de Anestesiólogos Cardiovasculares, la Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares y Sociedad de Cirujanos Torácicos. *J. Am Coll Cardiol.* 2008; 52 (8): 676–85.
30. Modlin I, Gustafsson B, Moss S, et al. Chromogranin A--biological function and clinical utility in neuro endocrine tumor disease. *Ann Surg Oncol.* 2010; 17: 2427-43.
31. Gabrielli L, Córdova S, Fasce F, et al. Enfermedad cardíaca por carcinoide. *Revista Chilena de Cardiología.* 2011; 30: 240-2.
32. Connolly H, Schaff H, Mullany C, et al. Carcinoid heart disease: impact of pulmonary valve replacement in right ventricular function and remodeling. *Circulation* 2002; 106 (12 Suppl 1): I51-I6.
33. Bhattacharyya S, Raja S, Toumpanakis C, et al. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *Eur J Cardiothorac Surg* 2011; 40 (1): 168-72.