

Actualización en la afectación cardiaca del síndrome carcinoide.

José Antonio Ortiz de Murúa López *, Irene Blanco Martínez*, Javier Paniagua Olmedillas*, José Carlos Moreno de Vega y Lomo *, José Luis Santos Iglesias**.

* LES. Sección de Cardiología. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

** LES. Jefe de Sección. Sección de Cardiología. Complejo Asistencial de Zamora. Zamora (España).

Correspondencia: José Antonio Ortiz de Murúa López. *demuruaortiz@gmail.com*

RESUMEN

Introducción y objetivos: La cardiopatía asociada al síndrome carcinoide (CSC) es rara pero responsable de una notable mortalidad. Nuestro objetivo es obtener unas pautas generales para abordar su diagnóstico y tratamiento de una forma adecuada.

Material y métodos: Hemos revisado la literatura existente sobre el tema y para ello hemos utilizado la base de datos MEDLINE.

Resultados: Existe mucha variabilidad en cuanto a las estrategias del "screening", diagnóstico y tratamiento de esta entidad.

Conclusiones: Es preciso homogeneizar las estrategias diagnósticas y terapéuticas y para ello se necesitan algoritmos basados en consensos de expertos.

PALABRAS CLAVE

Carcinoide. Diagnóstico. Tratamiento. Multidisciplinar.

ORIGINAL

INTRODUCCIÓN Y OBJETIVOS

Los tumores carcinoideos son tumores neuroendocrinos muy raros con una incidencia variable según la población estudiada: en hombres y mujeres blancos del 2,47 y 2,58/100.000/año vs hombres y mujeres afro-americanos del 4,48 y 3,98/100.000 año [1]. La mayor incidencia se produce en intestino delgado distal (41,8%), recto (27,4%) y sistema broncopulmonar (25,3%) [2-3]. Aproximadamente el 30-40% de dichos tumores, de crecimiento lento, presentan metástasis hepáticas que determinan una situación clínica característica denominada síndrome carcinoide (cambios vasomotores como "flushing," hipotensión, o más raramente, hipertensión arterial así como diarrea y broncoespasmo). Este síndrome, se produce por la liberación en sangre de serotonina al torrente sanguíneo [1].

En un 50% de los pacientes con síndrome carcinoide se desarrolla la CSC de elevada morbimortalidad sin cirugía.

El propósito de este trabajo es revisar la literatura más relevante de los últimos siete años y el panel multidisciplinar del 1^{er} Simposium Internacional de la Cardiopatía del Síndrome Carcinoide, celebrado en Londres en Septiembre del 2014, bajo los auspicios de la Sociedad Europea de Tumores Neuroendocrinos y la Sociedad Británica de Valvulopatías, con vistas a elaborar unas pautas diagnóstico-terapéuticas útiles para la práctica clínica.

MATERIAL Y MÉTODOS

Hemos realizado una búsqueda bibliográfica en la base de datos MEDLINE usando el término de "carcinoid heart disease". El resumen de esta búsqueda se desglosa a continuación.

FISIOPATOLOGÍA

La sintomatología del síndrome carcinoide en el paciente con metástasis hepáticas se debe a la liberación, vía cava inferior, de múltiples aminas vasoactivas (serotonina, histamina, bradiquinina, taquikininas, 5-hidroxitriptamina, péptido natriurético auricular, etc.) [4]. La serotonina y sus agonistas fenfluramina y norfenfluramina estimulan sus receptores a nivel cardiaco (5HT_{2B}), que tienen un papel fundamental en el efecto mitógeno y sobre la deficiente división celular, los fibroblastos y las células del músculo liso que forman la placa valvular [5]. Este efecto provoca la estimulación de las citoquinas y el factor β 1 transformador del crecimiento. La deficiencia del transportador del 5-hidroxiindolacético (5HIA), responsable de su degradación pulmonar, es un factor fundamental en la formación de la placa fibrosa en las válvulas derechas en el 90% de los casos, y en las izquierdas hasta en el 33% como consecuencia de un shunt derecha-izquierda, vía foramen ovale permeable (59-88% de los casos con CSC). El paso y formación de la placa fibrosa en válvulas izquierdas puede deberse, también, a la existencia de carcinoide bronquial o niveles muy elevados de aminas que superan la capacidad de degradación hepática y pulmonar [6].

EPIDEMIOLOGÍA Y PRONÓSTICO

Como se comentó anteriormente, el 50% de los pacientes con síndrome carcinoide desarrollan CSC, aunque en los últimos años hemos asistido a una abrupta reducción de esa cifra hasta el 20% debido al uso de análogos de la somatostatina [7]. A partir de los años 90 su mortalidad ha descendido debido, fundamentalmente, a la mejora en el tratamiento médico y quirúrgico de la misma. Así, Maller ha demostrado que en dicha década la supervivencia media ha mejorado 2,9 años (de 1,5 años en 1980 a 4,4 años el año 1990 [8]).

En ocasiones, la progresión de la CSC es muy rápida (menos de 6 meses) y los predictores independientes de la misma son dos: niveles de 5-hidroxiindolacético (5HIA) ≥ 300 uM/ orina de 24 horas y ≥ 3 episodios de "flushing" anuales [8].

DIAGNÓSTICO: BIOMARCADORES Y TÉCNICAS DE IMAGEN

La clínica de la afectación de las válvulas cardiacas derechas es típicamente la del fallo cardiaco derecho (ingurgitación yugular, hepatomegalia y edemas), pero sólo está presente en un 43% de los casos, por lo que necesitamos de los biomarcadores y técnicas de imagen para su diagnóstico [9].

En cuanto al 5HIA, es fundamental para el diagnóstico y seguimiento del síndrome carcinoide e incrementa el riesgo de CSC a partir de valores >300 uM/24horas, pero tiene poca utilidad para su diagnóstico.

El más usado es el NT-proBNP, utilizado tanto para el "screening" como para el diagnóstico y para determinar el pronóstico de la CSC. Con un punto de corte de 260 pg/ml su sensibilidad y especificidad para la detección de CSC es del 92% y 91%, respectivamente, con valor predictivo positivo del 98% y valor predictivo negativo del 72% [10]. Un nivel de corte de 235 pg/dl predice un mal pronóstico (sensibilidad 87% y especificidad 80%) [11].

La ecocardiografía transtorácica es el "gold standard" en el diagnóstico. Bhattacharyya [12-13] describió en el 2010 los rasgos definitorios de la entidad, que van desde el engrosamiento valvular y del aparato subvalvular, hasta la inmovilidad y calcificación, que condicionan típicamente estenosis e insuficiencia (fig. 1). La afectación pulmonar puede entrañar dificultades diagnósticas que obligan al uso de ecocardiograma transtorácico y transesofágico 3D que sirven además, para el cálculo preciso de volúmenes y la función del ventrículo derecho.

La cardiorresonancia puede ser útil para observar estructuras mal visualizadas con la ecocardiografía [14], así como la cuantificación del tipo de lesión valvular, los volúmenes ventriculares, la identificación de las metástasis cardiacas y la extensión extracardiaca del síndrome carcinoide.

El TC cardiaco analiza en detalle el daño estructural valvular y la calcificación, especialmente de la válvula pulmonar. También es útil para la valoración prequirúrgica de las arterias coronarias, el análisis de las metástasis cardiacas y su relación con las coronarias [14-15].

Para concluir este apartado, la fig. 2 (tomada de J. Davar) [16], establece un algoritmo diagnóstico y de seguimiento de estos pacientes.

TRATAMIENTO MÉDICO Y QUIRÚRGICO

Los análogos de la somatostatina son el tratamiento estándar del síndrome carcinoide, ya que reducen los niveles de péptidos vasoactivos [17] y de esta manera controlan los síntomas y mejoran la supervivencia, con tasas de estabilización del tumor del 50% a los 8-16 meses. Desafortunadamente, su eficacia en la prevención y control de la CSC no ha sido demostrada hasta ahora [18]. Existen en el mercado dos compuestos: el octeótrido y el lanreótrido. La ventaja de este último es la menor frecuencia de administración. En casos refractarios se pueden usar dosis supraterapéuticas de octeótrido, interferón alfa o telopristat, un inhibidor sintético del 5HIA. En concreto, el interferón alfa se puede usar asociado con el octeótrido en intolerantes a la somatostatina, en pacientes refractarios y en pacientes sin receptores para la somatostatina. Su eficacia bioquímica es del 50% [19].

La embolización y la quimioembolización transcáteter arterial se utilizan para reducir la masa tumoral total, pero debe realizarse con precaución en pacientes con CSC. La cirugía citoreductora hepática es una terapia emergente en el manejo del síndrome carcinoide, y se debe practicar tras la cirugía valvular [20].

Las indicaciones de cirugía cardíaca han aumentado en los últimos años, al observarse una mejora en la supervivencia de estos pacientes en algunos estudios, como los retrospectivos de Moller [21], y Mokhles [22], e incluyen el deterioro de la clase funcional y la progresión del fallo cardíaco derecho. Moller [21] observa una drástica reducción de la mortalidad perioperatoria, que pasa del 25% en los años 90 al 9% entre 1995 y el año 2000. Sin embargo, estos datos no se confirman en otras series más recientes [23-24] con mortalidades del 18-20%. Las causas de muerte a largo plazo son la progresión del tumor, el fallo cardíaco progresivo y la infección. En cuanto al tipo de prótesis existe un consenso en el momento actual en el uso de bioprótesis, dado que las prótesis metálicas tienen mayor riesgo de trombosis y el tratamiento anticoagulante, necesario en este tipo de prótesis, conlleva un riesgo adicional de sangrado en estos pacientes con insuficiencia hepática, secundaria a las metástasis propias del síndrome carcinoide avanzado. La optimización del tratamiento médico, con análogos de la somatostatina en el postoperatorio reduce el efecto deletéreo de los péptidos vasoactivos y protege a los pacientes portadores de bioprótesis [25]. Además, en caso de trombosis de una bioprótesis, una situación nada

extraña en la CSC, el tratamiento anticoagulante obtiene muy buenos resultados.

El manejo perioperatorio es tremendamente complicado, dado el riesgo de presentar una crisis carcinoide, y precisa un abordaje multidisciplinar [26]. Su prevención, pasa por la administración durante la intervención quirúrgica octeótrido (velocidad de infusión 50-100 ugr/hora) y bolos adicionales de 100-200 ugr/dl, así como incremento en la velocidad de perfusión de hasta 200 ugr/hora, en caso de presentar una crisis carcinoide durante la cirugía [27-28].

En el momento actual, existe una creciente experiencia con el recambio percutáneo de las bioprótesis disfuncionantes, así como el cierre del foramen oval permeable [28-29]. Laule ha realizado con éxito un recambio pulmonar a través de la vena cava inferior [30].

Finalmente, proponemos un algoritmo terapéutico para el manejo de estos pacientes [16].

CONCLUSIONES

El diagnóstico y tratamiento de la cardiopatía asociada al síndrome carcinoide son muy complejos, y precisan un abordaje multidisciplinar. El NT-proBNP y las técnicas de imagen han mejorado mucho el diagnóstico. La cirugía valvular no debe demorarse para evitar el fallo ventricular derecho irreversible, y ha supuesto, en los últimos años, un avance sustancial en cuanto a la supervivencia de estos pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Hemminki K, Li X. Incidence trends and risk factors of carcinoid tumors: a nationwide epidemiologic study from Sweden. *Cancer* 2001; 92: 8;2204-10.
2. Modlin IM, Kidd M, Latich I, et al. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology* 2005; 97(4):934-59.
3. Fox DJ, Khattar RS. Carcinoid heart disease: presentation, diagnosis and management. *Heart* 2004;90(10):1224-8.
4. Grozinsky-Glasburg S, Grossman AB, Gross DJ. Carcinoid heart disease: from pathology to treatment- something in the way it moves. *Neuroendocrinology* 2015; 101: 263-73.

5. Elangbarn CS, Job LE, Zadrozny LM. 5-hydroxytryptamine (5HT)-induced valvulopathy: compositional valvular alterations are associated with 5HT2B receptor and SHT transporter transcript changes in Sprague Dawley rats. *Exp Toxicol Pathol* 2008; 60:253-62.
6. Bhattacharyya S, Daverr J, Dreyfus G, et al. Carcinoid heart disease. *Circulation* 2007; 116:2860-5.
7. Bhattacharyya S, Toumpalikis C, Caplin ME. Analysis of 150 patients with carcinoid syndrome seen in a single year at one institution in the first decade of the twenty-first century. *Am J Cardiol* 2008; 101: 378-81.
8. Maller JE, Pellikh;ka PA, Bernheim AM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112: 3320-7.
9. Dobson R, Burgess MI, Banks M. The association of a panel of biomarkers with the presence and severity of carcinoid heart disease: a cross-sectional study. *PLoS One* 201; 8.e.73670.
10. Bhattacharyya S, Toumpalis C, Caplin ME. Usefulness of N-terminal pro-brain natriuretic peptide as a biomarker of the presence of carcinoid heart disease. *Am J Cardiol* 2008; 102:938-42.
11. Korse KM, Taal BF, de Groot CA. Chromogranin-A and N-terminal pro-brain natriuretic peptide: an excellent pair of biomarkers for diagnostics in patients with neuroendocrine tumor. *J Clin Oncol* 2009; 27.4293-9.
12. Bhattacharyya S, Toumpalis C, Burke M. Features of carcinoid heart disease identified by 2-and 3-dimensional echocardiography and cardiac MRI, *Circ Cardiovasc Imaging* 2010; 3:103-11.
13. Dobson R, Cuthbertson DJ, Burgess MI. The optimal use of cardiac imaging in the quantification of carcinoid heart disease. *Endocr Relat Cancer* 2013; 20:R247-55.
14. Guo YK, Gao HL, Zhang XCl. Accuracy and reproducibility of assessing right ventricular function with 64-section multi-detector row CT comparison with magnetic resonance imaging. *Int J Cardiol* 2010; 139:254-62.
15. Rajiah P, Kanne JP, Kalahasti V. Computed tomography of cardiac and pericardia masses. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2011;5:16-9.
16. Davar J, Connolly HM, Caplyn ME, Hons BScI. Diagnosing and managing carcinoid heart disease in patients with neuroendocrine tumors: an expert statement. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69(10): 1288-304.
17. Rubin J, Ajani J, Schimer W. Octreotide acetate long-acting formulation versus open-label subcutaneous octeotride acetate in malignant carcinoid syndrome. *J Clin Oncol* 1999; 17(2):600-6.
18. Leong WL, Pasioka JL. Regression of metastatic carcinoid tumors with octeotride therapy: two case reports and a review of the literature. *J Surg Oncol* 2002; 79(3):180-7.
19. Oberg K. Interferon in the management of neuroendocrine GEP-tumors: a review. *Digestion* 2000; 62. Suppl. 1:92-7.
20. Berheim AM, Connolly HM, Rubin J. Role of hepatic resection for patients with carcinoid heart disease. *Mayo Clinic Proc* 2008; 83:143-50.
21. Moller JE, Pellikka PA, Berheim AM. Prognosis of carcinoid heart disease: analysis of 200 cases over two decades. *Circulation* 2005; 112(21):3320-7.
22. Mokhles P, Van Herwerden LA, De Jong PL. Carcinoid heart disease: outcomes after surgical valve replacement. *Eur J Cardiothorac Surg* 2012; 41:1278-83.
23. Castillo JG, Filsoufi F, Rahmanian PB. Early and late results of valvular surgery for carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(15):1507-9.
24. Battacharyya S, Raja SG, Toumpanakis C. Outcomes, risks and complications of cardiac surgery for carcinoid heart disease. *J Cardiothorac Surg* 2011; 40(1):168-72.
25. Raja SG, Bhattacharyya S, Davar J. Surgery for carcinoid heart disease: current outcomes, concerns and controversies. *Future Cardiol* 2010; 6:647-55.
26. Bernheim AM, Connolly HM, Hobday TJ. Carcinoid heart disease. *Prog Cardiovasc Dis* 2007; 49:439-51.
27. Ramage JK, Ahmed A, Ardill J, et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendorine (including carcinoid) tumours (NETs). *Gut* 2012;61:6-32.
28. Oberg K, Kvols L, Caplin M. Consensus report on the use of somatostatin analogs for the management of neuroendocrine tumours of the gastroenteropancreatic system. *Ann Oncol* 2004; 15: 966-73.
29. Connollu HM, Schaff HV, Abl MD. Early and late outcomes of surgical treatment in carcinoid heart disease. *J Am Coll Cardiol* 2015; 65:2189-96.

30. Laule M , Pschowski R , Pape UF. Staged catheter-based valve treatment of severe carcinoid heart disease. Neuroendocrinology 2016; 103:259-62.

TABLAS Y FIGURAS

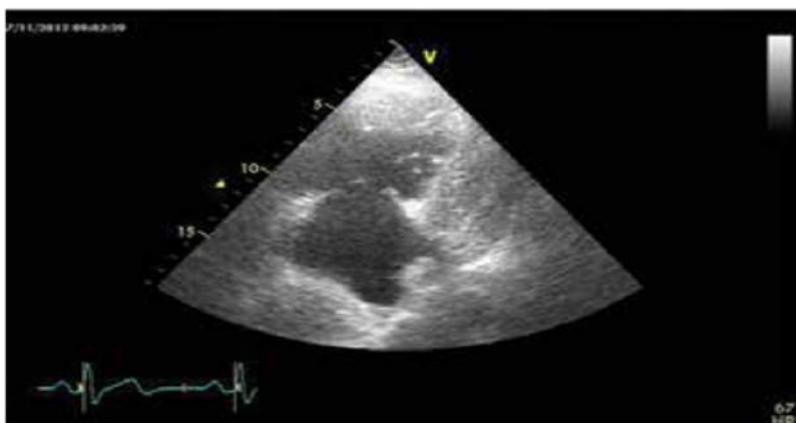


Figura 1. Ecocardiograma característico con engrosamiento e inmovilidad de los velos tricuspídeos.

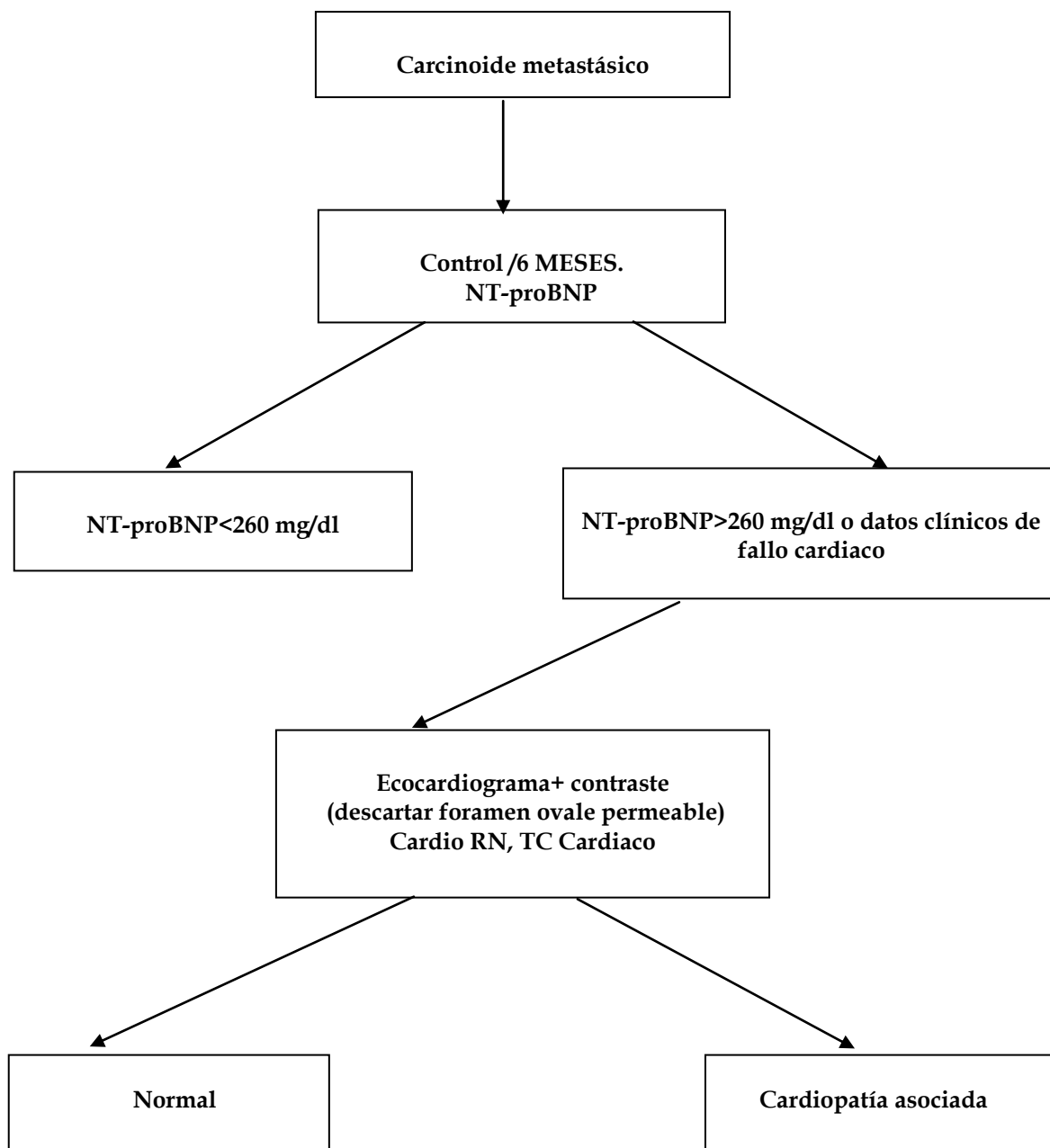


Figura 2. Algoritmo diagnóstico (Documento de consenso) [16].

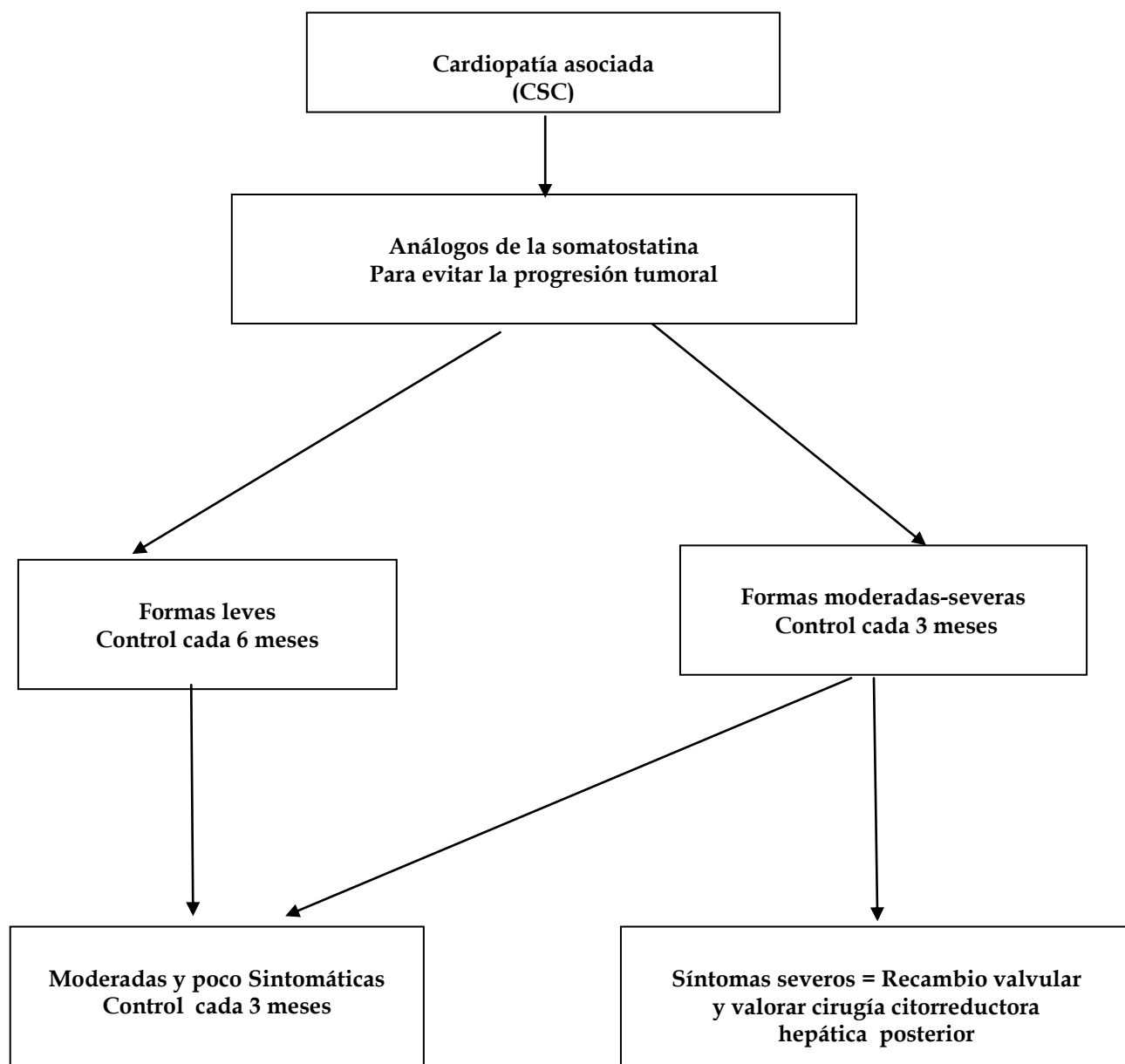


Figura 3. Algoritmo terapéutico (documento de consenso) [16].