

Crisis carcinoide como una causa poco frecuente de choque distributivo

Carcinoid crisis as a rare cause of distributive shock

Yina Benítez-Patiño¹ , Diego Tibavizco-Palacios² 

Resumen. Los tumores neuroendocrinos son neoplasias que suelen tener un comportamiento clínico maligno, son provenientes de células entero cromafines y/o células productoras de gastrina. Según su origen anatómico, se clasifican en tumores del intestino anterior (comprometen estómago, duodeno, pulmones y páncreas), intestino medio (parte distal del duodeno) e intestino posterior (colon transverso hasta el recto). El síndrome carcinoide, presente en la mitad de los casos al momento del diagnóstico, se caracteriza por desencadenar episodios de diarrea, taquicardia, hipotensión, rubor (por el desarrollo de telangiectasias), y según la gravedad, valvulopatías cardiacas. Por otro lado, la crisis carcinoide, una complicación infrecuente, está relacionada con episodios de choque, que cuando ocurren son consecuencia de la liberación en la circulación sistémica de aminas vasoactivas, posterior a un evento desencadenante. A continuación, se presenta el caso de un paciente masculino con antecedente de un tumor neuroendocrino de intestino delgado, quien luego de ser llevado a embolización de metástasis hepáticas, presentó una crisis carcinoide, y finalmente un choque distributivo refractario a tratamientos convencionales, incluyendo octreotide y vasopresores, que culminó con la muerte del paciente. Se realiza la discusión del caso clínico y la presentación de la literatura disponible, donde se describe la epidemiología, patogénesis, diagnóstico, clínica y tratamiento de esta entidad.

Palabras clave: carcinoma neuroendocrino, tumor carcinoide, síndrome carcinoide maligno, complicaciones, choque.

Abstract. Neuroendocrine tumors are neoplasms that usually have a malignant clinical behavior. They arise from enterochromaffin-like and/or gastrin-producing cells. According to their anatomical location they can be classified as foregut tumors (af-

¹ Médica, Especialista en Medicina Interna. Fellow de Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá D.C., Colombia. E-mail: yinabenitezp@gmail.com.

² Médico, Especialista en Medicina Interna, Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá D.C., Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Medicina & Laboratorio 2022;26:297-305. <https://doi.org/10.36384/01232576.593>.

Recibido el 25 de abril de 2022; aceptado el 28 de mayo de 2022. Editora Médica Colombiana S.A., 2022[®].

fecting stomach, duodenum, lungs and pancreas), midgut tumors (affecting distal portion of the duodenum) and hindgut tumors (affecting transverse colon to rectum). Carcinoid syndrome, occurring in half of the cases at the time of diagnosis, is characterized by episodes of diarrhea, tachycardia, hypotension, flushing (due to telangiectasia), and heart valve disease depending on their severity. On the other hand, the carcinoid crisis, a rare complication that is related to episodes of shock, occur as a consequence of the release of vasoactive amines into the systemic circulation after a triggering event. Here we describe a case of a male patient with a history of neuroendocrine neoplasm, who after embolization of hepatic metastatic lesions presented a carcinoid crisis, ending with a vasodilatory shock, refractory to conventional treatment including octreotide and vasopressors, which resulted in the death of the patient. A discussion of the clinical report and a review of the available literature are presented, including the epidemiology, pathogenesis, diagnosis, clinical manifestations and treatment of this entity.

Keywords: carcinoma, neuroendocrine, carcinoid tumor, malignant carcinoid syndrome, complications, shock.

Introducción

Las neoplasias neuroendocrinas son un grupo de tumores con células similares a las serotoninérgicas, con presentación clínica muy variada y compromiso, principalmente, a nivel gastro-enteropancreático [1]. Dentro de las complicaciones descritas en los tumores con marcada producción hormonal está el síndrome carcinoide, y en casos menos frecuentes, la crisis carcinoide, en la cual predomina un choque distributivo [2]. Este tipo de tumores representan un reto para los médicos, más allá del enfoque diagnóstico o del manejo propio de la enfermedad y de sus complicaciones, sobre todo desde el enfoque del cuidado intensivo en la crisis carcinoide, en donde el diagnóstico diferencial de los tipos de choque, se convierte en el punto de partida para orientar el tratamiento, en el contexto de las elevadas posibilidades de confundir este tipo de escenarios de choque distributivo con choque cardiogénico, por la asociación con corazón carcinoide [3].

Caso clínico

Paciente masculino de 66 años con diagnóstico de tumor neuroendocrino en intestino medio realizado en el último año, y metástasis hepática secundaria desde hacía algunos meses. Consultó por cuadro clínico de aproximadamente 5 días de evolución, consistente en dolor abdominal en región periumbilical tipo cólico, irradiado a hipocondrio derecho y tórax anterior, de intensidad moderada, asociado a rubor facial y deposiciones diarreicas abundantes y frecuentes (seis a siete al día), acompañadas de rectorragia y dolor a nivel anal. Un mes previo a su ingreso, había estado hospitalizado por descompensación de falla cardíaca en relación a cardiopatía carcinoide, se había documentado insuficiencia tricúspidea moderada y compromiso de la función sistólica del ventrículo derecho, por lo que en esa hospitalización se modificó el tratamiento de lanreotide a octreotide; sin embargo, por motivos administrativos con su aseguradora, el paciente no pudo acceder

al medicamento. Otros antecedentes mencionados fueron: diabetes mellitus tipo 2, insuficiencia pancreática exocrina con pancreatitis crónica por colodocolitiasis recidivante, hipertensión arterial, hiperplasia prostática benigna, litiasis renal, sobrepeso y extabaquismo con consumo de 8,8 paquetes/año.

Ingresó al servicio de urgencias en regulares condiciones generales, presión arterial 92/60 mmHg (presión arterial media 71 mmHg), con frecuencia cardíaca y respiratoria sin alteraciones. Al examen físico estaba bien perfundido, pero con

signos clínicos de congestión hídrica; auscultación pulmonar con estertores bibasales en ambos campos pulmonares y edema grado II de miembros inferiores. Se hospitalizó con la consideración de falla cardíaca descompensada y probable infección gastrointestinal asociada. Se realizaron las pruebas de laboratorio a su ingreso y hospitalización (**tabla 1** y **figura 1**). Se descartó un proceso infeccioso gastrointestinal, se consideró diarrea por malabsorción y se reiniciaron enzimas pancreáticas, con lo cual presentó mejoría inicial. Sin embargo, como parte del manejo de

Tabla 1. Pruebas diagnósticas

Prueba	Resultado
Hemograma	Leucocitos: 9.900/ μ L Hemoglobina: 9,6 g/dL Hematocrito: 31,1% Volumen corpuscular medio: 73,7 fl Hemoglobina corpuscular media: 22,8 pg Plaquetas: 371.300/ μ L
Función hepática	Bilirrubina total: 0,6 mg/dL Bilirrubina directa: 0,23 mg/dL Bilirrubina indirecta: 0,37 mg/dL AST: 22 U/L ALT: 18 U/L
Función renal	Creatinina: 1,25 mg/dL
Electrolitos	K: 4,8 mEq/L Na: 140 mEq/L Mg: 1,8 mEq/L
Gases arteriales	pH: 7,44 PaCO ₂ : 31,9 mmHg PaO ₂ : 110,4 mmHg HCO ₃ ⁻ : 21,2 mmol/L BE: -2,4 mmol/L SaO ₂ : 96% Lactato: 1,6 mmol/L
Coproscópico	Sangre oculta positiva, flora bacteriana aumentada, leucocitos: 0-5 por campo. No se observan parásitos intestinales
FilmArray gastrointestinal	Sin detección de virus, parásitos o bacterias
BNP	450 pg/mL
Troponina I	1.107 ng/mL; control a las 5 horas: 1.268 ng/mL (diferencia 14%)

K: potasio; Na: sodio; Mg: magnesio; AST: aspartato aminotransferasa; ALT: alanina aminotransferasa; BNP: péptido natriurético cerebral; PaCO₂: presión parcial de dióxido de carbono; PaO₂: presión parcial de oxígeno; HCO₃⁻: bicarbonato; BE: exceso de base; SaO₂: saturación de oxígeno.

- Ventrículo izquierdo con tamaño y morfología normales, remodelación concéntrica, contractilidad global y segmentarias normales, FEVI 55% a 60% por método cualitativo. Función diastólica normal
- Válvula mitral, anillo normal, valvas con esclerosis, competente
- Válvula aórtica trivalva, con esclerosis, competente. Aorta con diámetros normales
- Aurícula izquierda con tamaño normal. Volumen indexado 14 mL/m²
- Septo interauricular íntegro. Septo interventricular con movimiento paradójico
- Ventrículo derecho dilatado, pared libre 5 mm, función sistólica disminuida. TAPSE 14 mm
- Válvula tricúspide con implantación normal, insuficiencia masiva (VC 13 mm), no se descarta infiltración carcinóide de enfermedad de base. Se calcula PSAP en 30 mmHg (probabilidad intermedia de HTP)
- Válvula pulmonar de aspecto usual, competente, Doppler TAP 121 ms
- Aurícula derecha dilatada. Volumen indexado 43 mL/m²
- Pericardio normal
- Vena cava inferior con diámetro normal

Figura 1. Ecocardiograma transtorácico. FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; TAPSE: desplazamiento sistólico del plano del anillo tricúspideo; VC: vena contracta; PSAP: presión sistólica arterial pulmonar; HTP: hipertensión pulmonar; TAP: tiempo de aceleración pulmonar.

la enfermedad oncológica, se realizó embolización de lesiones hepáticas por radiología intervencionista, con el fin de disminuir la carga hormonal y sintomatología, y se administró octreotide profiláctico previo al procedimiento, a una dosis de 100 µg/h durante 12 horas antes del procedimiento y hasta 6 horas después. Posterior al mismo, el paciente presentó dolor torácico de características atípicas, sin cambios electrocardiográficos, pero con curva de troponina positiva (delta de 14%). Se trasladó a la unidad de cuidados intensivos, se realizó angiogramografía de vasos pulmonares que descartó embolia pulmonar,

y se concluyó elevación no isquémica de las troponinas en relación a falla cardiaca descrita. Además, se registró episodio convulsivo tónico clónico generalizado asociado a hipoglucemia sintomática e hipotensión sostenida. Se inició soporte vasopresor, inicialmente con noradrenalina, pero rápidamente requirió adición de vasopresina y esteroide por comportamiento refractario. Al comienzo se consideró choque de etiología cardiogénica por descompensación aguda de falla cardiaca derecha crónica, y diferencia arteriovenosa de CO₂ amplia, con saturación venosa de O₂ baja de 63%. Se adicionó inotropía con milrinona, pero la pobre respuesta y refractariedad obligó a considerar diagnósticos diferenciales; se insertó catéter de arteria pulmonar que evidenció patrón hemodinámico en el que predominaba la vasoplejía (**tabla 2**), y dado el contexto de síndrome carcinóide asociado, se interpretó como una crisis carcinóide. Se inició infusión de octreotide a 100 µg/h, con evolución favorable en las siguientes 24 a 48 horas, tolerando titulación de vasopresor, pero con nuevo deterioro hemodinámico, esta vez por disfunción cardiaca derecha, según lo evidenciado en evaluación hemodinámica a través del catéter de arteria pulmonar. Progresó a falla respiratoria con requerimiento de ventilación mecánica invasiva, lesión renal aguda grave con requerimiento de terapia de hemodiafiltración venovenosa continua, empeoramiento progresivo de su condición clínica, disfunción multiorgánica y muerte.

Discusión

Las neoplasias neuroendocrinas son relativamente infrecuentes, con una incidencia aproximada de 1,59 a 2,51 por 100.000 pacientes al año, afecta a todos los grupos etarios, aunque

Tabla 2. Evaluación hemodinámica del choque

	PCP (mmHg)	PAPs (mmHg)	PAPd (mmHg)	PAPm (mmHg)	IC (L/min/m ²)	IRVP (UW/m ²)	IRVS (UW/m ²)	ITLVI (g.m/m ²)	ITLVD (g.m/m ²)
Medición 1	12	24	8	15	2,6	90	1.020	34,9	9,7
Medición 2	17	34	16	24	3,1	290	1.780	29	8,2
Medición 3	20	32	16	23	1,0	228	5.257	14	19

PCP: presión en cuña pulmonar; PAPs: presión sistólica de arteria pulmonar; PAPd: presión diastólica de arteria pulmonar; PAPm: presión media de arteria pulmonar; IC: índice cardiaco; IRVP: índice de resistencia vascular pulmonar; IRVS: índice de resistencia vascular sistémica; ITLVI: índice de trabajo latido del ventrículo izquierdo; ITLVD: índice de trabajo latido del ventrículo derecho.

es más habitual en la sexta y séptima década de la vida, y compromete por igual tanto a hombres como a mujeres [4]. Los tumores gastro-entero-pancreáticos son los que con mayor frecuencia se presentan, siendo el sitio primario el tracto gastrointestinal hasta en un 85% de las veces, seguido del pulmonar sólo en el 10%. Los gastro-entero-pancreáticos constituyen un grupo de tumores caracterizados por tener gránulos densos en su núcleo, similares a los que se pueden observar en las neuronas serotoninérgicas, de allí su denominación. Los tumores neuroendocrinos del tubo digestivo se clasifican según su localización en intestino anterior, medio y posterior; según la agresividad en su comportamiento biológico, en bajo y alto grado; y, según su actividad, en funcionantes y no funcionantes [5-7]. Los tumores del intestino anterior son argirófilos (requieren de un agente externo para la captación y depósito de sales de plata en la histología), tienen más carga hormonal, aunque con un comportamiento más benigno, mientras que los del intestino medio, como el caso presentado aquí, son argentafines (captan y depositan las sales de plata sin necesidad de un agente externo), y más agresivos pero con menor manifestación de tipo hormonal, aunque eventualmente puede documentarse aumento de niveles de serotonina y taquiquinina. Finalmente, los tumores del intestino posterior son tanto argentafines como argirófilos [6].

Teniendo en cuenta que el sistema endocrino difuso del tracto gastro-entero-pancreático es el más amplio del cuerpo, estos tumores neuroendocrinos tienen células epiteliales con gránulos compuestos por hormonas como serotonina, histamina, dopamina, corticotropina, sustancia P, calcitreína, prostaglandinas y neurotensina, entre otras, las cuales son responsables de las ma-

nifestaciones clínicas del síndrome carcinoide (presente hasta en el 50% de los casos al momento del diagnóstico). Se puede encontrar rubor facial (60% a 85%), diarrea (60% a 80%), erupciones cutáneas, cianosis, sibilancias, deficiencia nutricional y lesión valvular derecha (30%); esta última desencadenada por fenómenos de fibrosis, al parecer por sustancias vasoactivas como la serotonina que estimulan fibrogénesis en fibroblastos, manifestándose finalmente como falla cardíaca derecha [7,8]. El diagnóstico es clínico, pero se han descrito algunos biomarcadores que se relacionan con este síndrome y que podrían utilizarse para apoyar el diagnóstico, como el ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina o suero (este último menos confiable) [5]. El síndrome carcinoide aparece cuando las hormonas secretadas por el tumor llegan a la circulación sistémica, evadiendo la inactivación enzimática hepática en el contexto de metástasis a este nivel, y considerando que alrededor de 95% de las neoplasias neuroendocrinas gastro-entero-pancreáticas presentan metástasis hepática, es un síndrome relativamente frecuente [8].

Por otro lado, la crisis carcinoide es una de las complicaciones más preocupantes en el paciente con síndrome carcinoide, pues debido a la rápida liberación de las sustancias vasoactivas como la bradisinina, y en segunda estancia, serotonina e histamina, presenta una marcada inestabilidad hemodinámica debido a una profunda relajación vasomotora, la cual puede estar acompañada de enrojecimiento y broncoespasmo, con manifestaciones tan agresivas que incluyen arritmias, hipotensión profunda, falla multiorgánica y hasta la muerte [7,9,10]. En este tipo de choque, los análisis hemodinámicos con catéter de arteria pulmonar, no evidencian una causa cardiopulmonar del choque, expresán-

dose más bien como un choque distributivo con disminución tanto de las presiones de llenado intracardiaco como de la presión arterial pulmonar media y de la resistencia vascular sistémica, con un adecuado gasto cardíaco [7,11].

En las descripciones iniciales, Condrón y colaboradores [12] propusieron una definición de crisis carcinoide como presión arterial sistólica <80 mmHg por un tiempo menor a 10 minutos, asociada a broncoespasmo y pH arterial <7,2 con frecuencia cardíaca >120 lpm, sin embargo, esta definición se ha venido modificando debido a los periodos de hipotensión más prolongados con consecuentes desenlaces peores [13]. Es así como se establece inestabilidad hemodinámica en aquel paciente que cursa con presión arterial sistólica <80 mmHg o >180 mmHg no explicada por otra causa. Bajo este concepto, se describe que entre el 3,4% al 30% de los pacientes que cursan con metástasis hepáticas pueden llegar a cursar con una crisis carcinoide, sin embargo, las definiciones siguen siendo muy heterogéneas en la literatura. Suele estar relacionada con eventos estresantes como anestesia o manipulación tumoral durante una cirugía, quimioterapia, procedimientos radiológicos, y terapia con radionúclidos, entre otros, por lo que además de tratamiento, se han propuesto estrategias de prevención, como el uso de octreotide intraoperatorio o benzodiazepinas y antihistamínicos, para disminuir la ansiedad antes de la cirugía [10,14,15].

Debido a que la fisiopatología de la crisis carcinoide no es clara, el tratamiento que abarca medicamentos vasoactivos y análogos de la somatostatina, entre otros, no se ha podido estandarizar.

Aunque en algún momento se consideró que el manejo con medicamen-

tos derivados de catecolaminas como la epinefrina y la norepinefrina, podría causar hipotensión paradójica grave al inducir la producción de calicreína a partir de cininógenos, llevando así a una crisis carcinoide secundaria, hoy en día se descarta este mecanismo, al no lograrse reproducir este tipo de crisis en pacientes con síndrome carcinoide con la exposición a beta adrenérgicos como la efedrina, nora-drenalina o epinefrina comparado con fenilefrina y/o vasopresina [10]. Por otro lado, el octreotide, un análogo de la somatostatina de acción prolongada, ha sido utilizado tanto profiláctico como terapéutico en crisis carcinoide. Se ha propuesto su uso previo a los procedimientos, con dosis adicionales durante los mismos en caso de evidenciar hipotensión, que en ocasiones puede llegar a ser insuficiente; por lo que su uso en infusión intraoperatoria aún se discute, dada la falta de evidencia sólida sobre su eficacia [7,9]. Por ejemplo, en una serie de casos de 127 pacientes, de los cuales 71% tenían metástasis hepáticas y 74% síndrome carcinoide, quienes fueron sometidos a 150 procedimientos quirúrgicos, se utilizaron infusiones continuas de octreotide sin lograr demostrar la prevención de crisis intraoperatorias, sin embargo, el tratamiento rápido con vasopresores sí pudo acortar la duración media de la hipotensión [12]. Por otra parte, son varios los estudios que han demostrado un incremento en la supervivencia libre de progresión, con mejoría en los síntomas en el 65% a 72% de los pacientes y en los puntajes en las escalas de calidad de vida, entre otros desenlaces positivos [14]. A pesar de esto, y dado que no hay muchas opciones de manejo para prevención o tratamiento de crisis carcinoide en síndrome carcinoide, se han tratado de establecer varios regímenes de tratamiento. La Sociedad Europea de

Tumores Neuroendocrinos recomienda la administración de octreotide con una dosis de 50 µg/h a 100 µg/h por vía endovenosa, 12 horas antes del procedimiento quirúrgico, y hasta 48 horas luego de la cirugía. No obstante, la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos informa que este medicamento no previene la crisis carcinoide, pero señala que se puede administrar de manera intraoperatoria una dosis de 100 µg/h a 500 µg/h. En cambio, la Sociedad de Tumores Neuroendocrinos del Reino Unido propone un esquema individualizado para cada paciente, según el tipo de procedimiento al que vaya a ser sometido, diferenciando la dosis y el tiempo de administración de este medicamento. Todas estas diferencias en los regímenes de administración de este medicamento se explican porque aún faltan más investigaciones que soporten un régimen óptimo que pueda ayudar a reducir la inestabilidad hemodinámica durante una crisis carcinoide [14,16].

Aunque se ha descrito una relación del síndrome carcinoide con la aparición de crisis carcinoide ante la exposición de una condición de estrés, el no lograr demostrar prevención con análogos de la somatostatina en todas las oportunidades, como en el caso expuesto, apoya la posibilidad de que puede haber otros mecanismos que predisponen a estas crisis [11]. También se ha reportado el uso de azul de metileno para el tratamiento del choque y del edema pulmonar no cardiogénico desencadenado por una crisis carcinoide, dado que este bloquea de manera competitiva la unión de la enzima óxido nítrico sintetasa al guanilato ciclasa, relacionado de alguna forma con la acción de la bradiquinina, sin embargo, los estudios no tienen evidencia científica suficiente para generar recomendaciones al respecto [15,17].

Finalmente, se ha descrito una tasa de supervivencia del 50% al 70% a cinco años en tumores neuroendocrinos bien diferenciados con metástasis, sin embargo, cursar con síndrome carcinoide puede empeorar el pronóstico, con una supervivencia promedio que puede pasar de 7,1 a 4,7 años sin o con este síndrome, respectivamente, y puede variar dependiendo del tamaño tumoral y la presencia de metástasis o ubicación del tumor [6,14].

Conclusiones

La crisis carcinoide es una complicación grave que puede terminar en desenlaces fatales para pacientes con neoplasias neuroendocrinas. Se debe sospechar en aquellos pacientes que se presentan con choque refractario al manejo con vasopresores, y en quienes se han realizado procedimientos quirúrgicos relacionados o no con el tumor; en este último caso, sobre todo cuando hay compromiso metastásico hepático o bronquial. Es necesario tener una alta sospecha diagnóstica, ya que puede enmascarse bajo la sospecha de un choque séptico o cardiogénico, en el contexto de compromiso cardíaco concomitante como en el caso del paciente expuesto. El reporte de este caso clínico supone una rara causa de choque distributivo en cuidado intensivo, desencadenado luego de practicarse una embolización de metástasis hepáticas que, pese a la administración de vasopresores e infusión de octreotide, terminó con un desenlace fatal. Se deben ampliar las investigaciones que puedan orientar hacia un manejo óptimo de las complicaciones del síndrome y la crisis carcinoide asociadas a los tumores neuroendocrinos, sobre todo ante la consideración que el tratamiento en este tipo de escenarios representa un

reto terapéutico más allá que el mismo diagnóstico, pues ante la ausencia de suficiente evidencia científica, el clínico no dispone de guías que orienten el manejo en estos casos.

Referencias

- Bardasi C, Benatti S, Luppi G, Garajová I, Piacentini F, Dominici M, et al.** Carcinoid crisis: A misunderstood and unrecognized oncological emergency. *Cancers (Basel)* 2022;14:662. <https://doi.org/10.3390/cancers14030662>.
- Poblocki J, Jasińska A, Syrenicz A, Andrysiak-Mamos E, Szczuko M.** The neuroendocrine neoplasms of the digestive tract: Diagnosis, treatment and nutrition. *Nutrients* 2020;12:1437. <https://doi.org/10.3390/nu12051437>.
- Jin C, Sharma AN, Thevakumar B, Majid M, Al Chalaby S, Takahashi N, et al.** Carcinoid heart disease: Pathophysiology, pathology, clinical manifestations, and management. *Cardiology* 2021;146:65-73. <https://doi.org/10.1159/000507847>.
- Niederle MB, Hackl M, Kaserer K, Niederle B.** Gastroenteropancreatic neuroendocrine tumours: the current incidence and staging based on the WHO and European Neuroendocrine Tumour Society classification: an analysis based on prospectively collected parameters. *Endocr Relat Cancer* 2010;17:909-918. <https://doi.org/10.1677/erc-10-0152>.
- Sansone A, Lauretta R, Vottari S, Chiefari A, Barnabei A, Romanelli F, et al.** Specific and non-specific biomarkers in neuroendocrine gastroenteropancreatic tumors. *Cancers (Basel)* 2019;11:1113. <https://doi.org/10.3390/cancers11081113>.
- Vargas-Martínez CC, Castaño-Llano R.** Tumores neuroendocrinos gastroenteropancreáticos. *Rev Col Gastroenterol* 2010;25:165-176.
- Wang R, Zheng-Pywell R, Chen HA, Bibb JA, Chen H, Rose JB.** Management of gastrointestinal neuroendocrine tumors. *Clin Med Insights Endocrinol Diabetes* 2019;12:1179551419884058. <https://doi.org/10.1177/1179551419884058>.
- Fierro-Maya LF, Prieto C, Garavito-GG, González-C AM, Muleth Y, Carreño JA.** Resultados

del tratamiento multidisciplinario de tumores neuroendocrinos de intestino delgado. *Rev Col Gastroenterol* 2018;22:105-111.

9. **Mota JM, Sousa LG, Riechelmann RP.** Complications from carcinoid syndrome: review of the current evidence. *Ecancelmedscience* 2016;10:662. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2016.662>.
10. **Limbach KE, Condrón ME, Bingham AE, Pommier SJ, Pommier RF.** B-Adrenergic agonist administration is not associated with secondary carcinoid crisis in patients with carcinoid tumor. *Am J Surg* 2019;217:932-936. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2018.12.070>.
11. **Condrón ME, Jameson NE, Limbach KE, Bingham AE, Sera VA, Anderson RB, et al.** A prospective study of the pathophysiology of carcinoid crisis. *Surgery* 2019;165:158-165. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2018.04.093>.
12. **Condrón ME, Pommier SJ, Pommier RF.** Continuous infusion of octreotide combined with perioperative octreotide bolus does not prevent intraoperative carcinoid crisis. *Surgery* 2016;159:358-365. <https://doi.org/10.1016/j.surg.2015.05.036>.
13. **Kinney MAO, Warner ME, Nagorney DM, Rubin J, Schroeder DR, Maxson PM, et al.** Perianaesthetic risks and outcomes of abdominal surgery for metastatic carcinoid tumours. *Br J Anaesth* 2001;87:447-452. <https://doi.org/10.1093/bja/87.3.447>.
14. **Clement D, Ramage J, Srirajskanthan R.** Update on pathophysiology, treatment, and complications of carcinoid syndrome. *J Oncol* 2020;2020:8341426. <https://doi.org/10.1155/2020/8341426>.
15. **Keskin O, Yalcin S.** Carcinoid crisis in the intensive care unit. In: Nates JL, Price KJ, eds. *Oncologic Critical Care*. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 1-7.
16. **Seymour N, Sawh SC.** Mega-dose intravenous octreotide for the treatment of carcinoid crisis: a systematic review. *Can J Anaesth* 2013;60:492-499. <https://doi.org/10.1007/s12630-012-9879-1>.
17. **van Diepen S, Sobey A, Lewanczuk R, Singh G, Sidhu S, Zibdawi M, et al.** A case of acute respiratory distress syndrome responsive to methylene blue during a carcinoid crisis. *Can J Anaesth* 2013;60:1085-1088. <https://doi.org/10.1007/s12630-013-0026-4>.