

CASOS CLÍNICOS

Feocromocitoma y gestación

A. Tejerizo-García, L.C. Tejerizo-López, A.I. Teijelo, M.M. Sánchez-Sánchez, R.M. García-Robles, A. Leiva, F. Jiménez-Vicente*, J.A. Pérez-Escanilla, J.M. Benavente y F. Corredera

Servicio de Obstetricia y Ginecología. * Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen de la Vega. Salamanca. España.

SUMMARY

Phaeochromocytoma is rarely observed during pregnancy, and is not easily diagnosed since the clinical finding may be mild hypertension.

Maternal and foetal prognosis depend on early diagnosis and multidisciplinary management, in preparation for tumour resection. Positive diagnosis is made using simple reliable biological tests, once the condition has been considered.

The tumour is localised using ultrasonography or magnetic resonance imaging. The use of alpha-blockers makes it possible to choose the best resection time, before or after delivery. This strategy reduces maternal and foetal mortality, which is high if the phaeochromocytoma goes undiagnosed.

INTRODUCCIÓN

La asociación feocromocitoma y gestación es rara, pero no excepcional, y grave¹⁻¹⁰. La actitud diagnóstica y terapéutica actualmente mejor estandarizada condiciona el pronóstico materno y fetal sombrío cuando el diagnóstico se desconoce.

Aportamos el caso de una mujer de 30 años, en su tercer embarazo, con sospecha de existencia de feocromocitoma por el cuadro clínico, que abortó espontáneamente en la semana 14, confirmándose posteriormente el diagnóstico de feocromocitoma.

CASO CLÍNICO

Gestante de 30 años, en su tercer embarazo; menarquia a los 12 años; FM: 3-5/28-30, con reglas abundantes. Amigdalectomía a los 14 años de edad.

Aceptado para su publicación el 21 de abril de 2000.

Su primer embarazo, a los 25 años de edad, del que no consta informe alguno, finalizó en aborto de 7 semanas, seguido de legrado instrumental, según refiere la paciente.

Su segundo embarazo, controlado fuera de nuestro servicio, fue tratado desde la semana 15 con antihipertensivos, y en la semana 35 se practicó cesárea por hipertensión; nació un varón vivo con peso de 2.350 g y Apgar 8/9, que vive sano actualmente. En el informe médico correspondiente consta que la hipertensión se normalizó durante el puerperio, por lo que se emitió el diagnóstico de preeclampsia.

Se desconoce su estatus tensional posterior. A los 30 años queda de nuevo embarazada. Acude por primera vez a consulta en la semanas 12 de amenorrea, refiriendo la presencia de cefaleas intensas de predominio vespertino y constantes palpitaciones. Se detectó presión arterial (PA) de 160/110 mmHg solicitándose informe al servicio de medicina interna, que nos sugiere la posible existencia de un feocromocitoma por detección de metanefrinas urinarias de 16,3 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (valores normales [VN]: inferior a 3,5).

Se inicia protocolo de estudio. Se determinaron catecolaminas en orina de 24 h: a) metanefrinas, de 15,9 $\mu\text{mol}/24\text{ h}$ (VN: inferior a 3,5); b) normetanefrinas de 1.869 μg (VN: 110-340); c) catecolaminas libres, 3.210 μg (VN: inferior a 100). La ecografía suprarrenal no fue concluyente.

En este momento de su estudio, semana 14 de amenorrea, la paciente sufrió un aborto espontáneo seguido del legrado instrumental.

A la semana se practicó tomografía computarizada (TC) que reveló una masa suprarrenal derecha (figs. 1 y 2). Se decide intervención, y se prescribió hasta la misma labetalol a razón de 400 mg/día (labetalol clorhidrato, 200 mg/12 h).

Preparada la paciente, se realizó exéresis del feocromocitoma sin dificultades. El estudio anatomo-patológico de la tumoración confirma que se trata de un feocromocitoma (figs. 3 y 4).

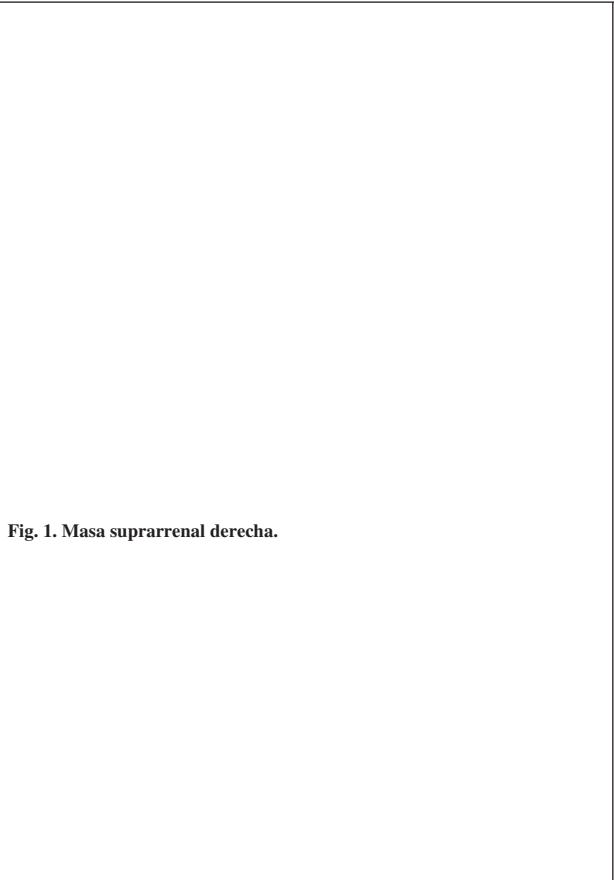


Fig. 1. Masa suprarrenal derecha.

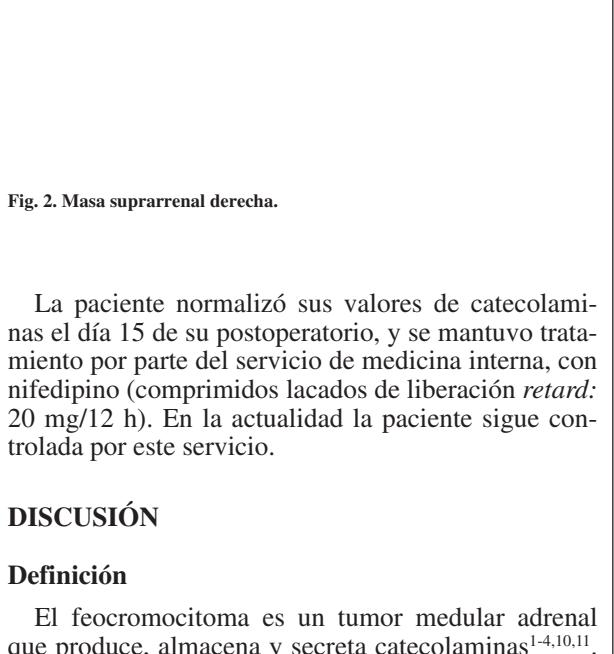


Fig. 2. Masa suprarrenal derecha.

La paciente normalizó sus valores de catecolaminas el día 15 de su postoperatorio, y se mantuvo tratamiento por parte del servicio de medicina interna, con nifedipino (comprimidos lacados de liberación *retard*: 20 mg/12 h). En la actualidad la paciente sigue controlada por este servicio.

DISCUSIÓN

Definición

El feocromocitoma es un tumor medular adrenal que produce, almacena y secreta catecolaminas^{1-4,10,11}.

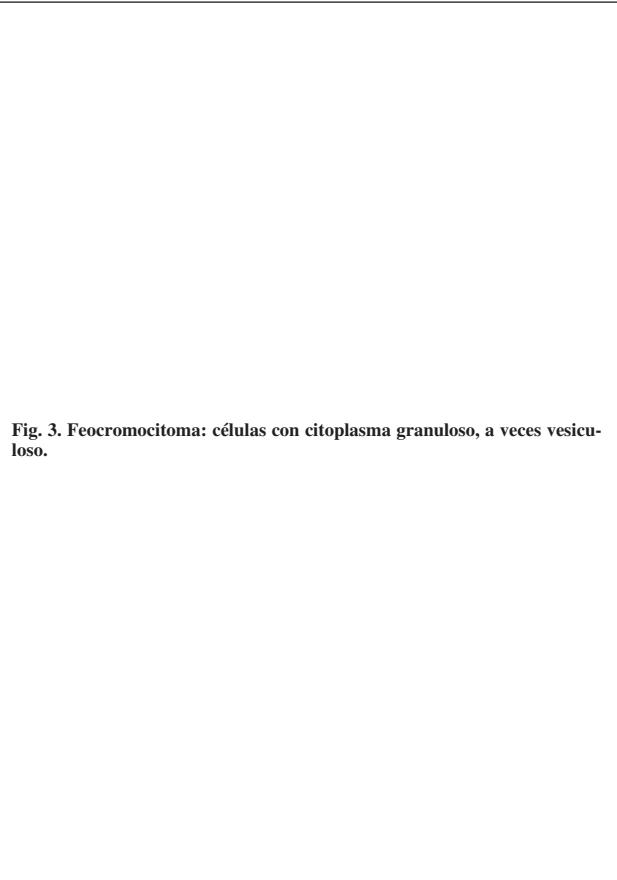


Fig. 3. Feocromocitoma: células con citoplasma granuloso, a veces vesiculoso.

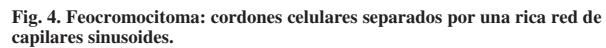


Fig. 4. Feocromocitoma: cordones celulares separados por una rica red de capilares sinusoides.

Suele formarse en la médula suprarrenal, pero puede originarse a partir de las células cromafínes situadas en los ganglios simpáticos o en sus proximidades (paragangliomas o feocromocitomas extrasuprarrenales). Otros tumores afines que secretan catecolaminas y que producen un cuadro clínico parecido son los quenodectomas que surgen en los cuerpos carotídeos y los ganglioneuromas que se forman en las neuronas simpáticas y posganglionares¹⁰.

Según distintos autores, alrededor del 90% de los feocromocitomas son, efectivamente, suprarrenales y las localizaciones extrarrenales representan el 10% restante¹²⁻¹⁶.

Etiología

El feocromocitoma es un tumor que se desarrolla a expensas de las células cromafínes medulares adrenales, que producen catecolaminas: dopamina, noradrenalina y adrenalina. De entre estos tumores, formados

por grandes células cromafines, poliédricas y pleomórficas, menos del 10% son tumores malignos^{8,10}. Al igual que ocurre con otros tumores endocrinos, el grado de malignidad no se corresponde con el aspecto histológico: los tumores que contienen muchas células con aneuploidía o tetraploidía, que puede determinarse por citometría de flujo, son los que tienen más posibilidades de causar recidiva¹⁰. También son signos de malignidad la invasión local de los tejidos vecinos o la aparición de metástasis a distancia. Holt⁴ subraya que si bien el 90% de estos tumores son benignos, su tendencia a infiltrar localmente implica que no se puede asegurar a una paciente que el tumor que presenta no es maligno hasta que varios años después se comprueba que no se han desarrollado recidivas o metástasis.

Aproximadamente, en un 5% de los casos el feocromocitoma se hereda con carácter autosómico dominante, bien aisladamente o junto con otras anomalías, como la neoplasia endocrina múltiple (NEM) de tipo 2a (síndrome de Seppli) o de tipo 2b (síndrome de los neurinomas de mucosas), la neurofibromatosis de Von Recklinghausen o la hemangioblastomatosis cerebelorretiniana de Von Lippel-Lindau^{6,8,10,17}.

Patogenia y patología

El feocromocitoma varía en su peso de 1 a 4.000 g y en promedio, se aproxima a los 100 g, con un diámetro de 8-10 cm^{3,4,10}. Son tumores muy vascularizados.

Estas neoplasias se localizan en la cavidad abdominal en el 95% de los casos. Del 90%, ya señalado, de feocromocitomas suprarrenales, el 80% son unilaterales y solitarios y el 10% restante son bilaterales. En los síndromes familiares son frecuentes los feocromocitomas suprarrenales bilaterales. Así, en las familias con NEM, más de la mitad de los feocromocitomas son bilaterales. Se debe sospechar un síndrome familiar en todo paciente que presenta feocromocitomas bilaterales¹⁰. En mujeres embarazadas se ha informado con igual frecuencia su aparición en la glándula adrenal izquierda o derecha⁴, y Schenker y Chowers¹ han descrito en una gestante tumores en ambas glándulas.

Los tumores extraadrenales (10%) se producen con mayor frecuencia en el hilio renal^{4,10}, el órgano de Zuckerkandl⁴, la cadena simpática paraaórtica^{4,10,17}, un 1% alojado en el tórax, un 1% dentro de la vejiga urinaria y menos del 1% en el cuello, en general, asociados a los ganglios simpáticos cervicales o a las ramas extracraneales de los nervios craneales noveno o décimo¹⁰. Las localizaciones extraadrenales más frecuentemente asociadas con gestación están entre la

aorta y el uréter izquierdo¹⁸, el origen de la arteria cólica¹⁹, el órgano de Zuckerkandl^{20,21}, por encima de la bifurcación de la aorta²² y en la pared vesical²³.

Las lesiones benignas y malignas infiltran localmente y se extienden en los vasos sanguíneos. Por ende, la distinción entre benignidad y malignidad sólo se puede realizar *a posteriori*, cuando se desarrollan recurrencias o metástasis^{1,3,4,10,24}. Se han informado casos de malignidad en el embarazo²⁵⁻²⁷, una de ellas con un período de latencia de 12 años²⁵. Si el tumor primitivo es extrasuprarrenal, el feocromocitoma es maligno en un 20-30% de los casos^{12,15,28}.

Epidemiología

El feocromocitoma se observa en aproximadamente un 0,1% de la población de sujetos hipertensos^{4,8,10,29}, pero con todo es una causa importante de hipertensión corregible¹⁰. Algun autor amplía la frecuencia hasta el 0,5%^{17,24,30} e incluso al 2%³¹.

Es una neoplasia relativamente rara cuando se asocia con el embarazo⁴. Schenker y Chowers¹ y Schenker y Granat³, hasta 1982, informaron de 139 casos de feocromocitoma y embarazo. Hasta 1995 Botcham et al³² recogieron en la bibliografía menos de 200 casos de feocromocitomas diagnosticados en el curso de la gestación. Harper et al³³ señalan una prevalencia del orden de un caso por 54.000 embarazos. La rareza de esta asociación y su similitud con la hipertensión gravídica explican la frecuencia de los diagnósticos desconocidos durante la gestación: el 87% para Hendee et al¹⁸ en 1969, el 66% para Schenker y Granat³ en 1982, y el 47% para Harper et al³³ en 1989.

La enfermedad ha sido mencionada más frecuentemente en multigestas (68%) que en primigestas (32%)^{3,4}, y se ha informado de remisiones entre embarazos¹⁸. Los embarazos posteriores se asocian con síntomas más graves^{4,34}.

Clínica

Se dispone de revisiones referentes al reconocimiento y tratamiento del feocromocitoma en la población general^{10,11,17,24,29} y en la paciente embarazada.

Los feocromocitomas aparecen a cualquier edad, pero son más frecuentes en los jóvenes, de ahí su posible concomitancia dentro de la rareza con la gestación, y en adultos de mediana edad. En algunas series, comentan Landsberg y Young¹⁰, hay un ligero predominio en la mujer. La mayoría de los pacientes consultan con motivo de crisis hipertensivas, por síntomas paroxísticos sugestivos de un trastorno convul-

sivo o de ataques de ansiedad, o a causa de una hipertensión arterial que no mejora con el tratamiento convencional^{10,11}. Con menos frecuencia, el diagnóstico se sospecha por un cuadro de hipotensión o shock inexplicable asociado a una intervención quirúrgica o a un traumatismo. La mayoría de los pacientes tienen hipertensión asociada a cefaleas, sudación excesiva y palpitaciones¹⁰.

El cuadro clínico del feocromocitoma abarca los siguientes síntomas^{10,11}:

1. Hipertensión. En un 60% de los casos, aproximadamente, hay hipertensión sostenida, permanentemente, aunque es frecuente que exista una considerable labilidad de la presión arterial, y la mitad de los pacientes con hipertensión sostenida tienen crisis hipertensivas evidentes. El 40% restante tiene elevaciones de la presión arterial sólo durante el ataque. La hipertensión suele ser grave, y en ocasiones maligna, pudiendo ser rebelde al tratamiento con los antihipertensivos habituales.

2. Paroxismos o crisis hipertensivas. Aparecen en el 50% de los pacientes. Las crisis son frecuentes o esporádicas, y aparecen a intervalos tan prolongados como semanas o meses. Las crisis, con el tiempo, aumentan en frecuencia, duración e intensidad.

Las crisis se caracterizan por su aparición brusca, con cefaleas, sudores profusos, palpitaciones y angustia, a menudo con sensación de muerte inminente. Hay dolor torácico o abdominal, a veces con náuseas y vómitos. Es frecuente la palidez o rubefacción facial. La elevación de la PA es, con frecuencia, alarmante y suele acompañarse de taquicardia.

3. Otras manifestaciones clínicas. Síntomas y signos de aumento del metabolismo basal, como sudación profusa y pérdida de peso ligera o moderada.

Hipertensión ortostática por reducción del volumen del plasma y a que los reflejos simpáticos están amortiguados. Estos factores predisponen al shock durante una intervención quirúrgica o un traumatismo.

Se han descrito la aparición de bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, arritmias supraventriculares y extrasistoles ventriculares. Aun sin coronariopatía puede haber angina de pecho o infarto de miocardio. A veces se observan miocardiopatías, bien de tipo congénito, junto con miocarditis y fibrosis miocárdica, o bien una miocardiopatía hipertrófica con hipertrofia concéntrica o asimétrica, asociada cualquiera de ellas a insuficiencia cardíaca y a arritmias cardíacas.

Más de la mitad de los pacientes presenta disminución de la tolerancia a los hidratos de carbono debido a inhibición de la secreción de insulina y a estimulación de la liberación de la glucosa por el

hígado.

La elevación del hematocrito es secundaria a la reducción de volumen plasmático. La hipercalcemia se ha atribuido a la secreción ectópica de la proteína afín a la hormona paratiroides.

El feocromocitoma localizado en la pared de la vejiga urinaria puede producir crisis hipertensivas típicas asociadas al momento de la micción.

Se han descrito crisis graves, e incluso mortales, inducidas por los opiáceos, la histamina, la adrenocorticotropina, la saralasina y el glucagón¹⁰. Al parecer, estos fármacos liberan directamente las catecolaminas del tumor.

Gestación: manifestaciones clínicas

En la gestación, los signos y síntomas de un feocromocitoma son variables y requieren de un alto índice de sospecha por parte del médico.

Schenker y Granat³ refieren, como signos y síntomas clínicos del feocromocitoma en la gestación, de mayor o menor frecuencia, los siguientes: hipertensión paroxística o sostenida (\pm 90% de los casos), cefalea (60-70%), palpitaciones (35-40%), sudación (30-35%), visión borrosa (\pm 20%), ansiedad (15-20%), convulsiones (\pm 10%), disnea (\pm 10%) y otros (5-10%).

Es decir, los signos y síntomas atribuibles a esta enfermedad son los que derivan de la hipersecreción de catecolaminas, incluyendo hipertensión, sudación profusa paroxística, rubor o palidez, palpitaciones, taquicardia, cefalea, anorexia, pérdida de peso, cambios psíquicos, mayor glucemia en ayunas, estreñimiento o diarrea e hipotensión postural. Desde luego, el hallazgo más frecuente es la hipertensión, sostenida o paroxística, hipertensión que puede persistir o regresar entre las gestaciones. Leak et al³⁵ sugirieron que el desarrollo de una excesiva hipertensión cuando se está acostada y que disminuye al ponerse de pie puede indicar la presencia de un tumor que se ve afectado por la presión del útero grávido. Durante el embarazo, los cambios posturales, las contracciones uterinas, por mínimas que sean, y los movimientos fetales pueden iniciar los ataques paroxísticos^{3,4}. El shock puede aparecer en este período gestacional a causa de una hemorragia en el tumor³⁶ o daño miocárdico³⁷, que pueden llevar a la muerte. También es factible tras la inducción de la anestesia por un parto vaginal en las pacientes con síntomas previos o sin ellos^{3,4,38,39} y en el período puerperal^{4,38}.

La aparición de una diabetes sacarina es muy sugerente, así como la constatación de una hipotensión ortostática grave, que es debida a la hipovolemia¹²⁻¹⁶.

No se debe olvidar la posible asociación de signos de tirotoxicosis^{8,9,32}. Benabed et al⁴⁰ han publicado el caso de una diabética embarazada en la que la aparición de hipertensión fue considerada como una complicación degenerativa de su diabetes, pero la evolución anormal de la tensión arterial motivó la realización de un conjunto de balances biológicos y bioquímicos que revelaron la presencia de un feocromocitoma suprarrenal.

El problema específico planteado por la gestación es diferenciar el feocromocitoma de una preeclampsia. Barhmi et al⁶ señalan que el diagnóstico de feocromocitoma debe ser evocado cada vez que la hipertensión surge en los dos primeros trimestres o en caso de hipertensión arterial grave sin aumento ponderal ni edema de miembros inferiores. El feocromocitoma difiere de la hipertensión gravídica por la presencia de la tríada sintomática cefaleas-sudores-palpitaciones, con una sensibilidad del 90%^{9,41}, y la ausencia de signos renales (proteinuria, hiperuricemia)^{6,9}. Las catecolaminas urinarias están a veces aumentadas, de forma moderada, en la preeclampsia, por lo que la diferenciación por los exámenes biológicos pueden resultar difícil^{3,12,14,15,40,42}. El desconocimiento del proceso expone a los de un acceso secretorio por parte del tumor que puede ser fatal para la madre y el feto⁹. Estos accesos, bruscos, son espontáneos o desencadenados por un proceso anestésico, como ya hemos señalado, así como por la compresión del tumor por el útero grávido, las contracciones uterinas, los esfuerzos del expulsivo o los movimientos fetales.

Determinaciones biológicas y bioquímicas

Para el diagnóstico del feocromocitoma los análisis que se utilizan comprenden la determinación del ácido vanilmandélico (AVM), las metanefrinas y las catecolaminas no conjugadas o libres^{10,43}.

El análisis del AVM es menos sensible y menos específico que los análisis de las metanefrinas o las catecolaminas. La exactitud diagnóstica es mayor cuando se efectúan dos o tres determinaciones. En todas las determinaciones urinarias conviene tener en cuenta los siguientes puntos^{10,43}:

- Es mejor analizar una muestra de orina de 24 h, con determinación simultánea de creatinina.
- En lo posible, la recogida debe hacerse estando la paciente en reposo, sin tomar medicamentos y sin haberse sometido recientemente a una exploración radiográfica con contraste.
- La orina debe ser acidificada y conservada en frío.
- Cuando los análisis son de alta calidad, bastan

unas restricciones dietéticas mínimas que deben ser especificadas por el laboratorio que realiza los análisis.

– Aunque la mayoría de los pacientes con feocromocitoma excretan elevadas cantidades de catecolaminas y de sus metabolitos, el rendimiento de los análisis aumenta en los pacientes con hipertensión paroxística si la recogida de la orina de 24 h comienza a hacerse durante la crisis.

1. Catecolaminas libres. Varía de unos laboratorios a otros, pero en general se admite que el límite superior de las catecolaminas urinarias totales está entre 590 y 885 nmol (100-150 µg) en 24 h^{10,43}. En la mayoría de los pacientes con feocromocitoma se obtienen valores superiores a 1.480 nmol (250 µg) diarios. Con frecuencia conviene determinar la adrenalina, pues una excreción elevada de la misma (más de 275 nmol [50 µg] al día) suele deberse a una lesión suprarrenal y puede ser la única alteración que se encuentre en los casos asociados a un MEN.

2. Metanefrinas y AVM. En la mayoría de los laboratorios, el límite superior normal de la excreción de metanefrinas totales en 24 h es de 7 µmol (1,3 µg), y el de AVM es de 35 µmol (7,0 µg). En la mayoría de los pacientes con feocromocitoma hay una elevación considerable de estos metabolitos urinarios que, a menudo, superan en tres o cuatro veces los límites normales.

3. Catecolaminas en plasma. La determinación de catecolaminas en plasma tiene aplicaciones limitadas. Los cuidados que exige la determinación de los valores basales y los resultados satisfactorios que se obtienen con las determinaciones en la orina hacen innecesario medir las catecolaminas en plasma la mayoría de las veces. Sólo cuando las manifestaciones clínicas permiten sospechar un feocromocitoma y los datos bioquímicos urinarios están en los límites de la normalidad, puede ser conveniente medir los valores de catecolaminas en plasma.

4. Pruebas farmacológicas. La fidelidad de los métodos que se utilizan para medir las catecolaminas y sus metabolitos en la orina ha hecho que las pruebas de provocación y de supresión suprarrenal hayan quedado obsoletas¹⁰.

Gestación

En la gestación no difieren de lo expuesto. Las diferencias basales, en orina de 24 h, son suficientes cuando los signos clínicos están presentes. El diagnóstico descansa en la determinación urinaria de catecolaminas, el AVM (normal en el 30% de los feocromocitomas) y las metanefrinas, siendo la sensibilidad de estas últimas del 95-99%^{6,8,9,41}. De hecho, según algunos autores⁶, la semivida corta de las catecolaminas

plasmáticas hace que su dosificación sólo tenga valor durante una crisis.

La gestación no modifica en forma alguna los valores de estos parámetros, y su confiabilidad y seguridad son similares a las del estado no gestacional^{8,9,44}. Sin embargo, las catecolaminas urinarias pueden mostrar una modesta elevación en la preeclampsia y también en las embarazadas normales estresadas⁴⁵. No obstante, al igual que en el estado no gestacional, pueden existir falsos negativos, especialmente con las catecolaminas y el AVM, por lo que debe repetirse la dosificación en el curso de un episodio paroxístico⁹.

En la gestación tampoco tienen interés los tests farmacológicos (perfusión de fármacos como la tiroamina, fentolamina e histamina), que están contraindicados por su escaso valor y su potencial peligrosidad^{1,3,12-16,23}. Recuérdese que los estudios analíticos sobre catecolaminas y AVM se ven alterados por ciertos elementos de la dieta: plátanos, frutas cítricas, café, té y alimentos con vainilla^{4,9,18,43}.

La determinación separada de la adrenalina y noradrenalina urinaria puede tener valor en la localización del tumor^{4,46}. La combinación de valores elevados de ambas se asocia, en un 95% de las veces, con una localización adrenal o, más raramente, con el órgano de Zuckerkandl^{3,4}. La enzima N-acetiladora que convierte la noradrenalina en adrenalina sólo está en la glándula adrenal y el órgano de Zuckerkandl⁴⁷. Aun cuando la presencia de un elevado valor de noradrenalina sola se asocia con una localización adrenal en el 75% de los casos, en un 33% de éstos seguirá estando en una localización extraadrenal⁴.

Diagnóstico por la imagen

Es frecuente que con la tomografía computarizada (TC) o la resonancia magnética (RM) de las suprarrenales se puedan descubrir los tumores situados en las suprarrenales^{10,48}. A menudo, los tumores extrasuprarrenales torácicos se localizan en las placas de tórax o con la TC¹⁰. Por su parte, la RM permite descubrir los tumores extrasuprarrenales situados en el abdomen⁴⁸.

Si estas pruebas son negativas, puede hacerse una aortografía abdominal para identificar los feocromocitomas extrasuprarrenales intraabdominales, ya que estos tumores suelen estar irrigados por una gran arteria anómala.

Otra técnica para localizar el tumor es la realización de una gammagrafía con radioisótopos después de administrar metaiodobencilguanidina ¹³¹I (MIBG), una sustancia que se concentra en el sitio donde se encuentra el tumor debido al proceso de captación de

aminas y que produce una imagen gammagráfica en esa localización^{10,49}.

Gestación

Para Castaigne et al⁹ la ecografía tiene una sensibilidad del 89-97% si el tumor es suprarrenal, pero la exploración es difícil en gestación avanzada por la presencia del útero grávido. En el mismo sentido abundan Barhmi et al⁶, para quienes la ecografía abdominal es un excelente medio para localizar el tumor, siendo, en su opinión, su sensibilidad y su especificidad en el diagnóstico topográfico de los feocromocitomas tan buenas como con la TC. No obstante, la sensibilidad es muy baja en tumores de menos de 2 cm o de localización ectópica⁶. Para Garner⁸ la ecografía es poco sensible.

El examen de referencia durante la gestación, según varios autores, es la RM, que ofrece una buena resolución y un cierto grado de especificidad tumoral, sin entrañar irradiación fetal^{6,8,9,21}. Para algunos la RM tiene una sensibilidad tan buena como la TC, pero una mejor especificidad^{15,16,21,50}. Los feocromocitomas muestran una alta intensidad de señal en las imágenes ponderadas para T₂⁸. Se ha informado que la RM es segura durante el embarazo, pero la experiencia todavía es limitada^{6,8,9,51-53}.

Si la RM no consigue localizar el tumor, se puede recurrir al cateterismo de la vena cava inferior y de la vena cava superior para analizar, a distintas alturas, los gradientes de catecolaminas existentes en la región que drena la sangre del tumor^{9,10}.

Durante la gestación no se debe solicitar una gammagrafía con MIBG⁸, que puede usarse, al igual que la TC, en caso de feto muerto⁶. También están contraindicados en el embarazo la insuflación de gas presacro, la venocavografía (peligro de irradiación fetal) y la aortografía⁴.

Pronóstico

La supervivencia a los 5 años después de la extirpación quirúrgica suele ser de un 95% y las recidivas ocurren en menos del 19%¹⁰. Cuando la intervención quirúrgica es eficaz, la excreción de catecolaminas se normaliza en una semana aproximadamente, y debe medirse para estar seguros de que la extirpación tumoral ha sido completa. La excreción de catecolaminas debe evaluarse anualmente durante años, aunque el paciente permanezca asintomático, o en cualquier momento en que reaparezcan síntomas sospechosos de recidiva. En los feocromocitomas malignos, la supervivencia a los 5 años es

inferior al 50%¹⁰.

La extirpación completa cura totalmente la hipertensión en tres cuartas partes de los pacientes y, en el resto, se observan recidivas de la hipertensión, si bien ésta suele ser fácil de tratar con los hipotensores convencionales. La hipertensión persistente después de una intervención eficaz puede deberse a una hipertensión arterial esencial subyacente, o a la presencia de lesiones vasculares irreversibles inducidas por las catecolaminas¹⁰.

Pronóstico maternofetal

La mortalidad materna y la mortalidad fetal son, respectivamente, del 40-50% y del 55% cuando el feocromocitoma no es diagnosticado, lo que testimonia el pronóstico temible de esta afección tanto para la madre como para el feto^{1,3,6,8,9,15,16,23,31,54}. Las causas de muerte materna incluyen accidentes cerebrovasculares, paro cardíaco, arritmias, edema pulmonar agudo, shock o neoplasia maligna^{3,4}. Sin diagnóstico, el período puerperal, en los 3 días siguientes al parto, se asocia con un mayor porcentaje de mortalidad: un 50-60%^{3,4}.

El diagnóstico materno y fetal, pues, en caso de asociación de feocromocitoma y gestación está condicionado por un diagnóstico temprano y un enfoque terapéutico rápido del feocromocitoma. Schenker y Chowers¹, hasta 1981 habían revisado 89 casos para los que la mortalidad materna y fetal era superior al 50%, en razón de un diagnóstico tardío. En la serie de Schenker y Granat³, de 1982, cuando el diagnóstico era realizado antes del parto, la mortalidad materna pasó del 40 al 10% y la mortalidad fetal del 56 al 46%. El tratamiento bloqueador alfa permitió reducir la mortalidad fetal del 50 al 30%⁹. Stenström y Szwol¹² señalan que los bloqueadores alfa reducen la mortalidad materna, pero sobre todo la fetal. Sobre 61 casos de feocromocitoma diagnosticados antes del parto, la mortalidad materna pasó del 9 al 3% y la mortalidad fetal del 50 al 19%¹². Harper et al³³, en 1989, en su revisión de la bibliografía, refieren sobre 47 casos un 53% de diagnósticos anteparto, lo que permitió reducir la mortalidad materna del 17 al 0%, y la mortalidad fetal del 26 al 15%.

Frente al mejor pronóstico si el diagnóstico es temprano, en ausencia del mismo y del tratamiento oportuno la evolución es extremadamente peligrosa tanto para la madre como para el feto⁶. Preeclampsia, eclampsia, crisis hipertensivas brutales, shock pre, per y posparto, y muerte súbita para la madre, y prematuridad, retraso de crecimiento intrauterino, hematoma retroplacentario y muerte amenazan al

feto^{12,14,15,42,55}.

En resumen, el pronóstico maternofetal halagüeño en caso de feocromocitoma que complica el embarazo exige un alto índice de sospecha clínica^{4,6,8,9,56}.

Diagnóstico diferencial

Como las manifestaciones del feocromocitoma pueden ser polimorfas, el diagnóstico se debe plantear y excluir en muchos pacientes que presentan manifestaciones clínicas sospechosas.

Hay que establecer el diagnóstico diferencial con la hipertensión esencial, las «crisis de ansiedad» asociadas con la elevación de la PA, las crisis presoras facticias en pacientes psiquiátricos tratados con aminas simpaticomiméticas, crisis hipertensivas asociadas a la supresión de clonidina, cocaína o inhibidores de la monoamino oxidasa, las lesiones intracraneales (especialmente tumores de la fosa posterior o hemorragia subaracnoidea, sin olvidar que la hemorragia subaracnoidea puede ser secundaria a un feocromocitoma) y la epilepsia diencefálica o vegetativa^{10,11}.

Gestación

El diagnóstico de feocromocitoma durante el embarazo es difícil, no sólo por el polimorfismo clínico de presentación, sino por el complejo diagnóstico diferencial^{4,10}.

Los cuatro aspectos principales para el diagnóstico diferencial de los signos o síntomas del feocromocitoma incluyen las etiologías para la hipertensión, la diabetes mellitus no cetónica, la tirotoxicosis y la toxemia gravídica^{4,6,8,9}. Otras posibles enfermedades consideradas incluyen las urgencias abdominales y obstétricas, la neurosis, la epilepsia y el síndrome de Guillain-Barré. Un estreñimiento grave debido a la inhibición por las catecolaminas de la motilidad intestinal puede confundirse con el estreñimiento del embarazo o la enfermedad de Hirschsprung⁴.

El diagnóstico de feocromocitoma puede verse facilitado o comprometido si se asocia con la neoplasia endocrino múltiple (NEM) tipo 2a o tipo 2b, la neurofibromatosis de Von Recklinghausen o la hemangioblastomatosis cerebelorretiniana de Von Lippel-Lindau^{3,4,6,8,10,17}.

Tratamiento

El tratamiento, en estado no gestacional, es el tratamiento quirúrgico que, en manos expertas, presenta una mortalidad del 2-3%.

Gestación: momento de la intervención quirúrgica

No hay datos concluyentes que indiquen cuál es el mejor momento para practicar la resección tumoral quirúrgica en caso de feocromocitoma^{6,8}:

– Años atrás se recomendaba la exéresis del tumor independientemente del estadio del embarazo¹. Sin embargo, con posteridad, algunos autores, basados en su experiencia, sugieren que «en determinadas pacientes puede ser más favorable un enfoque menos agresivo»^{3,4}.

– Al inicio de la gestación, algunos autores preconizan la interrupción del embarazo⁶⁰. Otros, cuando el diagnóstico de un feocromocitoma se realiza antes de la semana 24, recomiendan la estabilización clínica seguida de la exéresis tumoral, teniendo en cuenta la posibilidad de aborto espontáneo subsiguiente a la cirugía^{3,12,16,28,30,42}. Estos autores señalan que se evitan así los riesgos de muerte súbita por compresión del tumor, que se producen a menudo al término de la gestación, y que la actitud quirúrgica favorece también el pronóstico fetal^{3,12,16,28,30,42}.

– Después de la semana 24, la gestación puede proseguir bajo bloqueadores alfa hasta la viabilidad fetal y, llegado ese momento, debe realizarse una cesárea, con exéresis del tumor^{3,6,9,19,39}. El tratamiento médico debe comenzar desde el momento en que se hace el diagnóstico, antes incluso de que se llegue a la localización tumoral⁹. El bloqueo alfaadrenérgico puede efectuarse con fenoxibenzamina (categoría de riesgo C de la Food and Drug Administration [FDA]⁸), aunque parece que la molécula de elección debe ser la prazosina (clorhidrato de prazosina)^{9,61,62}. Los bloqueadores alfa pueden ser utilizados solos o en asociación con los bloqueadores beta (la utilización de éstos sólo se debe indicar después del bloqueo alfa), sobre todo si existe una taquicardia que persiste⁹. Por el contrario, el uso de bloqueadores beta sólo puede ocasionar un aumento de la PA por vasoconstricción generalizada⁶³. El tratamiento médico permite controlar las manifestaciones clínicas, pero el riesgo de rebrote tensional con los bloqueadores alfa puede ser importante después de 15 días de tratamiento^{9,61,62}. Las emergencias hipertensivas pueden ser controladas con fentolamina o nitroprusiato de sodio, dado que ambos fármacos son seguros en el embarazo para la administración aguda^{4,8,19,64}.

El parto por vía vaginal es particularmente desastroso, con porcentajes de mortalidad que sobrepasan el 50%, tanto para la madre como para el feto^{6,16,40,65}. Efectivamente, el aumento del volumen uterino ejerce una presión sobre el feocromocitoma y el trabajo de

parto puede desencadenar una crisis de hipertensión arterial⁶. Schenker y Granat³, en su revisión, refieren un porcentaje de muerte materna del 31,3% en caso de parto vaginal frente al 19% en caso de cesárea. Hay pocos informes de partos vaginales con éxito mediante bloqueo previo con alfa y bloqueadores beta^{4,66-68}.

La cesárea, como ya se ha señalado, debe seguirse, en el mismo tiempo operatorio, por la resección del tumor^{4,6,8,9}. Si por la circunstancia que fuere el acceso al tumor es difícil, se puede considerar una resección posterior tras mayores exámenes para la localización del feocromocitoma^{4,64,69}. Es preciso, también, una profunda exploración quirúrgica del abdomen porque se ha informado de una incidencia del 10% de tumores múltiples en pacientes no embarazadas^{4,9,17}.

Preparación de las pacientes

El tratamiento quirúrgico del feocromocitoma no debe considerarse como urgencia, y debe ser programado con preparación médica^{6,10,11}. Consiste en la administración secuencial de bloqueadores alfa seguidos de bloqueadores beta a dosis progresivas^{6,10,11,60}.

Clásicamente, los autores proponen la fenoxibenzamina para inducir un bloqueo duradero y no competitivo de los receptores alfa 1-2 semanas antes de la cirugía. La dosis inicial suele ser de 10 mg cada 12 h, con incremento de 10 a 20 mg que se van añadiendo cada varios días hasta que se mantiene la PA controlada. La mayoría de las pacientes necesitan de 40 a 80 mg diarios de fenoxibenzamina, aunque a veces son necesarias dosis de hasta 200 mg o más. Debe administrarse al menos durante 10-14 días antes de la intervención. La fenoxibenzamina, que se acompaña a veces de taquicardia, tiene un efecto largo, como se mantiene de 48-72 h. Los bloqueadores alfa entrañan una expansión del volumen intravascular, por lo que el recurso a un reemplazamiento preoperatorio no debe ser sistemático.

El labetalol es un bloqueador alfa, pero su efecto bloqueador alfa es muy pequeño con respecto al efecto de los bloqueadores beta, con el riesgo de insuficiencia ventricular izquierda secundaria a las crisis hipertensivas⁶⁰.

La prazosina es, por el contrario, un bloqueador alfa-1 selectivo y específico, con una duración de acción más corta que la fenoxibenzamina, pero con menos aparición subsiguiente de taquicardia y menos hipertensión arterial en el postoperatorio. La dosis inicial es de 1 mg 3/día, con aumento progresivo hasta 8-10 mg/día, si no existe el peligro de exposición a hipotensiones graves. La finalidad del trata-

miento es bajar la presión arterial, aumentar el volumen intravascular, prevenir los episodios de hipertensión paroxística, permitir la resensibilización de los receptores adrenérgicos y disminuir la disfunción miocárdica^{6,70}. El tratamiento óptimo por este bloqueadores alfa es de 3 días a 2 semanas o más preoperatorias.

Los bloqueadores beta serán utilizados si una taquicardia u otra disritmia aparecen con el tratamiento bloqueador alfa. Suelen bastar dosis bajas y una dosis aceptable es comenzar con 20 mg de propanolol tres o cuatro veces al día, con aumentos si es necesario, para mantener controlada la frecuencia del pulso^{6,10,11,19,20,35,39,71,72}. Los bloqueadores beta son eficaces en las arritmias inducidas por las catecolaminas, especialmente las que resultan potenciadas por los anestésicos¹⁰. Recordemos que los bloqueadores beta no deben utilizarse antes de un tratamiento bloqueador alfa, si no existe el peligro de una insuficiencia cardíaca congestiva.

Más recientemente, los inhibidores cárnicos han sido propuestos para una preparación preoperatoria suave y lenta y, sobre todo, corta y desprovista de los efectos secundarios de los antiadrenérgicos (colapso al inicio del tratamiento y después de la ablación del feocromocitoma^{6,60,73}).

Anestesia y monitorización

La monitorización consiste en un cateterismo de la arteria radial para poder hacer un control continuo de la presión arterial muy lábil, y orientar y guiar el tratamiento antihipertensivo, vigilar la presión venosa central para un reemplazamiento adecuado tanto de la hipovolemia frecuente como permitir los múltiples controles de gases sanguíneos, glucemia, hematocrito y hemoglobina. La utilización del cateterismo de la arteria pulmonar sirve para determinar la presión capilar pulmonar y controlar el gasto cardíaco, dependiente del estado clínico. Una paciente joven, sin miocardiopatía secundaria a la exposición prolongada a las catecolaminas, puede ser intervenida sin este tipo de monitorización^{6,70}.

La anestesia debe ser confiada a un equipo entrenado para obtener un buen control del exceso de catecolaminas circulantes⁹. Antes de la semana 24 de amenorrea el tumor debe extirparse con cierta rapidez, a pesar del riesgo de aborto incluso tardío, pues las crisis catecolérgicas son de las consecuencias más graves que pueden sobrevenir bajo bloquedores alfa. Después de la semana 24, la intervención viene retardada por el hecho del volumen uterino y, como hemos señalado, en caso de cesárea ésta debe ser seguida de

la exéresis de la tumoración.

La anestesia peridural para la cesárea es posible^{6,74}, aunque algunos autores³ la contraindican por el peligro de vasodilatación que lleva a una profunda y prolongada hipotensión. La anestesia general puede plantear el problema de la intubación y de una analgesia insuficiente para evitar los accesos hipertensivos en el momento de la manipulación quirúrgica, en particular la uterina⁶. El alfa-fentanil puede utilizarse a la dosis de 10 µg/kg antes de la intubación sin peligro de enlentecimiento respiratorio por parte del feto⁷⁵. Después de la extracción fetal, los morfínicos pueden ser utilizados según su necesidad. Se evitarán los fármacos liberadores de histaminas responsables de la liberación de catecolaminas⁷³. Para el mantenimiento de la anestesia, el isofluorano es superior al halotano⁶, porque éste puede sensibilizar el miocardio y puede incrementar el riesgo de arritmias y paro cardíaco^{4,6}. Se puede utilizar, también, para controlar los picos hipertensivos⁷³.

Cuidados peroperatorios

El gran problema de la fase preoperatoria es controlar los picos hipertensivos. Se puede hacer recurriendo a la fentolamina en bolo o en perfusión continua^{6,60}. La prazosina no existe más que en forma oral. El labetalol es utilizado cuando la hipertensión se asocia a una taquicardia. El nitroprusíato de sodio, de margen de acción rápida y de acción de duración corta, se adapta a este contexto mejor que la nitroglicerina^{6,10,11,60}.

La nicardipina ha sido utilizada para el control de los picos hipertensivos en el peroperatorio en el caso de pacientes que han sido preparadas durante un mes con praxosina o metrofolol^{6,76}. Al contrario de lo que ocurre con la utilización peroperatoria de fentolamina, el cese del tratamiento con nicardipina no se acompaña del riesgo de colapso después de la exéresis tumoral⁷⁶. En caso de taquicardia o de taquiarritmia supraventricular, es preciso utilizar el propranolol⁶⁰. Para las extrasístoles ventriculares pueden utilizarse la lidocaína y la amiodarona.

Después de la ligadura de las venas tumorales, la pérdida del tono vascular secundaria a la caída rápida de catecolaminas circulantes es responsable de una hipotensión⁷³, por lo que para el reemplazamiento preoperatorio pueden ser necesarias dos vías endovenosas. Las causas de la hipotensión peroperatoria son el bloqueo alfa, la intensidad de la anestesia general y la hemorragia peroperatoria⁶, ya que efectivamente la cirugía puede ser hemorrágica por el hecho de la proximidad a grandes vasos. Esta hipotensión será prevenida por un reemplazamiento intravascular antes de la ligadura^{73,76}.

Los vasopresores y los inotrópicos serán preparados para ser usados en caso de necesidad^{73,76}.

Las soluciones de glucosa serán administradas después de la ablación del tumor para evitar la aparición de una hipoglucemia⁶⁰.

Aspectos fetales

El alto porcentaje de pérdida fetal, ya referido, puede asociarse con los efectos de los importantes niveles de catecolaminas sobre el lecho placentario y el feto⁴. Los elevados valores de catecolaminas en la circulación materna pueden reducir el flujo sanguíneo placentario. Se ha demostrado en experimentación animal que la adrenalina contribuye al retardo de crecimiento intrauterino y el parto prematuro⁷⁷. La enfermedad cardiovascular materna asociada con los grandes niveles de catecolaminas también puede llevar a la muerte fetal por hipoxia⁷⁸.

La pérdida fetal en asociación con el feocromocitoma materno, como ya señalamos, es muy alta. Schenker y Granat³, en una revisión de 162 embarazos señalaron sólo un 47% de sobrevida, un 23,3% de muerte intrauterina, un 17,3% de muerte intra o posparto y un 12,4% de abortos espontáneos. Ya hemos señalado el efecto beneficioso de los bloqueadores adrenérgicos.

El efecto prolongado del uso de los fármacos bloqueadores alfa y beta se desconoce.

RESUMEN

La asociación feocromocitoma y gestación es rara, lo que explica la dificultad de su diagnóstico, teniendo en cuenta que el feocromocitoma puede manifestarse como una hipertensión arterial gravídica banal.

El pronóstico maternofetal está condicionado por un diagnóstico temprano y la puesta en práctica de una atención médica multidisciplinaria que prepare la exéresis del tumor. La certidumbre diagnóstica viene dada por los tests biológicos que son simples y fiables a condición de pensar en el cuadro.

El tumor es localizado por ecografía o por resonancia magnética nuclear. La preparación por bloqueadores alfa permite elegir, en función del término, el momento de extirpar el tumor antes o después del parto. Esta estrategia permite reducir una mortalidad materna y fetal que es muy elevada cuando el diagnóstico es desconocido.

BIBLIOGRAFÍA

- Schlenker JG, Chowers I. Pheochromocytoma and pregnancy. Review of 89 cases. *Obstet Gynecol Surv* 1971;26:739-47.
- Fudge TL, Mckinnon WN, Geary WL. Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. *Arch Surg* 1980;115:1224-5.
- Schenker JG, Granat M. Pheochromocytoma and pregnancy. An updated appraisal. *Aust N Z J Obstet Gynecol* 1982;22:1-10.
- Holt JP. Alteraciones de las glándulas en el embarazo. En: Gleicher N, editor. *Medicina clínica en obstetricia*. Buenos Aires: Panamericana, 1989; p. 263-93.
- Landsberg L. Pheochromocytoma complicating pregnancy. *Eur J Endocrinol* 1994;30:2215-6.
- Barhmi R, El Haddoury M, Ghrab B, Elbouhali A, Tachinante R, Nabil S, et al. Phéochromocytome et grossesse. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1995;24:543-8.
- Ferris TF. Hipertensión y preeclampsia. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo*. 4.^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1996; p. 1-28.
- Garner PR. Trastornos hipofisarios y suprarrenales. En: Burrow GN, Ferris TF, editores. *Complicaciones médicas durante el embarazo*. 4.^a ed. Buenos Aires: Panamericana, 1996; p. 187-208.
- Castaigne V, Afriat R, Cambouris-Perrine S, Radu S, Desdovis J, Freund M. Association phéochromocytome et grossesse. A propos de 2 cas et revue de la littérature. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 1998;27:622-4.
- Landsberg L, Young JB. Feocromocitoma. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Martin JB, Kasper DL, et al, editores. *Harrison. Principios de medicina interna*. 14.^a ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1998; p. 2337-41.
- Daly PA, Landsberg L. Pheochromocytoma: diagnosis and management. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1992;6:143-66.
- Stenström G, Swolin K. Pheochromocytoma in pregnancy. Experience of treatment with phenoxybenzamine in three patients. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1985;64:357-61.
- Juimo AG, Dohh AS, Gagnani I. Phéochromocytome et grossesse. A propos d'un cas. *J Radiol* 1987;66:643-6.
- Avril C, Bouchard PH. Phéochromocytome. En: Avril C, Bouchard PH, editores. *Pathologies maternelles et grossesse*. Paris: Medsi/McGraw-Hill, 1988; p. 192-3.
- Molitch ME. Phéochromocytome. En: Molitch E, editor. *Medecine de la femme enceinte*. Paris: Flammarion, 1990; p. 130-3.
- Doumert R, Wechsler B, Le Charpentier Y. Confrontation anatomo-clinique. *Ann Med Intern* 1993;143:323-7.
- Melmon KL. The endocrinologic function of selected autacoids: Catecholamines, acetylcholine, serotonin, and histamine. En: Williams RH, editor. *Textbook of endocrinology*. Philadelphia: Saunders W.B. 1981; p. 515-42.
- Hendee AE, Martin RD, Walters WC. Hypertension in pregnancy: toxemia or pheochromocytoma? *Am J Obstet Gynecol* 1989;105:64-70.
- Brenner WE, yen SSC, Dingfelder JR. Pheochromocytoma: serial studies during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 1972;113:779-88.
- Griffith MI, Felts JH, James FH. Succesful control of pheochromocytoma in pregnancy. *JAMA* 1974;229:437-9.
- Greenberg M, Moawad AH, Wietes BM, Goldberg LI, Kaplan EI, Greenberg B, et al. Extra-adrenal pheochromocytoma: detection during pregnancy using MRI. *Radiology* 1982;161:475-6.

22. Durham JA, A noradrenaline secreting phaeochromocytoma complicating pregnancy. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1977; 17:53-5.
23. Bakri YN, Ingemannsson SE, Ali A, Parkih S. Pheochromocytoma and pregnancy: report of three cases. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1992;71:301-4.
24. Rabin D, McKenna TJ. Clinical endocrinology and metabolism. Principles and practice. En: Rabin D, McKenna TJ, editors. The science and practice of clinical medicine. Vol. 9. New York; Grune and Stratton, 1982; p. 430-77.
25. Jaffe RB, Harroson TS, Cerny JC. Localization of metastatic pheochromocytoma in pregnancy by caval catheterisation. *Am J Obstet Gynecol* 1969;104:939-44.
26. Paloyan E. Familial pheochromocytoma medullary thyroid carcinoma, and parathyroid adenomas. *JAMA* 1970;1443-7.
27. Simanis J, Amerson JR, Hendee AE. Unresectable pheochromocytoma in pregnancy, pharmacology, and biochemistry. *Am J Med* 1972;53:381-5.
28. Ellison GT, Mansberger JA, Mansberger AR. Malignant recurrent pheochromocytoma during pregnancy: case report and review of the literature. *Surgery* 1988;103:484-8.
29. Ram CVS, Engleman K. Pheochromocytoma. Recognition and management. En: Harvey WP, editors. Problems in current in cardiology. Vol. 4. Chicago: Year Book Medical Publishers, 1979; p. 1-37.
30. Shapiro B, Gross MD. Endocrine crises. Pheochromocytoma. *Crit Care Clin* 1991;7:1-21.
31. Rovinsky JJ. Disease complicating pregnancy. En: Romney SL, Grant MJ, Little AB, editors. Gynecology and obstetrics. New York: McGraw-Hill, 1981; p. 697-729.
32. Botcham A, Hauser R, Kupferminc M, Grisaru D, Peyser MR, Lessing JB. Pheochromocytoma in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:321-7.
33. Harper AM, Murnaghan GA, Kennedy L, Hadden DR, Atkinson AB. Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and review of the literature. *Br J Obstet Gynaecol* 1989;96:594-606.
34. Walker RM. Phaeochromocytoma in relation to pregnancy. *Br J Surg* 1964;51:590-5.
35. Leak D, Carroll JJ, Robinson DC, Assworth EJ. Management of pheochromocytoma during pregnancy. *Can Med Assoc J* 1977;116:371-5.
36. Bennet M, Mather G. Phaeochromocytoma and pregnancy. *Lancet* 1959;1:811-2.
37. Syigos JM, Strasburg ER. Phaeochromocytoma and pregnancy. *S Afr Med J* 1977;52:496-2.
38. Brown AA. Maternal death associated with a paeochromocytoma. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1971;78:764-5.
39. Smith AM. Phaeochromocytoma and pregnancy. *J Obstet Gynaecol Br Commonw* 1973;80:848-51.
40. Benabed K, Mohammadi M, Belkadir J, Lachgar H. Phaeochromocytoma et grossesse à propos d'un cas [abstract]. Fés (Maroc), Congrès National Medical 1993;321.
41. Plovin PF, Chatellier G, Rougeot MA, Duclos JM, Pagny JY, Corvol P, et al. Recent developments in pheochromocytoma diagnosis and imaging. *Adv Nephrol* 1988;17:275-86.
42. Venuto R, Brustein P, Schneider R. Pheochromocytoma: antepartum diagnosis and management with resection in the puerperium. *Am J Obstet Gynecol* 1984;15:431-2.
43. Landsberg L, Young JB. Fisiología y farmacología del sistema nervioso autónomo. En: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, Wilson JD, Kasper DL, et al, editores. Harrison. Principios de medicina interna. I. 14.^a ed. Madrid: McGraw-Hill. Interamericana, 1998; p. 488-501.
44. Freier DT, Eckhauser FE, Harrison TS. Pheochromocytoma. A persistently problematic and potentially lethal disease. *Arch Surg* 1980;115:388-91.
45. Katz VL, Jenkins T, Haley L, Bowes WA Jr. Catecholamine levels in pregnant physicians and nurses. *Obstet Gynecol* 1991;77:338-42.
46. Crout JR, Pisano JJ, Sjoerdsma A. Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma. *Am heart J* 1961;61:375-81.
47. Axelrod J. Purification and properties of phenyl-ethanolamide-N-Methyl transferase. *J Biol Chem* 1962;237:1657-60.
48. Reinig JW, Doppman JL. Magnetic resonance imaging of the adrenal. *Radiology* 1986;26:186-92.
49. Krempf M, Lumbroso J, Mornex R, Brendel AJ, Wemeau JL, Dlisle MJ, et al. Use of m-(¹³¹I)iodobenzylguanidine in the treatment of malignant pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:455-61.
50. Stanley JH, Sánchez F, Frey DG, Schabel SI. Computed tomography evaluation of pheochromocytoma in pregnancy. *J Comput Tomogr* 1985;9:369-72.
51. National Radiological Protection Board. Revised guidance on acceptable limits of exposure during nuclear magnetic resonance clinical imaging. *Br J Radiol* 1983;56:974-7.
52. Powell MC, Worthington BS, Buckley JM, Symonds EM. Magnetic resonance imaging (MRI) in obstetrics. I. Maternal anatomy. *Br J Obstet Gynaecol* 1988;95:31-7.
53. Kanal E. An overview of electromagnetic safety considerations associated with magnetic resonance imaging. *Ann NY Acad Sci* 1992;649:204-24.
54. Palot M, Burde A, Quereux C, Flament JB, Grulet H. Anesthésie pour césarienne et exérèse d'un phéochromocytome dû au syndrome de Sipple. *Ann Franest Réanim* 1991;10:84-7.
55. Ponte C. Nouveau-nés de mères atteintes d'endocrinopathies. *Pédiatrie* 1989;44:603-11.
56. Easterling TR, Carlsn K, Benedetti TJ, Mancuso JJ. Hemodynamics associated with the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in pregnancy. *Am J Perinatol* 1992;9: 464-6.
57. Keiser HR, Beaven MA, Doppman J, Well S Jr, Buja LM. Sipple's syndrome: medullary thyroid carcinoma, pheochromocytoma and parathyroid disease. Studies in a large family. *Ann Intern Med* 1973;78:561-79.
58. Valk TW, Frager LS, Gross MD, Sisson JC, Wieland DM, Swanson DI, et al. Spectrum of pheochromocytoma in multiple endocrine neoplasia. *Ann Intern Med* 1981;94:762-7.
59. Chodankar CM, Abhyankar SC, Deodhar KP, Shanbhag AM. Sipple's syndrome (multiple endocrine neoplasia) in pregnancy. Case report. *Aust NZ J Obstet Gynaecol* 1982; 22:243-4.
60. Shapiro B, Fig LM. The management of pheochromocytoma. En: Barkan A, editor. Medical therapy of endocrine tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1990;18:443-92.
61. Falterman CJ, Kreisberg R. Pheochromocytoma: clinical, diagnosis and management. *South Med J* 1982;75:321-8.
62. Cambouris-Perrine S. Phéochromocytome et grossesse: à propos d'un cas et revue de la littérature [tesis doctoral]. Caen: Université de Caen, 1992.
63. Wheeler MH, Charle MJB, Austin TR, Lazarus JH. The management of the patient with catecholamine excess. *World J Surg* 1982;6:735-47.
64. Burgess GE. Alpha blockade and surgical intervention of pheochromocytoma in pregnancy. *Obstet Gynecol* 1979;53: 266-70.
65. Afriat R, Villeneuve A, Maitre F, Bardaxoglou E, Maurel JP, Grossetti D. Phéochromocytome du ligament large. *J*

- Gynecol Obstet Biol Reprod 1993;22:383-4.
- 66. Awitti-Sunga SA, Ursell W. Phaeochromocytoma in pregnancy. Case report. Br J Obstet Gynaecol 1975;82:426-8.
 - 67. Coombes GB. Pheochromocytoma presenting in pregnancy. Proc R Soc Med 1976;69:224-5.
 - 68. Modlin IM, Farndon JR, Shepherd A. Phaeochromocytoma in 72 patients: clinical and diagnosis features, treatment and long term results. Br J Surg 1979;66:456-65.
 - 69. Chatterjee TK. Phaeochromocytoma in pregnancy: report of two cases and review of the literature. Med J Zambia 1978;11:167-9.
 - 70. Brown B Jr. Anesthetic management of endocrine emergencies. Annual Refresher Course Lectures [abstract]. Am Soc Anesthesiol 1992;224.
 - 71. Ross EJ, Pritchard BNC, Kaufman L. Preoperative and operative management of patients with pheochromocytoma. BMJ 1967;1:191-8.
 - 72. Fudge TL, McKinnon WMP, Geary WL. Current surgical management of pheochromocytoma during pregnancy. Arch Surg 1980;115:1224-5.
 - 73. Hull CJ. Pheochromocytoma diagnosis, preoperative preparation management. Br J Anaesth 1986;58:1453-68.
 - 74. Stouham J, Wakefield C. Pheochromocytoma in pregnancy. Cesarean section under epidural analgesia. Anesthesia 1983; 38:654-8.
 - 75. Dann WL, Hutchinson A, Crwight DP. Maternal and neonatal responses to alfentanil administered before induction of general anesthesia for cesarean section. Br J Anaesth 1987; 59:1392-6.
 - 76. Arai T, Hatano Y, Ishida H, Mori K. Use of nicardipine in the anesthetic management of pheochromocytoma. Anesth Analg 1986;65:706-8.
 - 77. Shabanah EH, Tricomi V, Suarz JR. Effect of epinephrine on fetal growth and lenght of gestation. Surg Gynecol Obstet 1969;129:341-3.
 - 78. Gress FC Jr, Anderson SC, King LC. Uterine vascular bed: effects of acute hypoxia. Am J Obstet Gynecol 1972;113: 1057-64.