

E. DELGADO^a Y P. BOTAS^b

^aServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España. ^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital San Agustín. Avilés. Asturias. España.

PHEOCHROMOCYTOMA

Pheochromocytoma is a catecholamine-producing neoplasm originating in chromaffin cells, mostly situated within the adrenal medulla.

This tumor occurs in less than 0.2% of patients with hypertension. Although rare, it must be considered in the differential diagnosis because accurate diagnosis and appropriate treatment usually achieve a cure whereas diagnostic errors or inappropriate treatment can have fatal consequences. It is the most serious endocrinological emergency. Currently, a considerable percentage of pheochromocytomas (10-49% depending on the series) is diagnosed during investigation of adrenal incidentalomas. Clinical presentation is highly variable, ranging from asymptomatic forms to death secondary to severe hypertensive crisis with multiorgan failure as the first manifestation. However the typical presentation is the classic triad of episodic headache, sweating and tachycardia. The diagnosis should be suspected in patients with compatible clinical features and is confirmed by a finding of hyperproduction of catecholamines and their metabolites, demonstrated by increased urinary excretion.

Computed tomography and magnetic resonance imaging allow localization of the neoplasm and in difficult cases meta-iodo-benzyl-guanidine (MIBG) scintigraphy has high specificity.

Treatment consists of surgical removal of the tumor with previous medical preparation using alpha-adrenergic blockade and, if necessary, subsequent beta-adrenergic blockade for 2-3 weeks. Treatment options in malignant pheochromocytomas that cannot be surgically resected are drug therapy with alpha-methyl-tyrosine or therapeutic doses of ¹³¹I-MIBG.

Key words: Pheochromocytoma. Neoplasm. Catecholamines

El feocromocitoma es un tumor productor de catecolaminas que se origina en las células cromafines de la médula suprarrenal. Supone menos del 0,2% de todos los pacientes hipertensos, pero la rareza del tumor no resta importancia a su gravedad, ya que el correcto diagnóstico y el adecuado tratamiento suelen conseguir su curación, mientras que errores diagnósticos o su inadecuado tratamiento puede tener consecuencias fatales. Es la urgencia vital de causa endocrinológica más grave. En la actualidad un porcentaje importante de feocromocitomas (el 10-49%, según las series) se diagnostica en el estudio de un incidentaloma suprarrenal.

La clínica que origina es de una gran variabilidad, desde personas asintomáticas hasta la muerte por crisis hipertensiva grave con fallo multiorgánico como primera manifestación, aunque lo más típico es la tríada compuesta por paroxismos de cefalea, sudación y taquicardia. El diagnóstico se debe sospechar ante clínica compatible y la confirmación se realiza al demostrar una hiperproducción de catecolaminas y sus metabolitos, fundamentalmente al objetivar una eliminación urinaria aumentada.

La tomografía axial computarizada y la resonancia magnética nuclear nos permitirán localizar el tumor y, en caso de duda, la gammagrafía con meta-yodo-bencilguanidina, que tiene una gran especificidad. El tratamiento es la resección del tumor, siempre que sea posible, previa preparación farmacológica con bloqueo alfaadrenérgico y, si es preciso, betaadrenérgico, iniciado posteriormente durante 2-3 semanas. En los casos de feocromocitomas malignos en los que no se pueda realizar la resección se realizará tratamiento farmacológico con alfa-metil-tirosina o bien dosis terapéuticas de ¹³¹I-MIBG.

Palabra clave: Feocromocitoma. Tumor. Catecolaminas

CASO CLÍNICO: MUJER CON DIABETES E INCIDENTALOMA SUPRARRENAL

Mujer de 58 años que en abril de 1998 consulta por diabetes mellitus tipo 2 con mal control metabólico. Su padre y 4 hermanos también tienen diabetes tipo 2. Tiene 2 hijos sanos. No refiere antecedentes de hipertensión arterial (HTA) ni dislipemia. A los 47 años se le realizó histerectomía y doble anexectomía. Su diabetes

Correspondencia: Dr. E. Delgado Álvarez.
Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Central de Asturias.
Celestino Villamil, s/n. 33006 Oviedo. Asturias. España.
Correo electrónico: eliasdelgado@telefonica.net

Manuscrito recibido el 31-1-2005; aceptado para su publicación el 13-3-2005.

mellitus fue diagnosticada 8 años antes por clínica cardinal. En aquel momento pesaba 70 kg y su médico de atención primaria le pautó restricción de azúcar y gliclazida que ha precisado aumentarse progresivamente hasta la dosis actual de 1/2-1-1. La paciente desconoce el grado de control metabólico y si presenta o no complicaciones microangiopáticas. Refiere frecuentes episodios de sudación y temblor a cualquier hora del día, y en varias ocasiones ha comprobado hipoglucemia con el fotocolorímetro de su centro de trabajo. En la exploración destaca: peso de 57 kg, talla de 1,53 m, índice de masa corporal (IMC) de 24 kg/m², presión arterial (PA) de 160/90 mmHg y glucemia capilar de 258 mg/dl, 1 h posdesayuno. El resto de la exploración general fue normal.

Se solicitó estudio analítico completo, se remitió a la unidad de educación diabetológica para explicar dieta 1.800 calorías y técnica de autoanálisis sanguíneo y se ajustó el tratamiento a gliclazida 1-1-0.

Se objetivó: hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}) del 7,4%; glucemia basal de 238 mg/dl; péptido C basal de 1,3 ng/ml; anti-GAD negativos; colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (cLDL) de 120 mg/dl; fondo de ojo normal, y microalbuminuria negativa.

En abril de 1999 ingresó para intervención de rectocele y prolapso vaginal que cursa sin complicaciones perioperatorias; durante todo el ingreso mantuvo una PA normal (alrededor de 120/60 mmHg). Se realizó interconsulta por hiperglucemia y fue dada de alta con insulina NPH en 2 dosis, 22 U con el desayuno y 12 U con la merienda.

En junio 1999 acude a la consulta externa para revisión. Presenta una HbA_{1c} del 8,4%, el peso es de 56 kg y la PA, de 140/75 mmHg. Aporta un cuaderno con perfiles de glucemia capilar muy caótico. Se reajusta la dieta y la insulina y es seguida en el hospital de día durante 2 meses.

En enero 2000 destaca: peso de 56 kg; HbA_{1c} del 9,5%; PA de 130/70 mmHg. Está con NPH 16-0-8 por frecuentes hipoglucemias. Se decide ingreso, pero la paciente lo rechaza; entonces se proponen 3 dosis de mezcla comercial a razón de 0,6 U/kg/día (insulina Mixtard 20: 16 U en el desayuno; 10 U en la comida y 12 U en la cena).

En noviembre 2000, la HbA_{1c} es del 9,5%, y la PA, del 130/70 mmHg. La paciente rechaza el ingreso. Refiere que ha estado ingresada en marzo de 2000 por un episodio de gastroenteritis aguda y en una ecografía abdominal se objetiva una masa suprarrenal derecha de 3,2 cm. Se le realiza una tomografía computarizada (TC) que confirma la masa suprarrenal derecha de 40 × 20 mm, sugestiva de adenoma y un ritmo de cortisol de 30 µg/dl a las 8.00 h y 8 µg/dl a las 4.00 h. Se diagnostica de adenoma suprarrenal afuncionante.

En diciembre de 2000 ingresa para estudio de la masa suprarrenal y para ajuste de su tratamiento diabetológico. En el interrogatorio realizado la paciente no refiere haber detectado HTA ni haber estado en tratamiento hipotensor. Refiere cefaleas

frecuentes desde la juventud y esporádicamente episodios de taquicardia con ansiedad, sudación y palidez, que relaciona con hipoglucemias. Durante todo su ingreso, la PA fue normal, entre 100/50 y 140/90 mmHg, con una frecuencia cardíaca de 70-80 lat/min. Se ajusta el tratamiento con un franco aumento de dosis de insulina hasta 0,8 U/kg de peso de mezcla comercial 30/70, sin observar hipoglucemias y un control metabólico correcto.

Los estudios de su masa suprarrenal fueron: ionograma normal (K 4,7 mmol/l y Na 140 mmol/l); ritmo de cortisol, 13,8/7,7 µg/dl; cortisol libre urinario, 21 µg/24 h (valor normal [VN], hasta 58 µg/24 h); test de Nuguet; cortisol a las 8 h, 1,6 µg/dl; sulfato de deshidroepiandrosterona (DHEA-S), 0,85; catecolaminas en orina de 24 h: adrenalina, 405 µg/24 h (VN, hasta 22); noradrenalina, 361 µg/24 h (VN, hasta 85); metanefrina, 1.492 µg/24 h (VN, hasta 341) y normetanefrina 2.601 µg/24 h (VN, hasta 444).

La resonancia magnética (RM) objetiva una masa de 32 × 38 × 30 mm, muy hiperintensa en T₂, sugestiva de feocromocitoma.

Se inicia tratamiento con nifedipino de acción prolongada que toma durante unos 3 meses, manteniendo una PA entre 110/90 y 60/45 mmHg.

El 22 de mayo de 2001 se opera; se accede por vía laparoscópica a la suprarrenal derecha y se disecciona masa de la cava. Presentó una PA de 270/70 mmHg, con cambios en el electrocardiograma (ECG), lo que obliga a tratamiento con nitroprusiato, esmolol y lidocaína. Se reconvierte a cirugía abierta con incisión subcostal, se extrae la masa y la paciente presenta hipotensión grave, que precisa expansión de volumen y tratamiento con noradrenalina. Desarrolla edema agudo de pulmón que precisa ingreso en la unidad de cuidados intensivos (UCI) donde permanece 3 días; presenta una clara mejoría y pasa a planta.

El informe anatomopatológico definitivo indica: peso 40 g, células con nucleolo prominente y citoplasma basófilo con sinantofisina y cromogranina positiva. Feocromocitoma sin signos de malignidad,

En el alta se mantiene tratamiento con 2 dosis de NPH 16-0-12, pero la paciente autosuspende el tratamiento manteniendo muy buenos controles. Las catecolaminas al alta son: adrenalina, 5,8 µg/24 h, y noradrenalina, 43,6 µg/24 h.

En noviembre de 2001 se objetiva: catecolaminas normales, HbA_{1c} del 5% exclusivamente con dieta.

En la última revisión, en enero de 2005, destaca: peso, 56 kg; PA, 100/60 mmHg, y catecolaminas normales. Está tomando biguanidas y mantiene una HbA_{1c} del 6,2%.

CONCEPTO

Se trata de un tumor productor de catecolaminas que se origina en las células cromafines del sistema nervioso simpático ubicadas en la médula suprarrenal.

El sistema nervioso simpático deriva de las células primitivas de la cresta neural (simpatogonias). Hacia la sexta semana de gestación, una subpoblación de estas células de la cresta neural origina los ganglios simpáticos autonómicos, mientras que otra subpoblación migra e invade la corteza adrenal, de origen mesenquimal, para formar la médula adrenal. La médula adrenal se compone casi exclusivamente de células cromafines secretoras de catecolaminas (feocromocitos, nombre que deriva de la intensa reacción tintorial oscura que se origina por la oxidación de los depósitos intracelulares de catecolaminas al exponerse a sales de dicromato).

Las agrupaciones de cromocitos a ambos lados de la aorta se denominan paraganglios; el conjunto principal de estas células, en la arteria mesentérica inferior, forma el órgano de Zuckerkandl.

PRODUCCIÓN HORMONAL

Las catecolaminas derivan del aminoácido tirosina, que proviene de la dieta o se sintetiza en el hígado a partir de la fenilalanina. La tirosina es metabolizada a dihidroxifenilalanina (DOPA) por la acción de la tirosín-hidroxilasa, que es la limitante de la síntesis de catecolaminas y cuya inhibición por la alfa-metiltirosina se emplea para tratar la sobreproducción de catecolaminas en los feocromocitomas no controlables por otros métodos.

La DOPA se convierte en dopamina, por la acción de la dopa-decarboxilasa. A su vez, la dopamina se convierte en noradrenalina por la acción de la dopamina-beta-hidroxilasa, que no aparece en tejidos no neuronales.

En la médula adrenal, la fenil-etanolamina-N-metil-transferasa cataliza la conversión de noradrenalina en adrenalina y, en mamíferos, esta enzima está inducida por el cortisol. Es una enzima citosólica que utiliza S-adenosil metionina como donador de metilos y aparece sólo en la médula adrenal, en unas pocas células del sistema nervioso central, el páncreas, el riñón y los pulmones.

Las catecolaminas se almacenan en gránulos electrodensos formando complejos no difusibles con proteínas, conocidas como cromograninas. Estos gránulos contienen catecolaminas y adenosín trifosfato (ATP) en una razón molar de 4:1. Bajo el estímulo hormonal las catecolaminas se liberan al espacio extracelular adyacente a un capilar, y se transportan por el flujo sanguíneo hasta su lugar de acción. Su liberación se incrementa durante el ejercicio, la angina de pecho, el infarto de miocardio, la anestesia, la cirugía, la hipoglucemia, la anoxia, la asfixia y otros estímulos estresantes.

Las catecolaminas también pueden actuar como neurotransmisores cuando son liberadas en sinapsis, y la mayoría se transportan activamente a través de la membrana presináptica (captación tipo 1). Los depósitos de catecolaminas pueden deplecionarse tras la hipoglucemia prolongada.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia del feocromocitoma no es bien conocida, se estima que se presenta en el 1-2/100.000 adultos y año¹. Esto quiere decir que si el 20% de la población adulta es hipertensa, aproximadamente encontraremos 5 feocromocitomas entre 100.000 hipertensos al año (0,01%). Más recientemente en una gran serie de pacientes a los que se les realizó el cribado por sospecha de feocromocitoma la incidencia encontrada fue del 1,9% por igual en varones y en mujeres².

En una amplia serie de autopsias se encontró 1 feocromocitoma por cada 2.301 autopsias³.

Con el uso frecuente de la TC y la RM abdominal cada vez son más los casos que se diagnostican como hallazgo casual de una masa suprarrenal. En las distintas series la frecuencia oscila entre el 10% de la Clínica Mayo⁴ y el 49% de otra publicación más reciente⁵.

Aunque pueden presentarse desde la lactancia hasta la ancianidad, la mayor frecuencia se concentra en las décadas tercera a quinta de la vida, y son raros después de los 60-70 años. Aproximadamente un 10% corresponde a edades infantiles⁶. Son ligeramente más frecuentes en mujeres que en varones (1,4/1), mientras que en los niños casi 2 tercios son varones.

Aproximadamente el 10% de ellos son malignos (entre el 8,5% de una serie⁷ y el 13% de otra⁸). Histológica y bioquímicamente, son idénticos a los benignos, y lo único que los distingue es la invasión local y las metástasis a distancia que pueden ocurrir incluso a los 15 años de la resección⁸. Hay estudios que sugieren que una expresión de la beta-B subunidad de la inhibina/activina puede ayudar a diferenciar entre tumores malignos y benignos (benigno = expresión moderada o fuerte, y maligno = expresión débil o ausente)⁹, y los que muestran una mutación en la succinato deshidrogenasa tienen más probabilidad de desarrollar malignidad¹⁰.

El 95% de los tumores secretores de catecolaminas se encuentra en el abdomen; de ellos, el 85-90% son intraadrenales (feocromocitomas) y el resto, extraadrenales (paragangliomas).

FEOCROMOCITOMA EN ALTERACIONES GENÉTICAS

La mayoría de los feocromocitomas son esporádicos (90%) pero alrededor del 10% son familiares o surgen formando parte de una alteración genética que presenta una familia. En estos casos los tumores secretores de catecolaminas son, con mayor frecuencia, adrenales bilaterales o extraadrenales (paragangliomas).

Hay 2 alteraciones familiares asociadas con feocromocitoma, ambas con herencia autosómica dominante¹¹:

1. Enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL) (cromosoma 3), que incluye en un 10-20% de los casos feocromocitoma, generalmente bilateral, asociado a angiomas retinianos, hemangioblastomas cerebelosos, cistoadenoma epididimal, quistes renales y pancreáticos y carcinoma renal.

2. Neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2 (protooncogén *RET*, cromosoma 10):

2A. Incluye carcinoma medular de tiroides (CMT), hiperparatiroidismo primario por hiperplasia y feocromocitoma (generalmente bilateral) en un 50% de los casos.

2B. Supone el 5% de todas las NEM 2, e incluye el feocromocitoma, generalmente bilateral, el CMT, los neuromas mucosos, la ganglioneuromatosis intestinal y el hábito marfanoide.

También existe una asociación con la neurofibromatosis tipo 1 (enfermedad de Von Recklinghausen, que se desarrolla a lo largo de los nervios periféricos), en el 0,1 al 5,7% de las veces.

En algunas familias hay asociación de feocromocitomas, generalmente bilaterales que no se acompañan de otras alteraciones clínicas, lo que sugiere la existencia de una enfermedad distinta, limitada a la formación del tumor en la médula suprarrenal. Recientemente en una de estas familias se ha objetivado una nueva mutación en el gen de VHL, aunque no manifiesten otros datos clínicos¹² de la enfermedad.

Un cuestión interesante en clínica es saber qué debemos hacer ante un feocromocitoma supuestamente esporádico. Hay autores que en todos los feocromocitomas realizan sistemáticamente el estudio de mutaciones de la enfermedad de VHL, de la NEM 2 (*RET*) y de la succinato deshidrogenasa, y encuentran que el 24% de ellos tiene alguna mutación presente aunque todos presentaban historia familiar negativa al inicio del estudio¹³. Esto puede deberse a mutaciones esporádicas o con baja penetrancia y no se conoce su implicación clínica. Sin embargo, esta elevada frecuencia de mutaciones no parece objetivarse en todos los estudios, ya que en otra serie sólo 5 de 163 (3,1%) tenían mutaciones en el gen del VHL y ninguno en el gen *RET*¹⁴.

En general, se recomienda realizar estudio genético en un aparente feocromocitoma esporádico cuando reúna alguna de estas características¹⁵:

1. Edad < 21 años.
2. Bilateralidad.
3. Paraganglioma.
4. Paraganglioma o signos o síntomas de alguno de los síndromes que los asocian: angiomas retinianos, nódulos tiroideos...

ANATOMÍA PATOLÓGICA

Feocromocitoma adrenal

Los feocromocitomas suelen ser únicos y localizados en la glándula adrenal. En los casos esporádicos el 80-85% son intraadrenales, uni o bilaterales, y el resto, extraadrenales. Los casos familiares suelen ser adrenales y, con frecuencia, bilaterales. La incidencia de feocromocitoma bilateral y extraadrenal parece ser mayor en la infancia.

El feocromocitoma adrenal suele medir menos de 10 cm, con un peso medio de 10 g, aunque algunos han llegado a pesar kilos. La superficie al corte muestra áreas de hemorragia y necrosis. El tumor está compuesto por células cromafines pleomórficas grandes y con unos típicos gránulos densos cromafines visualizados por microscopía electrónica.

El 10-15% de los feocromocitomas son malignos, sólo evidenciado por la invasión local o las metástasis a distancia, sin poder determinarse en la evaluación microscópica. Los tumores malignos suelen ser de crecimiento lento y metastatizan en el hueso, el hígado, los ganglios linfáticos y el pulmón.

Los feocromocitomas familiares tienden a ser multicéntricos, multinodulares y bilaterales. Las recurrencias o metástasis son mayores en los casos familiares.

Feocromocitoma extraadrenal o paraganglioma

Representan el 10-15% de los casos esporádicos. Usualmente son menores de 5 cm y pesan de 20 a 40 g. Aparecen en la localización anatómica de los ganglios simpáticos. Generalmente son intraabdominales. En el tórax suelen localizarse en el mediastino posterior y ocasionalmente en el pericardio. Raramente aparecen en el cuello y otras localizaciones. El 20% de los feocromocitomas extraadrenales son multicéntricos y el potencial maligno, expresado por la recurrencia local o metástasis, parece mayor en los tumores extraadrenales. Esta recurrencia puede aparecer tras años o décadas de la extracción del tumor primario, por lo que el seguimiento a largo plazo es necesario. Aparecen a veces en las vías respiratorias superiores como clínica de obstrucción al flujo aéreo. En su localización en la vejiga producen hematuria o se presentan como crisis durante la micción.

En más del 90% de los paragangliomas cardíacos localizados en la aurícula se han detectado receptores para somatostatina (sólo en el 73% de los feocromocitomas). En estos casos el octreoscan es útil en la localización preoperatoria.

Feocromocitoma de la vejiga urinaria

Producen severos paroxismos durante o tras la micción. Su clínica es temprana debido a su localización y sometimiento a cambios tensionales

que provocan la descarga adrenérgica. Dado que la lesión suele ser pequeña cuando se diagnostica la evidencia bioquímica de la producción de catecolaminas suele ser menos llamativa que los casos usuales. En el 50% aparece hematuria indolora. El tumor suele ser visible en cistoscopia debiéndose evitar la biopsia en ausencia de un adecuado bloqueo adrenal.

Tumores relacionados secretores de catecolaminas

Los quemodectomas del cuerpo carotídeo, los tumores del glomus yugular, de las ramas intracraneales de los pares IX y X y los ganglioneuromas de las neuronas simpáticas postgangliónicas pueden secretar catecolaminas y dar una clínica indistinguible de los feocromocitomas extraadrenales.

CLÍNICA

La característica clínica más importante es la gran variabilidad en la forma de manifestarse, desde completamente asintomático hasta la muerte por crisis hipertensiva grave con fallo multiorgánico como primera manifestación, aunque lo más típico es la tríada compuesta por: paroxismos de cefalea, sudación y taquicardia. Esto refleja la gran variación en la liberación hormonal y las diferencias interindividuales en la sensibilidad a las catecolaminas.

No hay correlación entre las concentraciones circulantes de catecolaminas y la existencia de hipertensión¹⁶. Algunos pacientes pueden tener largos periodos de normotensión a pesar de elevados valores de catecolaminas circulantes y de repente el aumento de su PA no se acompaña de mayores elevaciones en las catecolaminas¹⁷.

En general, la HTA es episódica en el 48% de los pacientes y persistente en el 29%; un 13% son normotensos. Los tumores secretores de noradrenalina generalmente cursan con HTA mantenida y los que secretan grandes cantidades de adrenalina junto con la noradrenalina cursan con HTA episódica. Los productores exclusivamente de adrenalina provocan hipotensión más que hipertensión¹⁸. Los grandes feocromocitomas quísticos con frecuencia son asintomáticos, debido a que las catecolaminas se metabolizan dentro del tumor y, por tanto, sólo una pequeña cantidad de catecolaminas libres sale a la circulación. Las manifestaciones más comunes son:

1. Paroxismos: es la manifestación clásica del feocromocitoma. A menudo aparece de forma explosiva y espectacular cuando el tumor produce una descarga de catecolaminas. Las manifestaciones son variables, y el síntoma más frecuente es la cefalea, que ocurre en más del 80% de los pacientes; puede ser grave, frontal u occipital, y pulsátil o constante.

Son comunes la sudación excesiva (mayor en la parte superior del cuerpo), las palpitaciones, el dolor en tórax o el abdomen, las náuseas, los vómitos y las parestesias. Muchas veces hay sensación de muerte inminente.

Es frecuente durante la crisis la palidez o el sonrojo de la cara seguido a continuación por sensación caliente y posteriormente congestiva. Se da también la frialdad y sudación de manos y pies.

La PA se dispara a valores alarmantes. La presencia de taquicardia con HTA puede sugerir el diagnóstico.

Las crisis pueden durar desde pocos minutos hasta horas, pero no suelen superar los 40 min. Ocurren con cierta frecuencia, por lo que en general se puede observar un ataque en el curso de 1-2 días, aunque su frecuencia es muy variable, desde una al mes hasta 24-30 al día. Se calcula que un 75% de los pacientes tienen una crisis o más por semana con 1 duración inferior a 15 minutos en el 50% y a la hora en el 80%. Al progresar la enfermedad, los paroxismos tienden a hacerse más frecuentes, más duraderos y más intensos, aunque esto último no siempre ocurre.

Las crisis pueden ser desencadenadas por cualquier movimiento que desplace el contenido abdominal como la palpación vigorosa del abdomen, estornudos, relaciones sexuales, maniobras de Valsalva, hiperventilación, defecación, ingesta de alcohol, intubación, parto, etc. También puede actuar como precipitante la ingesta de fármacos como bloqueadores beta, histamina, glucagón, tiramina, nicotina, corticotropina, fenotiacinas, metacolina y análogos de la angiotensina-II. A diferencia de estados ansiosos, el estrés no suele provocar una crisis, aunque el ataque pueda acompañarse de ansiedad.

2. HTA: aunque el paroxismo es la manifestación más distintiva y característica del feocromocitoma, el rasgo más frecuente es la HTA, que ocurre en más del 90% de los casos. Los casos de HTA sostenida presentan una gran labilidad y refractariedad al tratamiento. En un 25-40% de los casos la HTA es realmente paroxística, y se demuestra sólo durante las crisis.

La HTA en pacientes con feocromocitoma muchas veces es grave y en ocasiones cursa con retinopatía, proteinuria e hiperaldosteronismo secundario. Suele ser refractaria al tratamiento antihipertensivo habitual, e incluso fármacos como la guanetidina, el propranolol y los bloqueadores ganglionares pueden dar respuesta presora paradójica.

3. Hipotensión ortostática: es posible que se deba al volumen plasmático disminuido debido a los altos valores circulantes de catecolaminas; además, los reflejos posturales que defienden de la PA en posición erguida parecen perder su tono por el exceso de catecolaminas. En casos raros la hipotensión es una manifestación inicial, hecho que sugiere que el tumor segrega predominantemente adrenalina.

4. Manifestaciones cardíacas: puede ocurrir, por supuesto, un fallo cardíaco secundario a HTA, si bien también se ha observado una miocardiopatía

más específica secundaria a catecolaminas; así, en algunos pacientes la evolución clínica se caracteriza por el predominio de signos y síntomas de cardiopatía. Puede ocurrir dolor precordial, angina e infarto agudo de miocardio debido al aumento de consumo de oxígeno y quizá también al espasmo coronario. En el ECG pueden verse alteraciones inespecíficas de ondas ST-T y ondas U prominentes.

Se pueden producir arritmias, como taquicardia o bradicardia sinusal, taquicardia supraventricular, extrasístoles ventriculares y bloqueos, entre otras.

5. Alteraciones metabólicas: como el metabolismo basal está alterado, son comunes la excesiva sudación, la intolerancia al calor e incluso la fiebre. La pérdida de peso es otro dato característico.

Puede aparecer resistencia a la insulina, diabetes mellitus o intolerancia hidrogenocarbonada, principalmente durante los paroxismos¹⁹. Se asocia a bajos valores de insulina y refleja también la supresión de su secreción mediada a través de los receptores alfaadrenérgicos. También podría contribuir el estímulo betaadrenérgico, que aumenta la producción hepática de glucosa. Estas alteraciones suelen resolverse tras la suprarrenalectomía²⁰.

6. Policitemia: puede ser verdadera debido a un factor estimulante de la eritropoyesis producido por el tumor o bien debido a la concentración de volumen.

7. Hipercalemia: se han descrito 4 mecanismos distintos que la justifican: *a*) estimulación de la resorción ósea por las catecolaminas; *b*) estimulación de la secreción de parathormona (PTH) por el feocromocitoma; *c*) secreción de PTH por el feocromocitoma, y *d*) producción de otros agentes movilizadores del calcio distintos de la PTH, entre los que podrían estar la PTH-rp.

8. Manifestaciones digestivas: alteración de la motilidad intestinal, frecuente estreñimiento, enterocolitis isquémica, obstrucción intestinal y megacolon tóxico.

9. Localización en la vejiga: un 10% de los feocromocitomas extrasuprarrenales se localiza en la vejiga: el feocromocitoma da entonces un síndrome distintivo caracterizado por paroxismos que se producen al orinar o poco después. Estos tumores empiezan a dar síntomas antes que los de otras localizaciones como consecuencia directa de su localización que los somete a constantes cambios de tensión. Se acompañan de hematuria indolora en el 50-60% de los casos.

Esta forma de presentación tan pleomórfica y a veces tan discreta explica que estos tumores pueden pasar inadvertidos durante tiempo e incluso que no se tengan presentes en los diagnósticos diferenciales: así, en un serie de la Clínica Mayo, de 54 feocromocitomas confirmados por autopsia sólo 13 se habían diagnosticado en vida, de los cuales en 4 el diagnóstico se hizo de forma casual en una laparotomía por otra causa²¹. De los 41 que no se diagnosticaron, retrospectivamente se observó que el

54% de ellos eran hipertensos, el 27% había tenido cefaleas, el 17%, sudación y otro 17%, palpitaciones, porcentajes todos ellos muy inferiores a los de los pacientes que habían sido diagnosticados.

En otra serie australiana de 46 feocromocitomas confirmados en autopsia sólo 17 se habían diagnosticado²² y 14 fallecieron por alteraciones cardiológicas. La mayoría de los que no se diagnosticaron eran mayores de 60 años.

En Suecia²³ de 439 casos (entre 1958 y 1982) se observó que la incidencia aumenta continuamente con la edad tanto en varones como en mujeres. El 40% se diagnosticó en la autopsia y el 14%, de forma accidental. La edad media de los pacientes diagnosticados en vida era de 48 años, mientras que la de los pacientes diagnosticados por la autopsia era de 65 años. Estos datos indican:

– Que un elevado porcentaje de pacientes con feocromocitomas pueden cursar oligosintomáticos o asintomáticos.

– Que un número nada despreciable de los pacientes con feocromocitoma todavía no se diagnostica a pesar de los grandes avances en las técnicas diagnósticas.

– Que los pacientes mayores presentan especiales problemas para su diagnóstico debido en parte al descenso de la función de los baroreceptores con la edad y a que suelen presentar afecciones asociadas cuyos signos y síntomas pueden confundir el diagnóstico.

DATOS IMPORTANTES SOBRE FISIOPATOLOGÍA

Papel del sistema nervioso simpático (SNS)

Al principio se creyó que toda la clínica era debida al efecto de las catecolaminas sobre los receptores adrenérgicos del sistema cardiovascular y que el SNS se encontraba incluso inhibido, pero hoy se sabe que está intacto y desempeña un papel determinante en la regulación de la PA en el paciente con feocromocitoma. Se sabe que la HTA no se correlaciona con el valor circulante de las catecolaminas¹⁶, que los reflejos simpáticos están intactos y que tanto la PA como la frecuencia cardíaca (FC) disminuyen con la clonidina (un α_2 -agonista central que inhibe la liberación de catecolaminas neuronales) a pesar de las concentraciones elevadas de catecolaminas en sangre²⁴. La actividad del SNS está marcadamente aumentada y es importante para mantener la HTA en el paciente con feocromocitoma. Debido a la hiperactividad del SNS y el exceso de noradrenalina (NA) almacenada en los axones de los terminales simpáticos cualquier estímulo directo o mediado por reflejos del SNS puede liberar gran cantidad de NA en la hendidura sináptica y provocar una crisis hipertensiva. Esto explica la crisis de HTA que se presenta sin elevación de catecolaminas circulantes e incluso la existencia de normotensión con catecolaminas elevadas²⁴.

Otros agentes neurohumorales

Se han descrito pacientes con feocromocitoma con neuropéptido Y (NPY) elevado tanto en sangre como en el tumor²⁵. Este NPY tiene importantes efectos cardiovasculares tanto directos como indirectos, aumenta la resistencia vascular tanto periférica como coronaria (es un mecanismo diferente del alfaadrenérgico, al actuar vía receptores que acoplan proteína-G). Por ello, la liberación de NPY del feocromocitoma puede ser parcialmente causante de los episodios de HTA que ocurren en los pacientes con feocromocitoma que ya están recibiendo tratamiento con bloqueadores alfa. Lundberg y Tatemoto²⁶ observaron que incluso el bloqueo preoperatorio con 200 mg de fenoxibenzamina al día no previene la HTA inducida con la manipulación quirúrgica en un feocromocitoma que libera tanto NA como NPY.

Características hemodinámicas

NA y A provocan un aumento de la FC, de la resistencia vascular sistémica, de la contractilidad cardíaca y un descenso de la estasis venosa. Por todo ello, el feocromocitoma cursa con un estado de HTA hiperkinética, con vasoconstricción e hipovolemia.

DIAGNÓSTICO

El primer requisito es la sospecha ante los datos clínicos sugerentes y el segundo paso será la demostración de una producción y eliminación urinaria incrementada de catecolaminas o de sus metabolitos.

Los pacientes subsidiarios de someterse a pruebas de cribado son todos aquellos con²⁴:

- Episodios de cefalea, taquicardia y diaforesis (con o sin HTA).
- HTA con paroxismos u oscilaciones. Hipotensión ortostática.
- HTA resistente al tratamiento convencional.
- HTA en niños.
- Crisis de HTA o arritmias en el contexto de cirugía o traumatismo.
- Antecedentes familiares o síndromes que se asocian a feocromocitoma.
- Incidentalomas suprarrenales (el 6-8% son feocromocitomas)
- Diabetes mellitus inestable, lábil o de difícil control, sobre todo si se asocia a HTA y/o pérdida de peso.

Para su diagnóstico debemos realizar pruebas con gran sensibilidad (es enfermedad curable y potencialmente letal) y gran especificidad (enfermedad de muy baja prevalencia).

No está claro cuál es el mejor test diagnóstico: así para Kaplan¹⁵ el método más sensible es la

determinación de metanefrinas en orina mientras que para Bravo et al²⁴ el método más sensible es la determinación de catecolaminas plasmáticas.

La mayoría de los pacientes con feocromocitoma clínicamente evidente presenta valores alterados de cualquier test; sin embargo, en aquellos con valores dudosos se debe de realizar varios tests. Cualquiera que sea el método elegido, el diagnóstico definitivo se basa en la demostración de un aumento en la producción de catecolaminas:

1. Catecolaminas en orina. El límite superior de lo normal para catecolaminas urinarias totales suele estar entre 100 y 150 µg/día (591-890 nmol/día); en la mayoría de los pacientes con feocromocitomas supera los 250 µg/día. Es útil disponer de un ensayo específico para adrenalina, porque su secreción aumentada (superior a 35-50 mcg/día) sugiere lesión adrenal y puede ser la única anomalía bioquímica en la NEM.

La técnica de cromatografía líquida de alta presión (*high-pressure liquid chromatography*) es la técnica con mejor precisión diagnóstica.

2. Metanefrinas en orina. Para Kaplan¹⁵, es el mejor test diagnóstico, ya que es el que menos se altera por fármacos o ciertas comidas, y es el más aceptablemente sensible y muy específico²⁷. Una eliminación > 1,3 mg/día (6,5 µmol/día) es muy sospechosa de feocromocitoma

Puede haber falsos positivos en pacientes que usan labetalol²⁸ (puede elevar las catecolaminas y las metanefrinas en orina) y buspirona²⁹ (ya que sus metabolitos se miden como metanefrina).

Para la determinación de catecolaminas o metanefrinas en orina se deben de tener en cuenta las siguientes consideraciones:

- Se prefiere la recogida de 24 horas a la de muestras aleatorias.
- Si es posible el paciente debe de estar en reposo, sin tomar medicación y sin haber estado expuesto recientemente a medios de contraste radiográficos (la metilglucamina presente en contrastes yodados puede producir artefactos y dar lugar a falsos negativos).
- La orina debe de acidificarse a un pH menor de 3 y debe de guardarse en frigorífico durante y después de la recolección.
- La sensibilidad diagnóstica aumenta cuando la recolección se inicia tras la aparición de una crisis.
- Las sustancias que interfieren dependen de cada análisis específico, por lo que debe de consultarse con el laboratorio concreto aquellas cuestiones relacionadas con el ensayo.

Hay numerosas situaciones clínicas que aumentan la secreción de catecolaminas a valores similares a los vistos en el feocromocitoma: la retirada aguda del tratamiento con clonidina, el tratamiento con hidralazina, minoxidil o medicación bloqueadora

TABLA 1.

Plasma (nmol/l)	Límite superior	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
		Hereditario	Esporádico	Hereditario	Esporádico
Metanefrinas libres Metanefrina (0,3)	Normetanefrina (0,6)	97	99	96	82
Catecolaminas Adrenalina (0,5)	Noradrenalina (2,9)	69	92	89	72
Orina (µmol/día)	Límite superior	Sensibilidad (%)		Especificidad (%)	
		Hereditario	Esporádico	Hereditario	Esporádico
Normetanefrina	Mujer (1,7) Varón (0,3)	96	97	82	45
Metanefrina	Mujer (0,7) Varón (2)				
Catecolaminas	NA (0,5) Ad (0,5)	79	97	96	75
Metanefrinas totales	6	60	88	97	89

periférica de receptores adrenérgicos, la suspensión brusca de la ingestión de alcohol, el infarto o la isquemia miocárdica, al accidente cerebrovascular, la insuficiencia cardíaca congestiva, la administración aguda de dopamina o derivados dopaminérgicos, la hipoglucemia, así como numerosas drogas (fentolamina, teofilina, prazosin, bloqueadores beta y diuréticos). Ya hemos comentado que el labetalol²⁸ provoca un gran aumento de catecolaminas y metanefrinas urinarias y los metabolitos de la bupiriona²⁹ se miden como metanefrinas.

3. Catecolaminas en plasma. Para Bravo es el método más sensible, mientras que Kaplan las usa para confirmar el diagnóstico. Un valor de catecolaminas totales > 2.000 pg/ml (11,8 nmol/l) en supino tras un descanso de, al menos, 30 min es diagnóstico de feocromocitoma y valores superiores a 950 pg/ml (5,6 nmol/l) son altamente sugestivos¹⁵.

Es útil tomar la PA durante la extracción: unas catecolaminas normales en un paciente normotenso y asintomático no excluye la presencia de feocromocitoma, mientras que si el paciente está con HTA y sintomático, el diagnóstico de feocromocitoma es poco probable²⁴.

Nuestra práctica es la determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h y reservamos la determinación de catecolaminas en plasma para aquellos casos sospechosos de feocromocitoma con determinaciones urinarias en el límite para confirmar el diagnóstico.

4. Metanefrinas en plasma. Recientemente, se está propugnando la determinación de metanefrinas en plasma como la mejor prueba para diagnosticar el feocromocitoma al existir tumores que no secretan catecolaminas, sino sus metabolitos (metanefrinas)^{30,31}. En un estudio inicial³² se encontró, en 52 pacientes con feocromocitoma tanto benigno como maligno, una sensibilidad y un valor predictivo negativo del 100%. Posteriormente, en 35 pacientes con formas hereditarias se encontró una sensibilidad del 97% y una especificidad del 96%³³.

Recientemente³⁰, se ha estudiado la utilidad diagnóstica de varias pruebas en un grupo de 214 pacientes con feocromocitoma comprobado (138 esporádicos, 48 VHL, 23 NEM 2, 3 neurofibromatosis tipo 1) y en 644 pacientes en los que se sospechó pero no se comprobó. Los resultados aparecen resumidos en la tabla 1.

En este estudio la determinación de metanefrinas libres en plasma fue claramente superior a las catecolaminas para plasma en el diagnóstico de feocromocitoma tanto esporádico como familiar. Sin embargo, la especificidad de las metanefrinas en plasma en el esporádico fue sólo del 82%.

La sensibilidad de las metanefrinas en orina fue similar a la de las metanefrinas libres en plasma, pero con menor especificidad: un 82% para el feocromocitoma hereditario y un 45% para el esporádico. Por todo ello, los autores de este estudio recomiendan el uso en exclusiva del test de metanefrinas libres en plasma.

Sin embargo, investigadores de la Clínica Mayo³⁴ han descrito una baja especificidad en dicho test, por lo que no lo recomiendan como test de elección en adultos. Debido a un 15% de falsos positivos consideran que debe de ser reservado para pacientes de alto riesgo (miembros de familias con VHL, historia pasada de feocromocitoma, masa adrenal vascularizada) o para pacientes en los que no pueda recogerse la orina de 24 h.

Su propuesta es^{27,34} que, en situaciones de alta probabilidad de feocromocitoma, se realice un test con alta sensibilidad como metanefrinas libres en plasma y para aquellas otras situaciones más frecuentes de sospecha pero con baja probabilidad de tener un feocromocitoma, se utilice un test muy específico como metanefrinas o catecolaminas en orina.

Los test farmacológicos no se necesitan realizar prácticamente nunca y se reservan para aquellos casos en los que la clínica sea sugestiva y los test anteriores no sean diagnósticos o equívocos.

El test de supresión con clonidina se realizará cuando las catecolaminas estén elevadas pero no alcancen valores de diagnóstico (en sangre entre 1.000 y 2.000 pg/ml). La técnica consiste en la administración de 0,3 mg de clonidina por vía oral, tras al menos 12 h sin tratamiento antihipertensivo. Se determinan catecolaminas totales en plasma en situación basal y a las 3 h de administrar la clonidina. Los pacientes sin feocromocitoma tienen un descenso de catecolaminas totales en plasma a < 500 pg/ml tras la clonidina. El riesgo potencial es desencadenar una hipotensión grave. No se debe realizar en pacientes con catecolaminas normales, ni en pacientes hipovolémicos, que estén tomando diuréticos, bloqueadores beta o antidepresivos tricíclicos.

DIAGNÓSTICO DE LOCALIZACIÓN

La confirmación bioquímica del diagnóstico debe seguirse de la evaluación radiológica para localizar el tumor. El 95% de los casos son intraabdominales (el 90% de ellos en la suprarrenal), el 2-3% de los casos se localiza en el tórax y el 1% en el cuello. En los adultos un 10% de los feocromocitomas son múltiples. Las formas familiares y las que se manifiestan en la infancia suelen ser bilaterales y extrasuprarrenales.

Las técnicas de imagen que se usan para localizar el feocromocitoma son: TC, la RM y la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG).

La TC ha sido la técnica más utilizada. Con ella es posible visualizar tumores de 1 cm de diámetro. La RM también permite visualizar tumores de pequeño tamaño, pero con las ventajas de que el paciente no recibe radiación, no precisa contraste por vía intravenosa, y es más sensible y específica que la TAC. Es muy característica la hiperintensidad en T_2 , pero no en T_1 , lo que permite diferenciarlo de otros tumores suprarrenales que presentan isointensidad en relación con el hígado. Es la técnica de elección en la mujer embarazada y en los pacientes portadores de grapas quirúrgicas.

Tanto la TA como la RM son igualmente sensibles (el 98 y el 100%, respectivamente) pero con una baja especificidad (el 70 y el 67%, respectivamente) debido a la elevada prevalencia de incidentalomas suprarrenales. Con estas técnicas localizamos a casi todos los tumores esporádicos, ya que la mayoría son ≥ 3 cm de diámetro¹⁵.

Si tanto la TC como la RM son negativas ante datos clínicos y bioquímicos de feocromocitoma debemos de realizar la MIBG, que tiene una excelente especificidad (100%) pero una sensibilidad sólo del 78%. La metayodobencilguanidina marcada con ^{131}I es un radiofármaco con estructura similar a la de la noradrenalina, que es captado y posteriormente almacenado en las vesículas de las células cromafines. Proporciona información anatómica y también

funcional del tumor. Los antidepresivos tricíclicos, la guanetidina, los simpaticomiméticos, la reserpina, los antagonistas del calcio y el labetalol interfieren su captación y pueden dar lugar a falsos negativos. Las principales causas de falsos positivos son: una técnica incorrecta, la existencia de un tumor carcinoide o un carcinoma medular de tiroides, y que la médula suprarrenal normal tenga una captación aumentada.

La MIBG es útil para detectar tumores no localizados por la TC y/o RM y para descartar multicentricidad cuando la TC y la RM sólo detecten un tumor y se trata de un caso familiar o hereditario.

También se usa el Octreoscan®, que tiene una sensibilidad es comparable a la de la MIBG.

Muy raro es tener que recurrir a la cateterización venosa para determinar catecolaminas. Únicamente se realizará en casos con confirmación clínica y bioquímica y en los que mediante técnicas no invasivas no se localice el tumor.

TRATAMIENTO

Una vez diagnosticado y localizado, el tratamiento de elección del feocromocitoma es la resección del tumor pero siempre después de una preparación médica adecuada.

Tratamiento médico

El tratamiento médico del feocromocitoma va dirigido al control de la HTA y del resto de los efectos de estimulación adrenérgica excesiva, previo a la cirugía. Tampoco se deben hacer estudios invasivos con fines diagnósticos sin antes establecer un bloqueo adrenérgico adecuado.

El fármaco más usado ha sido la fenoxibenzamina (Dibethylene® en cápsulas de 10 mg) no comercializado en España por lo que debe de solicitarse como medicación extranjera. Bloquea de forma no competitiva los receptores alfaadrenérgicos para permitir una expansión del volumen intravascular y disminuir la frecuencia y la gravedad de las crisis hipertensivas durante la intervención.

La dosis inicial es de 10 mg, 2 veces al día; se debe incrementar la dosis en 20 mg/día cada 3-4 días hasta alcanzar la dosis óptima. Se considera que hay un control adecuado cuando: *a)* la PA en decúbito supino es inferior a 160/90 mmHg; *b)* la PA tras ortostatismo no es inferior a 80/40 mmHg, y *c)* no hay extrasístoles ventriculares con una frecuencia inferior a cada 5 min.

Los problemas con su utilización son: *a)* tarda una 2-3 semanas en lograr la expansión de volumen; *b)* puede provocar hipotensión ortostática y taquicardia refleja que podemos controlar asociando un bloqueador beta (propranolol, 10 mg/6-8 h) pero *nunca antes del bloqueo alfa*, pues podría desencadenar un edema agudo de pulmón (al bloquear los receptores beta de vasodilatación sin oposición de los alfa).

Hay otros antagonistas selectivos de los receptores α_1 que tienen la ventaja de no provocar taquicardia refleja y una duración de acción más corta que permite ajustar más rápidamente su dosificación. Este tipo de bloqueadores selectivos α_1 no bloquea los receptores α_2 presinápticos, por lo que no aumentan la liberación de noradrenalina y no provocan la taquicardia refleja. Dentro de este grupo los más usados son el prazosin y la doxazosina. La dosis inicial de prazosin (Minipres[®], tabletas de 1, 2 y 5 mg) es de 1 mg, 3 o 4 veces al día, que puede incrementarse hasta 20 mg al día. La doxazosina (Carduran neo[®], comprimidos de 4 y 8 mg) se utiliza en toma única diaria con una dosis que oscila entre 4 y 16 mg.

Un tema de controversia en la bibliografía del feocromocitoma es si existe otra pauta de tratamiento antihipertensivo diferente de la de la fenoxibenzamina que sea tan segura y eficaz. Newell et al³⁵ han publicado que el bloqueo adrenérgico preoperatorio no previene la HTA grave intraoperatoria. En la Clínica de Cleveland³⁶ han observado durante 10 años resultados perioperatorios similares tanto si se realizaba el bloqueo alfa como si no. Estos y otros estudios sugieren que no es necesario el bloqueo alfa preoperatorio, debido fundamentalmente a los avances en las técnicas de monitorización y de anestesia, así como a la existencia de drogas que corrigen rápidamente cambios en la hemodinámica cardiovascular. Los defensores de esta pauta proponen, como preparación a la cirugía, el uso de antagonistas del calcio, sobre todo en pacientes normotensos³⁷.

Los bloqueadores de los canales de calcio actúan inhibiendo en la musculatura lisa vascular el transporte de calcio transmembrana, lo que da lugar a la vasodilatación al disminuir la resistencia vascular periférica³⁸. Se pueden utilizar solos o acompañados de bloqueadores alfa y son útiles en pacientes habitualmente normotensos que presentan crisis hipertensivas ocasionales ya que no provocan hipotensión ortostática por sobretreatmento y en pacientes con complicaciones cardiovasculares, ya que pueden prevenir miocarditis y vasospasmos coronarios inducidos por catecolaminas. La dosis de nifedipino de liberación retardada (Adalat Oros[®], comprimidos de 30 y 60 mg) oscila entre 30 y 90 mg/día; la de diltiazem entre 200 y 600 mg/día y la de verapamilo entre 180 y 540 mg/día.

En resumen, nuestra pauta es un tratamiento inicial con bloqueadores alfa. Si con las dosis habituales no se logra un buen control, asociamos antagonistas del calcio, y si hay taquicardia o arritmia se asocia un bloqueador beta. En el caso de pacientes normotensos también tratamos con bloqueadores alfa, ya que nuestra experiencia exclusivamente con antagonistas del calcio no ha sido buena.

Tratamiento de las crisis hipertensivas

El fármaco de elección es el nitroprusiato sódico (vial de 50 mg) en infusión continua por vía intravenosa. La dosis habitual es de 0,5 a 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$, teniendo en cuenta que la dosis máxima no debe exceder los 800 $\mu\text{g}/\text{min}$. Como alternativa, se emplea la fentolamina (Regitina[®]), también en infusión continua. Es un bloqueador alfaadrenérgico no selectivo de corta duración. La dosis inicial es de 1 mg y si se necesita pueden utilizarse bolos de 5 mg o infusión continua. La respuesta máxima es a los 2-3 min del bolo, y dura unos 10-15 min.

En el caso de arritmias, se usa la lidocaína (50-100 mg, por vía intravenosa) o el esmolol (50-200 mg/kg/min, por vía intravenosa).

De cara a la intervención son necesarios los siguientes cuidados: *a*) la monitorización del ECG, la presión venosa central, la PA y la presión pulmonar para controlar la reposición de volumen; *b*) la morfina y las fenotiacinas pueden precipitar crisis hipertensivas, y el tiopental es el agente de inducción preferido; *c*) el enflurano y el halotano son los agentes anestésicos de elección ya que ambos deprimen la liberación espontánea de catecolaminas; *d*) el nitroprusiato sódico es útil para la estabilización intraoperatoria de la PA, por su acción de comienzo rápido y su duración breve; también puede usarse la fentolamina en bolos de 5 mg; *e*) para las arritmias es eficaz el propranolol o los bolos intravenosos de 75-100 mg de lidocaína; *f*) la PA generalmente desciende a valores alrededor de 90/60 mmHg; una falta de caída de la PA en el momento de la exéresis indica la presencia de tejido tumoral adicional; la hipotensión responde mejor al remplazo volumétrico que a la administración de vasoconstrictores, y *g*) la hipoglucemia grave puede aparecer dentro de las primeras horas del postoperatorio, es transitoria y se trata con suero glucosado.

Tratamiento quirúrgico

El buen resultado quirúrgico dependerá del diagnóstico seguro de localización, el ajuste del volumen plasmático y de la experiencia del anestesta y del cirujano.

La vía de abordaje dependerá de la localización, pero ante la disparidad en la localización por MIBG y TC o RM o el antecedente de feocromocitoma familiar o NEM, es aconsejable la laparotomía abdominal transversa para poder hacer una exploración manual bilateral.

Desde 1992, se practica la suprarrenalectomía laparoscópica transperitoneal (Gadner), con anestesia general o combinada con epidural. Hoy día, en manos expertas es la técnica de elección. La contraindicación para su realización son tumores mayores de 6 cm, coagulopatía e intervención quirúrgica previa en esa suprarrenal. Presenta la ventaja de producir menos hemorragia, que el postoperatorio es más corto y que

requiere menos analgesia. Tiene el inconveniente de que prolonga el tiempo operatorio y que el aumento de la presión intraabdominal aumenta la PA y la variabilidad de la presión y el pulso³⁹.

Antes de dar de alta el paciente, es aconsejable una nueva cuantificación de catecolaminas (más de 10 días después de la intervención) para confirmar su normalización.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

De ser posible, se intentará la extirpación de la totalidad o de la mayor parte de las metástasis. El tratamiento de mantenimiento será con bloqueadores alfa y beta, y siempre existe el peligro de que se desencadene una crisis hipertensiva. La supervivencia a los 5 años es del 50% bajo tratamiento hipotensor.

Con el tratamiento con MIBG a dosis altas (200 mCi) (se puede repetir la dosis hasta dosis total de 800 mCi), se consigue en un 50% de los pacientes una mejoría en cuanto el tamaño de las metástasis y/u hormonal. Sin embargo, sólo hay un 4% de remisiones completas⁴⁰.

La metirosina es un inhibidor específico de la síntesis de catecolaminas que está indicado cuando los anteriores no son efectivos o no se toleran. Este fármaco puede disminuir las concentraciones de catecolaminas hasta un 80%. La dosis inicial es de 500 mg que se pueden incrementar diariamente en 250 mg hasta un máximo de 4 g/día. Los efectos secundarios incluyen diarrea, ansiedad y signos extrapiramidales

La quimioterapia y la radioterapia se utilizan frente a lesiones metastásicas que producen dolor o hipertensión difíciles de controlar con el tratamiento médico. La radioterapia se utiliza preferentemente para el dolor secundario a metástasis óseas. La combinación de quimioterapia más efectiva es la formada por ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina, que ha demostrado su eficacia en un 57% durante 21 meses⁴¹.

BIBLIOGRAFÍA

1. Beard CM, Sep SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc.* 1983;58:802-4.
2. Smythe GA, Edwards G, Graham P, Lazarus L. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary excretion of epinephrine and norepinephrine. *Clin Chem.* 1992;38:486-92.
3. Mc Neil AR, Blok BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Milton JM. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sydney, Melbourne and Auckland. *aust N Z J Med.* 2000; 30:648-52.
4. Kudva YC, Young WF Jr, Thompson GB, Grant CS, Van Heerden JA. Adrenal incidentaloma: an important component of the clinical presentation spectrum of benign sporadic adrenal pheochromocytoma. *Endocrinologist.* 1999;9:77.
5. Baguet JP, Hammer L, Mazzucio TL, Chabre O, Mallion JM, Sturm N, et al. Circumstances of discovery of phaeochromocytoma: a retrospective study of 41 consecutive patients. *Eur J Endocrinol.* 2004;150:681-6.
6. Bravo EL. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int.* 1991;40:544-56.
7. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation. *Hypertension.* 1997;29:1133-9.
8. Goldstein RE, O'Neill JA Jr, Holcomb GW 3rd, Morgan WM 3rd, Neblett WW 3rd, Oates JA, et al. Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma. *Ann Surg.* 1999;229:755-64.
9. Salmenkivi K, Arola J, Voutilainen R, Ilvesmaki V, Haglund C, Kahri AI, Heikkila P, et al. Inhibin/activin betaB-subunit expression in pheochromocytomas favors benign diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:2231-5.
10. Giménez-Roqueplo AP, Favier J, Rustin P, Rieubland C, Crespin M, Nau V, et al. Mutations in the SDHB gene are associated with extra-adrenal and/or malignant phaeochromocytomas. *Cancer Res.* 2003;63:5615-21.
11. Neumann HP, Berger DP, Sigmund G, Blum U, Schmidt D, Parmer RJ, et al. Pheochromocytomas, multiple endocrine neoplasia type 2, and Von Hippel-Lindau disease. *N Engl J Med.* 1993;329:1531-8.
12. Ritter MM, Frilling A, Crossey PA, Hoppner W, Maher ER, Mulligan L, et al. Isolated familial pheochromocytoma as a variant of von Hippel-Lindau disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1996;81:1035-7.
13. Neumann HP, Bausch B, McWhinney SR, Bender BU, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med.* 2002;346:1459-66.
14. Brauch H, Hoepfner W, Jahnig H, Wohl T, Engelhardt D, Spelsberg F, et al. Sporadic pheochromocytomas are rarely associated with germline mutations in the vhl tumor suppressor gene or the ret protooncogene. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82:4101-4.
15. Young WF, Kaplan NM. Diagnosis and treatment of pheochromocytoma in adults. *UpToDate* 12.3.
16. Bravo EL, Tarazi, RC, Gifford Jr RW, Stewart BH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med.* 1979;301: 682-6.
17. Bravo EL. Pheochromocytoma: an approach to antihypertensive therapy. *Ann N Y Acad Sci.* 2002;970:1-10.
18. Plouin PF, Degoulet P, Tugaye A, Ducrocq MB, Menard J. Screening for pheochromocytoma: in which hypertensive patients? A semiological study of 2585 patients, including 11 with pheochromocytoma. *Nouv Presse Med.* 1981;10:869-72.
19. Stenstrom G, Sjostrom L, Smith U. Diabetes mellitus in phaeochromocytoma. Fasting blood glucose levels before and after surgery in 60 patients with phaeochromocytoma. *Acta Endocrinol (Copenh).* 1984;106:511-5.
20. Wiesner TD, Bluher M, Windgassen M, Paschke R. Improvement of insulin sensitivity after adrenalectomy in patients with pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:3632-6.
21. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series. *Mayo Clin Proc.* 1981;56:354-60.
22. Hartley L, Perry-Keene D. Pheochromocytoma in Queensland 1970-1983. *Aust N Z J Surg.* 1985;55:471-5.
23. Stenstrom G, Svardsudd K. Pheochromocytoma in Sweden 1958-1981. An analysis of the National Cancer Registry data. *Acta Med Scand.* 1986;220:225-32.
24. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects. *Endocr Rev.* 2003;24:539-53.

Delgado E, et al. Feocromocitoma

25. De Senanayake P, Denker J, Bravo EL, Graham RM. Production, characterization and expression of neuropeptide Y by human pheochromocytoma. *J Clin Invest.* 1995;96:2503-9.
26. Lundberg JM, Tatemoto K. Pancreatic polypeptide family (APP, BPP, NPY and PYY) in relation to sympathetic vasoconstriction resistant to alpha-adrenoceptor blockade. *Acta Physiol Scand.* 1982;116:393-402.
27. Kudva YC, Sawka AM, Young WF Jr. the laboratory diagnosis of adrenal Pheochromocytoma: the Mayo Clinic Experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4533-9.
28. Feldman JM. Falsely elevated urinary excretion of catecholamines and metanephrines in patients receiving labetalol therapy. *J Clin Pharmacol.* 1987;27:288-92.
29. Cook FJ, Chandler DW, Snyder DK. Effect of buspirone on urinary catecholamine assays. *N Engl J Med.* 1995;332:401.
30. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best?. *JAMA.* 2002;287:1427-34.
31. Eisenhofer G, Walther M, Keiser HR, Lenders JW, Friberg P, Pacak K. Plasma metanephrines: a novel and cost-effective test for pheochromocytoma. *Braz J Med Biol Res.* 2000;33:1157-69.
32. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al. Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med.* 1995;123:101-9.
33. Eisenhofer G, Lenders JW, Linehan WM, Walther MM, Goldstein DS, Keiser HR. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med.* 1999;340:1872-9.
34. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF Jr. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:553-8.
35. Newell KA, Prinz RA, Brooks MH, Glisson SN, Barbato AL, Freeark RJ. Plasma catecholamine changes during excision of pheochromocytoma. *Surgery.* 1988;104:1064-73.
36. Boutros AR, Bravo EL, Zanettin G, Straffon RA. Perioperative management of 63 patients with pheochromocytoma. *Cleve Clin J Med.* 1990;57:613-7.
37. Ulchaker JC, Goldfarb DA, Bravo EL, Novick AC. Successful outcomes in pheochromocytoma surgery in the modern era. *J Urol.* 1999;161:764-7.
38. Lehman HU, Hochrein H, Witt E, Mies HW. Hemodynamic effects of calcium antagonist. *Hypertension.* 1983;5:1166-73.
39. Sprung J, O'Hara JF Jr, Gill IS, Abdelmalak B, Sarnaik A, Bravo EL. Anesthetic aspects of laparoscopic and open adrenalectomy for pheochromocytoma. *Urology.* 2000;55:339-43.
40. Safford SD, Coleman RE, Gockerman JP, Moore J, Feldman JM, Leight GS Jr, et al. I-131 metaiodobenzylguanidine is an effective treatment for malignant pheochromocytoma and paraganglioma. *Surgery.* 2003;134:956-62.
41. Averbuch SD, Steakley CS, Young RC, Gelmann EP, Goldstein DS, Stull R, et al. Malignant pheochromocytoma: effective treatment with a combination vincristine and dacarbazine. *Ann Intern Med.* 1988;109:267-73.