



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
COORDINACIÓN DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA**

TÍTULO DE TESIS:

**“FRECUENCIA DE PARAGANGLIOMA Y
FEOCROMOCITOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE
PEDIATRÍA DEL 1° ENERO DE 1988 AL 31 DE ENERO DEL
2016”**

**TESIS PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ENDOCRINOLOGÍA PEDIATRICA**

PRESENTA:

SIAN HORTENSIA FERNÁNDEZ ARRIAGA

ASESORAS DE TESIS

DRA. SLETZA LISSETTE ARGUINZONIZ VALENZUELA.

ENDOCRINÓLOGA PEDIATRA

DRA. LILIANA VELASCO HIDALGO.

ONCÓLOGA PEDIATRA.



MÉXICO, DISTRITO FEDERAL. ABRIL 2016



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**“FRECUENCIA DE PARAGANGLIOMA Y FEOCROMOCITOMA EN EL
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 1° ENERO DE 1988 AL 31 DE
ENERO DEL 2016”**

Dra. Rosaura Rosas Vargas
Directora de Enseñanza

Dr. Manuel Enrique Flores Landero
Jefe del departamento de Pre y Posgrado

Dr. Carlos Robles Valdes
Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Dra. Sletza Lissette Arguinzoniz Valenzuela
Tutora de Tesis

Dra. Liliana Velasco Hidalgo
Tutora Metodológica

Lista de abreviaturas

PG	Paragangliomas
VHL	Von Hippel Lindau
RET	Del inglés rearranged during transfection. Reordenamiento durante la transfección
NF1	Neurofibromatosis tipo 1
SDHA	Subunidades succinato deshidrogenasa A
SDHB	Subunidades succinato deshidrogenasa B
SDHC	Subunidades succinato deshidrogenasa C
SDHD	Subunidades succinato deshidrogenasa D
AF2	Del inglés assembly factor 2. Factor de montaje 2
TMEM127	Del inglés transmembrane protein 127. Proteína de transmembrana 127
MAX	Del inglés mycassociated factor X. Factor X mycassociated
HIF2	Del inglés hypoxia-inducible factor 2. Factor inducible por hipoxia 2
FH	Fumarato Hidratasa
MEN2A-2B	De inglés, multiple endocrine neoplasia. Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A-2B
MIBG	Metayodobencilguanidina
INP	Instituto Nacional de Pediatría

INDICE

Lista de abreviaturas	3
Índice	4
Marco Teórico	
Definición	6
Epidemiología	7
Factores de Riesgo	8
Fisiopatología	11
Manifestaciones clínicas	12
Diagnóstico	12
Tratamiento	14
Pronóstico	15
Seguimiento	15
Planteamiento del Problema	16
Justificación	17
Pregunta de investigación	18
Hipótesis	18
Objetivos	
Objetivo General	19
Objetivo Específico	20
Objetivo Secundario	20
Diseño Metodológico	
Clasificación de la Investigación	21
Población de Estudio	21
Calculo de la muestra	21
Criterios de Inclusión	21
Criterios de Exclusión	22

Material y métodos	
Metodología	23
Descripción operacional de variables	24
Instrumento de medición y técnica de recolección	29
Análisis estadístico	29
Recursos	30
Financiamiento	30
Conflicto de intereses	30
Ética	31
Resultados	32
Discusión	40
Cronograma	44
Anexo I	45
Bibliografía	48

1 Marco teórico

1.1 Definición

Los feocromocitomas son tumores de la médula suprarrenal derivados de células cromafines, los paragangliomas son neoplasias neuroendocrinas poco frecuentes, derivan de los paraganglios, un sistema difuso neuroendocrino distribuido desde la base de cráneo hasta el piso pélvico, se presenta en todas las edades.^{1,2}

Estos tumores sintetizan y almacenan adrenalina, noradrenalina y dopamina, lo que condiciona niveles séricos/urinarios elevados de catecolaminas, con manifestaciones clínicas cefalea (72%), sudoración (69%) y palpitaciones (51%).^{3,4}

Los tumores son derivados de las células de la cresta neural formada por células cromafines. Figura 1.

Embriogénesis de células cromafines y ganglios simpáticos, derivados de la cresta neural.⁵

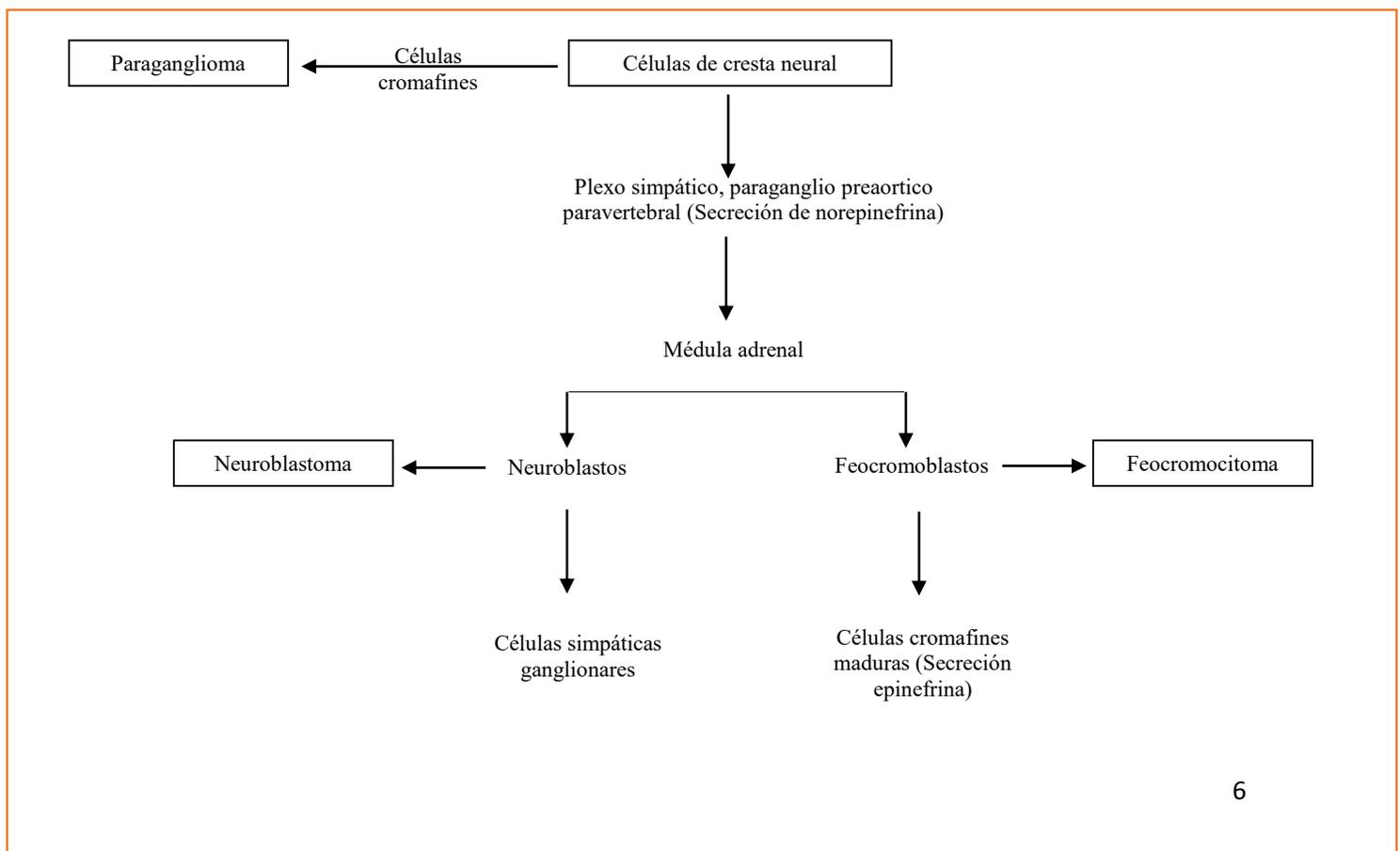


Figura 1

La médula adrenal se desarrolla a las 12 semanas de gestación, la mayor parte del tejido cromafin en el feto, están dispersos en la cadena ganglionar para-aórticos extramedulares, se conoce como órgano de Zuckerkandl. Posterior al nacimiento, estos paraganglios se atrofian gradualmente, con desaparición de los mismos a los 2-3 años de edad. Los diferentes tumores que pueden presentarse durante la migración se encuentran en las cajas. Las células cromafines localizadas en los paraganglios, producen predominantemente norepinefrina, los de médula adrenal secretan en mayor cantidad epinefrina y norepinefrina.⁶

Aproximadamente el 75% de los paragangliomas y feocromocitomas se encuentran en abdomen, lo más frecuente en la unión de la vena cava y vena renal izquierda o en el órgano de Zuckerkandl. El 10% de paragangliomas se localiza en el tórax, glándula tiroides y cauda equina.⁷

1.2 Epidemiología

La prevalencia en la población pediátrica hipertensa con tumores derivados de células cromafines es de 0.2 al 0.6%.⁸

Aproximadamente el 85% de los tumores de células cromafines son feocromocitomas y 15-20% paragangliomas.⁹

La presentación clínica de paraganglioma y feocromocitomas son similares, la incidencia y prevalencia específica de paraganglioma se desconoce. En Estados Unidos se estima una prevalencia entre 1:6500 y 1:2500, con una incidencia anual de 500 a 1600 casos al año.¹⁰

Series de autopsias han demostrado una mayor prevalencia aproximadamente de 1:2000, lo que sugiere que muchos tumores permanecen sin diagnosticar.¹¹

Aproximadamente el 5% de los pacientes con masas suprarrenales descubiertas incidentalmente en imágenes anatómicas demuestran tener un tumor productor de catecolaminas.¹²

La mayoría de los tumores neuroendocrinos son benignos, los malignos se definen con la presencia de metástasis distantes a hueso, hígado y pulmón. La incidencia en Estados Unidos es de 93 casos por cada 400 millones de personas.

La relación hombre y mujer es igual para ambos géneros.

Se ha demostrado que la incidencia aumenta en relación directa con la altitud sobre nivel del mar (1/1000 en nivel medio del mar, 9/1000 en 2000-3000 metros y 12/1000 entre 3600 y 4000 metros sobre nivel del mar).¹³

1.3 Factores de riesgo

Síndromes hereditarios: La mayoría de los paragangliomas y feocromocitomas son esporádicos, aproximadamente el 40% de los paragangliomas se producen por mutaciones germinales en genes de susceptibilidad al tumor incluyen Von Hippel Lindau (VHL), reordenamiento durante la transfección (RET), neurofibromatosis tipo 1 (NF1), subunidades succinato deshidrogenasa A, B,C y D y los factores de montaje 2 (SDHA/SDHB/SDHC/SDHD/AF2), proteína de transmembrana 127 (TMEM127), factor X mycassociated (MAX), factor inducible por hipoxia 2 (HIF2), fumarato hidratasa (FH), neoplasia endocrina múltiple 2A and 2B (MEN2), y Síndrome Carney-Strarakis.

Se clasifican en dos grupos

Grupo 1 SDHA/SDHB/SDHC/SDHD/AF2

Grupo 2 RET, NF1, TMEM127 y MAX

Que muestran las transcripciones asociadas con la angiogénesis, síntesis de ARN y señalización cinasa, respectivamente.⁶

Paraganglioma familiar y mutación de SHD

El síndrome de Paraganglioma familiar se produce por mutación en los genes SDHx, con herencia autosómica dominante, se clasifica en:

PGL 1: Gen SDHD

PGL2: Gen SDHAF2

PGL3: Gen SDHC

PGL 4: Gen SDHB

PGL 5: Gen SDHA

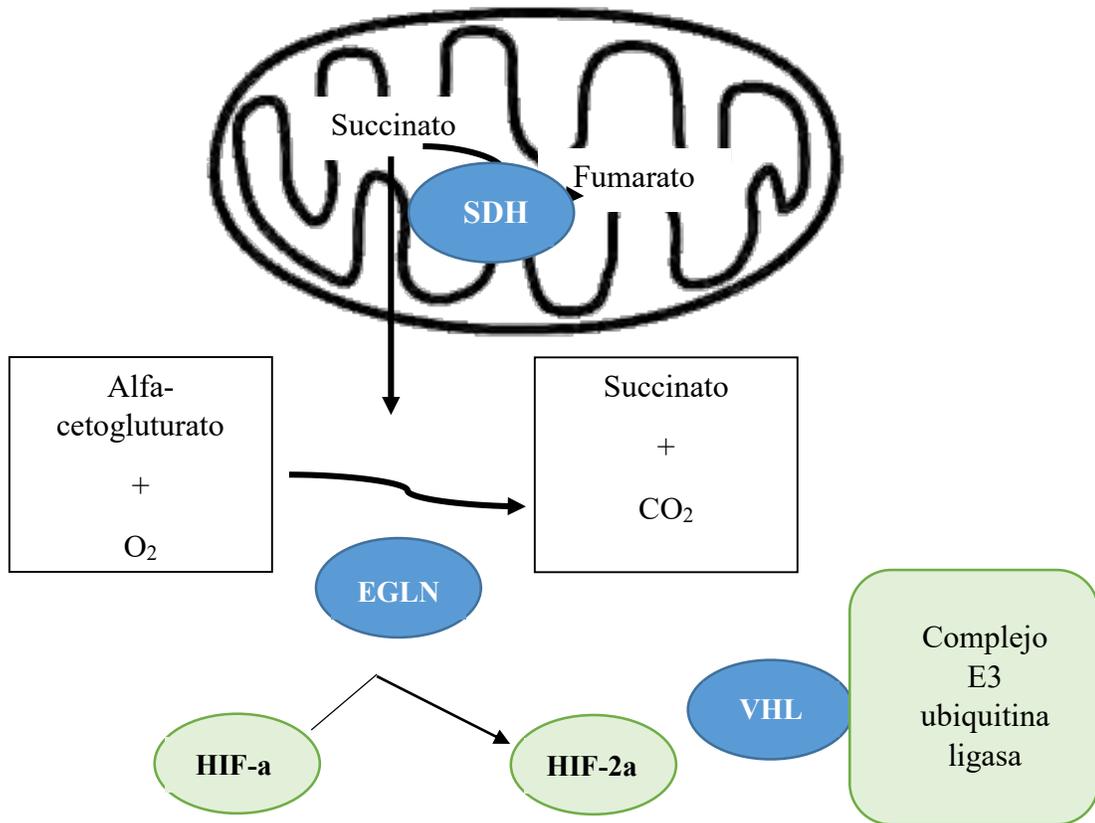
La mayoría de las mutaciones son en PGL1 y PGL4. ¹⁴

- PGL 1: Mutación gen SDHD cromosoma 11q23. El más frecuente y su localización predomina en base de cráneo y cuello. ¹⁵
- PGL 2: Mutación gen SDHAF2 cromosoma 11q12.2. Antecedente de padre afectado, indica impronta materna. ¹⁶
- PGL 3: Mutación gen SDHC cromosoma 1q21, representa el 4% de los paragangliomas parasimpáticos. ¹⁷
- PGL 4: Mutación gen SDHB cromosoma 1p36, el segundo más frecuente de Síndrome de Paraganglioma familiar, también asociado a carcinoma de células renales. Se relaciona con paragangliomas extra-adrenales (abdominal, pélvico, torácico) y en altas latitudes. ¹⁸
Se caracterizan por secreción de epinefrina y norepinefrina.
Se asocia a mayor morbilidad y mortalidad con alto riesgo de malignidad.
- PGL 5: Mutación gen SDHA, presentación clínica de Paraganglioma y feocromocitoma. ¹⁹

Existen otros síndromes hereditarios autosómico dominante

- Neoplasia endocrina múltiple Tipo 2 (MEN2)
2A: Se caracteriza por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma/Paraganglioma e hiperplasia paratiroidea.
2B: Se caracteriza por cáncer medular de tiroides, feocromocitoma/Paraganglioma, neuromas, fascies marfanoides.
Defecto en protoonco gen RET, cromosoma 10q11.2, codifica receptor de transmembrana tirosin cinasa expresado en células urogenitales y de cresta neural.²⁰
- Neurofibromatosis Tipo 1 o enfermedad Von Recklinghausen
Síndrome neurocutáneo, mutación gen NF1, cromosoma 17q11.1. Clínicamente manchas café con leche, neurofibromas periféricos, anormalidades cognitivas, tumores en sistema nervioso central, sarcomas de tejidos blandos y feocromocitomas/paragangliomas.
Los feocromocitomas/paragangliomas ocurren en 0.1 – 6%.²¹
- Enfermedad Von Hippel Lindau
Mutación inactiva gen supresor VHL, cromosoma 3p25-26. Tumores benignos y malignos, hemangioblastomas, angiomas retinales, cáncer células renales, feocromocitoma/Paraganglioma y tumores neuroendocrinos páncreas.
El 10-35% producen feocromocitoma/Paraganglioma.²²
- Síndrome Carney
Enfermedad autosómica dominante, con penetrancia incompleta. Se caracteriza por tumores estromales gastrointestinales y paragangliomas simpáticas/parasimpáticos, asocia a mutación SDHB, SDHC o SDHD.²³

1.4 Fisiopatología Paranglioma y Feocromocitoma



Regulación de HIF-a. Las proteínas SDH, VHL y EGLN1 se encuentran mutadas y son las causantes de hipoxia con formación de feocromocitoma o paragangliomas.

1.5 Manifestaciones Clínicas ²⁴

- Hipertensión arterial continua, intermitente o paroxística (cambios posturales, medicamentos, ejercicio, aumento d presión intra-abdominal)
- Cefalea
- Sudoración
- Taquicardia
- Palpitaciones
- Temblor
- Disnea
- Debilidad
- Ansiedad
- Sincope
- Hipotensión ortostática
- Estreñimiento
- Visión borrosa
- Dolor abdominal
- Hiperglucemia
- Pérdida de peso
- Poliuria
- Polidipsia

1.6 Diagnóstico

Bioquímico:

Catecolaminas y metabolitos séricos y urinarios. El estudio de elección es medición de Metanefrinas fracciones plasmáticas y/o urinarias (Metanefrinas y normetanefrinas) de 24 hrs, con espectrometría presenta una sensibilidad de aproximadamente 100%. ²⁵

La elevación 4 veces más de lo rangos de referencia presenta una alta probabilidad de tumor productor de catecolaminas. ²⁶

Existen medicamentos que producen falsos positivos como acetaminofén, antidepresivos tricíclicos, labetalol, entre otros, deben de suspenderse durante 2 semanas antes de la medición de Metanefrinas. ¹

La toma de muestra se realiza con posición supina durante 30 minutos antes de la obtención de sangre venosa.

Valores positivos ¹

- Norepinefrina >170 mcg/24 hrs
- Epinefrina >35 mcg/24 hrs
- Normetanefrina >900 mcg/24 hrs
- Metanefrina >400 mcg/24 hrs
- Dopamina >700 mcg/24 hrs

La cromogranina A, proteína presente en la matriz de los gránulos de células cromafines, marcador tumoral efectivo que correlaciona tamaño y malignidad, además de relación con mutación de SDHB. ²⁷

Gabinete:

La confirmación bioquímica del diagnóstico debe ser seguido por la evaluación radiológica para localizar el tumor, los estudios de gabinete son la tomografía y/o resonancia magnética de abdomen o pelvis en el 95% de los casos, cuello o tórax.

El estudio de elección es la gammagrafía con ^{123}I metayodobencilguanidina (MIBG), para confirmación de tumor secretor de catecolaminas, con una especificidad del 95-100%, el uso de bloqueadores de canales de Calcio, presenta falsos negativos por una disminución en la captación de MIBG. ²⁸

Otros métodos son la tomografía de emisión de positrones con ^{18}F Fluorodopa para paraganglioma malignos, especialmente portadores de mutación SDHB. ^{29,30}

1.7 Tratamiento

- Médico

Se requiere iniciar tratamiento médico de 1 a 2 semanas antes de la cirugía, para minimizar las complicaciones durante la inducción de anestesia y manipulación manual del tumor.³¹

El medicamento de elección es bloqueador alfa adrenérgico fenoxibenzamina de 0.2-1 mg/kg cada 8 horas, los efectos secundarios son taquicardia, congestión nasal e hipotensión ortostática.³²

También pueden administrarse bloqueadores selectivos (prazosina) y calcio antagonistas (nifedipino).

El tratamiento con fenoxibenzamina mejora los síntomas, disminuye la presión arterial y expansión vascular.

La metirosina es un inhibidor competitivo de tirosina hidroxilasa, enzima limitante en la síntesis de catecolaminas, su uso es limitado en población pediátrica por los efectos adversos.³³

De 3-5 días antes del procedimiento quirúrgico se recomienda una dieta alta en sodio para expansión del volumen sanguíneo y prevención de hipotensión postquirúrgica.

- Quirúrgica

El procedimiento de elección es la adrenalectomía laparoscópica. La laparotomía indicada en el tamaño tumoral.³⁴

La biopsia percutánea está contraindicada, por aumento de la mortalidad, hemorragia, crisis hipertensiva y ruptura capsular.³⁵

- Feocromocitoma/Paraganglioma Maligno³⁶

Los tumores malignos no resecables o metástasis a distancia requiere de tratamiento con radiación, MIBI I¹³¹ o quimioterapia (ciclofosfamida, vincristina), para disminución de tamaño tumor y mejoría de la sintomatología en un 50%.

1.8 Pronóstico

Actualmente no existe sistema de estadificación para paraganglioma o feocromocitoma maligno. La resección completa del tumor es buen pronóstico.

En la población pediátrica la supervivencia de 5 años es de 88% respectivamente.

La sobrevida disminuye a menos de 5 años con metástasis hepáticas y pulmonares.³⁷

1.9 Seguimiento

El comportamiento de tumores neuroendocrinos es impredecible, con riesgo de metástasis, se requiere seguimiento con metanefrinas séricas/urinarias y estudios de imagen. El riesgo de recurrencia se incrementa en pacientes con paraganglioma multicéntrico.

La identificación de mutaciones genéticas requiere de tamizaje anual.³⁷

2 Planteamiento del problema

Los paragangliomas y feocromocitomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes, consisten principalmente de células neuroendocrinas con capacidad de secreción de catecolaminas¹.

Los paragangliomas están estrechamente relacionados con los feocromocitomas y son indistinguibles a nivel celular. Existen funcionales y no funcionales.

Los tumores productores de catecolaminas, frecuentemente se presentan con hipertensión, episodios de cefalea, sudoración y taquicardia. Es de importancia el diagnosticar, localizar y tratar a los paragangliomas y feocromocitomas, debido al potencial de curación de los síntomas asociados con tumores funcionales, la prevención de hipertensión paroxística letal y el diagnóstico temprano de tumores malignos.

Se plantea realizar un estudio descriptivo para conocer la frecuencia de los pacientes con Paraganglioma y feocromocitoma que acuden al Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido del año 1988 al 2016, generando información estadística de la epidemiología de los tumores neuroendocrinos, así como tener un referente a partir del cual evaluar la eficacia de las estrategias implementadas para el diagnóstico oportuno y generar nuevas líneas de investigación.

3 Justificación

Los paragangliomas y feocromocitomas, inicialmente considerados como una enfermedad de la edad adulta y ligada con morbilidad y mortalidad cardiovascular al no recibir tratamiento oportuno. En las últimas décadas a nivel internacional se han identificado y reportado casos en población pediátrica.

Sin embargo aún son pocos los estudios que reportan la frecuencia de paragangliomas y feocromocitomas en población pediátrica, actualmente no contamos con datos estadísticos a nivel nacional que hablen del problema.

La relevancia clínica de los tumores neuroendocrinos es incierta ya que varios de ellos pasan meses antes del diagnóstico, al contar con una base de datos en donde se documente claramente la frecuencia y características clínicas de cada uno de los pacientes con Paraganglioma y feocromocitoma, generará información estadística. Por otra parte, es necesario destacar, que la detección temprana de sospecha en enfermedad familiar, otorga la oportunidad de estudio para otros miembros de la familia.

Otra razón es que algunos paragangliomas y feocromocitomas tienen componente maligno, definido como la presencia de metástasis en tejidos con células no cromafines, con una prevalencia del 10 y 17%.

Finalmente al realizar el presente estudio se actualizará la información epidemiológica del Instituto Nacional de Pediatría.

4 Pregunta de investigación

1.- ¿Cuál es la frecuencia en los paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016?

2.- ¿Cuáles son las características clínicas en los paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016?

3.- ¿Cuáles son los estudios de laboratorio empleados para el diagnóstico de los paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016?

4.- ¿Cuál es el tratamiento que reciben los pacientes con paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016?

5.- ¿Cuáles son las complicaciones de los pacientes paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016?

6.- ¿Cuál es la mortalidad de los pacientes paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016?

5 Hipótesis

1.- La frecuencia en los paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016 será aproximadamente 1 caso por año.

2.- Las características clínicas en los paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016, serán hipertensión arterial 72%, cefalea 69% y palpitaciones 51%.

3.- Los estudios de laboratorio empleados para el diagnóstico de los paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016, son norepinefrina >170 mcg/24 hrs, epinefrina >35 mcg/24 hrs, normetanefrina >900 mcg/24 hrs, metanefrina >400 mcg/24 hrs y dopamina >700 mcg/24 hrs, presentes 90% con catecolaminas séricas y 77% metanefrinas urinarias en los pacientes con tumores neuroendocrinos.

4.- El tratamiento que reciben los pacientes con paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016, es con antihipertensivos y resección quirúrgica en el 100% de los casos.

5.- Las complicaciones postquirúrgicas de los pacientes paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016 serán hipertensión, hipotensión e hipoglucemia en el 25% de los casos.

6.- La mortalidad de los pacientes paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016 es 12%

6 Objetivos

6.1 Objetivo General

- Conocer la frecuencia, las manifestaciones clínicas, de laboratorio, complicaciones y frecuencia de muerte de los casos de paragangliomas y feocromocitomas en el Instituto Nacional de Pediatría en un período de 27 años.

6.2 Objetivos específicos

- Estudiar las características clínicas al diagnóstico de los pacientes con paragangliomas y feocromocitomas en la población del Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero 2016.
- Estudiar las características de laboratorio de los pacientes con paragangliomas y feocromocitomas en la población del Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero 2016.
- Estudiar las complicaciones de los pacientes con paragangliomas y feocromocitomas en la población del Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero 2016.
- Estudiar la frecuencia de muerte de los pacientes con paragangliomas y feocromocitomas en la población del Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero 2016.

6.3 Objetivo Secundario

- Identificar la zona demográfica de los pacientes con Paraganglioma y feocromocitomas del Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero 2016.

7 Diseño Metodológico

7.1 Clasificación de la investigación

Estudio observacional, transversal, descriptivo, y retrolectivo

7.2 Población de Estudio

- Población Objetivo: Pacientes pediátricos mexicanos, con diagnóstico de Paraganglioma y feocromocitoma atendidos en un hospital de 3er nivel de atención en México.
- Población Elegible: Pacientes pediátricos mexicanos con diagnóstico de Paraganglioma y feocromocitomas atendidos el Instituto Nacional de Pediatría en el periodo comprendido entre el del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.

7.3 Calculo de la Muestra

- El estudio es retrospectivo por lo que la muestra será a conveniencia y se trabajará con las historias clínicas de todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión en el período estipulado del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016. Por lo que se incluirán aproximadamente 1 paciente por año.

7.4 Criterios de selección

7.4.1 Inclusión

- Expedientes de pacientes menores de 18 años de cualquier género, con diagnóstico de Paraganglioma y feocromocitoma que acuden al Instituto Nacional de Pediatría del 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.

- Expedientes de pacientes menores de 18 años de edad con diagnóstico histopatológico de Paraganglioma y feocromocitoma en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.
- Expedientes de pacientes sin tratamiento quirúrgico previo de Paraganglioma o feocromocitoma al ingreso al Instituto Nacional de Pediatría del 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.
- Expedientes de pacientes que cuenten con los siguientes datos: edad, diagnóstico histopatológico, características clínicas (cefalea, presión arterial, frecuencia cardíaca), de laboratorio (Metanefrinas séricas, urinarias), estudios de imagen (tomografía simple, PET/CT), registro de internamientos a través de notas por un médico especialista

7.4.2 Exclusión

- Expedientes de pacientes que hayan abandonado tratamiento médico/quirúrgico de Paraganglioma y feocromocitoma del Instituto Nacional de Pediatría 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.
- Expedientes de pacientes que se hayan trasladado a otra unidad con diagnóstico de Paraganglioma y feocromocitoma del Instituto Nacional de Pediatría del 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.
- Expedientes de pacientes de con diagnóstico de neuroblastoma, carcinoma suprarrenal y adenoma suprarrenal.

7.5 Material y métodos

7.5.1 Metodología

Descripción general del estudio

- Se solicitará la base de datos de los pacientes con diagnóstico de Paraganglioma y feocromocitoma atendidos en el Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido del 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.
- Se realizará un listado de expedientes de pacientes con Paraganglioma y feocromocitoma del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido del 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.
- Se realizará la búsqueda de expedientes de los pacientes en el archivo clínico tomando en cuenta los criterios de inclusión y exclusión del Instituto Nacional de Pediatría en un periodo comprendido del 1° enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.
- Se realizará recolección de los datos de los expedientes para ingresar al estudio (Talla, peso, presión arterial, frecuencia cardiaca, Metanefrinas plasmáticas y urinarias, edad, y manifestaciones clínicas).
- Se creará una base de datos con base en la hoja de cálculo Excel donde se transcribirá toda la información recolectada para su análisis con el programa STATA versión 11

7.5.2 Descripción operacional de variables

Características clínicas:

Variable	Definición Conceptual	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Presión sistólica	Es la máxima presión que registra el sistema cardiovascular. Coincide con sístole del ventrículo izquierdo. >135 mmHg	Cuantitativa, discreta	Medición en posición erguida, tras un reposo 5 minutos, fosa antecubital a la altura del corazón. Manguito, con cámara longitud para cubrir el 80-100% del perímetro del brazo y ancho que equivalga al 40% de la circunferencia.	mmHg
Presión diastólica	Es la mínima presión que registra el sistema cardiovascular. Coincide con diástole del ventrículo derecho. >85 mmHg	Cuantitativa, discreta	Medición en posición erguida, tras un reposo 5 minutos, fosa antecubital a la altura del corazón. Manguito, con cámara longitud para cubrir el 80-100% del perímetro del brazo y ancho que equivalga al 40% de la circunferencia	mmHg
Frecuencia cardíaca	Es el número de contracciones por unidad de tiempo	Cuantitativa, discreta	Colocar los dedos índice y anular en el pulso carotídeo, radial, femoral, cubital o poplíteo.	Latidos/minuto

			Contar cuántas pulsaciones tenemos en un minuto.	
Cefalea	Dolor de cabeza, se puede originar como síntoma principal de la enfermedad o síntoma secundario a otra enfermedad subyacente, ya sea, local o generalizada.	Cualitativa nominal, dicotómica	Expediente clínico, interrogatorio dirigido.	1.- Presente 2.- Ausente
Diaforesis	Excesiva sudoración puede ser fisiológica o síntoma de una enfermedad subyacente	Cualitativa nominal, dicotómica	Expediente clínico, interrogatorio dirigido.	1.- Presente 2.- Ausente
Disnea	Dificultad respiratoria, subjetiva	Cualitativa nominal, dicotómica	Expediente clínico, interrogatorio dirigido.	1.- Presente 2.- Ausente
Ansiedad	Cuadro psicopatológico, principal característica presencia de miedo, intranquilidad, preocupación desencadenada por factor físico o emocional.	Cualitativa nominal, dicotómica	Expediente clínico, interrogatorio dirigido.	1.- Presente 2.- Ausente
Temblor	Movimiento oscilante, rítmico e involuntario de cualquier parte del cuerpo, frecuente en las manos.	Cualitativa nominal, dicotómica	Expediente clínico, interrogatorio dirigido. Exploración física	1.- Presente 2.- Ausente

Características de Laboratorio:

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de Medición
Metanefrina plasma	Metabolito de la epinefrina producido por la acción de la enzima catecol-O-metiltransferasa sobre la epinefrina 30-60	Cuantitativa, continua	Muestra de Plasma 3 mL. Tubo con EDTA K2. Método Cromatografía Líquida de Alta Resolución. Encontrada en la hoja de	pg/ml

			laboratorio en el expediente clínico	
Metanefrina urinaria	<p>Metabolito de la epinefrina producido por la acción de la enzima catecol-O-metiltransferasa sobre la epinefrina</p> <p>0 - 1 año : 0 - 2.63 1 - 2 años : 0 - 3.57 2 - 4 años : 0 - 6.22 4-10años: 0.18 - 10.37 10 -15 años: 0.55 - 20 >15 años: 0.01 - 20</p>	Cuantitativa, continua	<p>Orina 24 hrs 10 mL Preservar la orina con HCL 6N. Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC. Encontrada en la hoja de laboratorio en el expediente clínico</p>	µg/24 hrs
Normometanefrina plasma	<p>Metabolito de la norepinefrina sintetizado por acción de la catecol-O-metiltransferasa sobre la norepinefrina</p> <p>40-400</p>	Cuantitativa, continua	<p>Muestra de Plasma 3 mL. Tubo con EDTA K2. Método Cromatografía Líquida de Alta Resolución. Encontrada en la hoja de laboratorio en el expediente clínico</p>	Pg/ml
Normometanefrina urinaria	<p>Metabolito de la norepinefrina sintetizado por acción de la catecol-O-metiltransferasa sobre la norepinefrina</p> <p>0 - 1 año : 0.01 - 9.48 2 años : 0.95 - 16 2- 4 años : 3.85 - 27.48 4 - 7 años: 7.55 - 42.75 7-10años:12.36- 61.72 10- 15 años: 14.30 - 75 >15 años: 14.30 - 75</p>	Cuantitativa, continua	<p>Orina 24 hrs 10 mL Preservar la orina con HCL 6N. Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC. Encontrada en la hoja de laboratorio en el expediente clínico</p>	µg/24 hrs

Complicaciones

Variable	Definición	Categoría	Escala	Unidad de medición
Hipoglucemia	Nivel de glucosa medido en sangre < 40 mg/dl	Cuantitativa, continua	Química sanguínea realizada en equipo automatizado, modelo LX20, marca Beckman Coulter, con toma de muestra de 20uL.	Mg/dl
Hipotensión Arterial	Es la mínima presión que registra el sistema cardiovascular. PAS y/o PAD <P95	Cuantitativa, discreta	Medición en posición erguida, tras un reposo 5 minutos, fosa antecubital a la altura del corazón. Manguito, con cámara longitud para cubrir el 80-100% del perímetro del brazo y ancho que equivalga al 40% de la circunferencia.	mm/Hg
Hipertensión Arterial	Es la máxima presión que registra el sistema cardiovascular. PAS y/o PAD >P95	Cuantitativa, discreta	Medición en posición erguida, tras un reposo 5 minutos, fosa antecubital a la altura del corazón. Manguito, con cámara longitud para cubrir el 80-100% del perímetro del brazo y ancho que equivalga al 40% de la circunferencia.	mm/Hg
Sangrado	Escape de sangre del sistema vascular a través de una solución de continuidad que se produce a cualquier nivel del mismo, esto es corazón, arterias, venas y territorio capilar.	Cuantitativa, discreta	Cuantificación de sangrado a través de pipeta graduada en ml.	ml

Retinopatía Hipertensiva	<p>Pérdida de la autorregulación, con dilatación de las arteriolas precapilares, alteración focal de la barrera hematorretiniana.</p> <p>Clasificación Keith, Wagener y Barker</p> <p>Grado I Estenosis o esclerosis moderada de las arteriolas retinianas.</p> <p>Grado II Esclerosis moderada o marcada de las arteriolas retinianas. Compresión venosa en los cruces arteriovenosos.</p> <p>Grado III Retinopatía angiospástica moderada. Edema retiniano. Manchas algodonosas y hemorragias. Esclerosis y lesiones espásticas de las arteriolas retinales.</p> <p>Grado IV Grado III + edema del disco óptico.</p>	Cualitativa, nominal politómica	Exploración oftalmológica con Oftalmoscopio, encontrada en nota del expediente Clínico.	<p>1.- Grado I</p> <p>2.- Grado II</p> <p>3.- Grado III</p> <p>4.- Grado IV</p>
--------------------------	--	---------------------------------	---	---

Independientes

Variable	Definición Conceptual	Categoría	Forma de medición	Unidad de medición
Edad	Tiempo transcurrido a partir del nacimiento de un individuo	Cuantitativa discreta	Calendario	Meses
Sexo	Genero biológico del paciente	Cualitativa Nominal dicotómica		<p>1.- Masculino</p> <p>2.- Femenino</p>

Altitud	Altitud es la distancia vertical de un punto de la Tierra respecto al nivel del mar.	Cuantitativa, continua	Método geodésicos, con instrumentos ópticos y de medición con láser	Mts sobre nivel del mar
---------	--	------------------------	---	-------------------------

Eventos de Muerte:

Muerte	Extinción del proceso homeostático y por ende el fin de la vida.	Cualitativa nominal dicotómica		1.- Presente 2.- Ausente
---------------	--	--------------------------------	--	-----------------------------

7.5.1 Instrumento de medición y técnica de recolección

Fuente de datos: Expediente clínico.

Base de datos generada en programa Microsoft Office Excel

Se diseñó una Hoja de Recolección de Datos especial para recabar información de los expedientes del INP

De los expedientes clínicos, se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, lugar de residencia, sintomatología, tiempo de evolución métodos diagnóstico, diagnóstico clínico, tratamiento, complicaciones y evolución

7.5.2 Análisis estadístico

Se realizará un análisis univariado por medio de pruebas de tendencia central para conocer las características de la muestra estudiada, y así establecer el tipo de distribución de cada variable; tratándose de variables numéricas continuas se realizará el cálculo de la media y desviación estándar o mediana con mínimos y máximos dependiendo del tipo de distribución. Mientras que para las variables categóricas se obtendrá proporciones.

Se realizará una descripción de los valores obtenidos de las variables de desenlace como son: características clínicas más frecuentes, características de estudios de laboratorio, complicaciones más frecuentes y número de muertes con la finalidad de reportar las características de estos pacientes a lo largo del curso clínico de su patología.

7.5.4 Recursos

Materiales

- Expediente clínico
- Hoja de recolección de datos
- Reporte de Patología

Humanos

- Residente de Endocrinología Pediátrica: Realizará el protocolo de investigación y el análisis de los datos obtenidos bajo asesoría del tutor metodológico. Recolectará la información de los expedientes clínicos y bases de datos así como búsqueda de la literatura para la elaboración del marco teórico.
- Investigadores responsables: Elaboración del protocolo, marco teórico y seguimiento del estudio.
- Asesor metodológico: Responsable de guiar el diseño del protocolo de investigación, redacción y apoyo en el análisis de la información para la presentación de los resultados.

7.5.5 Financiamiento

El presente protocolo no cuenta con financiamiento externo al Instituto Nacional de Pediatría, dado que es un estudio descriptivo y retrolectivo no generará gastos adicionales.

7.5.6 Conflicto de intereses

Los investigadores responsables señalan que no existe conflicto de interés para la realización de este estudio ni para su publicación.

8 Ética

El estudio seguirá los principios en acuerdo a las directrices que establece las buenas prácticas clínicas, de la Declaración universal sobre bioética y derechos humanos de la UNESCO, el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación para la salud, y de acuerdo a la Declaración de Helsinki, adoptada por la 18ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Helsinki, 1964), revisada por la 29ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Tokio, 1975), enmendada por la 35ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Venecia, 1983) y la 41ºdeg; Asamblea Médica Mundial (Hong Kong,1989), donde debe prevalecer el bienestar individual de los sujetos sometidos a estudio, por sobre los intereses de la ciencia y de la comunidad. Este estudio se llevara a cabo con la estricta observación de los principios científicos reconocidos y respeto manejando de forma anónima y confidencial los datos obtenidos.

9 Resultados

Se identificaron 192 expedientes clínicos con diagnóstico de Paraganglioma y Feocromocitoma de Enero 1988 a Enero del 2016; de los cuales 49 pacientes se encontraban sin expediente y diagnóstico, 25 expedientes repetidos, quedando 118 pacientes.

De los cuales 113 no cumplieron criterios de inclusión (34 expedientes con diagnóstico neuroblastoma, 11 con meduloblastoma, 6 con adenoma suprarrenal, 5 con carcinoma suprarrenal, 5 enfermedades tiroideas, 4 con histiocitosis de células de Langerhans, 4 con Tumor de Wilms, 3 con tumor neuroectodérmico, 2 con Linfoma de Hodgkin, 33 expedientes misceláneos)

Quedando una muestra final de 6 pacientes con diagnóstico de Paraganglioma y feocromocitoma. **Diagrama y Gráfico 1**

Diagrama 1

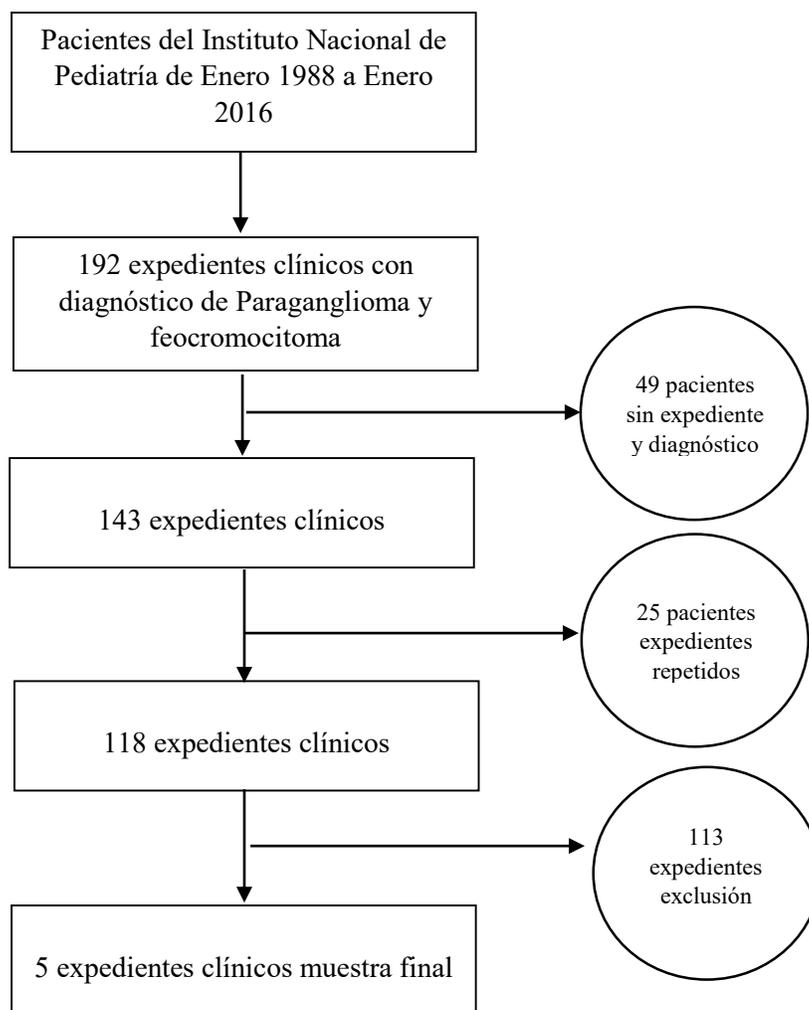
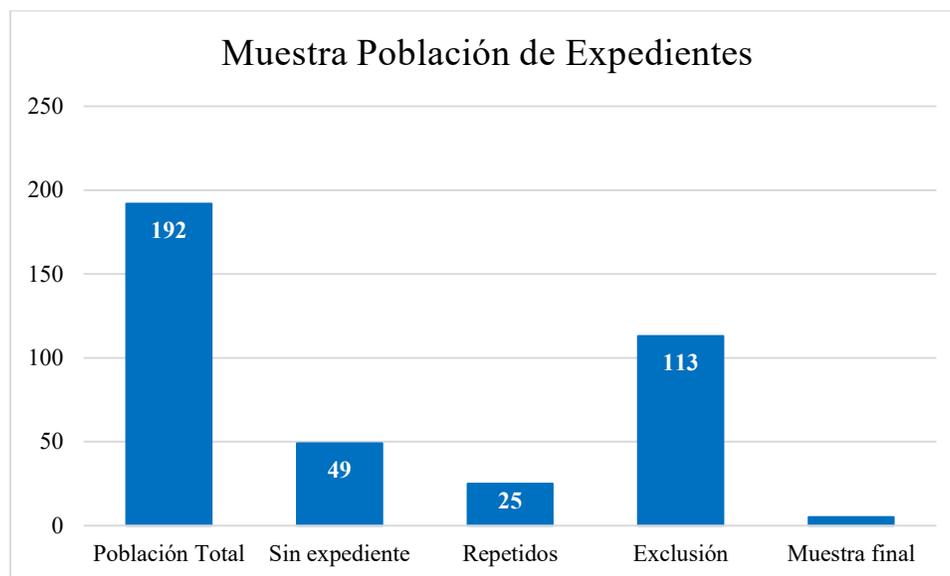


Gráfico 1



De los 5 pacientes 3 (60%) eran del género masculino y 2 (40%) del sexo femenino, con una relación de 1.5:1, la mediana de edad fue de 12 años. **Cuadro 1.**

Cuadro 1. Características demográficas de la muestra

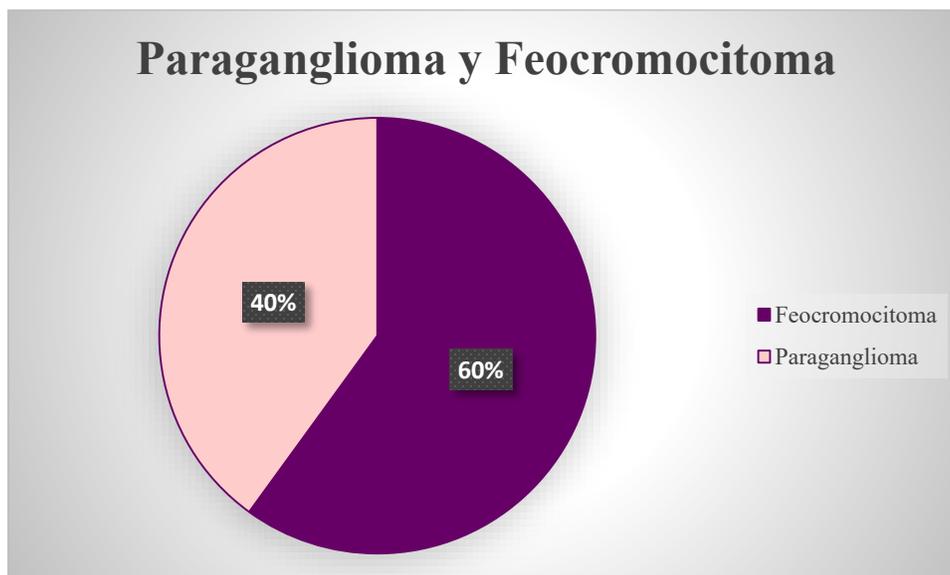
<i>Característica</i>	<i>General</i> <i>n=5</i>	<i>2008</i> <i>n=1</i>	<i>2011</i> <i>n=2</i>	<i>2013</i> <i>n=1</i>	<i>2015</i> <i>n=1</i>
<i>Edad (años)*</i>	12.4	11	14.5	13	9
<i>Genero</i>					
<i>Femenino</i>	2 (40%)	0	2 (100%)	0	0
<i>Masculino</i>	3 (60%)	1 (100%)	0	1 (100%)	1 (100%)

* Medidas representadas con media.

La frecuencia de Paraganglioma y Feocromocitoma es de 0.02% en el Instituto Nacional de Pediatría del 1° de Enero de 1988 al 31 de Enero del 2016.

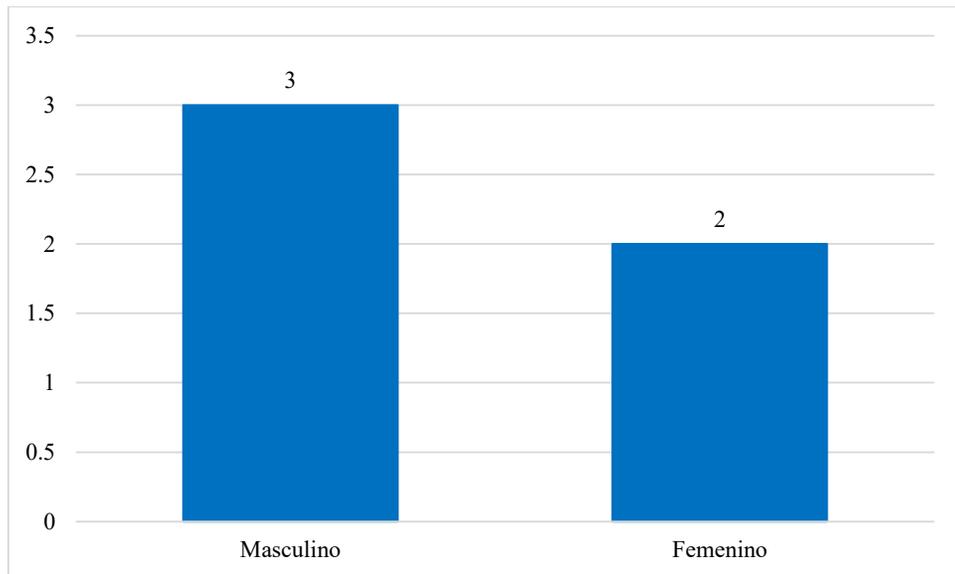
Los paragangliomas representan el 40% y feocromocitomas el 60% de la población estudiada. **Gráfico 2.**

Gráfico 2



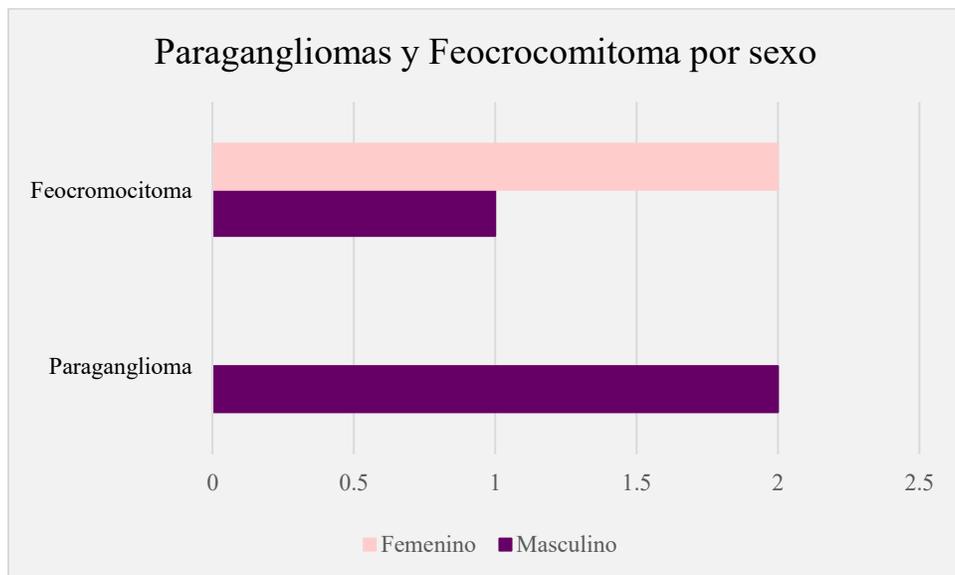
Del total de casos con tumores neuroendocrinos, 2 (40%) pacientes fueron del género femenino y 3 (60%) del género masculino. **Gráfico 3**

Gráfico 3



Por género, se obtuvieron con diagnóstico de feocromocitoma 2 femeninos y 1 masculino (60%), 2 masculinos (40%) con diagnóstico de Paraganglioma. **Gráfico 4**

Gráfico 4



La media de tensión arterial sistólica en pacientes con Paraganglioma fue de 178 y en pacientes con feocromocitoma 170 mmHg. La media de la tensión arterial diastólica en pacientes con Paraganglioma fue de 126 y en pacientes con feocromocitoma 123 mmHg.

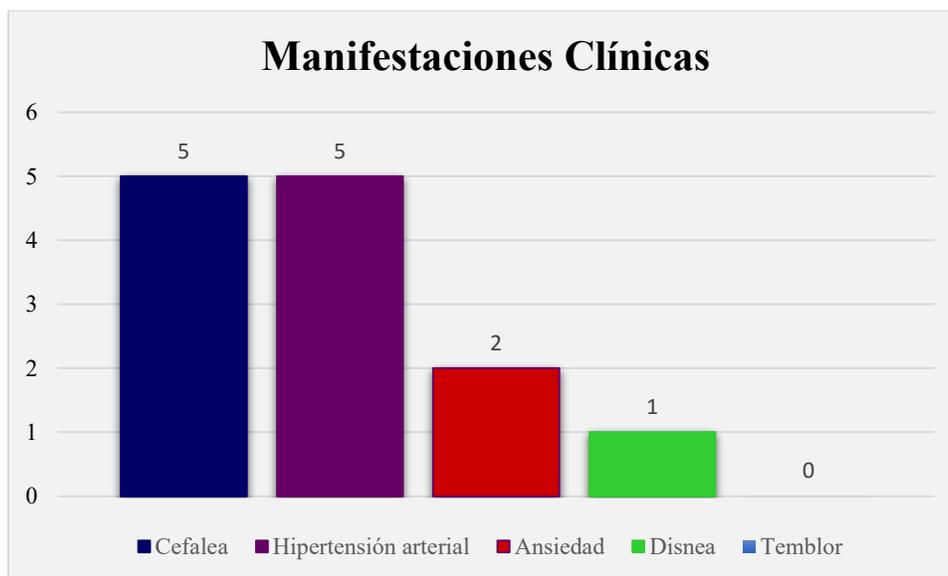
La media de frecuencia cardiaca en pacientes con tumores neuroendocrinos fue de 101.

Los 5 pacientes con Paraganglioma y feocromocitoma presentaron cefalea, diaforesis en 3 pacientes, disnea en 1 paciente, ansiedad en 2 pacientes y ninguno presento temblor. **Cuadro 2 . Gráfico 5**

Cuadro 2. Características clínicas

<i>Características Clínicas</i>	<i>Total n=5</i>	<i>Pacientes Paraganglioma n=2</i>	<i>Pacientes Feocromocitoma n=3</i>
<i>Tensión Arterial</i>			
<i>Sistólica</i>	173 (140 – 200)	178 (176- 180)	170 (140 - 200)
<i>Diastólica</i>	124 (100 - 142)	126 (110 - 142)	123 (100 - 140)
<i>Frecuencia cardiaca</i>	101 (88 - 140)	114 (88 - 140)	93 (90 - 100)
<i>Cefalea</i>	100%	100%	100%
<i>Diaforesis</i>	60%	50%	66%
<i>Disnea</i>	20%	0%	33%
<i>Ansiedad</i>	40%	50%	33%
<i>Temblor</i>	0%	0%	0%

Gráfico 5



De los 5 pacientes con estudios de laboratorio, 3 contaban con metanefrinas séricas y 3 metanefrinas urinarias. En los pacientes con diagnóstico de feocromocitoma 1 paciente tiene estudio de Metanefrinas séricas y 2 pacientes con Metanefrinas urinarias.

En los pacientes con diagnóstico de Paraganglioma, los 2 contaban con Metanefrinas séricas y solo uno con urinarias. **Cuadro 3.**

Cuadro 3. Estudios de laboratorio

<i>Estudios de Laboratorio</i>	<i>Total</i> <i>n=5</i>	<i>Pacientes Paraganglioma</i> <i>n=2</i>	<i>Pacientes Feocromocitoma</i> <i>n=3</i>
<i>Metanefrinas</i>			
<i>Séricas</i>	83 (45-131)	88 (45-131)	75 (75)
<i>Urinarias</i>	46 (9-86)	9 (9)	65.5 (45-86)
<i>Normetanefrinas</i>			
<i>Séricas</i>	2244 (75-3000)	451 (317-585)	4037 (75-8000)
<i>Urinarias</i>	3334 (175-9362)	465 (465)	4768 (175-9362)

Todos presentaban estudios de gabinete con TAC abdominal y PET/CT solo en pacientes con diagnóstico de Paraganglioma. **Cuadro 4.**

Cuadro 4. Estudios de Gabinete

<i>Estudios de Gabinete</i>	<i>Total</i> <i>n=5</i>	<i>Pacientes Paraganglioma</i> <i>n=2</i>	<i>Pacientes Feocromocitoma</i> <i>n=3</i>
<i>TAC abdominal</i>	100%	100%	100%
<i>Ultrasonido abdominal</i>	60%	50%	66%
<i>PET/CT</i>	40%	100%	0%

El tratamiento en los pacientes con diagnóstico de Paraganglioma y Feocromocitoma, fue médico en el 60% de los casos y quirúrgico en el 100%. **Cuadro 5.**

Cuadro 5. Tratamiento Médico y Quirúrgico

<i>Tratamiento</i>	<i>Total</i>	<i>Pacientes Paraganglioma</i>	<i>Pacientes Feocromocitoma</i>
	<i>n=5</i>	<i>n=2</i>	<i>n=3</i>
<i>Médico</i>			
<i>Sin antihipertensivo</i>	40%	0%	66%
<i>1 Antihipertensivo</i>	20%	0%	33%
<i>2 Antihipertensivos</i>	20%	50%	0%
<i>3 Antihipertensivos</i>	20%	50%	0%
<i>Quirúrgico</i>	100%	100%	100%

Las complicaciones reportadas en el periodo transquirurgico fueron hipertensión arterial sistémica, controlada con infusión de nitroprusiato y esmolol, presentes en 2 pacientes con diagnóstico de feocromocitoma y 1 paciente con Paraganglioma; posterior a la resección del tumor hipotensión arterial sistémica.

Un paciente presentó hipoglucemia <40 mg/dl, la cual remite con administración de bolo de solución glucosada 5%.

El menor sangrado reportado fue de 380 ml y máximo de 2000 ml.

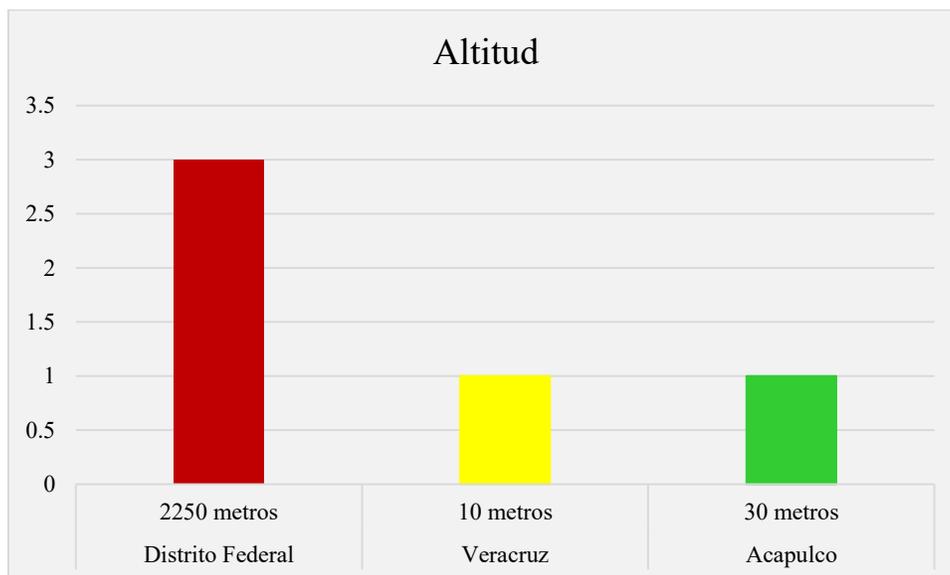
Un paciente con diagnóstico de feocromocitoma, se realizó esplenectomía por lesión accidental del bazo durante el procedimiento quirúrgico.

Los 5 pacientes estudiados presentan retinopatía hipertensiva, un paciente con grado IV y el resto grado III, seguimiento con Oftalmología.

No se presentó mortalidad en ninguno de los pacientes estudiados en esta serie, con una supervivencia del 100%.

La zona demográfica de los pacientes con Paraganglioma y feocromocitomas fue Distrito Federal (60%), Veracruz (20%) y Acapulco (20%). **Gráfico 6**

Gráfico 6



10 Discusión

Los paragangliomas y feocromocitomas son tumores considerados poco frecuentes en la población pediátrica, en la guía de feocromocitoma y Paraganglioma en la revista Clínica de Endocrinología y Metabolismo la frecuencia reportada es del 0.2 al 0.6%. La frecuencia de nuestro estudio no es valorable y no se calculó, ya que no se contaba con los expedientes completos.

Armstrong MJ y colaboradores, mencionan que el 85% de los tumores de células cromafines son feocromocitomas y 15-20% paragangliomas, en este estudio los feocromocitomas son del 60% y paragangliomas 40%, con un aumento de frecuencia en Paraganglioma referido al de la literatura.

La relación hombre y mujer presente en nuestro estudio fue de 1.5:1, igual al reportado en el trabajo de McNicol y colaboradores.

Existe gran variedad de los síntomas que se presentan en los tumores neuroendocrinos, lo que condiciona dificultad para el diagnóstico. Erickson y colaboradores, mencionan triada clásica de cefalea en el 72%, sudoración 69% y palpitaciones en el 51%. En nuestro estudio la cefalea se presentó en 100%, sudoración 60% y palpitaciones 20%; la ansiedad fue otro síntoma que se presentó hasta en el 40% de la población estudiada, lo cual difiere con los valores de la bibliografía reportada en <20%.

Los 5 pacientes presentaron presión arterial sistémica >P95 en relación a edad y sexo, los trabajos reportados mencionan hipertensión arterial sistémica como primer signo clínico.

El paso más importante para el diagnóstico de paragangliomas y feocromocitomas, es la sospecha del posible tumor, son clave los síntomas, signos y otras manifestaciones clínicas para realizar estudios bioquímicos de laboratorio, como la medición de Metanefrinas séricas urinarias, recomendado por la Guía de Paragangliomas y feocromocitomas.

En este estudio el 80% de los pacientes presentaron niveles Metanefrinas séricas y urinarias, con cifras diagnósticas para tumores productores de catecolaminas.

Con el estudio de Metanefrinas positivas, el segundo paso a seguir basándose en el estudio de Hartmut, es la localización del tumor con una Tomografía axial computada de abdomen y PET/CT. El 100% de nuestros pacientes contaban con estudios de gabinete de TAC y el 60% con PET/CT.

Pham, describió que la resección quirúrgica de los feocromocitomas y paragangliomas es el tratamiento de elección y más efectivo para lograr la curación, mejorar síntomas y prolongar la supervivencia. En nuestro estudio se realizó resección quirúrgica en el 100% de los pacientes, el 80% de los pacientes presentaron resolución total de los síntomas posterior a la resección del tumor.

Las Guías de Paraganglioma y Feocromocitoma recomiendan preparación prequirúrgica con antihipertensivos tipo bloqueador alfa-adrenérgico, para evitar complicaciones durante y el postquirúrgico. Solo el 60% de los pacientes estudiados tuvieron manejo de dos a tres antihipertensivos.

Vanderveen y colaboradores reportaron las complicaciones postquirúrgicas en el 25%, siendo la hipotensión arterial post resección del tumor la más frecuente en el 15% de los casos, en nuestro estudio se reportó en el 60%.

Tibbets encontró retinopatía hipertensiva en <2% de los pacientes con tumores neuroendocrinos, en nuestro estudio el 100% de los pacientes presentó retinopatía hipertensiva grado III y grado IV al momento del diagnóstico.

En el estudio de Cerecer-Gil, sobre altitud-hipoxia, con aumento de la frecuencia en paragangliomas y feocromocitomas, el 60% se encontraba por arriba de los 2000 metros del nivel del mar.

La mortalidad reportada en la literatura es del 0%, al igual que nuestro estudio.

En el presente estudio se evaluó la frecuencia de paragangliomas y feocromocitomas, así como las características clínicas, donde la frecuencia fue menor con respecto a la literatura, el estudio presenta sesgos con la pérdida del 25% de los expedientes, sin embargo no podemos inferir presencia de más casos.

El estudio nos permitió para generar datos estadísticos y de epidemiología en el Instituto Nacional de Pediatría.

11 Cronograma

Diseño Metodológico del Estudio	Junio 2015
Revisión por comité académico	Marzo 2016
Recolección de datos	Marzo 2016
Análisis de Resultados	Abril 2016
Publicación de Resultados	Abril 2016

12. ANEXO I. HOJA DE CAPTURA DE DATOS

“FRECUENCIA DE PARAGANGLIOMA Y FEOCROMOCITOMA EN EL INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA DEL 1° ENERO DE 1988 AL 31 DE ENERO DEL 2016”

CARACTERISTICAS DEMOGRAFICAS

Nombre: _____

Registro: _____

Fecha de nacimiento: ___/___/___ dd/mm/aa

Edad al ingreso al INP: _____

Sexo F M

Variables

Altitud Metros sobre nivel del mar

Talla Cm

Peso Kg

TAS mmHg

TAD mmHg

Frecuencia cardiaca Latidos por minuto

Manifestaciones Clínicas

Cefalea Sí No

Diaforesis Sí No

Disnea Sí No

Ansiedad Sí No

Temblor Sí No

Estudios de laboratorio

Metanefrinas séricas pg/ml

Normetanefrina séricas pg/ml

Metanefrinas urinarias µg/24 hrs

Normetanefrinas urinarias µg/24 hrs

Estudios de Gabinete

TAC

PET/CT

Tratamiento

Médico Quirúrgico

Complicaciones

Hipoglucemia mg/dl

Hipertensión mmHg

Hipotensión mmHg

Sangrado ml

Retinopatía Hipertensiva Grado I

Grado II

Grado III

Grado IV

13 Bibliografía

1 Lenders et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1915–1942

2 Fishbein et al. Inherited mutations in pheochromocytoma and paraganglioma: why all patients should be offered genetic testing *Ann Surg Oncol*. Author manuscript; available in PMC 2015 January 12

3 Burnichon N, et al. SDHA is a tumor suppressor gene causing paraganglioma. *Hum Mol Genet*. 2010 Aug;19(15):3011-20. Epub 2010 May 27.

4 Rao et al. Genotype-Specific Differences in the Tumor Metabolite Profile of Pheochromocytoma and Paraganglioma Using Untargeted and Targeted Metabolomics. *J Clin Endocrinol Metab*, February 2015, 100(2):E214–E222

5 Feng N et al . Clinicopathological analysis of paraganglioma with literature review. *World J Gastroenterol* June 28, 2009. Volume 15, Number 24

6 Welander, et al. Genetics and clinical characteristics of hereditary pheochromocytomas and paragangliomas. *Endocrine-Related Cancer* (2011) 18 R253–R276

7 Van Duinen et al. Increased Urinary Excretion of 3-Methoxytyramine in Patients with Head and Neck Paragangliomas. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2010, 95(1):209 –214

8 McNicol AM, et al. Update on tumours of the adrenal cortex, pheochromocytoma and extra-adrenal paraganglia. *Histopathology*, 2011 Jan;58(2):155-68

9 Armstrong MJ, et al. Thyroid paragangliomas are locally aggressive. *Thyroid*.2012 Jan;22(1):88-93

- 10** Chen et al. The North American Neuroendocrine Tumor Society Consensus Guideline for the Diagnosis and Management of Neuroendocrine Tumors Pheochromocytoma, Paraganglioma, and Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas* & Volume 39, Number 6, August 2010
- 11** López-Vázquez, col. Carotid body paraganglioma in a teenager. Case report. *Cir* 2014;82:273-278
- 12** Lenders et al. Guidelines on Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2014, 99(6):1915–1942
- 13** Del Toro R, Levitsky KL, López-Barneo J, Chiara MD. Induction of T-type Calcium Channel Gene Expression by Chronic Hypoxia. *J Biol Chem* 2003;278(25):22316-22324.
- 14** Neumann, et al. Distinct clinical features of Paraganglioma Syndromes associated with SDHB and SDHD gene mutations. *JAMA*. 2004;292(8):943-951
- 15** Van der Mey AG, et al. Genomic imprinting in hereditary glomus tumours: evidence for new genetic theory. *Lancet*. 1989 Dec;2(8675):1291-4.
- 16** Jiménez C, col. Review: Should patients with apparently sporadic pheochromocytomas or paragangliomas be screened for hereditary syndromes?. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006;91(8):2851.
- 17** Schiavi F , et al. Predictors and prevalence of paraganglioma syndrome associated with mutations of the SDHC gene. *JAMA*. 2005;294(16):2057.
- 18** Cerecer-Gil NY, et al. Mutation of SDHB is a cause of hypoxia-related high-altitude paraganglioma. *Clin Cancer Res*. 2010 Aug;16(16):4148-54

- 19** Korpershoek, et al. SDHA immunohistochemistry detects germline SDHA gene mutations in apparently sporadic paragangliomas and pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011 Sep;96
- 20** Wells S, et al. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2 and Familial Medullary Thyroid Carcinoma: An Update. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2013, 98(8):3149–3164
- 21** Hartmut P, et al. The Approach to the Patient with Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2009, 94(8):2677–2683
- 22** Gaal J, et al. Parasympathetic Paragangliomas Are Part of the Von Hippel-Lindau Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2009, 94(11):4367–4371
- 23** Matyakhina L, et al. Genetics of Carney Triad: Recurrent Losses at Chromosome 1 but Lack of Germline Mutations in Genes Associated with Paragangliomas and Gastrointestinal Stromal Tumors. *J Clin Endocrinol Metab*, August 2007, 92(8):2938–2943
- 24** Waguespack, S.C, et al. A Current Review of the Etiology, Diagnosis, and Treatment of Pediatric Pheochromocytoma and Paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, May 2010, 95(5):2023–2037
- 25** JongWH, et al. Plasma free metanephrine measurement using automated online solid-phase extraction HPLC tandem mass spectrometry. *Clin Chem* 53:1684–1693. 2007
- 26** Eisenhofer G, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab*, June 2003, 88(6):2656–2666
- 27** Algeciras-Schimnich A, et al. Plasma chromogranin A or urine fractionated metanephrines follow-up testing improves the diagnostic accuracy of plasma fractionated metanephrines for pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab*, January 2008, 93(1):91–95

- 28** Greenblatt DY, et al. The utility of metaiodobenzylguanidine (MIBG) scintigraphy in patients with pheochromocytoma. *Ann Surg Oncol* (2010) 17:392–400
- 29** Fiebrich HB, et al. [F-18]Fluoro-L-dihydroxyphenylalanine positron emission tomography is superior to conventional imaging with 123I-metaiodobenzylguanidine scintigraphy, computer tomography, and magnetic resonance imaging in localizing tumors causing catecholamine excess. *J Clin Endocrinol Metab*. October 2009, 94(10):3922–3930
- 30** Timmers HJ, et al. Comparison of 18F-fluoro-L-DOPA, 18F-fluoro-deoxyglucose, and 18F-fluorodopamine PET and 123I-MIBG scintigraphy in the localization of pheochromocytoma and paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab*, December 2009, 94(12):4757–4767
- 31** Kocak S, et al. Blockade in preoperative preparation of patients with pheochromocytomas. *International Surgery*. 2002 Jul-Sep;87(3):191-4.
- 32** Hack HA, et al. The perioperative management of children with phaeochromocytoma. *Paediatric Anaesthesia* 2000 10: 463–476
- 33** Pacak K, et al. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab* 92:4069–4079
- 34** Ludwig AD, et al. Recent advances in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma in children. *Am J Surg* 194:792–796; discussion 796–797
- 35** Vanderveen KA, et al. Biopsy of pheochromocytomas and paragangliomas: potential for disaster. *Surgery* 146:1158–1166
- 36** Huang H, et al. Treatment of malignant pheochromocytoma/paraganglioma with cyclophosphamide, vincristine, and dacarbazine: recommendation from a 22-year follow-up of 18 patients. *CANCER* October 15, 2008 / Volume 113 / Number 8.

37 Pham C, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma in children: a review of medical and surgical management at a tertiary care center. *PEDIATRICS* Volume 118, Number 3, September 2006