



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE ONCOLOGIA
CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI

*ANALISIS CLINICO - PATOLOGICO DE TUMORES
FUNCIONALES DE GLANDULAS SUPRARRENALES
Y PARAGANGLIOMAS*

TESIS DE POSGRADO

PARA OBTENER EL DIPLOMA DE:
CIRUJANO ONCOLOGO

P R E S E N T A:

DR. DAVID ZAMORA LEMUS



ASESOR: DR. SERGIO TORRES VARGAS

ABRIL DEL 2002



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



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.

ANALISIS CLINICO PATOLOGICO DE TUMORES FUNCIONALES DE GLANDULAS SUPRARRENALES Y PARAGANGLIOMAS

INVESTIGADOR PRINCIPAL DR SERGIO TORRES VARGAS
JEFE DE SERVICIO DE TUMORES MIXTOS
HOSPITAL DE ONCLOGIA CMN S XXI

INVESTIGADOR ASOCIADO DR DAVID ZAMORA LEMUS
RESIDENTE DE 4 AÑO DE ONCLOGIA
QUIRURGICA
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN S XXI

DEPARTAMENTO Y UNIDAD SERVICIO DE TUMORES MIXTOS
HOSPITAL DE ONCOLOGIA CMN S XXI

DOMICILIO Y TELEFONO CUAUHEMOC 330 COL DOCTORES
DEL INVESTIGADOR PRINCIPAL DELEGACION CUAUHEMOC
MEXICO DF
TEL 56 27 69 00 EXT 4320

SUMARIO

Los tumores funcionales de glándulas suprarrenales y paragangliomas son tumores raros derivados del sistema APUD, con una complejidad considerable para su diagnóstico y manejo, ya que implican además de los aspectos quirúrgicos para su manejo y potencial curación, diversos factores relacionados a su carácter funcional, que ameritan manejo multidisciplinario. Son pocas las series mundiales que presentan suficiente número de casos para su estudio. Por tal razón, el presente estudio realiza un análisis clínico-patológico de tumores funcionales de glándulas suprarrenales y paragangliomas que recaba la experiencia del servicio de tumores mixtos del hospital de oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI. En un periodo de 6 años, en el diagnóstico y tratamiento de tumores de estas características, para comparar nuestros resultados con la literatura mundial.

Material y métodos

Se estudiaron todos los pacientes mayores de 18 años, vistos en el servicio de tumores mixtos del H. O. CMN S. XXI, de enero de 1996 a diciembre de 2001, con diagnóstico de tumor funcional de glándulas suprarrenales y paragangliomas abdominales benignos. recabando todos los aspectos clínicos y patológicos relacionados a su diagnóstico, preparación a cirugía, comportamiento hemodinámico, tratamiento quirúrgico, y seguimiento postquirúrgico. Obteniendo todos los datos de los expedientes del archivo clínico y del archivo de patología del hospital. Y haciendo una revisión de la literatura mundial para correlacionar los factores que impactan en el estado clínico posterior al tratamiento quirúrgico.

Resultados.

En un periodo de 6 años, se encontraron 10 pacientes con tumor funcional de suprarrenales y paragangliomas, 5 varones y 5 mujeres, media de edad: 42 años, sintomatología promedio de 36.9 meses al diagnóstico, las principales manifestaciones fueron hipertensión arterial paroxística, y síndrome vasoespástico. Los estudios principalmente utilizados fueron la determinación de AVM y catecolaminas, combinadas con rastreo con MIBG y TAC abdominal. Se encontró un 80% de pacientes con daño a órgano blanco al diagnóstico. El manejo médico preoperatorio y anestésico mostraron eficacia y seguridad para mantener un estado hemodinámico adecuados. La media de tiempo quirúrgico fue 207.5min y la media de sangrado fue de 642ml., el tamaño tumoral varió de 0cm a 14 cm de diámetro máximo. 7 de 8 reportes fueron feocromocitomas y paragangliomas clásicos, y los otros 3 casos: 1 hiperplasia incipiente funcional, 1 feocromocitoma compuesto con neuroblastoma y 1 coristoma productor de cortisol. 6 tumores fueron intraglandulares y 4 extraglandulares. 7 pacientes se sometieron a laparotomía con exploración de todos los sitios probables de paragangliomas y 3 solo a suprarrenalectomía. La morbilidad quirúrgica fue de 40% y la mortalidad de 0%. el seguimiento total promedio fue de 26.9 meses. Al final del estudio 2 pacientes persistieron con hipertensión arterial sin causa conocida, y dos pacientes presentaron secuelas permanentes de la enfermedad, no se encontró relación entre el tamaño tumoral, tipo de cirugía, tipo histopatológico, localización del tumor, o manejo médico con el estado clínico al final del estudio. Se encontró un estudio bioquímico y de gabinete incompleto en el

postquirúrgico, sin embargo, el parámetro principal medido: la presión arterial media en el seguimiento, mostró una tendencia general a normotensión, con PAM de 93mmHg.

Conclusiones.

El conocimiento de las características clínicas fisiología y comportamiento biológico del tumor representa el primer paso a una orientación diagnóstica adecuada para un adecuado plan terapéutico, el estudio de los tumores funcionales de suprarrenales y paragangliomas debe contar siempre con las pruebas bioquímicas mínimas de determinación de AVM, catecolaminas urinarias, así como el rastreo corporal total con MIBG y la complementación con TAC abdominal, estos estudios no deben ser escatimados ni en postoperatorio, ya que de lo contrario no se puede establecer el estado clínico del paciente. El manejo médico preoperatorio, transanestésico, y postquirúrgico es seguro y eficaz para una morbilidad y mortalidad aceptables en relación al carácter funcional del tumor, no hubo relación en este estudio entre el tamaño y localización tumoral, tipo histológico, tipo de cirugía, y manejo médico general con el estado clínico final, sin embargo se recomienda un seguimiento clínico mas minucioso respecto a pruebas bioquímicas y de gabinete. A pesar de tener dos pacientes con hipertensión al final del seguimiento, la medición de presión arterial media en todos los pacientes demuestra una disminución de PAM de 108 mmHg preoperatoria a 93 mmHg en el seguimiento, por lo que siendo el principal parámetro de actividad de feocromocitomas se considera en general un manejo exitoso de esta patología.

ANTECEDENTES CIENTÍFICOS

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores de presentación rara, su prevalencia en series de autopsias va del 0.3% al 0.95% y en series de investigación o rastreo bioquímicos de hasta 1.9% (1-2-3), son causa de hipertensión arterial potencialmente curable, representando del 0.1 % al 1% del total de casos de hipertensión arterial sistémica, se han descrito en edades desde 40 hrs. De nacido hasta 92 años de edad, no tiene predilección de género salvo en edad pediátrica donde es ligeramente mayor en niñas (2), no hay criterios histopatológicos establecidos de benignidad o malignidad, y la cirugía adecuada puede erradicar las manifestaciones clínicas en cualquier caso, y solo 40% de todos los casos se presentan en la forma clásica: esporádica, unilateral y benigno, con manifestación florida de hipertensión y síndrome vasculoespástico (4), por lo que su diagnóstico y tratamiento es un verdadero reto.

Su descripción original fue en 1886 en autopsia (Frankel), y es una década después que se describe su carácter cromafín, en 1908 se distinguen los tumores del mismo tipo intra y extra adrenales, denominándose feocromocitomas los intraadrenales y paragangliomas los extraadrenales. En 1926 Roux hace la primera resección exitosa de un feocromocitoma, sin embargo aún en la década de los 50's la mortalidad era de hasta 50%, y es hasta después de dos décadas mas tarde que Priestly en la clínica Mayo reporta la primera serie sin mortalidad quirúrgica debido a un adecuado bloqueo adrenérgico perioperatorio (5).

Los feocromocitomas son parte del sistema APUD y como parte del tejido paraganglionar tiene la mayor parte de su componente en la médula adrenal y son originados en células de la cresta neural. El sistema paraganglionar se divide en dos partes: 1.- Intraadrenal, que incluye la médula adrenal, y 2.-Extraadrenal, que incluye

los sistemas branquiomérico, intravagal, aórtico-simpático y viscero-autonómico. Son generalmente funcionales y cromafines los pertenecientes al sistema aórtico-simpático y visceral-autonómico, y raramente funcionales y cromafines los branquioméricos e intravagales. Para su distinción se denominan feocromocitomas los intraadrenales y paragangliomas los extraadrenales (6).

El principal producto de secreción de los feocromocitomas funcionales es la norepinefrina, y en orden decreciente de importancia le siguen la epinefrina y mas raramente la dopamina, se han reportado también en muy raros casos secreción de ACTH, proteína relacionada al gen de calcitonina, péptido atrial natriurético y péptidointestinal vasoactivo (6).

El peso promedio del tumor en feocromocitomas es de 100gr, con rangos descritos desde 1gr, hasta 4 kg. Su descripción patológica generalmente coincide en ser muy vascularizado, trabeculado y lobulado, de color café-gris, con áreas de necrosis o hemorragia y degeneración quística, habitualmente con intenso pleomorfismo celular y nuclear y con desarrollo de hiperplasia difusa o nodular de la médula en forma simultanea al feocromocitoma.

En cuanto a su localización, se ha reportado que el 90% del total de los feocromocitomas están en la médula adrenal, asi mismo que el 97% de los feocromocitomas se encuentran bajo el diafragma , y que solo 10% de los feocromocitomas son bilaterales, malignos, multifocales, extraadrenales o hallados en niños con asociación a algún síndrome familiar hereditario (7).

El 10% (18% en las series mas recientes (7)), de los feocromocitomas se encuentra pues, fuera de la glandula adrenal, y de estos el 85% se encuentran por debajo del diafragma, de forma mas frecuente en el órgano de Zuckerkandl (aorta

distal y bifurcación aórtica), sin embargo se han descrito desde la base del cráneo hasta el cordón espermático, estos tumores extraadrenales generalmente son multicéntricos, y en los niños el porcentaje de tumores extraadrenales se eleva al 30%. Las localizaciones menos frecuentes incluyen: cabeza , cuello, tórax, vejiga y pelvis (79. La posibilidad de malignidad es mucho mayor en los extraadrenales, describiéndose rangos de 05 a 70%, probablemente tal diferencia sea debida a la falta de uniformidad en criterios histológicos, a inclusión en reportes de tumores no funcionales y a un pobre seguimiento en general; el estudio mas adecuado incluyó solo tumores funcionales, definió malignidad como metástasis y tuvo seguimiento de 8.8 años y reportó 36% de tumores extraadrenales malignos. (8).

Respecto a la forma de presentación familiar, se ha asociado con los síndromes de: neoplasia endócrina múltiple (MEN) TIPO 2a ó 2b, en los que su presentación bilateral es frecuente, pero la extraadrenal es rara, también ha habido asociación con el síndrome de Von Hippel Lindau, con la neurofibromatosis, con el síndrome de Carney, la esclerosis tuberosa y el síndrome de Weber.(5).

La malignización es mas frecuente en mujeres que en varones, y como ya se describió, es mayor en localización extraadrenal. Las metástasis son más frecuentes en hueso e hígado, y en orden decreciente se presentan también en linfáticos regionales, pulmón y peritoneo. Como factores etiológicos se han mencionado el cigarro y los anticonceptivos hormonales, pero su papel es dudoso y hay muy pocos casos para concluir su asociación. En pacientes con MEN o VHL, pocos son malignos, sin embargo es muy probable que si hay antecedente de feocromocitoma maligno en familiar, el tumor diagnosticado a otro familiar también sea maligno.

El diagnóstico de malignidad solo puede ser dado con certeza si hay invasión a estructuras locales o si se encuentra en áreas donde normalmente no hay células cromafines; los demás criterios solo ayudan a suponer malignidad (invasión capsular o vascular, mitosis, necrosis tumoral etc.).(5).

La captación de MIBG es mayor en tumores malignos, pero este dato no es constante(8),y también se asocian a malignidad: aneuploidía y tetraploidía, presencia de gen C-myc, elevación de neuropéptido "y" y enolasa; y a benignidad: tumores diploides y neuropéptido YmRNA(9). El tamaño es un hallazgo constante, asociándose a comportamiento biológico ya que los tumores malignos miden en promedio 8.8cm y los benignos 4.2cm. (5).

El cuadro clínico clásico se manifiesta con crisis floridas de hipertensión, aunque puede presentarse con sintomatología asociada a hormonas tales como ACTH, o aún sin signos ni síntomas francos, aunque los feocromocitomas no funcionales verdaderos son muy raros.(5).

La mayoría de los síntomas y signos se deben a exceso de catecolaminas, siendo muy comunes: cefalea, palpitaciones, diaforesis, temblor generalizado, dolor abdominal, náusea y vómito, dolor torácico o precordial, fatiga, ansiedad, vértigo, acortamiento de la respiración, parestesias, rubicundez, pérdida de peso, dolor óseo, fenómeno de Reynaud, intolerancia al calor y fiebre, todo esto conocido como síndrome vasculoespástico clásico, característicamente de presentación episódica y repentina, con episodios de no mas de 15 minutos, que se incrementan en severidad y frecuencia con el tiempo y frecuentemente se relacionan a un factor desencadenante que puede ser: ejercicio físico, defecación, coito, consumo de alcohol, fumar, embarazo, parto, anestesia general o procedimientos invasivos.(5,12,10).

La manifestación clínica mas constante es la hipertensión arterial que puede ser de tres tipos: 1.- sostenida con paroxismo extremo, 2.- sostenida, similar a la hipertensión arterial esencial. 3.- paroxística, con intervalo de normotensión. La triada clásica incluye: Hipertensión, palpitations y diaforesis. (10). Los signos mas frecuentes además de hipertensión arterial son: taquicardia, midriasis, hipotensión ortostática, masa palpable en flanco, hipercalcemia, shock, policitemia, hiperglucemia, acidosis láctica, cardiomegalia, hipertrofia de ventrículo izquierdo y retinopatía hipertensiva; en el síndrome de MEN 2 se asocian manchas café con leche, neurofibromatosis, hemangiomas y tumores tiroideos.

El diagnóstico diferencial incluye: hipertensión arterial esencial, ansiedad, pánico, migraña, hipertiroidismo, menopausia, disfunción autonómica, ingestión de anfetaminas, cocaína o crack.

Las secuelas más frecuentes de feocromocitoma son: insuficiencia cardiaca, infartos de miocardio, taquiarritmias, edema agudo de pulmón, eventos vasculares cerebrales de tipo embolico o ruptura de aneurisma, que son la causa del 75% de las muertes en casos no tratados de feocromocitoma, se pueden presentar también: coagulación intravascular diseminada, vasculitis, síndrome convulsivo, infarto renal, rabdomiolisis, insuficiencia renal, pancreatitis aguda, hemorragia retroperitoneal, y estenosis de arteria renal. (5).

Diagnóstico

El diagnóstico debe inicialmente iniciar por la sospecha clínica fundamentada en el conocimiento de la enfermedad, y orientada básicamente por los casos de hipertensión arterial de presentación paroxística e inicio súbito, además de los signos y síntomas ya referidos; en los niños se debe sospechar al detectar cualquier caso de

hipertensión arterial, o en quienes tengan asociación a antecedente de síndrome de MEN, VHL, Sturge-Weber, esclerosis tuberosa y síndrome de Carney.

En los casos de detección de incidentalomas, de acuerdo a las características del tumor y al estado clínico, se debe o no iniciar la búsqueda dirigida de feocromocitoma. Una vez establecida la sospecha clínica, el siguiente paso es realizar análisis bioquímicos confirmatorios; si los análisis bioquímicos son positivos, se debe proceder a la localización por imagen para establecer un plan terapéutico.(12,5).

Pruebas bioquímicas

Se puede realizar la medición total de metanefrinas, o la medición fraccionada de catecolaminas, ambas en plasma u orina, y se puede también realizar (con un gran riesgo de morbilidad) la detección por medio de pruebas provocativas.

Pruebas urinarias

Se deben realizar en orina de 24 hrs. o en medición por miligramo de creatinina en orina, la medición de metanefrinas totales tiene una sensibilidad del 98%, sin embargo la medición de catecolaminas fraccionadas, es decir por separado epinefrina, norepinefrina o dopamina, es muy sensible pero poco específica para el diagnóstico de feocromocitoma y requiere de niveles muy elevados de catecolaminas en sangre para aumentar su especificidad, además la medición sola de dopamina es muy poco útil, ya que son muy raros los feocromocitomas que solo secretan dopamina, en cuyo caso la orientación clínica se hace por la presencia de taquicardia, poliuria, e hipotensión. En conclusión: la medición inicial de metanefrinas urinarias, seguida de medición fraccionada de catecolaminas es mas útil para el diagnóstico de feocromocitoma. (12,5,10).

Pruebas en plasma.

Generalmente no son tan adecuadas como las pruebas en orina, ya que el ruido, el estrés, la cafeína, la nicotina, y varios alimentos comunes aumentan los niveles plasmáticos de catecolaminas, además se debe canalizar intravenosamente al paciente al menos 30 minutos antes de tomar la muestra y permanecer en absoluto reposo. En esta prueba si se deben medir por separado la norepinefrina y la epinefrina, ya que es frecuente la secreción principal de una de ellas. Si se obtienen resultados por arriba de 2000pg/ml de norepinefrina o de más de 200pg/ml de epinefrina, la sensibilidad es de 95% y la especificidad de 85%, abajo de estos rangos, sensibilidad y especificidad disminuyen notoriamente, y por supuesto la especificidad es mayor si se hace la medición en episodio sintomático clásico de hipertensión.(10,12,5).

Pruebas provocativas

Son pruebas para inducir hipertensión, por lo que su morbilidad y mortalidad son muy elevadas, el objetivo es separar los pacientes con feocromocitomas de baja actividad de los pacientes sin feocromocitomas pero con descarga simpática elevada. Se utilizan glucagon, histamina, metoclopramida, tiramina y naloxona.

El glucagon es el mas eficazmente usado para provocar secreción de catecolaminas en feocromocitomas de baja actividad; se debe tomar una muestra basal de catecolaminas, se administra un bolo IV de 2 mg a 1 gr de glucagon y el resultado es positivo si hay elevación de catecolaminas a mas de 2000pg/ml después de 1 a 3 minutos de la administración del glucagon; la hipertensión desencadenada puede ser muy severa y ameritar tratamiento con fentolamina o nitroprusiato de sodio. Esta prueba tiene una sensibilidad del 81% y una especificidad del 100%.

La clonidina se utiliza en feocromocitomas de de moderada actividad, con catecolaminas séricas de 1000 a 2000pg/ml. La clonidina inhibe la secreción de catecolaminas neurológicamente mediadas, pero no las de los feocromocitomas. Se deben administrar 0.3mg de clonidina oral y 2 a 3 horas posterior a su ingesta se miden norepinefrina y epinefrina séricas, los rangos para prueba normal es de menos de 500pg/ml, y su índice de falsos negativos es de menos del 2%. Si las pruebas de glucagon y clonidina son normales, entonces el feocromocitoma es muy improbable. (5).

Localización

Después de diagnosticar clínica y bioquímicamente el feocromocitoma, se debe localizar el tumor y establecer su extensión mediante estudios de gabinete y medicina nuclear.(5)

Tomando en cuenta que el 97% de los feocromocitomas son intraabdominales y el 90% son extraadrenales y que la mayoría de los feocromocitomas son mayores de 3cm y pocos menores de 2cm; se considera que en conjunto la TAC y RMN raramente no visualizan una lesión; los cortes deben ser como máximo cada 1 cm y óptimamente cada 3 a 5 mm, se debe barrer desde el diafragma hasta la bifurcación aórtica y área vesical para no perder los sitios mas comunes de feocromocitomas extraadrenales. La sensibilidad de la TAC va de 85% a 95% y la especificidad va de 70% a 100% y para la RMN la sensibilidad es de 95% y la especificidad de 100%. (13).

La metaiodobencilguanidina (MIBG) es Iodo 131 ó Iodo 123, similar a la norepinefrina en estructura. Es tomada y concentrada en las vesículas adrenérgicas medulares y su depósito es proporcional al número de vesículas adrenérgicas ; la

médula adrenal normal no capta suficiente MIBG para producir imagen y solo los tumores APUD producen imagen en scintigrafía. El MIBG tiene su utilidad máxima en la localización de feocromocitomas recurrentes o feocromocitomas múltiples extraadrenales, es el único estudio que provee el estatus funcional del tumor, y además pueden detectarse todos los feocromocitomas extraadrenales con un rastreo de cuerpo entero. Su sensibilidad es del 77% al 89% y su especificidad del 88% al 100%; el MIBG es bloqueado por drogas como los antidepresivos tricíclicos la guanetadina y el labetalol, y para su realización la tiroides debe ser bloqueada con lugol. (13). También la TAC con emisión de positrones y el rastreo con octreótido son útiles en la localización de feocromocitomas extramedulares, pero su escasa disponibilidad limita su utilidad. Finalmente debe aclararse que la TAC, RMN, y MIBG son estudios que deben complementarse. (5,12).

Manejo

El único tratamiento efectivo es la escisión quirúrgica, ya sea feocromocitoma benigno o maligno. Actualmente las cifras aceptadas de morbilidad y mortalidad quirúrgicas con tratamiento de bloqueo simpático perioperatorio son 16% y 1% respectivamente. (14).

Manejo médico

Los principios del manejo médico son: 1.-control de hipertensión arterial, 2.-expansión del volumen intravascular, y 3.- control de arritmias.

Antihipertensivos.

Son la piedra angular en el manejo perioperatorio y en gran parte responsables de una aceptable morbimortalidad perioperatoria. Se mencionan a continuación algunos de los mas usados, con sus indicaciones, dosis y criterios.

La fenoxibenzamina es un antagonista alfa pre y postsináptico de larga duración, se debe dar de 1 a 3 semanas previo a cirugía, iniciando con 10 mg/día e incrementando la dosis según tolerancia hasta 300 a 400 mg/día. Los criterios para considerar bloqueo alfa adecuado e indicar cirugía son: presión supina no mayor a 160/90 mmhg, hipotensión ortostática no mayor a 80/45 mmhg, EKG sin cambios en segmento S-T ni en onda T por 2 semanas, y no más de una contracción ventricular prematura en 5 minutos.

La prazocina es un bloqueador alfa adrenérgico de acción corta, no ocasiona hipotensión postquirúrgica ni hay taquicardia refleja autonómica porque es selectivo bloqueador alfa-1, las dosis habituales son de 2 a 5mg cada 6 a 8 horas, y es por su selectividad y disponibilidad el más usado en nuestro medio.

El labetalol es un antagonista competitivo alfa-1 y beta, por lo que se emplea como antihipertensivo y antiarrítmico; es sin embargo conveniente que el manejo conveniente que el manejo de pacientes con taquicardias, arritmias o extrasístoles sea con propranolol para un bloqueo beta adecuado, a dosis de 10 a 40mg cada 6 a 8 hrs, y hay que recalcar que no es recomendable el uso de betabloqueadores hasta no tener un adecuado bloqueo alfa, pues de lo contrario se obtendría vasoconstricción y mayor hipertensión y grave riesgo de edema agudo de pulmón.

El empleo de inhibidores de la ECA y bloqueadores de calcio es adecuado en el manejo preoperatorio, sin embargo usualmente su papel es de soporte al bloqueo simpático inicialmente alfa y posteriormente alfa y beta en caso necesario. El empleo de metirosina que es un inhibidor de la tirosina-hidroxilasa está indicado cuando no ha habido respuesta efectiva con los tratamientos previos, sin embargo sus efectos colaterales son importantes y se asocia a síntomas extrapiramidales importantes.

La repleción de volumen preoperatorio es fundamental para evitar hipotensión arterial postquirúrgica, ya que con el feocromocitoma los pacientes tienen siempre poco volumen circulante por la vasoconstricción constante, y también tienen hemoconcentración y acidosis láctica; de este modo, al ceder la vasoconstricción en el postquirúrgico, la tensión arterial se mantiene normal debido a un gasto cardiaco compensado por la hipervolemia.

El monitoreo en cirugía y desde el preoperatorio está directamente relacionado con el grado de funcionalidad del tumor, y es adecuado monitorizar línea arterial para TA y gases arteriales, línea venosa para gasto cardiaco por diferencial de PaO₂, Swan-Ganz para adecuado manejo hemodinámico, etc.

Los medicamentos anestésicos de mayor seguridad en manejo transoperatorio son: isoflurano, enflurano y vecuronio ya que no elevan la presión arterial. En caso de elevación de TA en el transoperatorio debido a manipulación tumoral o a descarga simpática refleja, bajo monitorización se usan con seguridad: nitroprusiato de sodio, fentolamina y nitroglicerina; así mismo, las arritmias se controlan con lidocaina en bolos IV y las taquicardias paroxísticas se tratan con esmolol, gracias a su corta vida media.(5).

Abordaje quirúrgico

Sin intentar la descripción de la técnica quirúrgica, es muy importante señalar que los principios del manejo quirúrgico son: 1.- resección completa, 2.- evitar siembras, 3.- mínima manipulación tumoral, 4.- control de riego vascular y venoso, y 4.- hemostasis.

La vía de abordaje depende del estudio adecuado y completo en el preoperatorio; como principio, por su capacidad de exposición y exploración, la vía transabdominal es la mas adecuada, ya que permite realizar la búsqueda intencionada de tumores extraadrenales desde el diafragma, trayecto de la aorta, órgano de Zuckerkandl y vejiga; sin embargo, actualmente no se justifica la intervención quirúrgica con diagnóstico de feocromocitoma sin antes por lo menos la conjunción de TAC y/o RMN con MIBG, con lo cual puede pues, planearse de acuerdo a estos estudios un abordaje toracoabdominal para tumores suprarrenales altos o que involucren bazo, hígado, o sospecha de malignidad y que ameriten resecciones amplias de hemiabdomen alto; se puede también realizar un abordaje posterior retroperitoneal si el estudio preoperatorio así lo justifica, este abordaje disminuye la necesidad de transfusión, y la hospitalización es mas corta y la recuperación es mas rápida , sin embargo, permite solo la resección de tumores de 5 cm o menos, y el toraco-abdominal, que si permite incluso la resección multiorgánica , tiene mayor posibilidad de complicaciones pulmonares y de íleo postquirúrgico. El abordaje laparoscópico se permite solo con tumores menores de 6 cm y con amplia experiencia en laparoscopia general, ya que una manipulación inadecuada del tumor repercute en el estado hemodinámico, además de que la sospecha de malignidad es contraindicación de abordaje laparoscópico.(5)(15).

Feocromocitoma y embarazo

El feocromocitoma en embarazo se asocia a una alta morbimortalidad materna y fetal, si el diagnóstico se realiza durante el embarazo, la morbilidad materna es del 46%, y la morbilidad del 11% , y si se diagnostica posterior al parto, la morbilidad y mortalidad maternas son del 56% y 40% respectivamente. Además, el trabajo de parto es factor desencadenante de severos episodios de hipertensión, por lo que cuando hay diagnóstico de feocromocitoma y embarazo el parto queda

proscrito, y la resolución del embarazo debe ser una cesarea ,realizando en el mismo acto quirúrgico la adrenalectomía o tumorectomía, con el fin de disminuir la tan importante morbimortalidad asociada.(16)(5).

Feocromocitoma en síndromes hereditarios

La cirugía para feocromocitoma en MEN 2 tiene su principal controversia en la indicación de adrenalectomía profiláctica. Se argumentan el riesgo de malignidad y de feocromocitomas metacrónicos, los estudios reportan hasta un 52% de pacientes que requirieron adrenalectomía contralateral a 14.2 años en promedio de la resección inicial unilateral, y un 25% de quienes se sometieron a adrenalectomía contralateral desarrollaron crisis de Addison a pesar del tratamiento sustitutivo, además, ninguna serie ha reportado en estos pacientes desarrollo posterior de feocromocitoma maligno, por lo que se considera el riesgo para malignidad en pacientes con MEN 2 como muy bajo, y excepto en fuerte historia familiar de feocromocitoma maligno, los pacientes se pueden vigilar y reseca la otra glándula solo si hay tumor que desarrolle feocromocitoma. (17)(18).

Malignidad

Si el tumor es inoperable o hay enfermedad residual postquirúrgica, las opciones terapéuticas son: el uso de quimioterapia, MIBG de alta dosis y radioterapia externa, sin embargo su eficacia es limitada.

La respuesta a MIBG en la serie mas larga fue de 60% (30% respuesta parcial en el tumor y 54% respuesta hormonal parcial o completa). Todas las respuestas hormonales o tumorales son transitorias, con medianas de 26 y 36 meses respectivamente. El MIBG tiene una menor tasa de respuestas en tumores de tejidos blandos y mayor toxicidad en tumores con actividad ósea. La respuesta o resistencia a

MIBG se asume que se debe a heterogenicidad en captación a MIBG o a clonas resistentes. (5).

Quimioterapia

El neuroblastoma clásico tiene respuesta de 80% a ciclofosfamida, vincristina y dacarbacina, por lo que debido a su similitud con feocromocitoma maligno se ha empleado como tratamiento para este, obteniendo únicamente respuestas transitorias, la serie mayor muestra una respuesta total del 57%, con 79% de respuesta hormonal y 21% de respuesta tumoral, no se han reportado a la fecha respuestas totales.(19).

La radioterapia tiene su papel únicamente en paliación de dolor, sobre todo en actividad tumoral ósea; por otra parte, para los pacientes con actividad hepática sin respuesta a quimioterapia, la embolización hepática ha mostrado mejoría transitoria al igual que el manejo con octreótido ablativo.(5).

De lo anteriormente expuesto se concluye que para el tratamiento de feocromocitomas:

1.-la resección completa quirúrgica inicial es el estándar de oro, debido a su casi total posibilidad de curación en benignos y a mejor control en malignos.

2.- En caso de tumor residual o malignidad, el tratamiento sistémico con MIBG mas quimioterapia con ciclofosfamida, vincristina o dacarbacina son la mejor opción, esperando solo mejorías transitorias.

3.- En caso de tumor inoperable inicial, por el pésimo pronóstico, se debe dar máximo bloqueo simpático alfa, y de no ser suficiente para mejoría sintomática, se agregará MIBG o quimioterapia.

4.- En caso de metástasis óseas solo la radioterapia o resección ofrece paliación.(5)(12)(19).

Seguimiento y pronóstico

Aún en casos de feocromocitoma con criterios quirúrgicos e histológicos de benignidad, es muy difícil establecer la cura, ya que se han descrito recurrencias a más de 20 años, por lo que a pesar de un pronóstico favorable en general, el seguimiento debe mantenerse de por vida, con evaluaciones cada 6 a 12 meses, monitorizando principalmente la tensión arterial, el estado endócrino general y vigilando el posible exceso de catecolaminas con análisis bioquímicos de haber síntomas, y realizando búsqueda de metástasis de acuerdo a hallazgos de seguimiento e histología inicial. Toda vez que los estudios de imagen de rutina en ausencia de positividad bioquímica no son útiles, la TAC, RMN y más aún el rastreo con MIBG solo se indican si hay positividad bioquímica.

Las mejores series reportadas mencionan una expectativa de vida casi normal para los feocromocitomas benignos tratados con resección completa; aún así, la tasa de recurrencia total es del 6.5%, y en caso de feocromocitomas malignos se reporta expectativa a recurrencia tarde o temprano, siendo la extensión y localización de las recurrencias los principales factores que afectan la sobrevida, con el peor pronóstico para las recurrencias pulmonares y hepáticas. La sobrevida total a 5 años para feocromocitomas malignos es de 30% a 5 años.(5).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los feocromocitomas son un grupo de tumores funcionales de las glándulas adrenales, y junto con su subgrupo de tumores funcionales extraadrenales o paragangliomas, involucran un reto para su diagnóstico, manejo médico y operatorio y para su seguimiento, ya que debido a su rareza en general, no es posible establecer grandes series en centros individuales, y los diversos aspectos de diagnóstico, manejo y seguimiento se deben realizar por consenso de reportes entre las diversas instituciones o bien en reportes de estudios multicéntricos. Por otra parte, el carácter de ser tumores que, aunque teniendo la posibilidad de expresión biológica benigna o maligna, por la principal característica de ser funcionales debido a la secreción principalmente de catecolaminas, pero también de varias hormonas más, hace que el planteamiento y planeación de cada tumor individual lleve consigo el reto de un manejo endocrinológico, y de medicina interna, tan amplio y complejo, como el mismo manejo quirúrgico, de modo que en todo el proceso de atención, desde diagnóstico, tratamiento y control deba ser manejado en forma multidisciplinaria, para lo cual es de vital importancia por una parte establecer el consenso mundial actualizado de información acerca de esta enfermedad, y además establecer la propia serie de casos en nuestro hospital, con el fin de comparar las condiciones de manejo en nuestro hospital respecto a lo reportado mundialmente, para poder determinar el parámetro adecuado de comparación respecto a las mejores series mundiales y en su caso, aportar propuestas. Por tal razón, esta revisión incluye la mayor parte posible del análisis clínico y patológico del feocromocitoma tratado en el servicio de tumores mixtos del hospital de oncología del centro médico nacional siglo XXI.

OBJETIVOS

Objetivo general:

Realizar la revisión de los aspectos clínico-patológicos y resultados del tratamiento para los feocromocitomas y paragangliomas abdominales benignos en el servicio de tumores mixtos del hospital de oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI y compararlos con la literatura mundial al respecto.

Objetivos específicos:

- Evaluar los resultados de los procedimientos diagnósticos para tumores funcionales de glándulas suprarrenales y paragangliomas abdominales benignos en el servicio de tumores mixtos del H. O. CMN s. XXI.
- Evaluar la efectividad del tratamiento médico preoperatorio como principal determinante de la disminución de morbilidad y mortalidad relacionadas con el control hormonal de los tumores funcionales de glándulas suprarrenales y paragangliomas benignos abdominales en nuestro hospital.
- Revisar los resultados del tratamiento quirúrgico para tumores funcionales de suprarrenales y paragangliomas abdominales benignos de nuestro hospital en los aspectos de hallazgos quirúrgicos, tipo de resecciones tumorales, morbilidad y mortalidad asociadas al tratamiento quirúrgico, impacto del tratamiento quirúrgico y sus aspectos relacionados en el resultado y pronóstico, del tratamiento y correlacionarlo con la literatura mundial.

- Evaluar los resultados del seguimiento postquirúrgico de los tumores funcionales de glándulas suprarrenales y feocromocitomas abdominales benignos en nuestro hospital y correlacionar dichos resultados con el manejo médico desde el diagnóstico, preoperatorio, tipo de cirugía y reporte histopatológico, así como el estudio integral durante el seguimiento postquirúrgico, para evaluar los factores que influyen en el estado final del paciente y en su caso realizar recomendaciones para mejorar resultado final.

PROGRAMA DE TRABAJO

MATERIAL Y MÉTODOS:

El diseño de este estudio es retrospectivo, transversal, observacional y descriptivo.

Se estudiaron a todos los pacientes con diagnóstico de tumores funcionales benignos de glándulas suprarrenales y paragangliomas abdominales en pacientes mayores de 18 años, vistos y tratados en el servicio de tumores mixtos del hospital de oncología del Centro Médico Nacional siglo XXI, en el periodo de 6 años comprendido entre el día 01 de enero de 1996 y el día 31 de diciembre de 2001.

Se excluyeron pacientes operados en otras instituciones, así como pacientes con histología de malignidad, pacientes sin tratamiento quirúrgico, pacientes con expediente incompleto o no disponible.

El estudio se llevó a cabo revisando los expedientes del archivo clínico del hospital de oncología, así como los archivos de patología del mismo centro, documentando para su estudio datos como: Edad y sexo, tiempo de evolución de los síntomas previo al diagnóstico, tipo individual de signos y síntomas presentados, así como cuadros sindrómicos acompañantes, resultados y alteraciones de exámenes de gabinete orientados al diagnóstico tales como tomografía axial computada (TAC), resonancia magnética nuclear (RMN), ultrasonido abdominal (USG), rastreo corporal con Meta-Iodo-Bencil-Guanidina (MIBG), y pruebas bioquímicas específicas tales como determinación de ácido vainilmandélico, catecolaminas urinarias, y alteraciones en exámenes de laboratorio clínico común, se evaluó en cada caso el impacto de la enfermedad registrando la presencia de daño a órgano blanco al momento del

diagnóstico, se evaluaron y compararon los medicamentos utilizados en cada caso como manejo preoperatorio para el control del estatus funcional del tumor, así como el resultado de el manejo preoperatorio en cada caso, se registró el tipo de monitorización preoperatoria y transoperatoria, así como el comportamiento hemodinámico de preoperatorio, transoperatorio y postoperatorio respecto a presión arterial media, y este mismo parámetro se evaluó en el seguimiento para verificar el resultado final del comportamiento hemodinámico posterior al tratamiento , se evaluó en cada caso el manejo transoperatorio registrando medicamentos y dosis empleadas y resultado en el comportamiento hemodinámico de dicho manejo anestésico, se registraron en cada caso los días de estancia intrahospitalaria y días de estancia en la unidad de cuidados intensivos, y se registraron y evaluaron el tipo de exploración quirúrgica realizada (búsqueda intencionada de todos los sitio probables de paragangliomas abdominales o exploración dirigida a la resección del sitio tumoral ubicado en el preoperatorio), se registraron los hallazgos quirúrgicos generales y específicamente la localización del tumor, tamaño tumoral, y reporte histopatológico definitivo, así como accidentes quirúrgicos, y corrección de los mismos, tiempo total de cirugía y sangrado quirúrgico; se registró en cada caso el tiempo total de seguimiento postquirúrgico y el tipo específico de estudios realizados en cada caso durante el seguimiento, así como la presencia de síntomas postquirúrgicos relacionados a la probable persistencia de funcionalidad tumoral, finalmente se registraron los signos y síntomas registrados al final del seguimiento y el estado respecto a presencia o no de tumor residual o recurrente, y la correlación de sintomatología persistente con el estado final respecto al tumor y al tipo de estudio realizado durante el seguimiento.

RESULTADOS

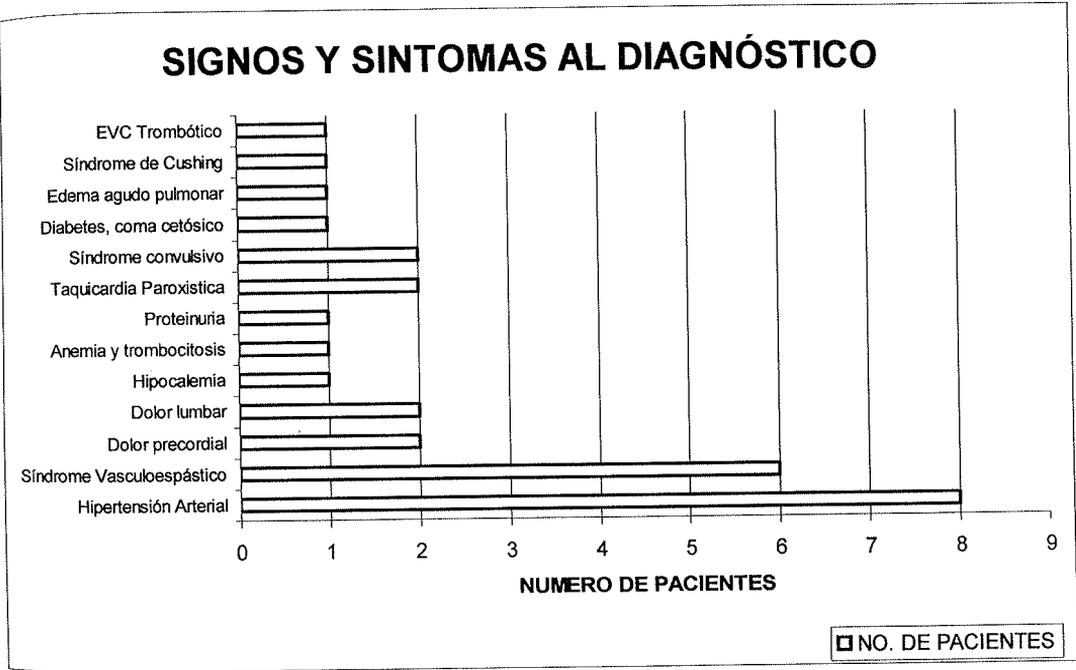
Del 01 de enero de 1996 al 31 de diciembre de 2001 se encontraron 16 casos de tumores de glándulas suprarrenales y paragangliomas. Se excluyeron 5 pacientes con diagnóstico de cáncer de suprarrenales y 1 paciente por no encontrar disponible su expediente, en total se estudiaron 10 pacientes con diagnóstico de tumor funcional de glándulas suprarrenales y paragangliomas de localización abdominal y con histología de benignidad que constituyeron el universo de estudio. Se estudiaron 5 varones y 5 mujeres, con una media de edad de 43 años, (intervalo de 22 a 70 años).

El tiempo promedio de sintomatología fue de 36.9 meses, con intervalo de 2.5 a 84 meses, en este rubro cabe aclarar que los dos pacientes con evolución sintomática mas prolongada, ambos de 84 meses con hipertensión arterial, acudieron por síndrome florido vasculoespástico, por elevación paroxística de catecolaminas, de 3 y 4 meses de evolución respectivamente, y el paciente con menor tiempo de evolución sintomática con 2.5 meses, había sido diagnosticado con incidentaloma suprarrenal(asintomático), 24 meses previo al inicio de síntomas, mediante ultrasonido renal y resonancia magnética nuclear durante el estudio de enfermedad vesicular no asociada, y permaneció en vigilancia como incidentaloma hasta la aparición de los síntomas relacionados a feocromocitoma.

Los principales signos y síntomas que manifestaron la enfermedad y orientaron a búsqueda intencionada con estudios de gabinete y pruebas bioquímicas fueron: hipertensión arterial sistémica en 8 de los 10 casos, 6 de los cuales mostraban patrón de hipertensión paroxística con intervalos basales de cifras de normotensión y 2 pacientes mostraban hipertensión arterial sostenida similar a la esencial; en ningún caso la hipertensión arterial se presentó como única manifestación de la enfermedad y

se acompañó de al menos un signo o síntoma agregado, en general mas de tres síntomas agregados, en segundo lugar se encontró el síndrome vasculoespástico, con 6 casos y que incluye diaforesis, angustia, palpitaciones, mareo, vómito, acúfenos, astenia, etc. En tercer lugar se presentaron con dos casos cada uno las manifestaciones de: dolor precordial, taquicardia paroxística, dolor lumbar o de hipocondrio, y síndrome convulsivo. Finalmente, con una sola presentación en cada caso se manifestaron: hipocalemia, anemia y trombocitosis, proteinuria y una paciente sin hipertensión(coristoma) debutó con coma cetósico por diabetes mellitus, edema agudo de pulmón y síndrome de Cushing, y 1 paciente presentó EVC. (gráfica 1).

Gráfica 1



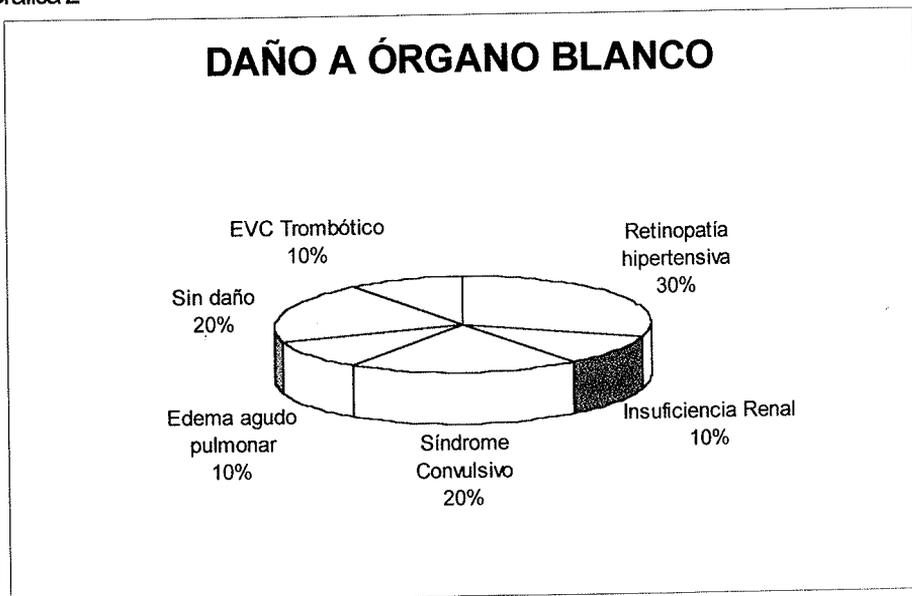
Relación de la frecuencia de signos y síntomas presentados al momento del diagnóstico

Al momento del diagnóstico, 8 pacientes tenían daño a órgano blanco, describiéndose 3 pacientes con retinopatía hipertensiva, (en el resto de los pacientes no se describe, incluyendo una paciente con hipertensión de 6 años de evolución e insuficiencia renal), dos pacientes con síndrome convulsivo (que cedió en el postquirúrgico), una paciente que debutó con edema agudo de pulmón y derrame pleural bilateral, y un paciente presentó EVC trombótico, del que se recuperó con manejo médico previo a la cirugía. (tabla 1 y gráfica 2).

Tabla 1

DAÑO A ÓRGANO BLANCO	NUMERO DE PACIENTES
Retinopatía hipertensiva	3
Insuficiencia Renal	1
Síndrome Convulsivo	2
Edema agudo pulmonar	1
Sin daño	2
EVC Trombótico	1

Gráfica 2



Especificación del tipo y porcentaje del daño a órgano blanco al momento del diagnóstico

El diagnóstico se apoyó en exámenes de gabinete y pruebas bioquímicas, se midieron catecolaminas urinarias totales en 5 pacientes, reportándose elevación en los 5 evaluados, (rango de 155 a 7000 mg/orina de 24 hrs.), (sensibilidad y especificidad=100%). Se midió ácido vainilmandélico en 6 pacientes y se encontró elevado en 5 de ellos (rango de 5.8 a 20.68 mg/gr de creatinina), (sensibilidad 83%, especificidad 100%). El rastreo corporal con MIBG se realizó solo en 8 pacientes, reportándose positivo y compatible con los hallazgos quirúrgicos en los 8 casos (sensibilidad y especificidad= 100%). A 9 pacientes se les realizó TAC abdominal, confirmándose la presencia y localización tumoral en los 9 casos, en uno de ellos la TAC reportó tumor suprarrenal bilateral y la cirugía demostró solo 1 tumor intra adrenal (sensibilidad 100%, especificidad 88.8%). En un paciente se realizó RMN durante el estudio de enfermedad vesicular sin sintomatología de feocromocitoma, demostrándose un tumor suprarrenal mínimo asintomático, que se vigiló hasta tener síntomas y se confirmó con pruebas bioquímicas y rastreo con MIBG (sensibilidad y especificidad 100%). El USG abdominal se utilizó como estudio complementario a la TAC en 3 casos, confirmándose el hallazgo (sensibilidad y especificidad 100%). A la paciente sin hipertensión y con tumor productor de cortisol se utilizó la prueba de supresión de cortisol, complementando, corroborando el hallazgo tomográfico (sensibilidad y especificidad de 100%). Finalmente, en una paciente con hipertensión y sospecha de metástasis suprarrenales de ca de mama se le realizó biopsia por aspiración con aguja fina del tumor suprarrenal bajo guía ultrasonográfica, sin obtener muestra suficiente, y afortunadamente sin morbilidad hemodinámica; este tumor resultó feocromocitoma en la pieza quirúrgica, de la misma forma, un paciente con sospecha de linfoma retroperitoneal fue sometido a laparotomía y biopsia, con resultado de paraganglioma. (tabla 6).

Tabla 6

ESTUDIOS DE GABINETE Y PRUEBAS BIOQUIMICAS		
ESTUDIO REALIZADO	PREOPERATORIA NUMERO DE CASO	POSTOPERATORIA NUMERO DE CASO
Acido vainilmandélico	2,3,4,7,8,9	2,7,8,9
Catecolaminas urinarias	2,4,7,8,10	2,4,8
Metaiodobencilguanidina	2,3,4,5,7,8,9,10	9
Tomografía Axial Computada	1,2,3,5,6,7,8,9,10	1
Resonancia Magnética Nuclear	4	
Ultrasonografía abdominal	1,8,9	1,7,8,9
Prueba de Supresión de Colesterol	6	
BAAF guiada por USG	8	
LAPE + Biopsia retroperitoneal	9	
Pruebas de función tiroidea, Gamagrama tiroideo		3

Tabla 7

TIEMPO DE SEGUIMIENTO	
NUMERO DE CASO	TIEMPO
1	48 Meses
2	45 Meses
3	12 Meses
4	35 Meses
5	3 Meses
6	5 Meses
7	33 Meses
8	29 Meses
9	10 Meses
10	39 Meses

Tabla 8

ESTADO CLINICO FINAL			
NUMERO DE CASO	TIEMPO DE SEGUIMIENTO	ESTADO CLINICO	CAUSA
1	48 Meses	Hipertenso	Desconocida
2	45 Meses	Insuficiencia renal	Secuela, obstrucción del Hilio
3	12 Meses	Sx vasculoespástico leve	Bocio Hipertiroideo
4	35 Meses	Asintomático	
5	3 Meses	Hipertenso	Desconocida
6	5 Meses	Insuficiencia adrenal	Secuela postquirúrgica
7	33 Meses	Asintomático	
8	29 Meses	Asintomático	
9	10 Meses	Asintomático	
10	39 Meses	Asintomático	

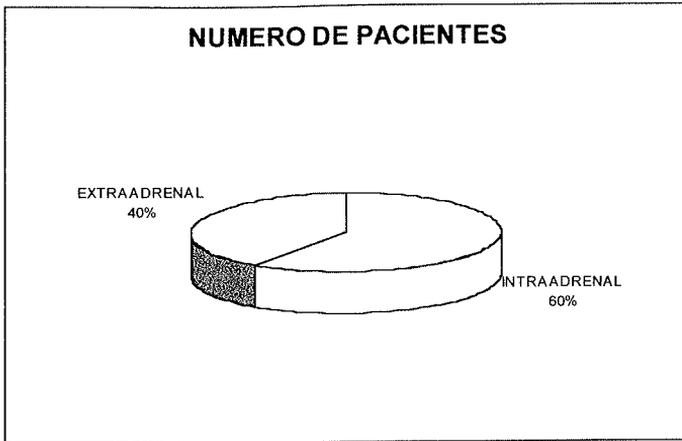
Las tablas 6, 7 y 8 muestran el tipo de estudios específicos realizados para diagnóstico en el preoperatorio y para seguimiento en el postoperatorio y su relación con el estado clínico al final del seguimiento, así como el tiempo de seguimiento en cada caso.

Respecto a la medicación preoperatoria para cirugía, 9 de los 10 pacientes recibieron bloqueo alfa con prazosina a 6-15 mg/día, y 6 recibieron bloqueo beta complementario con propranolol a 120 mg/día, la única paciente que no recibió bloqueo simpático preoperatorio tenía coristoma sin hipertensión, y se preparó para cirugía con prednisona e insulina. El manejo antihipertensivo se complementó en dos pacientes con captopril a 50 mg/día, en un paciente con verapamilo y en un paciente con espironolactona; 3 pacientes recibieron nifedipina, y solo un paciente de los 9 que recibieron manejo antihipertensivo ameritó administración preoperatoria de nitroprusiato de sodio, observándose respuesta adecuada a las 24 hrs.

Se realizó monitorización y manejo preoperatorio en la unidad de cuidados intensivos (UCI) 1 a 6 días previo a cirugía en 6 casos, monitorizándose 5 de ellos con catéter de flotación tipo Swan-Ganz en pre y transoperatorio. Dos pacientes ingresaron a UCI solo a vigilancia de postquirúrgico para un total de 8 pacientes que ameritaron vigilancia en UCI con una media de 3.2 días de estancia en UCI. La estancia intrahospitalaria total promedio fue de 17.6 días, con un intervalo de 9 a 21 días.

Respecto a la localización del tumor, se encontraron 6 tumores intraadrenales y 4 extraadrenales (60% y 40% respectivamente), de los intraadrenales 4 correspondieron a la glándula supraarrenal izquierda y 2 a la derecha, y de los extraadrenales dos se encontraban detrás de la vena cava, uno en el hilio renal izquierdo, y uno paraaortico. (gráfica 3).

Gráfica 3



El tamaño tumoral tuvo un rango de 0 cm(glándula con hiperplasia incipiente funcional) a 14 cm de diámetro máximo, con una media de 7.6 cm, mediana de 6.5 cm y moda de 2 y 8cm, sin relación con la evolución postquirúrgica o con el estado al final del seguimiento.

Las 8 piezas quirúrgicas fueron enviadas a examen transoperatorio, encontrando correlación adecuada con el reporte histopatológico definitivo en 7 casos (70%), de los 6 tumores intraadrenales, 3 se reportaron como feocromocitoma benigno clásico, 1 como hiperplasia incipiente funcional, 1 como feocromocitoma con componente de neuroblastoma y células ganglionares, y 1 como coristoma. Los 4 tumores extraadrenales fueron reportados como paragangliomas. En total 7 tumores tuvieron el patrón clásico de feocromocitoma y paraganglioma, 1 tuvo componente mixto con características de neuroblastoma y células ganglionares, 1 fue hiperplasia incipiente secretora y 1 fue coristoma (tabla 2). Tampoco se encontró relación entre el tipo histológico y el estado del paciente al final del seguimiento.

Tabla 2

ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO		
NUMERO DE CASO	TAMAÑO TUMORAL	REPORTE HISTOPATOLÓGICO
1	2 cm.	Adenoma suprarrenal
2	14 cm.	Paraganglioma
3	0 cm.	Hiperplasia incipiente funcional
4	6 cm.	Paraganglioma
5	2 cm.	Feocromocitoma
6	4 cm.	Coristoma
7	7 cm.	Feocromocitoma
8	10 cm.	Feocromocitoma compuesto con componente de neuroblastoma y células ganglionares
9	8 cm.	Paraganglioma
10	8 cm.	Paraganglioma

La tabla 2 muestra el intervalo del tamaño tumoral y su relación con el reporte histopatológico definitivo en cada caso.

De los 10 pacientes 7 se sometieron a laparotomía exploradora completa con exploración de todos los sitios probables de paragangliomas abdominales, y 3 se sometieron únicamente a la búsqueda dirigida del tumor detectado en el preoperatorio. Es importante señalar que 2 de estos pacientes se encontraron sintomáticos en el seguimiento (hipertensos). Por otra parte, 4 pacientes se sometieron a resección multiorgánica (2 con tumorectomía + nefrectomía , 1 con tumorectomía + suprarrenalectomía der., y 1 con suprarrenalectomía + esplenectomía), de ellos, solo uno se encontró sintomático en el seguimiento, con síndrome vasculoespástico leve que se atribuyó sin embargo a bocio hipertiroideo

documentado por pruebas de función tiroidea y gammagrama tiroideo en el seguimiento postquirúrgico.

El tiempo quirúrgico tuvo un rango de 110 a 330 minutos, con una media de 207.5 minutos, mediana de 207 minutos y moda de 180 minutos. El sangrado quirúrgico estimado fue de 642ml en promedio, con rango de 70ml a 2500 ml, mediana de 475ml y moda de 150 ml.

Solo hubieron 4 accidentes quirúrgicos, con dos lesiones en vena cava, que se repararon con cierre primario (sangrado 500 y 2500ml), y 2 lesiones esplénicas, un paciente en el hilio esplénico que se resolvió realizándose esplenectomía (sangrado 750ml), y un paciente con lesión capsular esplénica que se reparó en forma primaria (sangrado 600 ml); de esta forma, la morbilidad quirúrgica fue de 40% (4 de 10), agregándose en el postquirúrgico una paciente con dependencia permanente a prednisona por insuficiencia adrenal (coristoma), para una morbilidad total de 50%. La mortalidad fue de 0%. (tabla 3).

Tabla 3

MORBILIDAD	
Quirúrgica	Corrección
2 lesiones de cava	Cierre primario
1 lesión esplénica al Hilio	Esplenectomía
1 lesión esplénica capsular	Cierre primario
Sin Daño	4 pacientes
Secuelas	Corrección
1 insuficiencia renal	Manejo médico no dialítico
1 insuficiencia adrenal	Prednisona VO
Morbilidad Quirúrgica	40%
Morbilidad Total	50%

Se muestran por separado la morbilidad directamente relacionada al evento quirúrgico y las secuelas de la enfermedad así como la corrección de los accidentes quirúrgicos y de las secuelas de la enfermedad. En el rubro de morbilidad total se incluyó la secuela de insuficiencia adrenal en un paciente, ya que ésta se presentó posterior al evento quirúrgico.

El comportamiento hemodinámico fue en general adecuado, encontrándose una presión arterial media (PAM) promedio al inicio de cirugía de 108 mmHg (intervalo de 76mmHg a 138 mmHg), la PAM en el transoperatorio fue de 120 mmHg en promedio, (intervalo de 70 a 180 mmHg) incluyendo la elevación al manipular la pieza quirúrgica en 6 casos, y en uno por aplicación de atropina debido a bradicardia, 5 de estos 6 pacientes ameritaron manejo transoperatorio con nitroprusiato de sodio a

3-5 mcg/kg/min, con adecuado control inmediato de la presión arterial; 3 pacientes ameritaron manejo anestésico con esmolol por taquicardia paroxística supraventricular con control adecuado inmediato. Un paciente se manejó con nitroglicerina y una paciente con insuficiencia renal crónica ameritó manejo anestésico con dopamina a dosis dopa para manejo renal transoperatorio. La PAM inmediata postquirúrgica fue de 82.5 mmHg (intervalo de 70 a 133 mmHg), y la PAM durante el seguimiento tuvo una media de 93 mmHg (intervalo de 86 a 113 mmHg), reflejando un control adecuado postquirúrgico en general.(tabla 4).

Tabla 4

COMPORTAMIENTO HEMODINÁMICO	
PAM al inicio de cirugía	108 mmHg
PAM transquirúrgica	120 mmHg
PAM postquirúrgica	82 mmHg
PAM en seguimiento	93 mmHg

Se presenta el comportamiento hemodinámico en relación a la presión arterial media general antes, durante y después de la cirugía, así como en el seguimiento; nótese el impacto en la disminución de la presión arterial media final lo que representa una respuesta adecuada al manejo médico y quirúrgico.

Solo 5 pacientes ameritaron medicación postquirúrgica, uno de ellos recibió prazocina 6 días después de la cirugía, tras lo cual fue suspendido por normalización de la presión arterial hasta el final del seguimiento; una paciente recibió prazocina 3 meses posterior a cirugía, persistiendo con hipertensión moderada y perdió el seguimiento a los 3 meses; un paciente recibió dopamina y dobutamina en UCI por hipotensión postquirúrgica inmediata, un paciente ha recibido metoprolol los 48 meses de su seguimiento, permaneciendo con hipertensión, con PAM de 113 mmHg; y una paciente continua dependiente de prednisona a 29 meses de seguimiento, por insuficiencia adrenal.(tabla 5).

Tabla 5

MANEJO MEDICO			
Medicamentos	Prequirúrgico	Transquirúrgico	Postquirúrgico
Prazocina	9		2
Propranolol	6		
Metoprolol			1
Captopril	2		
Verapamilo	1		
Nifedipina	3		
Espironolactona	1		
Nitroprusiato de sodio	1	4	
Nitroglicerina	1		
Prednisona	1		1
Insulina	1		
Esmolol		2	
Atropina		1	
Dobutamina			1
Dopamina		1	1

La tabla 5 representa la medicación otorgada en cada caso en el prequirúrgico, transquirúrgico y postquirúrgico en relación a los signos y síntomas presentados en cada momento del manejo

La media de seguimiento total fue de 26.9 meses, con intervalo de 3 a 48 meses y mediana de 31 meses, (tabla 7); tras este periodo de seguimiento, 5 pacientes persistieron sintomáticos, sin embargo una paciente debe sus síntomas a la insuficiencia renal crónica establecida desde el preoperatorio, otra paciente debió su síndrome vasculoespástico postquirúrgico a una hiperfunción tiroidea documentada en el seguimiento, y una paciente a 29 meses de seguimiento continua con insuficiencia adrenal y se encuentra incluida en la morbilidad quirúrgica total. (tabla 8).

En el estado clínico al final del seguimiento encontramos a los 10 pacientes vivos y sin actividad tumoral, sin embargo en este rubro cabe aclarar que durante el seguimiento solo se realizaron determinaciones de ácido vainilmandélico a 4 pacientes, medición de catecolaminas a 4 pacientes y determinación de ácido 5-indol acético a 1 paciente (estudios reportados en cifras normales), solo se realizó rastreo con MIBG a un paciente, y se realizó TAC de control a un paciente sintomático (hipertensión) a 42 meses de seguimiento, reportándose sospecha de adenoma suprarrenal contralateral, que con USG abdominal no se comprobó, sin hacer estudios bioquímicos agregados. Se hicieron USG abdominales en total a 4 pacientes en el seguimiento, incluyendo el ya mencionado, siendo reportados los 4 como normales. Una paciente con síndrome vasculoespástico se estudió con pruebas de función tiroidea y gamagrama tiroideo, documentando bocio e hiperfunción tiroidea, (tabla 6). Finalmente la paciente con insuficiencia adrenal se ha controlado con química sanguínea y perfiles hormonales.

Las secuelas registradas fueron: una paciente con insuficiencia renal crónica por HAS de 7 años y obstrucción tumoral del hilio renal que ocasionó exclusión renal, ameritando tumorectomía y nefrectomía, esta paciente se mantiene con manejo médico no dialítico para IRC, y en control adecuado. Finalmente, la paciente con insuficiencia adrenal (coristoma) postquirúrgica, como ya se refirió se mantiene con dependencia a prednisona .(tabla 8).

DISCUSIÓN

El tamaño de la muestra en este estudio, limitado a 10 pacientes, por ser un tumor raro aún en centros de referencia, no nos permite realizar determinaciones de significancia estadística en varios rubros, algunos tales como la presentación por sexo y edad, sin embargo la tendencia observada es a una relación equivalente de sexo, sin patrón de edad para la presentación, ni importancia de los dos factores para el pronóstico posterior al tratamiento.

El tiempo transcurrido entre el inicio de la sintomatología y la realización del tratamiento quirúrgico no impacta en los feocromocitomas con respecto a su pronóstico respecto a la actividad biológica, ya que no hay relación descrita entre tiempo de evolución y desarrollo de malignidad como en el caso de otros tumores endocrinológicos, específicamente tiroides, además que el diseño de este estudio limitado a tumores funcionales benignos no permite tal comparación; si permite sin embargo, establecer una relación directa entre tiempo de evolución sintomática sin tratamiento adecuado y daño a órgano blanco y posibilidad de secuelas permanentes relacionadas intrínsecamente al grado de actividad hormonal del tumor.

Los síntomas y signos manifestados en esta serie concuerdan con lo reportado en la literatura, siendo en primer lugar la hipertensión con episodios de paroxismo e intervalos de normotensión, seguido por el síndrome vasculoespástico característico, tal como la triada característica descrita: hipertensión, palpitaciones y diaforesis(10), no hubo en esta serie registro de factores desencadenantes de cuadros paroxísticos(5), probablemente debido a la falta de descripción en el expediente clínico. Es importante señalar en este mismo rubro, que un importante porcentaje de casos presentaron como manifestaciones, síntomas y signos no frecuentes en la literatura y altos en esta serie tales como: dolor en flanco o hipocondrio (25%),

síndrome convulsivo(25%), anemia y trombocitosis(12.5%) como probable síndrome paraneoplásico, edema agudo de pulmón y coma cetósico(12.5%, proteinuria por IRC(12.5%), cada caso en 1 de 8 pacientes, lo cual indica que la evaluación clínica debe ser muy escrupulosa y basada en el conocimiento de todas las posibles manifestaciones de la actividad humoral para un enfoque adecuado.

Uno de los puntos medulares en este estudio es el de la utilización de los estudios bioquímicos y de gabinete para diagnóstico y seguimiento de cada paciente. Los índices de sensibilidad y especificidad individual de cada estudio concuerdan con lo reportado en la literatura, y las breves diferencias en los porcentajes se deben al tamaño limitado de la muestra, sin embargo de mayor importancia es la observación de que el estudio preoperatorio solo incluyó realización de pruebas bioquímicas a 6 pacientes, y en el postoperatorio solo a 5 pacientes, y que ninguno de los 2 pacientes que se encontraron sintomáticos con hipertensión arterial al final de su seguimiento contaron con pruebas bioquímicas, de tal forma, es imposible conocer si había razón para pensar en recurrencia o persistencia, y tampoco hubo forma de documentarlo, uno de estos pacientes, hipertenso a 48 meses de seguimiento, tuvo TAC abdominal que reportó sospecha de tumor suprarrenal contralateral al lado operado, no recibió evaluación bioquímica y debido a un ultrasonido abdominal negativo se descartó la posibilidad de actividad tumoral, al respecto es importante señalar que tanto la sensibilidad y especificidad de la TAC abdominal es mayor para feocromocitomas (13,5,10), por lo que el USG no descarta la actividad tumoral, mas aún sin pruebas bioquímicas o rastreo con MIBG, justificado en la realización de medición de catecolaminas y ácido vainilmandélico. La otra paciente sintomática con hipertensión perdió su seguimiento ya que no acudió a su citas después del tercer mes postoperatorio, por tal razón no se pudo realizar un estudio adecuado de sus condiciones. Respecto al tercer paciente sintomático, las características de su

síndrome vasculoespástico orientaron a una búsqueda intencionada del estado tiroideo, detectándose una hiperfunción tiroidea mediante gamagrafía y pruebas de función tiroidea, esto sin embargo hubiese sido conveniente estudiarlo también en el prequirúrgico para deslindarlo de la sintomatología por el feocromocitoma que la paciente en efecto presentaba. Finalmente, los otros dos pacientes sintomáticos, obedecen a condiciones ajenas al seguimiento, ya que uno persistió con insuficiencia renal originada en el tiempo de evolución con hipertensión de 7 años, y en la compresión tumoral al hilio renal que ocasionó exclusión renal, el otro paciente, si se relaciona con el tratamiento, ya que presentó insuficiencia adrenal permanente postquirúrgica, que sin embargo es inherente a un tratamiento adecuadamente realizado, ya que se resecó completamente el tumor suprarrenal y se preservó la glándula adrenal contralateral, por lo que esta secuela no obedece a razones de técnica quirúrgica, sino a comportamiento fisiológico intrínseco. Estos dos pacientes con secuelas, se encuentra al momento con un control medico adecuado y en buen estado funcional general.

El manejo médico preoperatorio fue adecuado, demostrando que la prazocina que se utilizó en 9 de los 10 casos es eficaz y segura para el control hemodinámico, es además el medicamento de elección señalado para evitar hipotensión en postquirúrgico ya que solo 1 paciente la presentó. El manejo transoperatorio por anestesia también se evidenció como seguro y eficaz, ya que a pesar de una elevación transitoria por manipulación tumoral indispensable para su resección, la adición principalmente de nitroprusiato de sodio y esmolol controlaron hemodinámicamente a los pacientes. En el mismo aspecto, 6 de los 10 pacientes tuvieron monitorización y manejo en UCI de 1 a 6 días previo a cirugía, y dos pacientes solo en postquirúrgico, lo cual habla de la ya referida importancia del

manejo multidisciplinario por el carácter funcional del tumor y los aspectos involucrados de medicina interna.

La estancia intrahospitalaria promedio fue de 17.6 días, lo cual es adecuado, tomando en cuenta que prácticamente la mitad del tiempo o más se consume en la preparación preoperatoria indispensable. El tiempo quirúrgico promedio de 207.5 minutos y los sangrados promedio de 642 ml, son adecuados para el tipo de exploración quirúrgica, áreas revisadas, y sobre todo tomando en cuenta que el sangrado tuvo un intervalo de 70ml a 2500 ml, tomando ya en consideración la morbilidad quirúrgica esplénica y a la vena cava, reparadas todas en forma adecuada y sin secuelas.

El tamaño tumoral no se presentó como factor para determinación pronóstica o como favorecedor de recurrencia o persistencia sintomática, sin embargo, es de interés, observar que en este estudio el intervalo va desde la ausencia de tumor visible o palpable, pues un caso se presentó como hiperplasia incipiente funcional con sintomatología de elevación de catecolaminas, registrado como 0 cm de tamaño tumoral, hasta un tumor de 14 cm de diámetro máximo, así mismo, la relación descrita en la literatura de mayor relación a malignidad con mayor tamaño tumoral no se encontró en este estudio, pues un factor de inclusión fue únicamente el estudio de tumores benignos, quizá para determinar su valor pronóstico sea necesario mayor tiempo de seguimiento.

El tipo histológico tampoco se observó que tuviese determinación pronóstica en el resultado de la condición final del paciente. Es importante sin embargo, la descripción de una variedad de tipos histológico notable para el tamaño de la muestra, ya que 7 de los 10 fueron feocromocitomas y paragangliomas clásicos, uno fue

coristoma, uno hiperplasia incipiente funcional, y uno tuvo componente mixto, con características de feocromocitoma, neuroblastoma y células ganglionares, en este tumor, el consenso de la literatura e inclusive de una sesión especial de revisión departamental entre patología y tumores mixtos, fue que su componente de neuroblastoma mínimo, no alteraba su comportamiento biológico y debía ser tratado como feocromocitoma común. Tenemos pues, un 70% de casos en este estudio, correspondientes al patrón clásico de feocromocitomas y paragangliomas, y un 30% de presentación con alguna característica histológica distintiva, permaneciendo como tumores funcionales histológica y clínicamente benignos.

El comportamiento hemodinámico final, evaluado con la medición de la presión arterial media promedio durante el seguimiento a todos los pacientes por ser la principal manifestación de la actividad funcional del tumor, muestra una normalización en el promedio de la presión arterial de los pacientes, ya que de una presión arterial media general preoperatoria de 108 mmHg, se obtuvo una presión arterial media general en el seguimiento de 93 mmHg, lo cual es el rango establecido de normalidad para un paciente normotenso adulto. Esto muestra que a pesar de los dos pacientes que permanecieron hipertensos en el postquirúrgico, y las dos pacientes con secuelas ya mencionadas, el principal determinante del estado funcional que es la presión arterial, al obtener cifras normales en seguimiento, muestra que el tratamiento quirúrgico y manejo medico en general fue un éxito en este estudio.

CONCLUSIONES

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores funcionales de presentación rara, potencialmente curables, con sintomatología principalmente debida a la secreción tumoral de catecolaminas, sin embargo capaces de producir varias sustancias hormonales activas más. La sospecha diagnóstica fundamentada en el conocimiento de la enfermedad es el primer paso hacia un diagnóstico y plan terapéutico adecuados, los principales síntomas y signos de manifestación de la enfermedad son: hipertensión arterial, con patrón paroxístico, y síndrome vasculoespástico. El segundo paso para un enfoque adecuado, es corroborar la sospecha diagnóstica con la realización de pruebas bioquímicas debiéndose realizar a todos los casos con sospecha de feocromocitoma, la determinación de catecolaminas totales urinarias, rastreo corporal total con MIBG, y TAC abdominal, si las manifestaciones humorales del tumor orientan a la presencia de elevación de hormonas agregadas se deben realizar las pruebas específicas en cada caso, la preparación preoperatoria es fundamental para lograr el control humoral y obtener una posibilidad de morbilidad y mortalidad aceptables, en este estudio se demostró que se puede lograr un bloqueo alfa adecuado con prazocina y en caso de ameritar bloqueo beta, se debe realizar posterior al bloqueo alfa, empleando propranolol. Los casos con difícil control hemodinámico, pueden ser manejados adecuadamente con monitorización hemodinámica completa y administración de nitroprusiato de sodio en el preoperatorio. El manejo anestésico es adecuado y utilizando monitorización completa, manejo de nitroprusiato de sodio, y esmolol, además de evitando manipulación excesiva por el cirujano, se obtiene un buen margen de seguridad hemodinámica trasoperatorio. La localización tumoral encontrada de 60% de tumores adrenales y 40% extraadrenales, obliga a un adecuado estudio preoperatorio de gabinete y a una exploración quirúrgica completa en busca de los sitios mas probables

de paragangliomas, ya que esto también repercute en el pronóstico postquirúrgico. El tamaño tumoral demuestra la posibilidad de producción de sustancias hormonales activas desde la hiperplasia sin tumor aparente hasta los tumores francos (intervalo de tamaño de 0 a 14 cm). La mortalidad quirúrgica en esta serie se encuentra en niveles óptimos con 0%, sin embargo la morbilidad quirúrgica de 40% y la morbilidad total de 50% se encuentran por arriba de lo reportado(16%). El seguimiento total promedio de 26.9 meses es adecuado, y los niveles de presión arterial media vistos en el seguimiento de 93 mmHg reflejan el comportamiento general postquirúrgico de cifras normales de presión arterial. La principal conclusión para el seguimiento, en caso de pacientes sintomáticos consiste en que se deben realizar cuantos estudios bioquímicos sean necesarios para la búsqueda de actividad humoral de una probable persistencia o recurrencia, y en caso de ser positiva, se debe realizar obligatoriamente un rastreo corporal completo con MIB para visualizar el estado funcional del tumor si existe y su ubicación topográfica y complementar con TAC. En caso de pacientes asintomáticos, al menos una vez al año se deben realizar pruebas bioquímicas tales como ácido vainilmandélico y catecolaminas totales en orina, De no realizar lo anterior, no es posible tener una idea adecuada del estado real postquirúrgico, ni obtener la detección de sus causas. Finalmente, el índice de secuelas del 20% visto en este serie, hace ver claramente la importancia de realizar una detección temprana, estudio y preparación preoperatorias adecuada y completa, y una vigilancia muy estrecha del seguimiento individual de cada paciente, sin escatimar citas ni estudios durante su vigilancia posterior al tratamiento quirúrgico.

BIBLIOGRAFÍA

1.- Samaan N.A., Hickey R.C., Shutts P.E., " Diagnosis, localization and management of Pheochromocytoma: pitfalls and follow up in 41 patients. *CANCER* 62:11, 1988.

2.- Sutton M.G.S., Sheps S.G., Lie J.T., : prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma, review of a 50-year autopsy series. *MAYO CLINIC PROCEDURES*, 56:354 1981.

3.- Smythe G.A., Edwards G., Graham P., et al., Biochemical diagnosis of pheochromocytoma by simultaneous measurement of urinary excretion of Epinephrine and norepinephrine. *Clin. Chem.* 38:486, 1992.

4.- Proye C.A., Vix M., Jansson S. et al. , The pheochromocytoma, a benign, intraadrenal, hipertensive, sporadic, unilateral tumour. *WORLD JOURNAL SURGERY* 18:4 , 1994.

5.- Electron Kebebew, Quan-Yang Duh, Benign and malignant Pheochromocytoma , diagnosis, treatment and follow-up. *SURGICAL ONCOLOGY CLINICS OF NORTH AMERICA*, vol.7, no. 4, oct 1998. pp 765-86.

6.- Werbel S.S., Ober K.P.: Pheochromocytoma : Update on diagnosis, localization, and management. *Med. Clin. Of North America.* 79:1, 1995.

7.- van Heerden J.A., Roland C.F., Carney A., et al. : long term evaluation following resection of apparently benign pheochromocytoma(s)/paraganglioma(s). WORLD JOURNAL SURGERY 14:3, 1990.

8.- Troncone I. Rufini V.: I-131-MIBG therapy of neural crest tumours. Anticancer Res. 17:1823, 1997.

9.- Liu J., Voutilainen R., Kahri A.I., : expression patterns of the c-myc gene in adrenocortical tumours and pheochromocytomas. J. Endocrinology 152:175, 1997.

10.- Sheps A.G., Jiangs N-S, : Diagnostic evaluation of pheochromocytoma. Endocrinol. Metab. Clin. North. Am. 17:2, 1988.

11.- McKorkell S.J., Niles N.L., Fine Needle Aspiration of catecholamines producing adrenal masses: a possibly fatal mistake. AMERICAN JOURNAL OF RADIOLOGY. 145:113, 1985.

12.- Braunwald, Isselbacher, Petersdorf, Wilson, Martin, Fauci. Principios de medicina interna, 11ª. ed. Ed. Interamericana 1989.

13.- Velchick M.G., Alavi A., : Localization of pheochromocytoma : MIBG, CT, and MRI correlation. J. Nucl. Med. 30:3, 1989.

14.- Sheps NG. et al.: Recents developments in the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. MAYO CLINIC PROCEDURES 65:88, 1990.

15.- Proye C.A.G., et al. :_ safety of the posterior approach in adrenal surgery: experience in 105 cases. Surgery 114:6, 1993.

16.- Williams et al. *Obstetricia, Ed interamericana*. 4^a. Ed. 1992.

17.- Lairmore T.C. Ball D.W., Bayling S.B., et al. : management of pheochromocytomas in patients with multiple endocrine neoplasia Type 2 syndromes. *Annals of Surgery* 217:6, 1993.

18.- Lee J.E., Courley S.A., Gagel S.F. ET AL. : Cortical sparing adrenalectomy for patients with bilateral pheochromocytoma: *SURGERY* 120:6, 1996.

19.- Kopf D., Goretzki P.E. , Lehnert H. : clinical management of malignant adrenal tumours. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 127(3) 143-55 2001.

AGRADECIMIENTOS

A mi madre.

Por el infinito amor y comprensión

A mis hermanos

Por la confianza, apoyo y aliento.

A mis maestros

Por la guía, enseñanzas y ejemplo.