

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACION SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI
"DR. BERNARDO SEPULVEDA"

TITULO

Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel

TESIS

PARA OBTENER EL DIPLOMA
EN LA ESPECIALIDAD DE MEDICINA INTERNA

PRESENTA:

DR. DAVID ENRIQUE HERNÁNDEZ CALDERÓN

TUTOR PRINCIPAL:

CLAUDIA RAMIREZ RENTERÍA

CO-TUTOR:

ALEJANDRA ALBARRÁN SANCHEZ



CIUDAD DE MEXICO

FEBRERO 2022



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



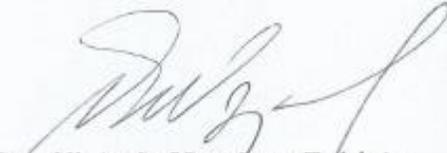
UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

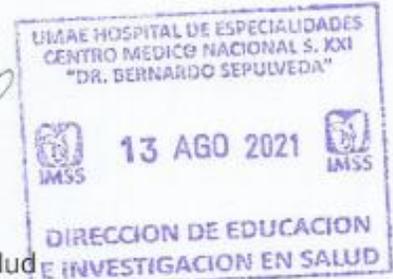
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

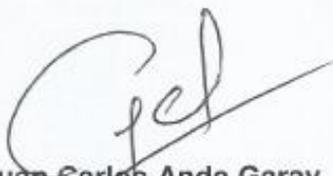
Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

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.

Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel


Dra. Victoria Mendoza Zubieta
Jefe de la División de Educación en Salud
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI




Dr. Juan Carlos Anda Garay
Profesor titular del curso
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI


Dra. Claudia Ramírez Rentería
Tutor Principal
UIM en Enfermedades endócrinas
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI


Dra. Alejandra Albarrán Sánchez
Co-tutor
Médico adscrito al servicio de Medicina Interna
UMAE Hospital de Especialidades CMN SXXI



Dirección de Prestaciones Médicas
Unidad de Educación, Investigación y Políticas de Salud
Coordinación de Investigación en Salud



Dictamen de Aprobación

Martes, 11 de agosto de 2020

Ref. 09-B5-61-2800/202000/

M.C. CLAUDIA RAMIREZ RENTERIA
Unidad de Investigación Médica en Enfermedades Endocrinas Siglo XXI (U INVEST MED ENF
ENDOCRINAS S XXI)
Nivel Central

Presente:

Informo a usted que el protocolo titulado: **Frecuencia de los síntomas asociados a la presentación de paragangliomas y feocromocitomas en pacientes Mexicanos**, fue sometido a la consideración de este Comité Nacional de Investigación Científica.

Los procedimientos propuestos en el protocolo cumplen con los requerimientos de las normas vigentes, con base en las opiniones de los vocales del Comité de Ética en Investigación y del Comité de Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica del IMSS, se ha emitido el dictamen de **APROBADO**, con número de registro: R-2020-785-119.

De acuerdo a la normatividad vigente, deberá informar a esta Comité en los meses de enero y julio de cada año, acerca del desarrollo del proyecto a su cargo. Este dictamen sólo tiene vigencia de un año. Por lo que en caso de ser necesario requerirá solicitar una reaprobación al Comité de Ética en Investigación del Comité Nacional de Investigación Científica, al término de la vigencia del mismo.

Atentamente,


Dra. María Susana Navarrete Navarro
Secretaria Ejecutiva
Comité Nacional de Investigación Científica

Anexo comentarios:
Se anexa dictamen
SNN/ iah. F-CNIC-2020-169

IMSS

SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

4° piso Bloque "E" de la Unidad de Congresos Av. Cuauhtémoc 330 Col. Doctores México 06720 56276900 ext. 21210 conise@cis.gob.mx

AGRADECIMIENTOS

A la Doctora Claudia Ramirez Rentería. Por su paciencia, confianza, asesoría y amabilidad.

Al Doctor Juan Carlos Anda Garay. Por su calidez, paciencia y confianza.

DEDICATORIAS

A Perla, mis padres, hermanos y sobrinos.

ÍNDICE

	TEMA	PÁGINA
1	Resumen	6
2	Marco teórico	7
3	Planteamiento del problema	22
4	Justificación	22
5	Pregunta de investigación	22
6	Hipótesis	22
7	Objetivos	23
8	Pacientes y métodos	23
9	Diseño del estudio	23
10	Criterios de selección	24
11	Definición de variables	27
12	Tamaño de la muestra y análisis estadístico	32
13	Aspectos éticos	33
14	Resultados	33
15	Discusión	41
16	Conclusión	43
18	Bibliografía	43
19	Anexos	47

RESUMEN

Antecedentes: Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores raros pero que pueden causar complicaciones derivadas de su crecimiento insidioso, invasividad, compresión nerviosa, producción de catecolaminas y metástasis. Un gran porcentaje se asocian a síndromes genéticos lo cual pone en riesgo al paciente de comorbilidades. Al ser tumores complejos requieren manejo multidisciplinario y atención especializada, sin embargo aún no hay datos suficientes de su presentación en nuestro país y la clasificación CIE-10 no los unifica en un solo rubro. Los centros de referencia son los que reciben los casos más avanzados y con mayor riesgo de complicación por lo que las características de los pacientes, tumores y los hospitales pueden variar respecto a lo reportado en la literatura.

Objetivos: Describir las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a los principales hospitales de tercer nivel conocidos por tener especialistas que atienden estas patologías y que deseen participar.

Material y métodos: es un estudio transversal que se realizó en los centros participantes mediante la revisión de los expedientes de los pacientes que hayan sido diagnosticados con feocromocitoma y/o paraganglioma en el transcurso de 2019 a 2021. Se registraron características epidemiológicas, tamaño y localización del tumor, producción hormonal, especialistas involucrados, así como las comorbilidades de los pacientes. Se evaluó la presencia de complicaciones perioperatorias agudas y secuelas permanentes. Se buscaron estas fechas debido a la posibilidad de encontrar un expediente físico y archivos de imagen ya que en la mayor parte de las instituciones, los expedientes de los pacientes inactivos se envían a archivo muerto, por lo que es posible que no exista información completa anterior a estas fechas. Los pacientes al autorizar su participación, permitieron solamente la revisión de los datos disponibles sin que esto afecte sus citas, tratamientos o estudios. Se realizó un análisis descriptivo de los datos obtenidos de acuerdo a las variables.

Recursos e Infraestructura: La UIM Enfermedades endócrinas cuenta con un grupo de investigadores traslacionales con trayectoria en el estudio de neoplasias neuroendócrinas. La clínica de tumores neuroendócrinos del H Especialidades de la UMAE Siglo XXI IMSS trabaja en conjunto con esta UIM para los proyectos de investigación. Algunas de las neoplasias son evaluadas en ese servicio, especialmente cuando son hormonalmente activas, sin embargo los tumores no funcionantes suelen estar a cargo de otros servicios. Medicina Interna está encargado de evaluar a los pacientes en el perioperatorio por lo cual tienen acceso a datos de pacientes de otras características. Se ha invitado a participar al Hospital de Cardiología de la UMAE Siglo XXI IMSS y al Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía, así como a un hospital del ISSSTE en Yucatán, los cuales han mostrado interés en someter el proyecto a sus respectivos comités para participar y se planea realizar invitaciones a otros centros de referencia interesados. Se cuenta con la experiencia en los investigadores y los recursos para realizar este proyecto, el cual no requiere financiamiento para su realización.

MARCO TEÓRICO

Los feocromocitomas y paragangliomas son neoplasias neuroendocrinas que se consideran poco frecuentes, con una incidencia anual estimada en entre 0.6 a 0.8/100,000 años/persona, y con series de pocos casos documentados en la literatura de nuestro país (1) Sin embargo, su diagnóstico ha ido en aumento debido a la disponibilidad de los mejores estudios de escrutinio y diagnóstico. La mayoría de ellos son esporádicos y de comportamiento benigno, aunque otros pueden asociarse a alteraciones genéticas y otras patologías cardiovasculares y endocrinas importantes que complican su evolución; algunos se asocian a síndromes tumorales hereditarios y tienen un potencial mayor de tener recurrencias y originar metástasis. Ya que estos tumores requieren un tratamiento multidisciplinario es importante que se conozcan sus características e importancia para poder formar equipos de atención apropiado, especialmente en hospitales de referencia. En nuestro país aún no se cuenta con información suficiente al respecto de estos tumores. La tendencia actual a nivel mundial es manejar estos casos teniendo un estudio genético como inicio del algoritmo diagnóstico y terapéutico, sin embargo, esto no es lo habitual en nuestro país y a nivel institucional no se cuenta con estos estudios, por lo que la evaluación clínica, bioquímica e Imagenológica completa toma aún mayor relevancia.

Antecedentes

El origen de los feocromocitomas y paragangliomas

Los feocromocitomas y paragangliomas surgen de las células neuroendocrinas (NE) que son células que proceden de la cresta neural.

Las células neuroendocrinas se pueden encontrar en casi todos los tejidos del cuerpo, aisladas o en grupos y en algunos casos son tan frecuentes que pueden formar la mayor parte de un órgano. Estas células tienen una gran variedad de características y funciones, algunas son células con características predominantemente glandulares con la capacidad de responder a estímulos neuronales, mientras que otras son verdaderas neuronas con la capacidad de producir, almacenar y secretar péptidos y hormonas como lo hacen algunas glándulas. Este último tipo de células es el que produce los feocromocitomas y paragangliomas. Se trata originalmente de neuronas del sistema nervioso simpático y parasimpático que progresan hacia una neoplasia.

Las células de las cuales surgen estos tumores se encuentran por lo tanto, en los ganglios simpáticos y parasimpáticos, la mayoría de las veces cercanos a la columna vertebral, desde el cráneo hasta el abdomen.

Anatomía y funciones normales de las células NE productoras de catecolaminas

Al ser células con características de neurona, tienen la capacidad de producir sustancias normalmente conocidas como neurotransmisores pero que también son hormonas. Las catecolaminas, que incluyen la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina. Contienen un grupo catecol y un grupo amino, las moléculas son muy parecidas entre sí, excepto por algunos grupos químicos agregados que cambian su afinidad y vida media. (Figura 1)

Grupo de las catecolaminas

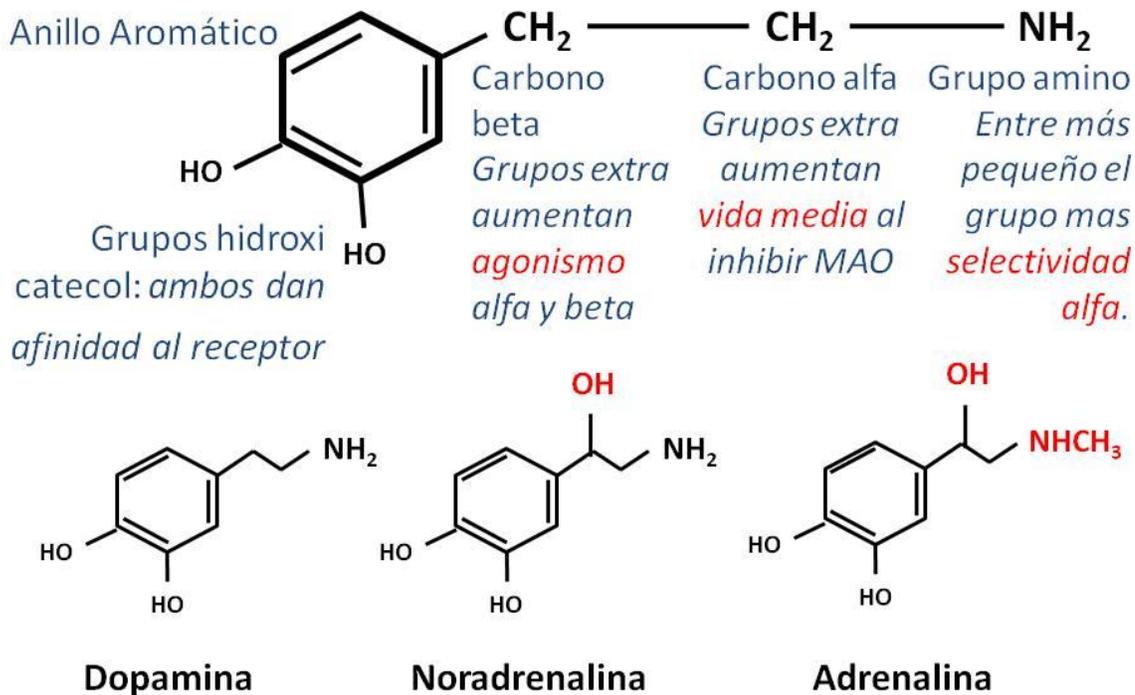


Figura 1. Estructura del grupo de las catecolaminas está formado por grupo "catecol" que es un anillo aromático con grupos hidroxilcatecol más un carbono alfa y uno beta. El grupo amino está formado por nitrógeno y se coloca al final de la molécula. En la parte inferior se muestran los tres principales tipos de catecolaminas y en rojo los grupos que se agregan a cada una y que son origen de sus diferentes características.

Las catecolaminas se secretan desde diversas células neuroendócrinas. Todas ellas surgen del aminoácido fenilalanina que se convierte en tirosina en la sangre y dentro de la célula enterocromafin. Diferentes enzimas van realizando los cambios moleculares necesarios para convertirlas en las diferentes hormonas. Cada célula puede expresar unas u otras dependiendo de la hormona que expresa prioritariamente. También se expresan diferencialmente las enzimas que degradan la hormona activa hasta sus metabolitos.

La adrenalina se deriva de células de la médula suprarrenal que constituyen un 10% de la masa de la glándula y derivan de la cresta embrionaria y secretan su producto directo a la sangre. El 80% de las células en la médula suprarrenal humana expresan la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa que es el paso final para la formación de la adrenalina. El otro 20% no la tienen y secretan norepinefrina.

Estas sustancias se conocen principalmente como "hormonas de estrés agudo", pero tienen múltiples funciones, como: el control del sistema nervioso autónomo, el metabolismo y otras más en condiciones normales. Algunas de estas funciones incluyen incrementar la presión arterial, desviar el flujo sanguíneo a los músculos sanguíneos, cerebro y corazón, aumentar la frecuencia cardíaca y contractilidad, relajar los músculos bronquiales para permitir mayor oxigenación, aumento de la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, lipólisis (para dar sustratos energéticos al cuerpo), prologar la midriasis para una mejor visión, disminuir

el flujo sanguíneo a los intestinos y riñones, relajar el músculo intestinal y el detrusor de la vejiga. (2-3)

Ejercen sus efectos a través de un subgrupo de receptores del tipo de proteína G. de esta manera se activan cascadas de señalización específicas. (3)

El sistema nervioso simpático predomina en el tórax y el abdomen, mientras que el parasimpático es más predominante en cervicales y pelvis. Una vez secretadas, las catecolaminas tienen una vida media corta, siendo metabolizadas de manera pronta mediante dos enzimas: la monoamino oxidasa (MAO) y la catecol-o-metiltransferasa (COMT), que convierten la epinefrina (E), norepinefrina (NE) y dopamina (DA) en metanefrina (MN), normetanefrina (NMN), 3,4 dihidroxifenilglicol (DPHG), ácido 3,4-dihidroxifenilacético y 3-metoxitiramina (3-MT), y por último, se metabolizan hacia ácido vanilmandélico (VMA) y ácido homovanílico (HVA). El VMA es el producto final del metabolismo de la E y NE, mientras que el HVA es el producto final de la degradación de la DA. Por otra parte, la DA también puede servir como base para la producción de NE bajo la acción de la enzima dopamina-Beta-hidroxilasa y posteriormente convertirse a E siendo catalizado por la feniletanolamina-N-metiltransferasa (PNMT). Los nervios simpáticos contienen MAO, mas no COMT. Dado que hasta el 80% de los PPGLs provienen de la médula adrenal, las catecolaminas producidas se metabolizan a través de la COMT, produciendo MN y NMN. En caso de que un PPGL produzca DA, esta se metila por la COMT a 3-MT, y posteriormente se metaboliza por la MAO hacia HVA. (4)

Presentación clínica de los feocromocitomas y paragangliomas

Los feocromocitomas y paragangliomas clásicamente se conocen por causar hipertensión severa, refractaria, e incluso crisis hipertensivas, así como daño a los órganos blanco habituales de la hipertensión: retina, corazón y riñón. Estos casos “clásicos” cursan con cuadros de hipertensión paroxísticos, asociados a la clásica triada de cefalea, diaforesis y palpitaciones, junto con ansiedad o palidez, síntomas ligados al exceso de catecolaminas,, alternando con períodos donde se encuentra asintomático. Este cuadro, a pesar de ser el mayormente descrito en la literatura, es el menos frecuente y generalmente se asocia a tumores funcionantes de gran tamaño, con una gran capacidad de producir catecolaminas.

Los tumores pueden tener otras presentaciones no menos importantes que se encuentran dentro del diagnóstico diferencial de otras patologías:

1. Hipertensión secundaria o de difícil control. Continua o que puede tener también episodios de paroxismos además de la hipertensión basal.
2. Cuadros de hipotensión inexplicable con o sin hipertensión previa
3. Datos de compresión del tumor: dolor, tumor, obstrucción, ictericia, hipoacusia, etc.
4. Hallazgo incidental del tumor por un estudio de imagen solicitado por otra causa
5. Alteraciones cardiacas atípicas: arritmia, cardiopatía dilatada, síndrome de Takotsubo (o síndrome del corazón roto).
6. Enfermedad vascular (cardiaca o cerebral) en pacientes jóvenes.
7. Cefalea o compresión nerviosa que no corresponde con antecedentes médicos previos
8. Trastornos psiquiátricos: ansiedad, insomnio, ataques de pánico.

Sin embargo, la mayor parte de los tumores son clínicamente no funcionantes o silentes, por lo que la primera manifestación es la compresión que ejerce sobre los tejidos adyacentes, lo que conlleva la necesidad de un adecuado abordaje diagnóstico. En estos casos, los síntomas dependen también de la localización de la neoplasia: los glomus timpánicos se asocian a tinnitus, vértigo, descarga ótica y dolor. Los yugulares pueden tener síntomas similares; los carotídeos pueden cursar asintomáticos hasta que la masa tumoral se aprecia a simple vista en la exploración física; los paragangliomas torácicos y abdominales se asocian con mayor frecuencia a producción hormonal, sin embargo los síntomas pueden ser también dolor u opresión. (1-2)

Anteriormente se conocía a estos tumores como la “enfermedad del 10%”, ya que solamente el 10% eran hereditarias, el 10% eran bilaterales y el 10% eran malignos. Actualmente se supone que también solamente el 10% es clínicamente funcionante, sin embargo estos porcentajes no aplican a todos los casos. Se sabe también que estos números pueden variar importantemente dependiendo del tipo de población que se esté estudiando, sin embargo el incremento en el diagnóstico de las neoplasias de origen neuroendócrino se debe en buena parte al diagnóstico de neoplasias pequeñas que aún no producen hormonas suficientes para causar un cuadro clínico identificable.

Los síntomas asociados a la hiperproducción de catecolaminas pueden ser insidiosos y poco específicos, y como ya ha sido mencionado, en el caso de los tumores silentes, la sintomatología depende de su localización y tamaño. (Ver tabla)

Presentación clínica de los Paragangliomas

Presentación clínica	Tumores en cabeza o cuello (%)	Tumores por debajo de cuello (%)
Cefalea	4.3	32.1
Palpitaciones	3.7	25.9
Diaforesis	3.1	30.9
Palidez	1.2	14.8
Ortostatismo	2.5	7.4
Masa en cuello	34.2	1.2
Paresia craneal	9.9	0.0
Tinnitus	11.2	0.0
Masa pulsátil en oído	5.6	0.0
Hipoacusia	5.0	0.0
Dolor en pecho o abdomen	0.0	25.9
Masa abdominal	0.0	4.9
Hemorragia gastrointestinal	0.0	2.5
Hemorragia intracraneal	0.0	1.2
Cardiomiopatía	0.0	2.5
Debilidad	1.2	2.5
Preeclampsia	0.0	3.7
Pérdida de peso	0.0	6.2
Hipertensión	26.1	79.0

Tabla 1. Signos y síntomas más frecuentes de los paragangliomas según la localización. En gris se aprecian los más frecuentes para cada sitio. (6-7)

La triada característica de los feocromocitomas (cefalea, sudoración y palpitaciones), se puede presentar en los paragangliomas. A pesar de que tiene una alta especificidad cuando se presentan todos los datos, las nuevas técnicas de detección de tumores han disminuido su utilidad al detectarse muchas veces en estadios preclínicos. Un estudio retrospectivo de un solo centro en Italia con 94 pacientes, mostró que solo el 14% de los incidentalomas suprarrenales tenían la tríada y 28% de los casos sospechosos. (8)

En los paragangliomas, la tríada no se reporta tan frecuentemente, especialmente en los de cabeza y cuello. En estos casos la tríada se denomina 3Ps por el dolor (pain), palidez (pallor) y sudoración (perspiration) (9).

En el diagnóstico diferencial se deben incluir: pacientes con cuadros atípicos de ataques de pánico, migrañas, meningiomas, síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), tirotoxicosis, disautonomía familiar, arritmias e isquemia, otros tumores neuroendócrinos (NET), hipoglucemia, neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, menopausia, entre otros.

La sintomatología puede variar también por el tipo de hormona que produce el tumor, por la cantidad de hormona funcional que secreta hacia la circulación sistémica y la frecuencia con la que lo hace. Algunos tumores pueden producir grandes cantidades de hormonas, pero las degradan dentro del mismo tumor sin que lleguen a la circulación periférica, otros pueden liberar las hormonas en pulsos, dejando al paciente asintomático entre cada evento y la liberación todavía puede estar en relación a algunos estímulos normales como el estrés o medicamentos, mientras que otros tumores las liberan de manera continua sin ningún tipo de retroalimentación o control.

El retraso en el diagnóstico suele ser de varios años debido a su presentación insidiosa y diversos sesgos en la evaluación y referencia de los pacientes. La edad habitual de presentación es 40 a 50 años de edad aunque pueden presentarse en cualquier momento de la vida, con una tendencia a que los tumores asociados a mutaciones genéticas se presenten a menor edad que los de presentación espontánea. (10-11) El tamaño promedio al diagnóstico es de 6 centímetros, y existe una relación directa entre tamaño, metástasis y supervivencia. En un estudio realizado en el año 2014, se demostró que los pacientes que tenían un tumor primario mayor de 4.5cm al diagnóstico tenían un menor número de años para el desarrollo de metástasis (2 años vs 8 años). Así mismo, un mayor tamaño se asocia a una menor supervivencia, independientemente de existan o no metástasis. (12)

Los datos bioquímicos predominantes dependen del tipo catecolamina secretada por el paraganglioma, ya sea epinefrina, norepinefrina o dopamina, sin embargo, no es siempre útil la medición de estas por su corta vida media y su liberación paroxística o mínima, así como por su metabolismo continuo por la COMT. Sin embargo, sus metabolitos tienen una vida media más prolongada. En caso de que exista secreción de epinefrina y/o norepinefrina, habrá incremento en las metanefrinas, tanto de forma libre, como fraccionada, en plasma y en orina, mientras que en el caso de que exista secreción de dopamina, el incremento se verá en la 3 metoxitiramina, metabolito final de la degradación de esta.

El incremento en las metanefrinas de entre 3 a 4 veces el valor de referencia ajustado a la edad rara vez refleja un resultado falso positivo. Resultados falsos negativos pueden observarse en tumores menores de 1 centímetro, tumores secretores de dopamina (por lo que se amerita la determinación de 3-MT) o tumores no funcionantes, en los que, normalmente, hay un aumento de hasta 8.7 veces más sobre el límite de referencia, con un incremento superior en los tumores malignos (hasta 16 veces), a comparación de los benignos (6.8 veces). (13, 14)

Existen ciertas situaciones que pueden originar un falso positivo debido a la activación simpaticoadrenal (como en eventos cardiovasculares agudos) o medicamentos, así como a disminución en la depuración de los metabolitos (enfermedad renal crónica), por lo que se debe tener precaución ante la interpretación de resultados. Ver tabla 2. (15)

<p>Fármacos que interfieren con el análisis bioquímico</p>	<p>Eventos cardiovasculares agudos</p>
---	---

Cafeína	Infarto agudo al miocardio
Beta-bloqueadores	Edema agudo pulmonar
Simpaticomiméticos	Evento vascular cerebral
Antidepresivos tricíclicos	
Inhibidores de la MAO	
Alfametildopa	
Levodopa	
Paracetamol	
Cocaína	
Mesalazina / Sulfasalazina	

Tabla 2. Algunas de las causas principales de resultados falsos positivos para las pruebas diagnósticas de los paragangliomas (15)

Los pacientes con falsos positivos suelen presentar niveles de catecolaminas superiores a los de metanefrinas, con una relación normetanefrina/noradrenalina <0.52 y metanefrina/epinefrina <4.2 . En los casos en los que exista sospecha, puede realizarse una prueba de supresión con clonidina, que inhibiría la liberación de noradrenalina en pacientes con sobreactivación del sistema simpático, pero no en aquellos con paragangliomas o feocromocitomas con una sensibilidad y especificidad del 97% y 100%, respectivamente. (15). Ver tabla 3.

Prueba	Sensibilidad	Especificidad
Metanefrinas libres en plasma	99 %	89%
Metanefrinas totales + 3-MT en plasma	97.2%	95.9%
Metanefrinas fraccionadas urinarias	97%	69%
Catecolaminas plasmáticas	84%	81%
Catecolaminas urinarias	86%	88%
Ácido vanilmandélico en orina	64%	95%
Metanefrinas totales en orina	77%	95%

Tabla 3. Pruebas bioquímicas más habituales para el diagnóstico de hipersecreción de catecolaminas y sus derivados. Se presenta la sensibilidad y especificidad de cada uno.

Otros marcadores tumorales

La cromogranina A (CgA) es una proteína que se ha asociado con casi todos los tipos de neoplasias neuroendocrinas, incluyendo los PPGLs. La cromogranina A pertenece a la familia de proteínas secretoras cromogranina y secretogranina (CgA, cromogranina B, cromogranina C o secretogranina II, secretograninas III, IV, V, VI, VII y VIII). Estas proteínas participan en la biogénesis para la creación de gránulos secretores en las células cromafines presentes en el sistema neuroendocrino. La CgA es un péptido de 439 aminoácidos, con un peso molecular de 48 kDa, que se almacena y libera junto con las catecolaminas y que compone al menos un 40% de las proteínas solubles encontradas en los gránulos de las células cromafines. Esta proteína se encarga de la creación de vesículas, regular la exocitosis de gránulos mediada por calcio, junto con el almacenamiento del calcio citosólico.

La CgA es una proteína esencial en el abordaje de los paragangliomas, secretada en tumores funcionantes y no funcionantes. Niveles altos de CgA son indicativos de una gran masa tumoral y malignidad; así mismo, sirve para monitorizar en búsqueda o recaída en aquellos pacientes que han sido sometidos a cirugía de resección. Niveles altos de CgA al momento del diagnóstico se asocian a la presencia de metástasis.

La CgA se eleva en hasta el 90% de los tumores neuroendocrinos y gastrointestinales. Otras causas que pueden causar su elevación son: uso de inhibidores de la bomba de protones, enfermedad renal crónica, gastritis crónica, hepatitis crónica, colon irritable, insuficiencia hepática crónica, pancreatitis, enfermedad inflamatoria intestinal, síndrome coronario agudo de tipo infarto agudo al miocardio y falla cardíaca.

La determinación de CgA sérica con un límite superior de 150 microgramos/L tiene una sensibilidad del 90%, que a la combinación con las metanefrinas con CgA se eleva hasta 100%; y una especificidad aislada de 100%.

En el seguimiento, con un corte inferior a los 150 microgramos/L se tiene una especificidad del 99% de no recurrencia. (16)

Actualmente se investiga el uso de marcadores derivados de ácido ribonucleico (ARN), utilizando cadenas largas de ARN intergénicas no codificantes. Entre las cadenas descritas asociadas a PPGLs se encuentran: RP5-858B6.1, AC096669.1, RP11-553P9.3, AC083867.4, MIR210HG, RP11-579D7.4, RP11-637A17.2, HIF1A-AS2, FENDRR, AC067968.3, CTD-2619 J13.19, RP5-963E22.6 y RP5-963E22, marcadores que actualmente no pueden ser utilizados para la práctica clínica. (17)

Imagenología

Una vez que se realizó el diagnóstico bioquímico del PPGLs, es necesario realizar la búsqueda anatómica de la tumoración.

El ultrasonograma de cuello como primer método de abordaje es útil para identificar tumores en cuello de alrededor de 10 mm o más de diámetro, con una adecuada sensibilidad; dichos tumores muestran una apariencia hipoecoica, bien definida, homogénea e hipervascular a la aplicación de Doppler. Sin embargo, carece de utilidad en la búsqueda de una tumoración a otro nivel anatómico, por lo que entran en juego otros métodos estudios imagenológicos estáticos(18). Los estudios de imagen con más rentabilidad diagnóstica son la angiotomografía axial computada y la resonancia magnética. Aparte de aproximación diagnóstica, estos estudios permiten detallar la anatomía de la lesión con fines quirúrgicos.

En la tomografía axial computada y angiotomografía axial computada, la apariencia típica de los feocromocitomas y paragangliomas son las de una masa de apariencia heterogénea, con áreas quísticas e incluso, calcificaciones y zonas de hemorragia. En la TAC contrastada en doble fase cuentan con una densidad mayor a las 10 unidades Hounsfield (UH), siendo diagnóstica una densidad superior a las 20 UH. Así como una eliminación lenta del contraste, con un lavado menor del

50% a los 10 minutos. (19)

La resonancia magnética se prefiere en niños, adultos jóvenes, mujeres embarazadas y en casos en los que se sospeche un paraganglioma cardíacos En la fase T2, los PPGLs usualmente tienen una apariencia brillante y heterogénea por los ya descritos componentes quísticos y hemorrágicos. En alrededor de 65% con hiperintensidad en la fase T2, con realce a la aplicación de medio de contraste, en apariencia de bombilla.

En caso de no encontrarse tumoración a nivel abdominal por estos métodos de imagen deben buscarse tumoraciones a nivel de cuello, tórax y pelvis, así como la búsqueda intencionada de metástasis a nivel de los miembros torácicos y pélvicos. (20-21)

Medicina nuclear

A pesar de la excelente sensibilidad de la TAC y RMN para la localización de los PPGLs, los estudios estáticos poseen una pésima especificidad para su diferenciación (alrededor del 50% para ambos), por lo que se requiere el uso de estudios funcionales, dando paso a los estudios de Medicina Nuclear. Estos son la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) y la tomografía por emisión de positrones (PET) usando fluorodopamina (18F-FDA) o con 18F-fluorodihidroxifenilalanina (18F-FDOPA). Se basan en utilizar radiofármacos con similitud bioquímica con las catecolaminas de interés a estudiar, para ser captados por transportadores de membrana celular, siendo el más específico el transportador de membrana de noradrenalina (NET). (22)

El MIBG es un radiofármaco análogo de la guanidina, con similitud bioquímica con la noradrenalina y que es captado por el NET y concentrado en tejidos cromafines funcionantes. Los feocromocitomas/paragangliomas también pueden captar dihidroxifenilalanina (DOPA), por lo que se puede utilizar 18F- FDOPA, un radiofármaco con similitud química a la DOPA, para que sea captado por la células cromafines a través del transportador de aminoácidos (LAT) y sea convertido a 18F-FDA en éstas. Estos últimos radiofármacos son captados con mayor avidez que el MIBG, por lo que su uso en la PET tiene un mayor rendimiento diagnóstico, con mayor sensibilidad y especificidad. (Ver tabla 4)

Examen	Sensibilidad	Especificidad
Ultrasonido + Doppler	92 %	100 %
Tomografía axial computada	77% - 100%	50%
Resonancia magnética	85%- 100%	50%
I- MIBG	75% - 95%	84-100%
18-F DOPA PET/CT	66% - 100%	100%

Tabla 4. Estudios de imagen que se utilizan con mayor frecuencia en el diagnóstico de los paragangliomas. Se reporta la sensibilidad y especificidad de cada uno. (15,22-23)

A pesar de la mejor especificidad, no se justifica el uso de estudios funcionales en todos los pacientes que han tenido el diagnóstico bioquímico de un PPGLs y el hallazgo anatómico compatible con una tumoración mediante métodos estáticos. Actualmente se consideran ciertas características de importancia para el uso de estudios funcionales y la búsqueda de enfermedad metastásica, los más importante: mutaciones comprobadas en SHDB, mutaciones ligadas al cromosoma X, tumores mayores de 5 centímetros, localización extraadrenal, fenotipo bioquímico de tipo norepinefrina/normetanefrina, y niveles elevados de metoxitiramina. También en aquellos pacientes con PPGLs extraadrenales, así como en menores de 40 años de edad, sin historia familiar de

PPGLs por lo que es importante excluir múltiples lesiones.

Una vez que se ha dado el tratamiento a los tumores, los estudios funcionales permiten reestadificar y dar seguimiento ante la sospecha de recurrencia con positividad bioquímica.

(9) (24)

Antes de realizar una gammagrafía con MIBG se deben suspender medicamentos que puedan alterar la captación del radiotrazador, como opioides, antidepresivos tricíclicos y antihipertensivos, como el labetalol. Un día antes de realizarse el estudio, se debe realizar un bloqueo farmacológico de la tiroides (con 130 mg de yoduro de potasio), y debe continuar por 2 a 5 días posterior a realizarse el estudio dependiendo si se hizo con 123I-MIBG o 131-MIBG, respectivamente. El perclorato de potasio puede sustituirse por yodo en aquellos pacientes alérgicos e iniciarse 4 horas antes de la inyección del radiotrazador y continuar durante 2 días a razón de 400-600mg/día. En caso de realizarse un octreoscan, únicamente se amerita suspender cualquier agonista de la somatostatina de acción corta, en caso de que el paciente ocupe uno, al menos 24 horas previas a la administración del radiotrazador. Si el paciente usa algún tipo de agonista de acción prolongada, se debe suspender 5-6 semanas previo al estudio. Así mismo, se aconseja la preparación intestinal con laxantes, en especial si se sospecha de una tumoración a nivel abdominal, para reducir la actividad intestinal y facilitar la interpretación del estudio.

En el caso del PET con DOTA no existe una preparación necesaria, aunque se recomienda la suspensión de cualquier análogo de la somatostatina de la misma manera que en el octreoscan. (24)

Clasificación de los feocromocitomas y paragangliomas

Una característica importante de las neoplasias de origen neuroendocrino es que suelen ser bien diferenciados, es decir, que las células del tumor se parecen mucho a las células sanas, pueden producir las mismas sustancias y responder a estímulos parecidos. Por estas razones, muchas veces los tumores pueden tardar años en crecer, cambiar su comportamiento y finalmente ser detectados. Sus características hacen difícil también determinar si tendrán un comportamiento benigno o maligno, incluso con la pieza de patología y estudios avanzados, los tumores bien diferenciados y con bajas tasas de reproducción celular, pueden llegar a producir metástasis muchos años después y, a diferencia de lo que sucede en otros tipos de neoplasia, entre más joven es el paciente más probable es que pueda comportarse de manera agresiva. Por esta razón, la clasificación actual de neoplasias neuroendocrinas reserva el nombre de tumor solamente para aquellos que están bien diferenciados y carcinoma para aquellos que están poco diferenciados. En el caso de los feocromocitomas y paragangliomas, aun cuando la histopatología sea agresiva, solo se puede llamar “maligno” al tumor cuando hay evidencia de metástasis ganglionares o a distancia. (25)

Otra de las razones por las cuales se ha registrado un incremento en el diagnóstico de las neoplasias de origen neuroendócrino, incluyendo feocromocitomas y paragangliomas, es que se está uniformando el criterio para denominar a estos tumores, la existencia de distintas clasificaciones generaba confusiones y una dificultad para integrar el diagnóstico de estos tumores. Por ejemplo, en el caso de los paragangliomas de cabeza y cuello, el CIE-10 sigue utilizando el nombre de “tumor del cuerpo carotídeo”, nombre que excluye por completo su origen e implicaciones, por lo que no suele ser reconocido como potencial productor de hormonas. Los tumores de la suprarrenal se clasifican dentro de un solo grupo, independientemente de su tipo o producción hormonal y no se consideraban, como ahora, la manifestación adrenal de una enfermedad, al igual que los paragangliomas representan su forma extraadrenal. (25)

Histopatología

Las características histopatológicas de los feocromocitomas y paragangliomas incluyen células principales basofílicas y anfifílicas

con citoplasma abundante y grandes núcleos vesiculares. Puede estar presente el patrón de anidación celular (Zelballen), con citoplasma escaso. También puede existir pleomorfismo nuclear o celular prominente. Un hallazgo frecuente es el de cuerpos hialinos citoplásmicos, así como pigmento similar a la melanina. Son poco frecuentes los cuerpos mitóticos.

En cuanto a la inmunohistoquímica, las células principales son positivas para la cromogranina y sinaptofisina. Las células sustentaculares son positivas para la proteína ácida S100. La ausencia de positividad para EMA ayuda a distinguir a los feocromocitomas de los carcinomas de células renales. En cuanto a la inmunohistoquímica, los feocromocitomas y paragangliomas son positivos para cromogranina A y negativos para Keratinas y melan A.

Entre las características histológicas que sugieren malignidad en los PPGLs se incluyen: invasión capsular, extensión hacia el tejido adiposo periadrenal, crecimiento difuso, necrosis, incremento en la celularidad, pleomorfismo nuclear, macronucleolos, disminución o ausencia de células sustentaculares, índice mitótico aumentado con mitosis atípicas y ausencia o disminución de cuerpos hialinos.

La clasificación PASS (Pheochromocytomas of the Adrenal Gland Scaled Score) se desarrolló para distinguir entre feocromocitomas benignos y malignos. Se basa en características como el patrón de crecimiento, necrosis, celularidad, monotonía celular, células en huso, índice mitótico, mitosis atípicas, invasión, pleomorfismo nuclear e hiper cromasia. Más de cuatro características se asocia a una mayor posibilidad de malignidad. (25)

En cuanto a las clasificaciones anatómicas que buscan una mejor planeación del tiempo quirúrgico.

Los paragangliomas temporales, en un inicio, Alford y Gilford los dividieron en yugulares, que representan una exéresis complicada; y timpánicos, con mejor pronóstico. Posteriormente McCabe y Fletcher, en el año de 1969, distinguen 3 categorías acorde al grado de destrucción ósea:

- Grupo I No existe destrucción ósea, el nervio facial está intacto y no se afecta el foramen yugular
- Grupo II Se extiende más allá del oído medio para afectar al aditus, el antro, la mastoidea o el bulbo de la yugular
- Grupo III Extensión difusa del tumor intracraneal o la base del cráneo, la destrucción ósea afecta al hueso petroso, la fosa yugular y el hueso occipital, y el paciente puede presentar un síndrome del agujero rasgado posterior, también llamado síndrome del foramen yugular con afección a los nervios craneales IX, X y XI y de las estructuras vasculares que emergen de este como la vena yugular interna.

Posteriormente, Jenkins y Fish en el año de 1981 proponen 4 grupos acorde a su extensión y la planeación quirúrgica requerida.

- Tipo A: Tumores de oído medio.
- Tipo B: Tumores extendidos al área mastoidea sin afectación infralaberíntica.
- Tipo C: Tumores que se extienden al área infralaberíntica y al ápex petroso.
- Tipo D1: Tumores con extensión intracraneal de menos de 2 cm de diámetro.
- Tipo D2: Tumores con extensión intracraneal de más de 2 cm de diámetro.

La clasificación de Shamblin establece los paragangliomas carotídeos en tres grupos en función del tamaño y su relación con la bifurcación carotídea y estructuras adyacentes.

- Tipo I: Las carótidas son desplazadas y están apoyadas sobre la superficie tumoral.
- Tipo II: Las carótidas están parcialmente rodeadas, haciendo un surco en la superficie del tumor. Los nervios están desplazados en la superficie tumoral (25)

Tumores hereditarios

Como ya ha sido mencionado anteriormente en este trabajo, en años previos se creía que un 10% de los paragangliomas y feocromocitomas se presentaban como parte de una mutación genética; actualmente se cree que pueden ser hasta un 40% de estos. Los síndromes clínicos más asociados son . la neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B, enfermedad de Von Hippel–Lindau

y neurofibromatosis tipo I. Genéticamente, se agrupan en tres distintos grupos, o clusters, para su estudio molecular:

1. Grupo relacionado a la pseudohipoxia, que se puede subdividir en dos subgrupos: uno relacionado al ciclo del ácido tricarbóxico (mutaciones SHDx, MH, FH), con hasta un 16% de los paragangliomas relacionado a esta mutación, y correspondiendo hasta a 43-71% de los paragangliomas metastásicos; y otro relacionado a mutaciones en el gen VHL (Von Hippel Lindau), abarcando entre el 1% y 13% de los paragangliomas.
2. Mutaciones relacionadas a la vía de señalización wnt (mutaciones en gen CSDE1 y MAML3.)
3. Mutaciones en la Kinasa: mutaciones somáticas o germinales en RET, NF1, TMEM127, MAX y HRAS, siendo asociados hasta un 11% de los paragangliomas. En este subgrupo se puede encontrar la neoplasia endócrina múltiple tipo 2 (NEM 2), que ocurre por mutaciones en RET; así como la Neurofibromatosis tipo 1, que ocurre por mutaciones en el gen NF1.

Acorde a lo publicado por Su en el año 2019, los tumores esporádicos se diferencian principalmente de los hereditarios en que estos últimos se presentan con mayor frecuencia a una menor edad, tienen una mayor recurrencia, una historia familiar de feocromocitomas/paragangliomas, y tumores bilaterales/multifocales. En ese mismo estudio, se encontró que la edad al diagnóstico, la bilateralidad o multifocalidad de los tumores y la historia familiar de estos son factores predictores independientes para que el paciente presente una mutación a nivel germinal y se propuso la realización de un nomograma que ayude a predecir la existencia de estas. Dicho nomograma establece la probabilidad de un 22% de padecer una mutación a nivel germinal, con una sensibilidad y especificidad de 64% y 90.9%. Se encuentra lejos de ser una adecuada herramienta que permita la decisión de realizar estudios genéticos ante la presencia de PPGLs, pero es un inicio que merece la pena ser estudiado a futuro. (11)

Importancia del diagnóstico genético en los algoritmos actuales.

Ante la descripción de hasta un 40% de PPGLs asociados a una mutación genética, en los últimos años se ha tomado mayor importancia del diagnóstico genético por la repercusión al abordaje diagnóstico, debido a la necesidad de extensión de los estudios diagnósticos al abordaje para la búsqueda intencionada de neoplasias asociadas (hemangioblastomas, carcinoma de células renales, adenocarcinoma pancreático, entre otros en el caso de la mutación en el gen VHL; carcinoma medular de tiroides en el caso de NEM2A, entre otros). (26).

Los PPGLs multifocales se presentan predominantemente en pacientes con mutaciones en los genes SDHx, HIF2A, PHD1/2 y FH, presentándose múltiples tumoraciones en diferentes localizaciones anatómicas que principalmente dependen de la mutación presentada. Por ejemplo, las mutaciones a nivel de SDHD predisponen a PGL a nivel de cabeza y cuello, en cadenas somáticas torácicas y feocromocitoma; mientras que las mutaciones asociadas al gen HIF2A presentan tumoraciones recurrentes a nivel de abdomen, con el diagnóstico simultáneo o posterior de feocromocitoma en hasta el 66% de los casos. (26).

Asociado a esto, la presencia de ciertas mutaciones se asocia a una mayor severidad de la enfermedad, debido a una mayor tasa de tumores malignos, como es el caso de la mutación en el SDHB, mismo que es responsable de hasta el 6-9% de los PPGLs esporádicos, 29% de los casos pediátricos, 38% de los PPGLs malignos y más del 80% de los casos familiares asociados a PPGLs, con una penetrancia estimada en el 21.8% (27), por lo que toma una gran relevancia su oportuno diagnóstico, ante las consecuencias de un retraso en el diagnóstico, por lo que es importante el seguimiento tanto del propio paciente, como el diagnóstico genético y seguimiento de los familiares.

Pese a la importancia del diagnóstico genético en los PPGLs, la mayor limitación para su aplicación es el costo de la realización de estas pruebas, que depende del número de genes probados. El costo aproximado de analizar los genes más frecuentemente

mutados es de 3500 dólares americanos, y el tamizaje para 10 genes susceptibles podría llegar hasta los 10000 dólares americanos por lo que al momento, no es viable para un sistema de salud como el nuestro (28)

Tratamiento de los paragangliomas y feocromocitomas

La exéresis del tumor es el tratamiento de elección para los PPGLs siempre que sea posible, para evitar la morbilidad del crecimiento del propio tumor a nivel local, o sistémico relacionado con los PPGLs secretores, así como para intentar evitar metástasis en el caso de malignidad, sin embargo, existen muchas aristas alrededor de dicho tratamiento, siendo la primera, la localización del tumor. El abordaje y tratamiento quirúrgico variará significativamente dependiendo si se localiza en cabeza y cuello, tórax, abdomen o glándula suprarrenal.

Los PPGLs localizados en cabeza y cuello forzosamente necesitan de un equipo multidisciplinario para el tratamiento quirúrgico, debido a la frecuente complejidad quirúrgica que involucra estructuras nerviosas y vasculares. Los paragangliomas del cuerpo carotídeo son resecables en hasta un 85-100%, dependiendo la serie, sin embargo, con una morbilidad asociada significativa. En primer lugar, con un sangrado transoperatorio de hasta 2200 mL en los pacientes con tumores Shamblin III, por lo que es elemental contar con un cirujano angiólogo en el equipo quirúrgico para la reparación de la arteria carótida que puede ser lesionada en hasta un 10-23% de las intervenciones (29). Como complicaciones posquirúrgicas frecuentes se encuentran: déficit nervioso (19-50%) ataque isquémico transitorio o evento vascular cerebral (6.3%), (30) y muerte, inferior al 1%. (31) Para los paragangliomas del vago la curación tras la resección quirúrgica es del 92.3% al 100%, con una mortalidad que va del 0-2.7%, pero con una alta tasa de complicaciones posquirúrgicas con un déficit nervioso en el nervio vago de hasta casi el 100% por paresia asociada a la manipulación quirúrgica o el propio sacrificio del nervio debido a la complejidad de la operación. (30) El déficit de otros nervios craneales también puede ocurrir en hasta 15-17% para el NC VII, y 23-61% en los NC IX, XI y XII, ameritando, frecuentemente, rehabilitación posquirúrgica.(30) La resección de los paragangliomas yugulotimpánicos se logra de manera completa en alrededor del 59-96% de los casos, esta conlleva un mayor reto quirúrgico debido a que frecuentemente se requiere de una exploración de la cara posteroinferior de la base de cráneo; pese a esto, se encuentra una mortalidad de entre el 0-5%, y una morbilidad posquirúrgica elevada, siendo la más frecuente la paresia nerviosa, con parálisis facial en el 14-33% de los casos (32, 33) y déficit auditivo posoperatorio en hasta el 45.5% de los casos (32). El riesgo para otro tipo de déficits en nervios craneales es alto, con afectación de los NC IX, X, XI y XII en un 38%, 26%, 40 %y 18% respectivamente (34). Al ser los paragangliomas tumores complejos, se amerita un equipo quirúrgico multidisciplinario, que involucre a un neurocirujano, un angiólogo, un otorrinolaringólogo y un cirujano maxilofacial.

Una opción terapéutica estudiada durante los últimos años previo al abordaje quirúrgico de los paragangliomas de cabeza y cuello es la embolización prequirúrgica de la principal arteria nutricia del tumor, en las que la lógica dictaría que toda cirugía se beneficiaría de uso, pero estadísticamente solo se ha visto beneficio en la cirugía de los tumores Shamblin III (35)

En cuanto al tratamiento quirúrgico de los feocromocitomas, existe la duda de qué tipo de cirujano es el que es más apto para el tratamiento. Si el cirujano general, o el especialista en urología. En un estudio retrospectivo realizado en el año 2009, donde se analizaron los resultados de 3144 suprarrenalectomías. En dicho estudio se encontró una mortalidad estimada en 0.5%, con una incidencia de complicaciones del 16% y una estancia intrahospitalaria promedio de 5 días. En cuanto a qué tipo de cirujano es mejor para la realización de este tipo de procedimientos, la diferencia estadística entre la tasa de complicaciones de una suprarrenalectomía realizada por un urólogo contra un cirujano general no fue significativa, aunque se llegó a la conclusión de que lo más relevante es la experiencia y cantidad de procedimientos realizados al año, con una menor estancia hospitalaria y menor incidencia de complicaciones en aquellos pacientes que fueron operados por cirujanos que realizan mínimo 4 suprarrenalectomías al año, mismos que realizaron el procedimiento por vía laparoscópica. (36)

Previo al manejo quirúrgico se recomienda el bloqueo farmacológico de los efectos de las catecolaminas debido al riesgo

transquirúrgico de inestabilidad hemodinámica ante una tormenta por catecolaminas, que conlleva un exceso en la activación de los receptores alfa, que conduce a arritmias, vasoconstricción, hipertensión, e incluso daño miocárdico. Para dicho bloqueo se usan fármacos bloqueadores de los receptores alfa adrenérgicos.

Bloqueo Alfa adrenérgico, no reversible, no competitivo.

Para este tipo de bloqueo adrenérgico se usa la Fenoxibenzamina, un bloqueador del receptor alfa adrenérgico. Se une de a los receptores alfa 1 y alfa 2, con un efecto prolongado, con un inicio del tratamiento entre 10 y 14 días previos a la cirugía, con una dosis de 10 mg oral cada 12 o 24 horas e incremento de 10-20 mg cada 2 a 3 días, llegando a una dosis final aproximada de 1 mg/kg/día, con un control paulatino de las cifras de presión arterial. Ante el bloqueo pueden existir síntomas de hipotensión ortostática, taquicardia, congestión nasal fatiga y, en hombres, eyaculación retrógrada. La dosis máxima es de 240 mg/día. Otra opción es administrar vía intravenosa en infusión a dosis de 0.5mg/kg/día durante los 3 días previos a lo cirugía.

La fenoxibenzamina permite un mejor control de las variables hemodinámicas debido a su mecanismo de acción y mayor vida media sin embargo, se encuentra una mayor incidencia de hipotensión transoperatoria y postoperatoria. (37-38)

Bloqueo competitivo de los receptores alfa 1.

Los representantes de este grupo de fármacos son la prazosina, terazosina y doxazosina. Este grupo de fármacos tienen afinidad únicamente por los receptores alfa 1, controlando la presión arterial debido a su efecto vasodilatador, sin causar taquicardia. Debido a esto, y a su menor vida corta, existe un mayor riesgo de una crisis hipertensiva durante el transoperatorio, con la ventaja de una menor probabilidad de hipotensión en el posoperatorio. (37-38)

Bloqueo alfa-1

Entre los fármacos bloqueadores selectivos alfa-1 adrenérgicos se incluyen prazosina terazosina y doxazosina.. Al actuar de manera preferente sobre los receptores alfa-1 causan vasodilatación, con taquicardia secundaria. Entre sus propiedades, cuentan con una vida media corta, por lo que pueden no ser tan efectivos para el control de la presión arterial transoperatorio. (37)

Betabloqueadores

Estos fármacos con selectividad hacia los receptores Beta, sin actividad hacia receptores alfa, pueden inhibir la vasodilatación y vasoconstricción sin oposición, con riesgo del desarrollo de una crisis hipertensiva, por lo que no deben utilizarse de manera aislada. Por otro lado, son útiles para contrarrestar la taquicardia inducida por los antagonistas alfa adrenérgicos. Debe tomarse en cuenta que el labetalol disminuye la captación de ¹³¹I MIBG, por lo que debe suspenderse mínimo dos semanas previas al estudio de medicina nuclear. (37-38)

Antagonistas de los canales de calcio

Con uso de los dihidropirimídicos y no dihidropirimídicos; bloquean el flujo de calcio mediado por norepinefrina, controlando la hipertensión y taquiarritmias sin causar hipotensión arterial. (37-38)

Metirosina

Es un fármaco inhibidor de la enzima tirosina hidroxilasa, con una consecuente disminución en la síntesis de catecolaminas, y una depleción secundaria de estas tras tres días de tratamiento. Su uso principal es en pacientes con PPGLs metastásico o con altos niveles de catecolaminas. Pese a la inhibición enzimática, el bloqueo en la síntesis de catecolaminas no es completo, por lo que se debe combinar, de manera preferente, con un bloqueador alfa adrenérgico. (37-38)

El esquema quimioterapéutico clásico ocupado para los PPGLs metastásicos ha sido con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina, mismo que es bien tolerado por largos períodos. Al usarse dicho esquema quimioterapéutico deben tenerse en cuenta la posible liberación excesiva de catecolaminas al existir destrucción de las células tumorales, por lo que en pacientes con alta carga tumoral se sugiere que sean internados en una terapia intensiva en los primeros días de tratamiento. Como opción de rescate, se han utilizado agentes alquilantes por vía oral, como la Temozolomida, con una respuesta parcial a la carga tumoral y disminución de la carga de catecolaminas. (39)

Terapia blanco-molecular

En caso de no poderse ofrecer terapia quirúrgica o con radionúclidos, la terapia blanco molecular, con fármacos como sunitinib (inhibidor de la tirosina cinasa), everolimus (inhibidor del (mTORC1) o ha sido utilizada sin embargo, con resultados mixtos, al momento no concluyentes, logrando, en la mayoría de los estudios, únicamente reducción parcial de la carga tumoral y, en algunos casos, normalización de las cifras de normetanefrinas o metanefrinas urinarias o plasmáticas, con una adecuada tolerancia al tratamiento. (40-41)

Radioterapia

El uso de radioterapia se limita para aquellos tumores que no son posible reseca por completo, así como para aquellos metastásicos que están fuera de tratamiento quirúrgico o curativo. Al ser su uso paliativo, se encuentra mejoría de la sintomatología, con disminución de la sintomatología local y desaparición del dolor en el 52-100%, con estabilidad de la sintomatología neurológica o incluso mejoría en esta. El control local del tumor ocurre en hasta el 88-100% de los pacientes, con una disminución de este con el tiempo, siendo de hasta 73% a 25 años. Ocurren en su mayoría complicaciones leves propias de la radioterapia (mucositis, náusea, xerostomía, otitis media o externa), que pueden ser fácilmente tratadas o paliadas. (29, 41).

Radionúclidos

Al diagnóstico entre el 10 y 20% de los PPGLs se encuentra con metástasis principalmente hacia ganglios linfáticos, hueso, pulmón o hígado. Alrededor del 10-20% al diagnóstico, de estos, hasta el 50% se asocian a la mutación en el SDHB. Una vez los PPGLs han metastatizado, la cirugía no es una opción terapéutica, por lo que se recurre a otros métodos para disminuir carga tumoral. (42)

La terapia con Radionúclidos se basa en el mismo principio de captación del MIBG por el transportador de membrana NET, expresado en hasta el 50-60% de los PPGLs. El MIBG es radiomarcado con I-123 o I-131 para ser captado mediante la gammagrafía. A altas dosis, el I-131 MIBG puede emitir ondas beta y gamma que causen daño celular. Tras múltiples sesiones, se puede alcanzar hasta una dosis de 1000 mCi, con una vida media de hasta 8 días. (42)

Previo a la ministración del radionúclido el paciente debe suspender medicamentos que interfieran en su captación mínimo siete días antes, como antidepresivos tricíclicos, labetalol, pseudoefedrina, tramadol, entre otros, ya mencionados en la sección de diagnóstico. Así mismo, debido a la captación de MIBG por parte de la glándula tiroidea, se administra yoduro de potasio un día antes de la ministración del radionúclido y continuar por diez días después a la dosis. Una vez realizada la preparación, el paciente debe hospitalizarse durante mínimo los siete días que dura la terapia, manteniendo una adecuada hidratación. Durante la terapia se pueden esperar efectos secundarios como náusea, vómito o descontrol hipertensivo. Durante los meses siguientes existe un riesgo incrementado de cáncer o síndrome mielodisplásico secundario, por lo que se hace énfasis en el uso de un método anticonceptivo efectivo mínimo durante los siete siguientes meses a la última dosis. (42)

Importancia del manejo integral de los feocromocitomas y paragangliomas en los hospitales de 3er nivel en

México.

Existen pocas publicaciones al respecto de estos tumores en nuestro país. La mayoría de trata de publicaciones aisladas de casos quirúrgicos o con un contexto clínico raro o complejo.

Existen dos series importantes: la primera se publicó en el 2005, por parte del servicio de otoneurología del Instituto Nacional de Neurología, en la que reportaron 59 casos entre 1980 y 2003 únicamente de tumores glómicos estudiados en el centro. Encontraron que el 79% eran mujeres con una edad promedio de 44 años (22 a 64 años) El enfoque fue hacia las manifestaciones neurológicas antes y después de la cirugía, encontraron que la mayoría tenían alteraciones de hipoacusia neurosensorial, sin embargo, se reportó también inestabilidad, episodios de vértigo, parálisis facial, disfonía y otras afecciones. En este estudio la mayoría de los tumores fueron yugulotimpánicos, lo cual se asocia a la alta frecuencia de síntomas en pares craneales. En este estudio, los 4 casos de tumor carotídeo no fueron operados, solo vigilados sin evidencia de crecimiento importante y se comenta que los otros casos fueron tratados con cirugía y en algunos casos radiocirugía o radioterapia coadyuvante. (43)

Evaluación de manifestaciones neurológicas pre y posoperatorias en pacientes con tumores glómicos, experiencia del INNN

La segunda serie de casos fue publicada en el 2011, por el servicio de patología del Hospital general de México, se trató de una revisión de los casos de paragangliomas registrados en su centro entre 1999 y 2009 utilizando los términos o diagnósticos histopatológicos de paraganglioma, feocromocitoma, quimiodectoma, tumor del cuerpo carotídeo, tumor yugulotimpánico y tumor del glomus carotídeo. Encontraron en ese periodo 105 casos, de los cuales solo hubo datos de imagen en 31 de ellos e información de su manejo quirúrgico en 27 en los que el reporte fue "bueno" aunque se reportaron 22 complicaciones post quirúrgicas, incluso un fallecimiento por ligadura de la carótida.(2). Esto habla del subregistro e información incompleta con la que se cuenta en nuestro país. Sin embargo, se originaron datos importantes:

1. La edad promedio fue de 47 años, con rangos entre 16 y 82.
2. El 91.0% fueron mujeres
3. El tamaño del tumor de 0.2 a 12 cm
4. El 90% de los casos corresponden a pacientes la Ciudad y el Estado de México, con alturas mayores a 2000 m sobre el nivel del mar, lo cual corresponde con la literatura mundial.
5. Solamente 9 casos fueron de tumores suprarrenales
6. Solo 1 se consideró como maligno usando el criterio inmunohistoquímico, los demás se consideraron benignos con la información de H&E en seguimientos de 1 a 12 meses.
7. En total 82 de 96 de los casos fueron tumores del cuerpo carotídeo, dejando otros sitios con 4 o menos casos por localización (2)

En el 2015, el servicio de Angiología del Hospital de Especialidades de la Raza del IMSS realizó la búsqueda germinal de la mutación p81L del gen SDHD en 25 pacientes consecutivos operados enero de 2010 y junio de 2015. De estos, el 92% presentaron tumor de cabeza y cuello de forma esporádica, el 20% de los casos fue bilateral, el 16% de los casos presentaron otro tumor en algún otro sitio y ningún caso presentó otro paraganglioma asociado. Únicamente se encontró la mutación p81L en el gen SDHD (11q23) en el 16% de los casos, siendo todos los pacientes heterocigotos para esta.(44) Este estudio es muy relevante para nuestra población sin embargo, no se hizo cribaje para otras mutaciones asociadas a la presentación de estos tumores.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores considerados raros en la literatura. Sin embargo, se sabe ahora que la mayoría de ellos pueden ser bioquímica y clínicamente silentes y que las clasificaciones oficiales actuales para su registro

epidemiológico los agrupan bajo diferentes nombres por lo que el registro es incompleto. Estas neoplasias pueden asociarse con patologías genéticas y comorbilidades que no siempre se estudian debido a que no se consideraba que fuera necesario un abordaje multidisciplinario hasta fechas recientes. Los pacientes que son referidos a hospitales de tercer nivel son más complejos por sus características basales: tamaño del tumor, comorbilidades, producción hormonal, etc. Estos son los pacientes que representan un reto diagnóstico y terapéutico, además de que son los que tienen mayor riesgo de complicaciones y generan costos adicionales a las instituciones de salud. En nuestro país, hay poca información al respecto de estos tumores, no se cuenta con pruebas genéticas a nivel institucional y no existen equipos interdisciplinarios para su manejo.

JUSTIFICACIÓN

Los hospitales de tercer nivel en la Ciudad de México son los sitios en donde se esperaría que se concentre una gran cantidad de casos de feocromocitomas y paragangliomas, debido al proceso de referencia en nuestros sistemas de salud. Debido a que son heterogéneos en su presentación, pueden ser referidos a distintas especialidades y muchas veces no se considera el abordaje interdisciplinario que requiere un tumor raro, con potencial maligno y con riesgo de complicaciones. Los casos más complicados en nuestro país se envían a hospitales de tercer nivel. A pesar de que ya se están desarrollando los centros de referencia en el interior de la república, la mayoría de estos casos siguen siendo referidos a los hospitales de la Ciudad de México. Estos casos complicados, aun siendo escasos representan un gran costo a las instituciones de salud y es posible que tanto el número de casos como los costos se están subestimando debido a que el registro no es uniforme. Se requiere tener información sobre estos casos para planear mejor las estrategias de atención.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel en la Ciudad de México?

HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

En los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México habrá más casos evaluados por feocromocitomas y paragangliomas en el periodo de 2019 a 2021 de los que se reportan en la literatura mundial.

OBJETIVO GENERAL

Describir el número y características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los casos de feocromocitoma y paragangliomas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo de 2019 a 2021.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

1. Describir el porcentaje de pacientes con feocromocitoma y paragangliomas de alto riesgo por tamaño tumoral que son atendidos en los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo de 2019 a 2021.
2. Describir el porcentaje de pacientes con feocromocitoma y paragangliomas de alto riesgo por invasión de estructuras vecinas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo de 2019 a 2021.
3. Describir el porcentaje de pacientes con feocromocitoma y paragangliomas de alto riesgo por ser productores de hormonas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo de 2019 a 2021.
4. Describir el número de servicios tratantes involucrados en los casos de riesgo.
5. Describir la frecuencia y tipo de comorbilidades presentes en pacientes con feocromocitoma y paragangliomas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo de 2019 a 2021.

6. Describir la frecuencia y tipo de complicaciones presentes en pacientes con feocromocitoma y paragangliomas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en el periodo de 2019 a 2021.

MATERIAL Y MÉTODOS

1. Diseño del estudio
 - a. Tipo de estudio
 - i. Con base al objetivo este estudio es de tipo descriptivo.
2. Por sus características:
 - a. Por la participación del investigador es observacional.
 - b. Por la temporalidad es un estudio transversal.
 - c. Por la direccionalidad es un estudio ambilectivo.
 - d. Por la información es retrolectivo.
 - e. Por la institución es multicéntrico.
 - f. Por el tipo de población es homodémico.

3. Ubicación del estudio

Se invitará a participar en el estudio a los hospitales de tercer nivel de la Ciudad de México en donde se hayan documentado casos de feocromocitomas y paragangliomas. La invitación se hizo a través de los servicios de endocrinología y medicina interna. Se les solicitará someter el protocolo en cada una de sus instituciones en caso de participar.

De acuerdo a los métodos de registro de casos en cada centro, los co-investigadores locales buscarán los expedientes de los pacientes que hayan sido evaluados con estos diagnósticos y/o usando los clasificadores del CIE-10 que están vigentes en nuestro país actualmente.

Actualmente existe interés en la participación de los servicios de endocrinología y medicina interna de Especialidades, de Endocrinología y Cardiología del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS, de endocrinología Clínica Hospital Mérida del ISSSTE en Yucatán.

La información recabada será referida al Hospital de Especialidades del Centro Médico Nacional Siglo XXI del IMSS a través de correo electrónico, enviando las hojas de captura de datos (Anexos). Se le pedirá a los investigadores que cieguen los datos de identificación local del paciente y solo se asigne un identificador usando las iniciales del paciente, el centro y número de caso. La captura en la base de datos de los datos obtenidos se realizará por el David Enrique Hernández Calderón y la Dra Claudia Ramírez Rentería usando los mismos criterios para tener un registro uniforme de datos.

Los doctores Melgar y Espinosa realizarán un análisis cegado de los datos cuando se concluya la captura. El texto inicial de resultados será redactado por los doctores Hernández y Ramírez.

Los doctores Almeida, Portocarrero, Albarrán y López evaluarán el texto inicial y lo modificarán. Otros investigadores participantes que acepten en otros centros tendrán que dar autorización también para el escrito final. El Dr Mercado realizará la última revisión del texto antes de su publicación.

UNIVERSO DE TRABAJO

Población Blanco: todos pacientes con feocromocitoma y paragangliomas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel.

Población accesible: todos pacientes con feocromocitoma y paragangliomas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel en la Ciudad de México.

Muestra: pacientes con feocromocitoma y paragangliomas que son atendidos en los hospitales de tercer nivel entre 2019 y 2021 en los hospitales que deseen participar y cuyos expedientes físicos y/o electrónicos estén disponibles en los centros.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Criterios de inclusión

- Edad mayor a 18 años de edad al momento de la toma de consentimiento informado
- Hombre o mujer
- Que tengan registro de alguno de los siguientes diagnósticos codificados en el CIE-10

C74 y C75 Neoplasias Malignas

- (C74.1) Neoplasias malignas de la médula de la glándula suprarrenal
 - C74.10 Neoplasia maligna de médula de glándula suprarrenal no especificada
 - C74.11 Neoplasia maligna de médula de glándula suprarrenal derecha
 - C74.12 Neoplasia maligna de médula de glándula suprarrenal izquierda
- (C74.9) Neoplasias malignas de la glándula suprarrenal sin especificar
 - C 74.90 Neoplasia maligna de parte no especificada de glándula suprarrenal no especificada
 - C74.91 Neoplasia maligna de parte no especificada de glándula suprarrenal derecha
 - C 74.92 Neoplasia maligna de parte no especificada glándula suprarrenal izquierda
- (C75) Neoplasias malignas de otras glándulas endocrinas y estructuras similares
 - C75.4 Neoplasia maligna de cuerpo carotídeo
 - C75.5 Neoplasia maligna de cuerpo aórtico y otros paraganglios

D35 Neoplasia benigna de otras glándulas endocrinas y las no especificadas

- (D35.0) Neoplasia benigna de la glándula suprarrenal
 - D35.00 Neoplasia benigna de glándula suprarrenal no especificada
 - D35.01 Neoplasia benigna de glándula suprarrenal derecha
 - D35.02 Neoplasia benigna de glándula suprarrenal izquierda
- (D35.5) Neoplasia benigna de cuerpo carotídeo
- (D35.6) Neoplasia benigna del cuerpo aórtico y otros paraganglios
- (D35.7) Neoplasia benigna de otras glándulas endocrinas específicas

D44 Neoplasia de comportamiento incierto de glándulas endocrinas

- (D44.1) Neoplasias de comportamiento incierto o desconocido de la glándula suprarrenal
 - D44.10 Neoplasia de comportamiento incierto de glándula suprarrenal no especificada
 - D44.11 Neoplasia de comportamiento incierto de glándula suprarrenal derecha
 - D44.12 Neoplasia de comportamiento incierto de glándula suprarrenal izquierda
- (D44.6) Neoplasias de comportamiento incierto o desconocido del cuerpo carotídeo
- (D44.7) Neoplasias de comportamiento incierto o desconocido de cuerpo aórtico y otros paraganglios

Si el hospital tiene acceso a registros en los que no se codifique con CIE-10 se usarán los diagnósticos equivalentes, así como las palabras:

- Tumor o neoplasia o carcinoma de cuerpo carotídeo o glomus carotídeo
- Tumor o neoplasia o carcinoma vagal o glomus vagal
- Tumor o neoplasia o carcinoma del cuerpo yugulotimpánico o glomus jugulotympanicum
- Tumor o neoplasia o carcinoma del órgano de Zuckerkandl

- Tumor o neoplasia o carcinoma de ganglios simpáticos o tumores cromafines
- Tumor o neoplasia o carcinoma de ganglios parasimpáticos o tumores no cromafines
- Chemodectomas o quimiodectomas
- Paragangliomas intraadrenales
- Paragangliomas extraadrenales
- Feocromocitomas
- Tumores del tejido cromafín
- Paragangliomas sin mayor especificación
- Tumores de cresta neural (línea simpático adrenal)

Se revisará también la información de los pacientes que tengan diagnóstico de síndromes asociados a tumores de este tipo y que pudieran no estar buscando atención por ese motivo y por lo tanto no tienen registro en esa consulta. En estos se incluyen:

- Neoplasia endocrina múltiple, especialmente tipo 2
- Síndrome de Von Hippel Lindau
- Neurofibromatosis tipo 1 o Síndrome de Von Recklinghausen
- Síndrome feocromocitoma/paraganglioma
- Síndrome Carney-Stratakis
- Feocromocitoma familiar
- Síndrome feocromocitoma/neuroblastoma/ meduloblastoma
- Síndrome paraganglioma/eritrocitosis
- Que esté en posibilidad de otorgar consentimiento informado
- Que acepte firmar el consentimiento informado para el protocolo
- Que cuenten con un expediente clínico en el que se puedan obtener datos
- Que cuenten con corroboración genética, clínica, bioquímica, por imagen y/o patología de que se trata de un tumor de este grupo.
- Que hayan sido evaluados por lo menos una vez en un servicio de tercer nivel por el tumor, sus síntomas o datos clínicos asociados.

Criterios de no inclusión

- Pacientes menores de edad o que no puedan otorgar consentimiento para la revisión de sus expedientes.
- Pacientes que se nieguen a firmar el consentimiento informado
- Pacientes en los que exista duda sobre el tipo de tumor del que se trata

Criterios de exclusión

- Pacientes en los que se haya corroborado un tipo de tumor diferente por algún método

SELECCIÓN DE LA MUESTRA

Tipo de muestreo: no probabilístico, muestreo por conveniencia de casos consecutivos.

Tamaño de la muestra: ya que se considera en la literatura que:

1. Hay una incidencia anual estimada en entre 0.6 a 0.8/100,000 años/persona de feocromocitomas y paragangliomas (45)
2. Que sólo un 15% de los pacientes en los sistemas de salud ameritan evaluación por un especialista de acuerdo a las guías de práctica clínica en nuestro país.

3. Que se reporta una población en México de 129.2 millones de personas

Se esperaría que hubiera aproximadamente 775 casos nuevos anuales en el país, de los cuales serían referidos 116 casos nuevos por año a un especialista. Ya que en este momento solo contamos con el interés de 3 de por lo menos 10 centros de referencia principales en la ciudad, **esperaríamos tener por lo menos 35 casos nuevos por año (un total de 104 casos en los 3 años de estudio)**

PROCEDIMIENTOS.

1. Se sometió el protocolo a evaluación por el comité nacional de investigación del IMSS. Una vez aprobado se enviará invitación formal a diversos centros de tercer nivel:
 - a. Hospital de Cardiología Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS
 - b. Instituto Nacional de Neurología y Neurocirugía , Secretaría de Salud
 - c. Clínica Hospital Mérida, ISSSTE, Mérida Yucatán.

Las invitaciones se hicieron llegar a otros centros a través de los comités de investigación locales, los integrantes de los servicios involucrados en la atención de los pacientes y a través de comunicados en la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología, AC, una vez que se haya autorizado el protocolo. Los datos de los centros que deseen participar serán registrados al Comité Nacional a través de informes técnicos y Enmiendas al protocolo.

Los participantes de cada centro entregaron un curriculum vitae resumido para control del protocolo en caso de ser solicitados por el comité.

Cada centro conserv las hojas originales de captura de datos para su propio archivo.

Los datos del protocolo fueron enviados a un correo especial para dicho estudio. Al cual solo tiene acceso la Dra. Claudia Ramírez Rentería para recibir los datos de los pacientes y hacer la captura de datos, así como para solicitar clarificación de datos ilegibles o incompletos.

Se solicitaron datos solamente a los pacientes que se encuentran activos en los centros participantes durante el periodo de estudio para poder tomar el consentimiento informado, realizar un cuestionario directo para completar datos faltantes de los que son tomados del expediente. (Ver anexos) Debido a que la mayoría de los centros manda al archivo muerto los expedientes de los pacientes que han estado inactivos por más de un año, se capturaron a los pacientes que vinieron por primera vez en el 2019 y aún están en evaluación de seguimiento, además de aquellos que sean atendidos en los próximos meses. Se solicitó la autorización de los pacientes en las consultas externas o vía telefónica. Las llamadas se realizaron solamente cuando el paciente ya no tenga citas programadas de control al centro, usando los datos registrados del paciente en el expediente para evitar citas adicionales y consultas innecesarias, así como gastos de transporte. No se solicitaron estudios extra a los pacientes que son evaluados de manera rutinaria en estos centros.

De manera habitual, en la mayoría de los centros, los pacientes tienen los estudios de valoración preoperatoria de Medicina Interna:

1. Biometría hemática
2. Química básica: glucosa, urea, creatinina
3. Electrolitos séricos: sodio, potasio, cloro
4. Tiempos de coagulación
5. Electrocardiograma en reposo
6. Tele de Tórax
7. Angiotomografía de la lesión

Si tienen comorbilidades, para la valoración preoperatoria los servicios de medicina interna solicitan estudios adicionales

pertinentes. Se tomaron datos de alteraciones metabólicas, oncológicas, neoplásicas y cardiovasculares disponibles en estos casos.

Variables principales

Variable	Tipo de Variable	Definición Conceptual	Definición Operacional	Escala de Medición
Feocromocitoma	Cualitativa Nominal dicotómica	Neoplasia que se origina de la médula suprarrenal que puede producir catecolaminas	El paciente tiene diagnóstico previo de uno o más tumores definidos como feocromocitoma	Sí / No
Paraganglioma	Cualitativa Nominal dicotómica	Neoplasia que se origina de los ganglios simpáticos o parasimpáticos que puede producir catecolaminas	El paciente tiene diagnóstico previo de uno o más tumores definidos como paraganglioma	Sí / No
Múltiples tumores	Cualitativa Nominal dicotómica	Presencia de más de un tumor	Presencia de más de un tumor del mismo tipo como sitios primarios independientes	Sí / No
Productor de hormonas	Cualitativa Nominal dicotómica	Evidencia de producción de alguna hormona por parte de un tumor	Elevación por arriba del rango normal de una o mas catecolaminas o sus metabolitos en plasma, sangre u orina de 24 horas.	Sí / No
Síndromes PP	Cualitativa Nominal polinómica	Evidencia clínica o genética de que el paciente tiene un síndrome asociado a feocromocitomas y/o paragangliomas	Evidencia clínica o genética de que el paciente tiene un síndrome asociado a feocromocitomas y/o paragangliomas	No, VHL, NF, NEM1, NEM2
Variables de interés para describir las características generales de la población				
Edad	Cuantitativa continua (Razón)	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el momento actual.	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta el registro del paciente.	Años
Género	Cualitativa dicotómica (Nominal)	Grupo la que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido desde un punto de vista sociocultural, biológico o genético	Sexo asignado en documentos oficiales.	Hombre / Mujer
IMC	Cuantitativa discreta (Razón)	Es el cociente que resulta de dividir el peso y la estatura al cuadrado de la persona.	Es el cociente que resulta de dividir el peso y la estatura al cuadrado de la persona Tomado del expediente del paciente	Kg/m ²
Diámetro máximo del tumor	Cuantitativa discreta (Razón)	Medida en centímetros del tumor por estudio de resonancia magnética, tomografía o ultrasonido.	Medida en centímetros del tumor por estudio de resonancia magnética, tomografía o ultrasonido. Tomado del reporte de estudio del paciente.	cm
Localización del o los tumores	Cualitativa nominal polinómica	Ubicación anatómica del tumor neuroendocrino mediante estudio de resonancia magnética, tomografía o ultrasonido.	Ubicación anatómica del tumor neuroendocrino. Tomado del reporte de estudio del paciente en imagen o patología.	Nombre del sitio

Diferenciación de la neoplasia	Cualitativa Nominal Dicotómica	En el caso del cáncer, describe cuánto se parece el tejido del tumor al tejido normal en el que surgió el tumor.	En las neoplasias neuroendócrinas se refiere a que tanto se parece el tejido tumoral a una célula neuroendócrina sana obtenido en el reporte final de patología de tercer nivel	Bien diferenciado Poco Diferenciado
Grado del tumor	Cualitativa nominal polinómica	Tipo de clasificación que se basa en la forma como se ven las células y el tejido de un tumor al microscopio refleja y refleja el grado de similitud con respecto células de un tejido normal.	Ubicación del paciente de acuerdo a la clasificación de la OMS 2018 para Neoplasias neuroendócrinas obtenido en el reporte final de patología de tercer nivel	Grado 1 Grado 2 Grado 3
Estadio de la enfermedad	Cualitativa nominal	Tipo de clasificación que se basa en el grado de invasión del tumor con respecto a si permanece en un órgano (local), presenta afección ganglionar (regional) o existencia de metástasis (A distancia).	Ubicación del paciente con respecto al grado de invasión, es decir, si el tumor tiene afección de un órgano, presencia de extensión ganglionar o metástasis. obtenido en el reporte final de patología de tercer nivel y los estudios de imagen de Estadificación disponibles	Localizada Metástasis Regionales Metástasis a distancia
Cirugía del tumor primario	Cualitativa nominal polinómica	Procedimiento quirúrgico que consiste en extirpar el tumor.	El paciente fue sometido a cirugía para resección total o parcial del tumor considerado primario	No Resección total Resección parcial
Metastatoma	Cuantitativa Continua	Procedimiento quirúrgico para remover metástasis regionales o a distancia	Número de cirugías a las cuales se ha sometido para remover tumores que fueron corroborados histológicamente con metástasis de NEN	Número total
Embolizaciones	Cuantitativa Continua	Intervención por imagenología para embolizar con fármacos las arterias que alimentan las metástasis hepáticas.	Número de intervenciones por imagenología para embolizar con fármacos las arterias que alimentan las metástasis hepáticas de NEN	Número total
PRRT	Cualitativa Nominal Dicotómica	Terapia con radionúclidos afines a tejido neuroendócrino destinada a limitar la progresión tumoral diseminada	El paciente ha recibido terapia con radionúclidos con análogo de somatostatina para limitar la progresión de la NEN	Sí / No
Tratamiento actual	Cualitativa nominal	Tipo de manejo médico que recibe una persona con diagnóstico de tumor neuroendocrino con base en la localización, tamaño, grado y estadio.	Tipo de manejo médico recibido por el paciente hasta el momento del estudio de bioimpedancia. Tomado del expediente del paciente o referido por el mismo.	Ninguno Análogo de somatostatina a Quimioterapia a Terapia blanco
Síntomas y diagnósticos asociados				
Hipertensión Arterial (HAS)	Cualitativa dicotómica Nominal	Elevación de cifras de presión arterial > 140/90 mmHg en dos o más ocasiones por un médico o el uso de medicamentos antihipertensivos	Diagnóstico de hipertensión arterial por personal de salud al momento del estudio referido por el paciente o expediente	Sí / No
Tiempo con HAS	Cuantitativa a Discreta	Tiempo transcurrido desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses transcurridos desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses

Tratamiento previo HAS	Cualitativa Polinomial	Medicamentos empleados para el tratamiento de hipertensión arterial sistémica	Nombre del medicamento y dosis empleados para el tratamiento de HAS	Nombre del (los) medicamento
Severidad de HAS	Cualitativa ordinal	Qué tan severa es la hipertensión de acuerdo a los criterios internacionales	Qué tan severa es la hipertensión de acuerdo a los criterios internacionales disponibles hasta el momento de la American Heart Association	Grado 1: TA, 140–159/90–99 o uso de 1 o 2 medicamentos; Grado 2 TA \geq 160/100 o uso de 3 o más medicamentos
Paroxismos	Cualitativa dicotómica Nominal	Un ataque súbito o expresión violenta de una emoción o actividad particular.	Evento asociado a secreción de catecolaminas en donde se presente palidez, hipertensión, sudoración, ansiedad, taquicardia y/o palpitaciones	Sí / No
Palidez	Cualitativa dicotómica Nominal	Una apariencia pálida no saludable , cualidad de palidez.	Es una pérdida anormal del color de la piel normal o de las membranas mucosas.	Sí / No
Hipotensión	Cualitativa dicotómica Nominal	Presión excesivamente baja de la sangre sobre la pared de las arterias.	Presión arterial menor a 90/60 de mercurio determinado mediante un baumanometro	Sí / No
Temblo	Cualitativa dicotómica Nominal	Agitación o movimiento rápido, involuntario y continuo del cuerpo o de una parte de él, provocado principalmente por miedo, frío, enfermedad o nerviosismo.	Agitación o movimiento rápido, involuntario y continuo del cuerpo o de una parte de él, provocado o asociado a otros síntomas de descarga adrenérgica	Sí / No
Lipotimia	Cualitativa dicotómica Nominal	Pérdida repentina y pasajera del conocimiento que se produce por falta de riego sanguíneo en el cerebro.	Pérdida repentina y pasajera del conocimiento que se produce por falta de riego sanguíneo en el cerebro.	Sí / No
Síncope	Cualitativa dicotómica Nominal	Pérdida pasajera del conocimiento que va acompañada de una paralización momentánea de los movimientos del corazón y de la respiración y que es debida a una falta de irrigación sanguínea en el cerebro.	Pérdida pasajera del conocimiento que va acompañada de una paralización momentánea de los movimientos del corazón y de la respiración y que es debida a una falta de irrigación sanguínea en el cerebro.	Sí / No
Ansiedad	Cualitativa dicotómica Nominal	Estado mental que se caracteriza por una gran inquietud, una intensa excitación y una extrema inseguridad. Angustia que acompaña a algunas enfermedades, en especial a ciertas neurosis.	Estado mental que se caracteriza por una gran inquietud, una intensa excitación y una extrema inseguridad, asociado a otros síntomas de descarga adrenérgica	Sí / No
Angor o angina de pecho	Cualitativa dicotómica Nominal	Es un dolor asociado a enfermedad de las arterias coronarias, generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal, ocasionado por insuficiente aporte de sangre (oxígeno) a las células del músculo del corazón	Es un dolor asociado a enfermedad de las arterias coronarias, generalmente de carácter opresivo, localizado en el área retroesternal, ocasionado por insuficiente aporte de sangre (oxígeno) a las células del músculo del corazón	Sí / No
Palpitaciones	Cualitativa dicotómica Nominal	Sensación del paciente de los latidos cardíacos que se perciben como si el corazón estuviera latiendo con violencia o acelerado.	Sensación del paciente de los latidos cardíacos que se perciben como si el corazón estuviera latiendo con violencia o acelerado.	Sí / No
Masa tumoral visible	Cualitativa dicotómica Nominal	El paciente o algún médico han notado que existe evidencia de una tumoración visible a simple vista	El paciente o algún médico han notado que existe evidencia de una tumoración visible a simple vista	Sí / No

Síntomas neurológicos	Cualitativa dicotómica	Alteraciones en la exploración neurológica completa	Cefalea, hipoacusia, dolor ótico, parálisis de nervios	Sí / No
Síntomas compresivos tumorales	Cualitativa dicotómica	Sensación de opresión de algún órgano asociado a la presencia de un tumor sobre ese órgano	Dolor, disfagia, sensación de obstrucción en el órgano afectado	Sí / No
Prediabetes	Cualitativa Nominal dicotómica	Trastorno metabólico que se caracteriza por glucemias en ayuno 100 a 125, poscarga de glucosa de 140 a 199 mg/dL	Diagnóstico previo de prediabetes, glucosa anormal en ayuno o intolerancia a los carbohidratos	Sí / No
Diabetes Mellitus 2	Cualitativa Nominal dicotómica	Trastorno metabólico que se caracteriza por hiperglucemia en el contexto de resistencia a la insulina y falta relativa de insulina. Diagnóstico de acuerdo a las guías ADA 2019: en ayuno > 126, 2 horas o aleatorio 200 o más o Hba1c 6.5% o más (estandarizado)	Diagnóstico de diabetes mellitus al momento del estudio referido por el paciente o expediente en los casos y por el paciente (controles)	Sí / No
Dislipidemia	Cualitativa Nominal dicotómica	Conjunto de enfermedades resultantes de concentraciones anormales de colesterol, triglicéridos, C-HDL y C-LDL.	Diagnóstico si cumple algún criterio de dislipidemia de acuerdo a ATP III. Se toma del expediente del paciente en los casos o si el control tiene registro del dato en el último año.	Sí / No
Posibles complicaciones asociadas a producción hormonal				
Enfermedad renal crónica (ERC)	Cualitativa dicotómica	Patología que se caracteriza por la presencia de alteraciones en la estructura o función renal durante al menos tres meses y con implicaciones para la salud. Dentro de los criterios diagnósticos se encuentra la elevación de marcadores de daño renal con reducción del FG por debajo de 60 ml/min/1,73 m ²	Diagnóstico de enfermedad renal crónica de acuerdo a las guías KDIGO 2013 Referido por el paciente o expediente del paciente en los casos o si el control tiene registro del dato en el último año.	Estadio I a V
Tiempo de Dx ERC	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses transcurridos desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses
Retinopatía	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de daño a la retina por cualquier motivo	Diagnóstico previo de daño a la retina con sospecha de daño a órgano blanco por enfermedad crónica metabólica	Ninguna, no proliferativa, proliferativa
Tiempo de Dx Retinopatía	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses transcurridos desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses
Cardiopatía	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de alguna patología cardíaca	Diagnóstico previo de alguna patología cardíaca	Sí / No
Tiempo de Dx Cardiopatía	Cuantitativa Discreta	Tiempo transcurrido desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses transcurridos desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses

Tiempo desde síntomas hasta tratamiento	Cuantitativa a Discreta	Tiempo transcurrido desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses transcurridos desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses
Otras comorbilidades	Cualitativa Nominal dicotómica	Otras enfermedades crónica relevantes	Otras enfermedades crónicas relevantes	Sí/no
Especialistas que lo atendieron	Cualitativa Polinomial	Especialidades médicas involucradas en la evaluación del paciente	Especialidades médicas involucradas en la evaluación del paciente	Neurología NeuroQx Angiología Urología Endocrino M Interna Cardiología Rehabilitación CCC, otras
Complicaciones agudas en quirófano	Cualitativa Polinomial	Complicaciones que se presentaron durante la cirugía	Complicaciones que se presentaron durante la cirugía	Ninguna Vascular Neurológica Infección Muerte
Complicaciones de cirugía	Cualitativa Polinomial	Complicaciones agudas, transitorias y permanentes que se presentaron a consecuencia de la cirugía	Complicaciones agudas, transitorias y permanentes que se presentaron a consecuencia de la cirugía	Ninguna Vascular Neurológica Infección Muerte
Secuelas a largo plazo	Cualitativa Polinomial	Complicaciones que se presentaron después de la cirugía y que requirieron manejo durante semanas hasta años después del procedimiento	Complicaciones que se presentaron después de la cirugía y que requirieron manejo durante semanas hasta años después del procedimiento	Ninguna Transitoria Permanente
Días de estancia hospitalaria	Cuantitativa a Discreta	Días que permaneció el paciente en el hospital desde su ingreso para manejo quirúrgico hasta el alta por cualquier motivo	Días que permaneció el paciente en el hospital desde su ingreso para manejo quirúrgico hasta el alta por cualquier motivo	Número
Tiempo de seguimiento	Cuantitativa a Discreta	Tiempo transcurrido desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses transcurridos desde la primera evaluación por un especialista por este motivo hasta el último seguimiento	Meses
Estatus en última evaluación	Cualitativa Polinomial	Cuál fue la última condición que se registró respecto al tumor en este paciente	Cuál fue la última condición que se registró respecto al tumor en este paciente	Curado Recurrencia a Progresión Segundo primario Muerte Ninguno

MUESTRA

Tamaño de muestra:

Debido a la baja frecuencia de esta patología se propone un estudio de serie de casos en donde se planea incluir a todos los pacientes que cumplan los criterios de inclusión. Debido a que se tratan de tumores poco frecuentes, se realizará en varios centros

para obtener un número mayor de pacientes. Se espera tener por lo menos 35 casos nuevos por año (un total de 104 casos en los 3 años de estudio) si se acepta el protocolo en un mínimo de 3 centros.

Tipo de muestreo: No probabilístico de casos consecutivos de todos los pacientes que presenten criterios de elegibilidad serán invitados a participar.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

Se trata de un estudio descriptivo de una serie de casos en donde se espera tener un número bajo de pacientes por lo que se utilizará estadística descriptiva con medidas de tendencia central y dispersión no paramétrica (medianas y rangos intercuartílicos) para las variables cuantitativas, se usarán porcentajes para las variables cualitativas. Con los resultados se calculará un poder de muestra. Ya que se trata de un estudio descriptivo se utilizarán tablas para expresar los datos principales de los pacientes. Se utilizará el programa SPSS v 21.0 para el análisis de datos y gráficas.

FACTIBILIDAD

El servicio de endocrinología cuenta con los pacientes que cubran estas características y los métodos de laboratorio para evaluarlos por lo que se espera contar con datos completos. La Dra. Claudia Ramírez fue la coordinadora de la logística del estudio. Los investigadores en cada centro sometieron los protocolos a sus respectivos comités de ética con las modificaciones solicitadas en cada centro. Para los Centros IMSS se esperó fuera autorizado por los comités locales y a obtener la carta de autorización para el estudio en cada centro. Ya que no se solicitaron estudios adicionales ni visitas a los pacientes, solo se inició la captura de datos conforme se fueron presentando a las consultas de los participantes. En el caso de los pacientes de Especialidades CMN Siglo XXI y de Cardiología CMN SXXI, existió la posibilidad de capturar los datos generales según el diagnóstico de acuerdo al CIE-10 en un sistema electrónico accesible a todos los médicos para tener una búsqueda completa de los casos e invitar a participar a los pacientes en su próxima cita al hospital. (Expediente de Consulta Externa, ECE).

ASPECTOS ÉTICOS Y BIOSEGURIDAD

Riesgo de la investigación: Según la Ley general de Salud en materia de la investigación para la salud, el presente estudio no confiere ningún tipo de riesgo a los participantes.

Contribuciones y beneficios el estudio para los participantes y la sociedad en su conjunto: los pacientes no se beneficiarán de forma directa del estudio. Su utilidad será demostrar evaluar las características de pacientes similares y dar pie a futuras investigaciones.

Confidencialidad: no se hará uso de los datos personales del paciente para otros fines ni se dará acceso a la información a personas no involucradas en el protocolo. El paciente será identificado en la base de datos con iniciales para evitar asociación con su información personal. Así mismo, los investigadores se comprometerán a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo. Ya que se involucrará a diversas unidades de investigación del IMSS y otras instituciones, se someterá a evaluación por el comité Nacional.

El consentimiento informado se tomará en la próxima visita del paciente, no se realizarán visitas adicionales a las programadas por su padecimiento. No se solicitará apoyo financiero en esta ocasión para realizar el estudio. Este protocolo no viola los

principios de bioseguridad.

RESULTADOS

Se encontraron 327 pacientes de los cuales el 86.9% eran mujeres. El 74.3% fueron atendidos en el Hospital de Especialidades Siglo XXI IMSS, el 0.9% en el de cardiología, el 24.5% en el Instituto Nacional de Neurología y hubo un paciente (0.3%) que recibió atención en el Instituto de Neurología y en Especialidades. La mediana de edad al diagnóstico fue de 54 años (Rangos intercuartílicos 45-64.5). El 6.8% de los pacientes fue diagnosticado antes de los 30 años de edad, mientras que un 37.9% tenían menos de 50 años (edades consideradas de riesgo para tener una causa genética, hereditaria o sindrómica). La mediana de seguimiento fue de 2.5 años (RIC 1-6). Un 10.1% de los pacientes tuvieron seguimiento menor de 1 año y el 19.5% tuvo seguimientos mayores a 10 años.

La localización de los tumores se aprecia en la siguiente figura 2.

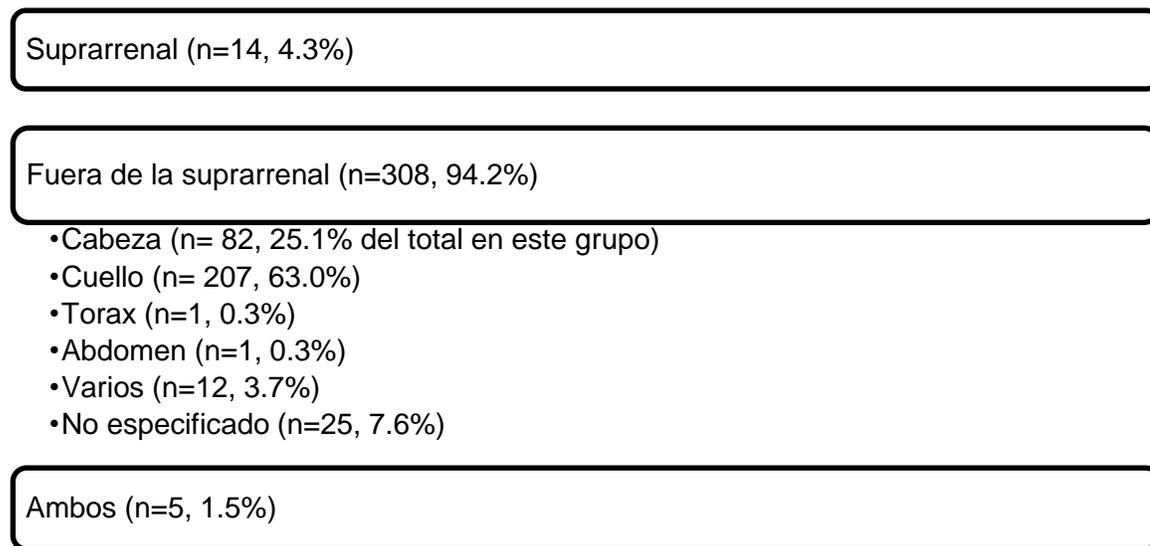


Figura 2. Frecuencia de localización de los tumores en cada sitio

El tamaño de los tumores fue

- 1) Suprarrenales (feocromocitomas) la mediana del diámetro tumoral fue de 3.0 cm en los tres diámetros
- 2) Cabeza 3.05 centímetros en diámetro cefalocaudal (CC) x 1.95 anteroposterior (AP) x 2.0 transversal (T)
- 3) Cuello 3.80 cm CC x 3.0 AP x 3.0 T
- 4) El caso en tórax fue de 4x4x4 cm y el de abdomen de 6x4.9x4.5 cm en los diámetros respetivos.

La lateralidad del tumor fue izquierda en 34.6%, derecha en 38.2%, bilateral o multicéntrico en el mismo órgano en 7.9% y no se registró en 19.3%.

Entre los factores de riesgo para estos tumores, el 74.3% tenían su lugar de residencia a una altura mayor a 2000 metros sobre el nivel del mar, el 8.0% tenía alguna neumopatía y el 19.3% tenían antecedente de tabaquismo, con un índice tabáquico de 3.3 (RIC 1.25-7.8).

Solamente un pequeño porcentaje de pacientes tuvieron evaluaciones hormonales. Solo 32 pacientes tuvieron

catecolaminas totales en plasma, 19 adrenalina, 17 noradrenalina, 19 dopamina y 1 ácido manilvandelico, 32 tuvieron metanefrinas en plasma y 3 normetanefrinas en plasma. En orina se hicieron estudios de adrenalina 27 pacientes, también 27 de noradrenalina, 33 metanefrinas, 2 normetanefrinas, 24 dopamina, 33 catecolaminas totales en orina y 3 AMV en orina. Debido a que hubo diferentes laboratorios y ensayos, se consideraron como positivos los resultados que estuvieran por arriba del límite superior para cada ensayo.

De los estudios solicitados fueron positivos en plasma el 26.3% de las adrenalinas, 5.9% de las noradrenalinas, 21.2% de las dopaminas, 15.5% de las catecolaminas totales, 0% de los AMV, 27.9% de las metanefrinas y 33.3% de las normetanefrinas.

En los estudios de orina resultaron positivos 7.4% de las adrenalinas, 11.1% de las noradrenalinas, 15.0% de las metanefrinas, 50% de las normetanefrinas, 29.4% de las dopaminas, 6.0% de las catecolaminas totales y 0% de los AMV.

Cabe mencionar que tanto las recomendaciones para quien hacer los estudios han cambiado con los años, así como la disponibilidad de estudios y el conocimiento de la utilidad de estos estudios por diversos especialistas puede ser distinto, además de que el 69.8% de los pacientes tenía por lo menos un fármaco que podría afectar la determinación de estas hormonas tanto en plasma como en orina, especialmente antihipertensivos como betabloqueadores, verapamilo y otros antihipertensivos, pero también medicamentos de uso neurológico entre otros.

Otras comorbilidades fueron: dislipidemia (35.2%), prediabetes (27.5%), diabetes (19.9%), algún grado de insuficiencia renal (3.9%).

La función renal se pudo calcular solamente en 106 pacientes los cuales estuvieron clasificados de la siguiente manera

	CKD-EPI	MDRD
KDOQI I	57.1%	53.8%
KDOQI II	32.1%	35.8%
KDOQI III	8.5%	8.5%
KDOQI IV	1.9%	1.9%

Solo se conoce el estado tiroideo en 122 pacientes de los cuales 17.5% estaban eutiroideos, 15.3% tuvieron hipotiroidismo, 2.5% hipertiroidismo, 1.0% tuvieron un cuadro de tiroiditis, 2.5% tuvieron hipotiroidismo posterior a un tratamiento o procedimiento. Se encontró hiperparatiroidismo primario en 1.3% de los pacientes, pero solo se hicieron estudios de calcio en 156 pacientes (47.7%).

Los pacientes con alteración en la glucosa fueron diagnosticados a los 54 años (RIC 47-64.3) y los que tenían prediabetes tuvieron una hemoglobina glucosilada media de 5.9% (RIC 5.7-6.4) mientras que los que tenían diabetes tuvieron 6.8% (RIC 6.3-7.5%), considerados en su mayoría con buen control.

El índice de masa corporal (IMC) tuvo una mediana de 28.2 kg/m² (RIC 24.9-31.1) y la mayoría de los pacientes tuvo sobrepeso al diagnóstico como se aprecia en la figura 3. El 34.9% tuvo algún grado de obesidad (IMC de 30 kg/m² o mayor)

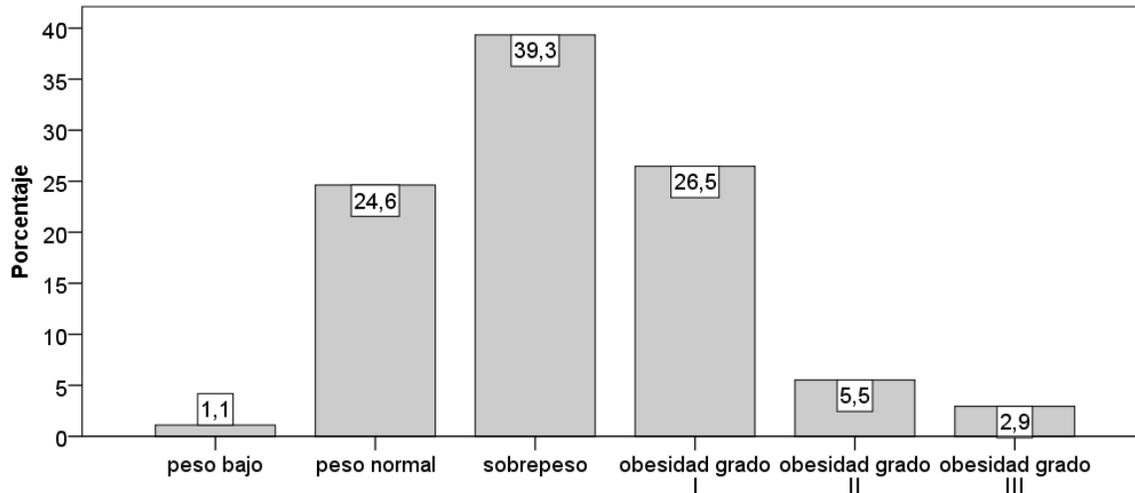


Figura 3. Porcentaje de pacientes en cada clasificación de peso de acuerdo al índice de masa corporal en los pacientes estudiados.

Otros laboratorios evaluados en relación con el riesgo cardiovascular tuvieron las siguientes medianas: colesterol total 182 mg/dL (RIC 158-212), HDL 47 mg/dL (RIC 39.4-52), LDL 102 mg/dL (RIC 78-133), triglicéridos 141 mg/dL (100-191), ácido úrico 5.1 mg/dL (RIC 4.2-6.1).

La presión arterial sistólica máxima tuvo una mediana de 130 mmHg (RIC 120-150) y la diastólica máxima 80 mmHg (RIC 80-90), el paciente con la presión más elevada se documentó en 260/180 mmHg.

La presión sistólica mínima tuvo una mediana de 107 mmHg (RIC 100-112) y la diastólica mínima 70 mmHg (RIC 60-70), el paciente con la presión mínima reportada tuvo 70/38 mmHg.

La frecuencia máxima reportada fue de 86 latidos por minuto (RIC 80-93) y el paciente con la frecuencia más alta registrada llegó a 140 latidos por minuto.

Los pacientes con hipertensión secundaria o de difícil control registraron las medidas más elevadas de presión sistólica y diastólica.

Los cuadros de hipotensión tuvieron cifras similares en ambos grupos.

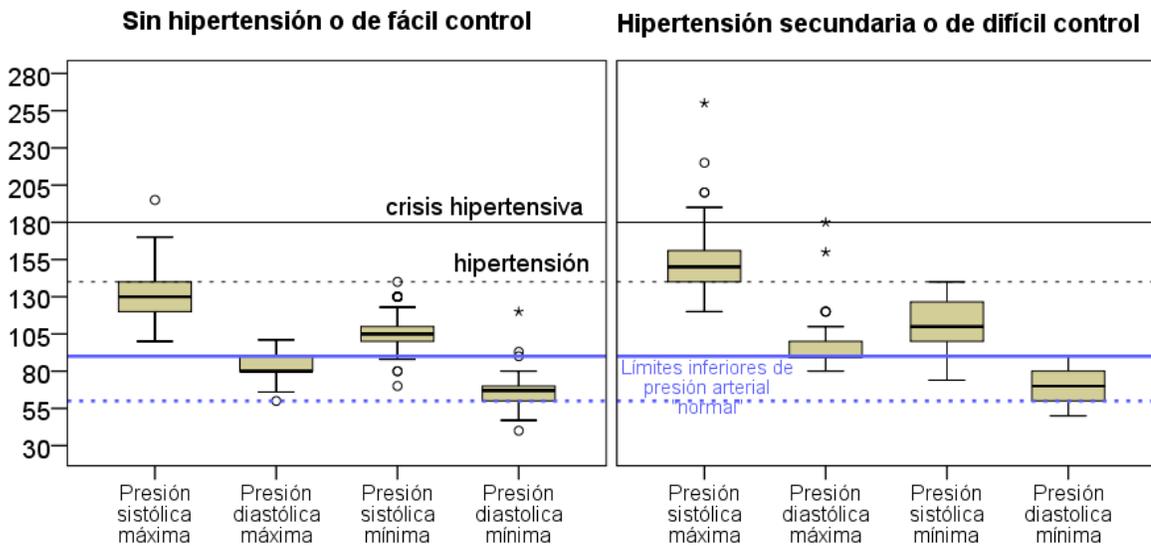


Figura 4. Presiones arteriales sistólica y diastólica entre el grupo con hipertensión secundaria o de difícil control contra los que no fueron clasificados así. La línea negra continua representa el punto a partir del cual tradicionalmente se considera una crisis hipertensiva, la línea negra punteada el corte a partir del cual se registra hipertensión sistólica. Las líneas azules están en 90/60 mmHg, considerados como el límite inferior normal para la mayoría de las personas.

En la mayoría de los casos se realizó una tomografía contrastada para evaluar las características tumorales. Sin embargo, se usaron también otras técnicas imagenológicas de acuerdo a las indicaciones del servicio tratante. En la tabla se muestran los estudios realizados y el porcentaje en el que si se detectó el tumor en cada modalidad y en cada sitio.

La tomografía fue el método más solicitado en todos los sitios, seguido de la resonancia magnética, especialmente en los tumores de cabeza (intracraneales), aunque también se solicitaron para otros sitios. Los estudios de medicina nuclear fueron los menos solicitados y se realizaron cuando había duda sobre el tipo de tumor que se trataba o cuando había sospecha de un tumor sindrómico, en el cual pueden existir otros tumores o metástasis como parte de la evaluación y estadificación antes del tratamiento.

Imagen realizada	Cabeza (n=81)	Cuello (n=208)	Tórax o abdomen (n=15)	Varios sitios (n=14)
Ultrasonido	8.8%	56.9%	46.2%	23.1%
% del total realizados positivo	71.4%	92.8%	71.4%	66.6%
Tomografía	69.6%	88.3%	100%	76.9%
% del total realizados positivo	71.4%	97.6%	93.3%	71.4%
Resonancia magnética	76.0%	18.6%	23.1%	69.2%
% del total realizados positivo	98.3%	94.4%	33.3%	100%
Medicina nuclear	10.2%	12.0%	46.2%	30.8%

% del total realizados positivo	62.5%	39.1%	66.6%	100%
---------------------------------	-------	-------	-------	------

Tabla .

En los tumores de cuello, se clasificaron por imagen por grado de invasividad usando la escala de Shamblin a 153 pacientes, de los cuales el 19.0% fueron Grado I, 41.2% grado II y 39.9% grado III.

En los paragangliomas de cabeza solo se comentó grado de invasión en 23 de los 81 casos en los que hay descripción de la tomografía en este sentido.

Antecedentes familiares de importancia

En cuanto a los antecedentes familiares el 30.9% de los pacientes refirieron familiares directos con hipertensión arterial sistémica, 8.0% con eventos cardio o cerebrovasculares, ninguno refirió muerte súbita en la familia. El 22.6% tenían familiares con tumores, el 4% tuvieron más de un familiar con neoplasias, entre los cuales se reportaron Cáncer de estómago 4.0%, cervicouterino en 3.6%, mama 2.4%, próstata 2.8%, pulmón 1.5%, páncreas 1.2%, ovario 0.3%, leucemia 0.6%, linfoma 0.3%, tiroides 0.6%, hígado 0.6%, laringe 0.6%, sarcomas en 0.6% y 0.3% con tumor de mediastino y 0.3% con melanoma. En sistema nervioso central 0.6% y 3.7% tuvieron familiares con tumores pero no se especificó el sitio.

Diagnósticos claros de paragangliomas en otros familiares se reportaron en 0.9%, 1 paciente tuvo un familiar con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM2) y otro familiar con tumores en cuello no especificados y otra paciente tuvo un padre con diagnóstico genético de Von Hippel Lindau.

Además del paciente con un familiar con NEM2 y tumores en el cuello, hubo 1 paciente con antecedentes familiares de cáncer papilar de tiroides, otro con cáncer medular, una con hiperplasia de células C y dos más con cáncer de tiroides no especificado (7 en total).

El 14.4% de los casos fueron diagnosticados de manera incidental, los más frecuentes en estudios de imagen durante el diagnóstico o seguimiento de otra patología tumoral o endócrina (44.7%), procesos infecciosos (17%) y otras patologías (10%). En los casos no incidentales, el síntoma más común fue el aumento de volumen en cuello en el caso de los paragangliomas a este nivel (44.6%) seguido de los otoneurológicos (30.7%) y síntomas del sistema nervioso central (10.0%), solo un 4.0% fueron estudiados por antecedentes de hipertensión secundaria o de difícil control y un 1.8% por síntomas cardiovasculares. Los demás pacientes tuvieron síntomas compresivos (dolor, disfagia, disfonía, o síntomas inespecíficos) y en un caso incidental no se mencionó el motivo del estudio de imagen.

Síntoma	Cabeza	Cuello	Tórax o abdomen	Varios sitios	P
Anemia	8.6%	7.2%	20%	7.1%	
Ansiedad	6.2%	12.5%	73.3%	14.3%	
Cefalea	14.8%	12.5%	20%	14.3%	
Diaforesis	1.2%	4.8%	73.3%	14.3%	
Disfagia	6.2%	3.8%	0.0%	7.1%	
Disfonía	8.6%	6.7%	0.0%	14.3%	

Disartria	1.2%	0.5%	0.0%	7.1%	
Dolor	16.0%	21.6%	13.3%	14.3%	
Evento vascular cerebral	2.5%	9.6%	13.3%	21.4%	
Hipoacusia	81.5%	13.9%	6.7%	57.1%	
Otorrea	13.6%	0.5%	0.0%	14.3%	
Palpitaciones	4.9%	10.6%	80.0%	14.3%	
Palidez	0.0%	3.4%	53.3%	14.3%	
Parálisis de nervio craneal	32.1%	5.8%	6.7%	28.6%	
Plenitud ótica	28.4%	1.9%	0.0%	14.3%	
Temblor	0.0%	3.8%	33.3%	14.3%	
Tinnitus	44.4%	9.6%	6.7%	28.6%	
Tumor visible o palpable	18.5%	65.9%	6.7%	35.7%	
Vértigo o mareo	32.1%	17.3%	6.7%	28.6%	
Hipertensión	35.4%	54.1%	93.3%	71.4%	
Eventos de hipotensión	9.2%	22.7%	40.0%	16.7%	
Hipertensión secundaria o de difícil control	14.1%	16.9%	78.6%	30.8%	

Diagnósticos cardiovasculares	Cabeza	Cuello	Tórax o abdomen	Varios sitios	P
Cardiopatía	10.0%	18.8%	33.3%	14.3%	
Isquémica	3.7%	10.1%	6.7%	14.3%	
Hipertensiva	7.4%	11.5%	6.7%	0.0%	
Congénita	1.2%	1.0%	0.0%	0.0%	
Varios tipos	5.0%	9.2%	13.3%	14.3%	
Edad de cardiopatía	56 (53-63)	60 (55-73)	44 (19-51)	36 (33-36)	
Angina	3.7%	10.1%	40.0%	28.6%	
Cardiomegalia por imagen	8.6%	15.4%	26.7%	14.3%	
Cardiopatía dilatada en eco	1.2%	5.8%	6.7%	7.1%	
Arritmia en ECG	3.9%	5.1%	6.7%	0.0%	
Valvulopatía	0.0%	3.4%	0.0%	0.0%	

Las especialidades involucradas en el manejo de estos pacientes fueron:

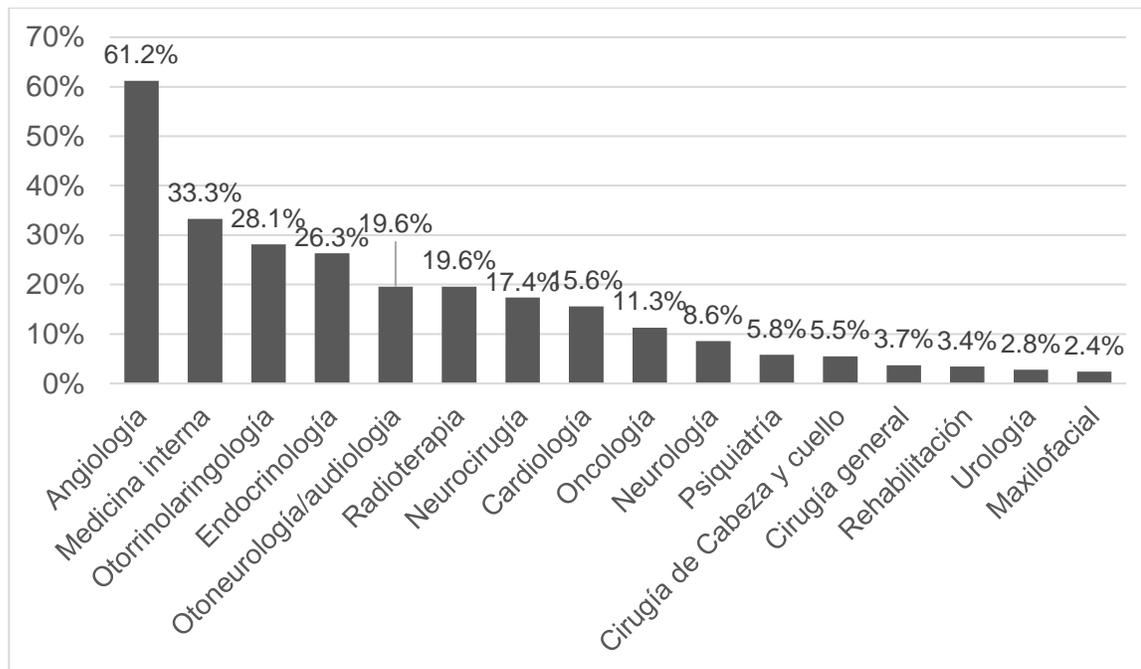


Figura 5. Especialidades que evaluaron a los pacientes en orden de frecuencia.

La mayoría de los pacientes (33.3%) tuvieron 2 especialistas involucrados en su atención (RIC 2-3) sin embargo, algunos tuvieron hasta 8. (Figura)

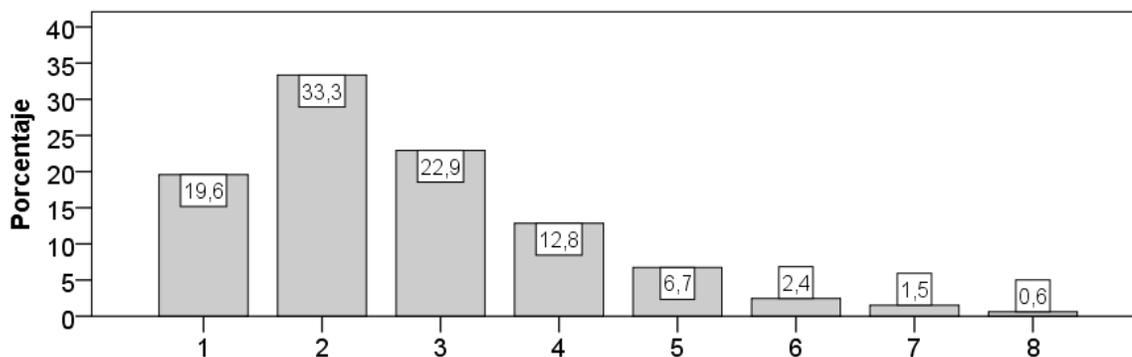


Figura 6. Número de especialistas involucrados en la atención de los pacientes. En la mayoría de los casos se involucraron 3 o menos especialistas.

Tratamiento

Los pacientes recibieron tratamiento previo a cualquier intervención con prazosina en 7.9% de los casos, metoprolol en 13.3%, verapamilo 3.5% y el 34.2% usaba otros antihipertensivos (IECA, antagonistas de calcio, otros betabloqueadores y diuréticos), el más frecuente fue el uso de ARA2 (losartan, seguido de telmisartán, valsartan, candesartan y olmesartan).

El 60.3% de los pacientes fueron tratados quirúrgicamente. Actualmente hay un 10.2% de pacientes en espera de cirugía debido a la contingencia por COVID-19. Solo contamos con la evolución en quirófano de 116 pacientes, de los cuales 46 tuvieron hipertensión, 29 hipotensión, 14 requirieron fármacos para control de presiones extremas en quirófano (nitroprusiato o esmolol,

adrenalina, esteroides, etc.) y 11 pacientes fueron tratados por terapia intensiva a su egreso de quirófano debido a estas complicaciones o sangrado.

El 28.4% de los pacientes recibieron radioterapia, no todos habían sido operados previamente, 27 pacientes recibieron radioterapia fraccionada, 62 radiocirugía, 2 pacientes tuvieron ambas modalidades en diferentes eventos y en 4 casos no se especificó. La mediana de dosis recibida fue 24.0 Gy (RIC 17.8-58.0).

Solamente se usó Lutecio en uno de los casos como terapia con radionúclidos, debido a que tenía un paraganglioma gigante e irreseccable intracraneal funcionante que fue desmasificado pero tuvo complicaciones durante el procedimiento quirúrgico inicial.

Complicaciones de tratamientos

Se reportó choque en 1.2% de los pacientes, crisis hipertensiva en 1.2%, derrame pleural en 0.3%, EVC después del procedimiento en 2.4%, fístula en 0.6%, hipoacusia en 1.2%, necrosis ósea en 0.3%, parálisis de nervios craneales en 7.3%, trombosis en 0.3%, hubo paro cardíaco en 0.3% (Se recuperó), en 2.4% de los pacientes persistieron los síntomas iniciales y en un caso se había resecado erróneamente una parótida en el hospital de Zona por no contar con estudios completos antes del diagnóstico. Ningún caso se reportó fallecido a consecuencia de los tratamientos.

Reporte de patología

Se cuenta con el reporte final de patología en 109 de los casos. El diámetro máximo reportado fue de 3.0 cm (RIC 2.5-4.0), se reportó necrosis en 2.4% de los casos, en muchos de ellos asociados a embolización previa del tumor en carótidas, invasión del borde en 33.9%, invasión vascular en 18.6%, invasión linfática en 7.0%, ganglios con tumor en 1.2% de los casos. Se reportó un Ki-67 de 2% o menor en 66.7% de los casos, mientras que los demás tuvieron entre 3 y 10%.

Discusión

Esta es una de las series más grandes a nivel mundial en donde se reportan las características de los pacientes con tumores de cuerpos cromafines, incluyendo suprarrenales y extrasuprarrenales. Se reunieron los datos de dos de los centros más grandes del país a donde se refieren estos casos. El Hospital de cardiología tuvo 3 casos que trataron de manera exclusiva en su centro, otros casos fueron diagnosticados en ese centro y referidos para tratamiento en el Hospital de Especialidades. Debido a la contingencia de COVID-19 el centro de Yucatán no pudo referir casos completos para este análisis, ya que se trata de un hospital general que se convirtió a 100% COVID desde el inicio de la pandemia.

Aun así, se obtuvo una cantidad mucho mayor a la esperada de tumores (esperados n, obtenidos 327).

Considerando que los centros analizados son de referencia para el país (especialmente centro y sur de México) no es de extrañar que la mayoría habiten en zonas de gran altitud.

Así mismo nos llama la atención la gran cantidad de pacientes que presentan obesidad importante, ya que aunque muchos de ellos no han sido estudiados, es posible que presenten también datos de apnea del sueño que podría estar en relación con el tumor.

Encontramos una gran cantidad de pacientes jóvenes (menores de 50 años) al diagnóstico, lo cual hace suponer que puede haber un componente genético. En algunos casos hay un patrón franco de algún síndrome hereditario, sin embargo hay otros pacientes que no han sido estudiados o en los que no se han asociado las otras tumoraciones que presentan tanto ellos como las familias, puesto que también hay un gran número de familiares directos con tumores aparentemente aislados pero que podrían en algunos casos ser componentes de otros síndromes, especialmente los tumores gástricos o de páncreas (en los que se desconoce si fueron neuroendócrinos o no) y los de tiroides que pueden asociarse a NEM2 en el caso del medular de tiroides y la hiperplasia de células C, pero en el caso del cáncer papilar pueden asociarse a NEM1 o NEM4, complejo de Carney y otros síndromes.

A nivel mundial se recomienda que los pacientes con paragangliomas se estudien para determinar si son esporádicos o tienen un componente genético ya que se sabe que el 35% de ellos pueden tenerlo **26**, especialmente aquellos que se presentan en pacientes jóvenes, son tumores gigantes, productores de hormonas o se asocian a otros tumores. **11**

También es de esperarse que al tener casos referidos de segundos niveles, sean pacientes con tumores mas complicados y que por lo tanto el porcentaje de pacientes que requeriría un análisis genético puede estar sobrerrepresentado. Es probable que al tener un análisis en el que se incluyan casos de segundo nivel se puedan obtener datos de casos con menores probabilidades de ser sindrómicos, sin embargo, sigue siendo importante la cantidad de casos que fueron evaluados por estos centros y representan a los casos que merecen atención multidisciplinaria e integral.

A ese respecto, comentamos en los resultados que la mayoría de los pacientes requirieron la atención de 2 a 3 especialistas durante su seguimiento en estos hospitales, sin embargo muchos de ellos fueron evaluados por otros especialistas. En algunos casos el tumor no se consideró o no se evaluó de manera integral hasta algunos años después lo cual habla del retraso en el diagnóstico que es frecuente en todas las neoplasias neuroendócrinas, pero que es especialmente peligroso en los casos complicados como los referidos a terceros niveles. Vemos que estos pacientes tienen múltiples marcadores de enfermedad cardiovascular (edad, comorbilidades, laboratorios y estudios de imagen), que aunque no necesariamente forman parte del protocolo de todos los pacientes con paragangliomas, si invita a todos los especialistas a hacer un interrogatorio amplio que incluya estos síntomas y que en caso de que haya alguna sospecha, se derive al especialista pertinente antes de un procedimiento o tratamiento. En especial, se sabe que la hipertensión, la obesidad, la dislipidemia, la edad, los problemas tiroideos y renales, son factores de riesgo cardiovascular, incluso cuando el paraganglioma se considere no funcionante o no productor de hormonas. **46,**

Evaluar y estabilizar al paciente antes de ser sometido a un procedimiento disminuye el riesgo perioperatorio, sea cual sea el procedimiento que se va a realizar. **47** . **48**, En nuestra serie, por ejemplo, la paciente que cayó en paro, el evento sucedió en la inducción anestésica para un procedimiento de endoscopia superior, no tenía un diagnóstico previo de paraganglioma, pero si tenía riesgo cardiovascular. Otra paciente, fue diagnosticada intraoperatoriamente, ya que tenía un tumor suprarrenal gigante el cual comprimía al hígado, tuvo datos compresivos e incluso ictericia, por lo cual fue sometida a cirugía con diagnóstico de tumor hepático y tuvo un cuadro de crisis hipertensiva e hipotensión en quirófano. En este caso la paciente también tenía antecedentes de diabetes bien controlada y no se conocía hipertensa, por lo cual, incluso tomando precauciones es posible enfrentarse a estos tumores una vez que ya han presentado complicaciones.

Desde el punto de vista hormonal, tampoco hay un consenso en cuanto a que pacientes se deben pedir que estudios y en que momento. Los consensos son claros cuando hay sospecha clínica por la triada de hipertensión, palidez y palpitations,. **49** pero como vemos, esos síntomas son de los menos frecuentes y que se presenten todos al mismo tiempo es aun menos común **6**, especialmente en tumores de cabeza y cuello, que al ser de origen parasimpático tienen menor probabilidad de producir estos síntomas **50**.

Sin embargo, se debe recordar que los paragangliomas de cabeza y cuello se asocian a una producción incrementada de dopamina y noradrenalina más que a adrenalina **50**, y que tanto estas hormonas como sus metabolitos pueden estar presentes sin causar un cuadro característico como el de los tumores que producen adrenalina. Entre ellos, la hipotensión, lipotimia y síncope se presentan frecuentemente y eso es algo que vimos en nuestra serie. También es importante reconocer el daño que pueden causar las catecolaminas al tejido cardiaco y que a pesar de no encontrarse varias veces por arriba del límite normal, sino solamente con una elevación ligera como en estos pacientes (por arriba del límite superior normal) si puede existir daño cardiaco importante. En nuestros resultados reportamos un importante número de pacientes con alguna cardiopatía y un. Se encontró también un caso de síndrome de Takotsubo y varios pacientes con eventos vasculares cerebrales. Aunque no se pueden separar los otros factores de riesgo cardiovascular, nuestros resultados nos obligan a sugerir que los pacientes con paragangliomas de riesgo y otros factores de riesgo cardiovascular, tengan por lo menos un estudio completo en cuanto a perfil de lípidos, glucosa, electrocardiograma, bitácora de presión arterial y radiografía de tórax para ser evaluados por medicina interna de manera preoperatoria, ya que en la mayoría de los casos se reserva esta valoración a los pacientes mayores de 50 años de edad.

A pesar de las fortalezas en el estudio que realizamos, existen varias limitaciones, propias de cualquier tipo de estudio retrospectivo:

- Estamos expuestos a diferentes tipos de sesgos, entre ellos los más importantes: de selección y de información.
- La imposibilidad de establecer causalidad.
- Dependemos del registro no estandarizado de datos en el archivo digital o de las instituciones, realizado a cargo de los médicos que atendieron a los pacientes y/o muestras histopatológicas, lo que conlleva, en ocasiones, a la falta de datos relevantes para nuestro estudio.
- En el archivo de los hospitales se tiene pérdida de información debido a la antigüedad de los expedientes, que es sujeto a depuración acorde a la normativa mexicana del expediente clínico.

A pesar de esto, creemos que nuestro estudio es importante ante la cantidad de pacientes encontrados, así como los datos que derivaron de su estudio. Creemos que es necesario continuar con la investigación de esta enfermedad, hasta hace poco tiempo considerada muy rara, así como introducir técnicas de estudio genético para pacientes con probabilidad de tener un síndrome hereditario, y técnicas de tamizaje para familiares de estos.

Los paragangliomas y feocromocitomas son tumores con una amplia distribución mundial, infradiagnosticados y que su diagnóstico y correcto abordaje es relevante para el correcto tratamiento de los pacientes, y de los familiares de los pacientes, que la padecen. Es necesario que el diagnóstico se encamine hacia el cribado de genes asociados al desarrollo de estas patologías, lo que representaría un ahorro en recursos para el sector salud y tiempo para la atención.

BIBLIOGRAFÍA

- 1 Arcaute-Velázquez, Fernando Federico, et al. "Paragangliomas de cabeza y cuello. Experiencia de diez años en el Hospital Central Militar." *Revista de Sanidad Militar* 67.5 (2013): 177-183.
- 2 Gabiño-López, Belem, et al. "Paragangliomas. Estudio clínico patológico de 105 casos del Hospital General de México." *Rev Med Hosp Gen Mex* 74.2 (2011): 61-7.
3. William Tank, A., and Dona Lee Wong. "Peripheral and central effects of circulating catecholamines." *Comprehensive Physiology* 5.1 (2011): 1-15.
4. Shen Y, Cheng L. Biochemical Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Mariani-Costantini R, editor. *Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach* [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 Jul 2. Capítulo 2. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543224/> doi: 10.15586/paraganglioma.2019.ch2
- 5 Reddy, Alexander, and Fanny Morón. "Primary extradural paraganglioma of the thoracic spine: A case report." *Journal of radiology case reports* 11.12 (2017): 1.
6. Erickson, Dana, et al. "Benign paragangliomas: clinical presentation and treatment outcomes in 236 patients." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 86.11 (2001): 5210-5216.
7. Mannelli, M., et al. "Pheochromocytoma in Italy: a multicentric retrospective study." *European journal of endocrinology* 141.6 (1999): 619-624.
8. Falhammar, Henrik, Magnus Kjellman, and Jan Calissendorff. "Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: a study of 94 cases from a single center." *Endocrine connections* 7.1 (2018): 186-192.
9. Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma. [Actualizado 4 En 2018]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-.
10. Ilias, Ioannis, and Costas Thomopoulos. "Addressing delays in the diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma." *Expert review of endocrinology & metabolism* 14.5 (2019): 359-363.
11. Su, Ting Wei, et al. "A nomogram for predicting the presence of germline mutations in pheochromocytomas and paragangliomas." *Endocrine* 66.3 (2019): 666-672.
12. Schovaneck, Jan, et al. "The size of the primary tumor and age at initial diagnosis are independent predictors of the metastatic

behavior and survival of patients with SDHB-related pheochromocytoma and paraganglioma: a retrospective cohort study." *BMC cancer* 14.1 (2014): 523.

13. Gupta, Poonam, et al. "Plasma free metanephrine, normetanephrine, and 3-methoxytyramine for the diagnosis of pheochromocytoma/paraganglioma." *Indian journal of endocrinology and metabolism* 19.5 (2015): 633.

14. Rao, Dipti, et al. "Plasma methoxytyramine: clinical utility with metanephrines for diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma." *European journal of endocrinology* 177.2 (2017): 103-113.

15. Megías M., Puyol D., et al. Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético. *Nefrología*. 2016; 36(5): p. 481-488.

16. Bílek, Radovan, et al. "Chromogranin A in the laboratory diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma." *Cancers* 11.4 (2019): 586.

17. Ghosal, Suman, et al. "Long intergenic noncoding RNA profiles of pheochromocytoma and paraganglioma: A novel prognostic biomarker." *International journal of cancer* (2019).

18. Demattè, S., et al. "Role of ultrasound and color Doppler imaging in the detection of carotid paragangliomas." *Journal of ultrasound* 15.3 (2012): 158-163.

19. Northcutt, Benjamin G., et al. "MDCT of adrenal masses: can dual-phase enhancement patterns be used to differentiate adenoma and pheochromocytoma?." *American Journal of Roentgenology* 201.4 (2013): 834-839.

20. Mercado-Asis, Leilani B., et al. "Pheochromocytoma: A genetic and diagnostic update." *Endocrine Practice* 24.1 (2018): 78-90.

21. Baez, Juan C., et al. "Pheochromocytoma and paraganglioma: imaging characteristics." *Cancer Imaging* 12.1 (2012): 153.

22. Maurea, S., et al. "Diagnostic imaging in patients with paragangliomas. Computed tomography, magnetic resonance and MIBG scintigraphy comparison." *The quarterly journal of nuclear medicine: official publication of the Italian Association of Nuclear Medicine (AIMN)[and] the International Association of Radiopharmacology (IAR)* 40.4 (1996): 365-371.

23. Chiacchio, Serena, et al. "18F-DOPA PET/CT in the diagnosis of paragangliomas." *Journal of Nuclear Medicine* 54.supplement 2 (2013): 102-102.

24. Taïeb, David, et al. "European association of nuclear medicine practice guideline/society of nuclear medicine and molecular imaging procedure standard 2019 for radionuclide imaging of phaeochromocytoma and paraganglioma." *European journal of nuclear medicine and molecular imaging* 46.10 (2019): 2112-2137.

25. Pérez Plasencia, Daniel, R. Gutiérrez Fonseca, and A. Ramos Macías. "Clasificación de los paragangliomas cervicocefálicos." *Acta Otorrinolaringológica Española* 60.Supl. 1 (2009): 29-33.

26. Pereira BD, Luiz HV, Ferreira AG, et al. Genetics of Pheochromocytoma and Paraganglioma. In: Mariani-Costantini R, editor. Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 Jul 2. Capitulo 1. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543228/> doi: 10.15586/paraganglioma.2019.ch1
27. Huang, Yiqiang, et al. "Germline SDHB and SDHD mutations in pheochromocytoma and paraganglioma patients." *Endocrine connections* 7.12 (2018): 1217-1225.
28. Crona, Joakim, et al. "Next-generation sequencing in the clinical genetic screening of patients with pheochromocytoma and paraganglioma." *Endocrine connections* 2.2 (2013): 104-111.
29. Capatina, Cristina, et al. "The management of head-and-neck paragangliomas." *Endocrine-related cancer* 20.5 (2013): R291-R305.
30. Anand, Vinod K., Gilberto O. Alemar, and Tammy S. Sanders. "Management of the internal carotid artery during carotid body tumor surgery." *The Laryngoscope* 105.3 (1995): 231-235.
31. Sajid, M. S., G. Hamilton, and D. M. Baker. "A multicenter review of carotid body tumour management." *European Journal of Vascular and Endovascular Surgery* 34.2 (2007): 127-130.
32. Suárez, Carlos, et al. "Jugular and vagal paragangliomas: systematic study of management with surgery and radiotherapy." *Head & neck* 35.8 (2013): 1195-1204.
33. Briner, Hans Rudolf, et al. "Long-term results of surgery for temporal bone paragangliomas." *The Laryngoscope* 109.4 (1999): 577-583.
34. Ivan, Michael E., et al. "A meta-analysis of tumor control rates and treatment-related morbidity for patients with glomus jugulare tumors." *Journal of neurosurgery* 114.5 (2011): 1299-1305.
35. Amato, Bruno, et al. "Surgical versus sequential hybrid treatment of carotid body tumors." *Open Medicine* 14.1 (2019): 968-976.
36. Park, Henry S., Sanziana A. Roman, and Julie Ann Sosa. "Outcomes from 3144 adrenalectomies in the United States: which matters more, surgeon volume or specialty?." *Archives of surgery* 144.11 (2009): 1060-1067.
37. Mariani-Costantini, R. "Surgical and Pharmacological Management of Functioning Pheochromocytoma and Paraganglioma--Paraganglioma: A Multidisciplinary Approach." (2019). [Internet]. Brisbane (AU): Codon Publications; 2019 Jul 2. Capitulo 4. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK543229/> doi: 10.15586/paraganglioma.2019.ch4
38. Pacak K, Tella SH. Pheochromocytoma and Paraganglioma. [Actualizado 2018 Jan 4]. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., editors. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK481899/>

39. Ferrara, Alfonso M., et al. "Temozolomide treatment of a malignant pheochromocytoma and an unresectable MAX-related paraganglioma." *Anti-cancer drugs* 29.1 (2018): 102-105.
40. Oh, Do-Youn, et al. "Phase 2 study of everolimus monotherapy in patients with nonfunctioning neuroendocrine tumors or pheochromocytomas/paragangliomas." *Cancer* 118.24 (2012): 6162-6170.
41. Canu, Letizia, et al. "Sunitinib in the therapy of malignant paragangliomas: report on the efficacy in a SDHB mutation carrier and review of the literature." *Archives of endocrinology and metabolism* 61.1 (2017): 90-97.
42. DuBois, Steven G., and Katherine K. Matthay. "Radiolabeled metaiodobenzylguanidine for the treatment of neuroblastoma." *Nuclear medicine and biology* 35 (2008): S35-S48.
43. Vega-Alarcón, Alfredo, and Carlo Pane-Pianese. "Evaluación de manifestaciones neurológicas pre y posoperatorias en pacientes con tumores glómicos, experiencia del INNN." *Archivos de neurociencias (México, DF)* 10.4 (2005): 230-244.
44. Enríquez-Vega ME, Muñoz-Paredes JG, Cossío-Zazueta A, et al. SDHD gene mutation in Mexican population with carotid body tumor. *Cir Cir.* 2018;86(1):38-42.
45. Kim, Jung Hee, et al. "Epidemiology and prognosis of pheochromocytoma/paraganglioma in Korea: a nationwide study based on the National Health Insurance Service." *Endocrinology and Metabolism* 35.1 (2020): 157-164.
46. ARNETT, Donna K., et al. 2019 ACC/AHA guideline on the primary prevention of cardiovascular disease: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *Journal of the American College of Cardiology*, 2019, vol. 74, no 10, p. e177-e232.
47. Guía de Práctica Clínica Valoración Preoperatoria en Cirugía No Cardíaca en el Adulto México: Secretaría de Salud, 2010.
48. BARBESINO, Giuseppe. Thyroid function changes in the elderly and their relationship to cardiovascular health: a mini-review. *Gerontology*, 2019, vol. 65, no 1, p. 1-8
49. LENDERS, Jacques WM, et al. Pheochromocytoma. *The Lancet*, 2005, vol. 366, no 9486, p. 665-675
50. LENDERS, J. W.; DUH, Q. Y.; EISENHOFER, G. G. Jimenez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*, 2014, vol. 99, p. 1915-42

ANEXOS

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

UNIDAD DE INVESTIGACIÓN Y POLÍTICAS DE SALUD

COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD

UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

TÍTULO DEL PROYECTO: “Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel”

Ciudad de México a ____ de _____ del año _____ NÚMERO DE REGISTRO DEL PROYECTO EN COMITÉ

_____. Usted está siendo invitado a participar en este estudio porque tiene o tuvo un tumor llamado feocromocitoma o paraganglioma, el cual también puede ser conocido como tumor del cuerpo vagal, tumor del cuerpo carotídeo, tumor de la suprarrenal o chemodectoma. Estos son tumores generalmente benignos que pueden salir cerca de la columna desde la cabeza hasta el abdomen y que a veces producen hormonas o sustancias que viajan por la sangre y pueden alterar la presión, el azúcar o glucosa, causar nerviosismo, palpitaciones, temblor, o simplemente dar molestias por su tamaño. Estos son tumores raros, por eso es importante saber más sobre ellos.

Le solicitamos leer esta forma antes de decidir si quiere o no aceptar participar.

Esta forma de consentimiento puede tener palabras difíciles de entender, si es así pida al médico o a la persona que le entregó este documento que le expliquen cualquier palabra o hecho que no entienda.

JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVO DEL ESTUDIO: El tumor que tuvo usted es muy raro y por lo tanto se sabe muy poco de ellos, todavía no sabemos bien que causas puede tener o que es lo que hace que usted lo tenga y otras personas no o que puede hacer que no se cure o vuelva a aparecer. Los doctores que están a cargo de este estudio quieren saber si hay algo en su historia médica que nos indique si hay algo en común con otros pacientes que tienen estos tumores o si existe alguna otra enfermedad o problema que pudiera causarle complicaciones al estar en tratamiento por este tumor. Por esta razón, los doctores están pidiendo su autorización para revisar su expediente para poder anotar los datos generales (como sexo, edad, etc) los problemas que (como el tipo de tumor, las molestias que tenía y que estudios fueron los que le hicieron en otros hospitales), así como los resultados de los estudios de laboratorio tomados durante su evaluación en Centro Médico Siglo XXI y los tratamientos que le han dado así como el resultado de estos tratamientos.

PROCEDIMIENTO: Si usted acepta participar, solamente será revisado su expediente para recabar los datos antes mencionados, los cuales serán utilizados para llenar hojas de registro. Estas hojas se juntarán con las de otros participantes para compararlos y poder hacer los cálculos matemáticos necesarios para estudiar estos casos. Esta recolección de datos no modificará su tratamiento ni su atención en la institución, ya que solamente se tomarán datos que podrán ayudar a otros pacientes que se

atenderán en un futuro y no a aquellos que ya fueron operados. Usted no necesitará acudir a citas especiales ni se le van a tomar más muestras de las que ya se le han tomado, tampoco recibirá medicinas ni tratamientos además de los que ya tenga indicados. No va a requerir más tiempo para venir a consultas ni va a estar más días en el hospital de los que indiquen sus médicos si en algún momento necesitará acudir a cita o quedarse internado por alguna de sus enfermedades. Participar en este estudio no representa algún riesgo para su salud, ya que se realizará solamente revisión de su expediente clínico, sin necesidad de tomar muestras de laboratorio agregadas a las que usted ya se hizo.

Otros riesgos de su tratamiento o enfermedades, cuidados y precauciones especiales deben ser comentados con su médico tratante, ya que él es el encargado de decidir qué

tipo de tratamiento debe recibir y conoce las complicaciones que pudiera llegar a tener, los médicos de este estudio no decidirán ni modificarán tratamientos para usted.

POSIBLES BENEFICIOS

Usted no recibirá beneficio directo por su participación, los resultados del estudio, ya que su atención en el hospital será la misma que la de otros pacientes en situación similar a la suya, pero la información que obtengamos de casos como el de usted permitirán conocer si existen factores que pueden asociarse a estos tumores en el futuro. Ningún paciente recibirán pago alguno por ingresar al estudio.

PARTICIPACIÓN O RETIRO: Usted tiene la garantía de recibir respuesta a cualquier duda tanto en el momento de firmar este documento como durante el tiempo que se esté realizando el cálculo de datos y previo a la publicación del estudio (que se calcula para mayo de 2021) y también de poder retirar su consentimiento y abandonar el estudio sin que esto afecte la atención médica que usted recibe en el IMSS.

PRIVACIDAD Y CONFIDENCIALIDAD: No se usará su nombre ni número de afiliación en ningún documento o publicación que comprometa su privacidad. Todos los datos que lo puedan identificar se utilizarán solamente para identificar sus resultados de laboratorio y su expediente, pero los datos obtenidos se almacenarán en forma de clave o código. No será identificado tampoco en las publicaciones que resulten del estudio.

En caso de dudas o aclaraciones podrá dirigirse con el Investigador responsable:

Investigador responsable: Dra. Claudia Ramírez Rentería. Matrícula: 311370044, Médico

Maestría en ciencias, adscrita a la UIM Endocrinología experimental. Centro Médico Nacional Siglo XXI, IMSS. Correo electrónico: clau.r2000@gmail.com. Teléfono: 56276900 extensión 21551.

En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, Col. Doctores. México, DF. CP 06720 Teléfono (55) 56276900 Extensión 21230. Correo electrónico: comiteeticainv.imss@gmail.com

Fecha de toma del consentimiento

Nombre y firma del paciente:

Nombre y firma de quien solicita el consentimiento informado:

Nombre, dirección y parentesco de Testigo Nombre, dirección y parentesco de Testigo 1ç

Nombre, dirección y parentesco de Testigo Nombre, dirección y parentesco de Testigo 2

Hoja De Recolección De Datos Basales: **Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel**

Fecha de recolección inicial: _____ Quien recolectó datos: _____

DATOS GENERALES

Nombre		Sexo	M	H
Identificación		Edad al Dx		
F Nacimiento		Última Edad		

Antecedentes familiares de importancia

Antecedentes personales de importancia: (si no se investigó, dejar en blanco)

Presentación

Incidental: sí/ no/ no Sitio: _____ St inicial _____ Tamaño inicial del tumor _____
 Fecha de inicio de síntomas: _____ Edad de inicio de síntomas: _____
 Evaluación por un médico: _____ Médico inicial: _____
 Dx de tumor: _____ Evaluación en EL HOSPITAL: _____

Lo ha visto: Endocrino Sí/no M Interna Sí/no Cardio Sí/no Onco Sí/no Angio Sí/no NeuroQx Sí/ no Uro Sí/ no
 Radioterapia Sí/no Otro Sí/ no

Signos y síntomas presentes en algún momento (aún antes del diagnóstico)

Hipertensión: sí/no TA máxima: Continua/ Paroxística Hipotensión Sí/ no TA mínima FC max Palidez: sí/ no/ no Palpitaciones:
 sí m no Ansiedad: Sí/ no Angina: Sí/ no
 Arritmia: sí/no EVC o ECV a AIT o lipotimia o síncope: Sí/ no Diaforesis: Sí/ no
 Dolor en tumor: Sí/ no Disnea Sí/ no Constipación: Sí/ no Diarrea: sí/ no/ no Náusea/Vómito: sí/ no Flushing: sim nom Temblor Sí/ no
 Debilidad/Fatiga: Sí/ no Alteración visual: Sí/ no
 Cambio de pesos sí/no Anemia Sí/ no Alteración leucocitos Sí/ no
 Hipoacusia: Sí/ no Vértigo Sí/ no Parálisis nervios craneales sí/no Tinnitus: Sí/ no Otros: Sí/ no

Complicaciones por hiper o hipotensión

Retinopatía: Sí/ no Insuficiencia renal: Sí/ no Hospitalizaciones por alteraciones TA o FC o alguno relacionado sí/no EVC Sí/ no Cardiopatía Sí/ no
 Otro Sí/ no Tratamiento por diagnósticos equivocados y otras patologías: (¿Alguno afecta la determinación de hormonas?) Manejo
 antihipertensivo previo:

Laboratorios	<p>Sangre Catecolaminas (normal) Dopamina (normal) Metanefrinas (normal) Adrenalina (normal) Noradrenalina (normal) Cromogranina A (normal) Glucosa Creatinina Na K Ca Alb CT HDL LDL Trig Ac Ur Hb Leu TSH T4 Libre</p> <p>Otras hormonas</p> <p>Orina Catecolaminas (normal) Dopamina (normal) Metanefrinas (normal) Adrenalina (normal) Noradrenalina (normal) AMV (normal) Dep Cr 5HIAA Noradrenalina (normal)</p> <p>Otros laboratorios relevantes para el caso :</p>
Gabinete	<p>USG TAC RMN Gammagrafía Ecocardiograma ECG Tele torax</p>
Tratamiento	<p>Embolización Si/no Fecha Hospital Cirugía si/ nosi/no Fecha Hospital Antihipertensivos previos a cirugía: si/ nosi/no ¿con qué? Problemas en quirófano: Hipertensión: si/no TA máxima: Continua/ Paroxística Hipotensión: si/no TA mínima FC max. Choque si/ nosi/no Requirió resucitación con líquidos si/no Esteroides Si/no Nitroprusiato Si/no Esmolol Si/no Otro Si/no Estuvo en UCI si/no Otras complicaciones si/no Otros tratamientos para el tumor:</p>
Resultados última evaluación	<p>Curado Persistencia Recurrencia Metástasis</p> <p>2º primario</p> <p>Quedó con manejo antihipertensivo si/no ¿con qué?</p> <p>Fecha de última visita:</p>

Otros datos relevantes:

Reporte de patología: (número, hospital, médico) con inmunohistoquímicas y comentarios.

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
COORDINACIÓN DE INVESTIGACIÓN EN SALUD**

UMAE SIGLO XXI

Unidad de Investigación En Enfermedades Endócrinas

Carta de solicitud de anuencia

Ciudad de México a 16 abril 2020

Comité de Bioética

PRESENTE

La que suscribe, Dra. Claudia Ramírez Rentería, médico responsable del proyecto solicito la anuencia al comité de bioética para el protocolo "Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel"

Esto es debido a que el protocolo no requiere el uso de material radioactivo, infectocontagioso, tejidos ni otros que requieran vigilancia de bioética por lo que se puede considerar como seguro para su aprobación.

Agradeciendo de antemano su atención, me reitero a sus apreciables órdenes.

Atentamente

Dra. Claudia Ramírez Rentería
UIM Enfermedades Endocrinas
Hospital de Especialidades, UMAE Siglo XXI IMSS, 1er piso
Av. Cuauhtémoc 330, Colonia Doctores, Cuauhtémoc, Ciudad de México, CP 06700
Tel 5627 6900 ext 21551.

1. DATOS DEL ALUMNO	
APELLIDO PATERNO APELLIDO MATERNO NOMBRES TELEFONO UNIVERSIDAD FACULTAD O ESCUELA CARRERA/ESPECIALIDAD No. DE CUENTA CORREO ELECTRÓNICO	HERNANDEZ CALDERON DAVID ENRIQUE 5522999315 UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO Facultad de Medicina Medicina Interna 518227579 davidcalderonmi@gmail.com
2. DATOS DE LOS TUTORES	
TUTOR PRINCIPAL: CO-TUTOR	M en C Claudia Ramírez Rentería. UIM en Enfermedades endocrinas, Hospital de Especialidades, CMN SXXI, IMSS. Tel: 56276900 Ext 21551. Correo electrónico: clau.r2000@gmail.com M.en C. Alejandra Albarrán Sánchez. Médico Internista. Medicina Interna. Hospital de Especialidades CMN Siglo XXI. Tel. 56276900 Ext. 21551, 21909. Correo electrónico: albarranalejandra@gmail.com
3. DATOS DE LA TESIS	
TITULO No. DE PAGINAS AÑO NUMERO DE REGISTRO	Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel 53 P 2021 R-2020-785-119