



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**INSTITUTO NACIONAL DE CIENCIAS MÉDICAS Y NUTRICIÓN**  
**SALVADOR ZUBIRÁN**

**TESIS**

**Características clínicas, bioquímicas, genéticas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición en el período 2016 a 2022**

QUE PRESENTA:

**DAVID ENRIQUE HERNÁNDEZ CALDERÓN**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE ESPECIALISTA EN  
ENDOCRINOLOGÍA

DIRECTOR DE TESIS:

**ALFREDO ADOLFO REZA ALBARRÁN**

CIUDAD DE MÉXICO, 2023.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Tabla de contenido

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>MARCO TEÓRICO</b> .....	<b>4</b>
<b>Antecedentes</b> .....	<b>5</b>
Introducción .....	5
Epidemiología .....	5
Mutaciones genéticas asociadas. ....	7
Presentación clínica de los PPGLs.....	9
Diagnóstico bioquímico .....	11
Diagnóstico imagenológico .....	13
Feocromocitoma / paraganglioma metastásico .....	16
Tamizaje genético de los PPGLs.....	16
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>21</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>22</b>
<b>HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>23</b>
<b>OBJETIVO GENERAL</b> .....	<b>23</b>
<b>OBJETIVOS ESPECÍFICOS</b> .....	<b>23</b>
<b>PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS</b> .....	<b>24</b>
<b>Diseño del estudio:</b> .....	<b>24</b>
<b>Ubicación temporal y espacial:</b> .....	<b>24</b>
<b>Criterios de selección de la muestra:</b> .....	<b>24</b>
<b>Metodología y aspectos generales:</b> .....	<b>24</b>
Métodos de medición, herramientas e instrumentos utilizados. ....	25
Variables principales.....	25
Muestra.....	27
<b>Análisis estadístico:</b> .....	<b>28</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>29</b>
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>32</b>
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>33</b>
<b>BIBLIOGRAFÍA</b> .....	<b>34</b>

# RESUMEN

## **Introducción:**

Los feocromocitomas y paragangliomas (PPGLs) son tumores originados en la médula adrenal y ganglios simpáticos capaces de sintetizar y liberar catecolaminas. Previamente se consideraban raros, últimamente, por diversos motivos, se ha incrementado la detección de casos(1). Los pacientes que padecen de un PPGL se encuentran en riesgo de presentar eventos adversos asociados a la propia tumoración, como invasión a estructuras vitales en hasta un 30% al diagnóstico(1), o complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares asociados a la secreción de hormonas. Se estima que alrededor de un 40% de los PPGLs tienen un componente genético y este tipo de tumores sólidos son los que tienen una mayor heredabilidad (2). A nivel institucional se cuenta con recursos limitados para el diagnóstico y tratamiento apropiado de los pacientes con PPGLs, que podría ocasionar una atención tardía y la aparición de complicaciones propias de la enfermedad. Para obtener más información sobre los pacientes con PPGLs realizamos un estudio observacional y retrolectivo, donde describimos las características clínicas, bioquímicas, genéticas e imagenológicas de los pacientes atendidos con dichos tumores durante el período de tiempo de 2016 a 2022 en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán.

## **Objetivo principal:**

Describir las características clínicas, bioquímicas, genéticas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.

## **Material y métodos:**

Estudio descriptivo, observacional, retrolectivo, unicéntrico y homodémico. Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de feocromocitoma o paraganglioma, con base en la información proporcionada por el servicio de estadística y archivo, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo del 1 de Enero del año 2016 al 31 de Diciembre del año 2022. En la primera fase de la investigación se realizó una base de datos con los pacientes incluidos para el estudio, donde se recabó información clínica, demográfica, bioquímica e imagenológica. En la segunda fase se realizó el análisis estadístico de los datos.

## **Resultados:**

Encontramos 51 casos de feocromocitomas o paragangliomas. La mayoría fueron mujeres, acorde a lo reportado en series previas de nuestra institución y contrario a lo reportado en la literatura. El resto de características clínicas, bioquímicas e imagenológicas fueron similares a lo descrito en la literatura. Se realizó un estudio genético a 43.13% de los casos, con un resultado positivo para mutaciones genéticas en línea germinal en 21% de ellos; se encontraron mutaciones en los genes RET, MEN1 y VHL. Del total de lesiones evaluadas 7.8% de ellas tuvieron un comportamiento metastásico: en ninguna de las lesiones metastásicas existió evidencia de alguna mutación en línea germinal: 2 de ellas tuvieron un resultado negativo, una tiene el resultado del estudio genético como pendiente y a otra no se le realizó un estudio genético.

## **Conclusiones**

Los PPGLs son tumores considerados raros, que tienen una alta morbilidad, mortalidad y heredabilidad. La sospecha diagnóstica es importante para su reconocimiento, pues no hay algún signo o síntoma patognomónico que permita el diagnóstico temprano. Debido a la gran heredabilidad de este tipo de neoplasias, es importante realizar estudios genéticos a todos aquellos que las padecen, y a los familiares de aquellos con resultados positivos ya que facilitará el diagnóstico temprano y tratamiento oportuno.

Este estudio permitió la generación de datos estadísticos y epidemiológicos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán".

# MARCO TEÓRICO

Los feocromocitomas y paragangliomas (PPGLs) son tumores originados en la médula adrenal y ganglios simpáticos capaces de sintetizar y liberar catecolaminas. Previamente se consideraban raros, últimamente, por diversos motivos, se ha incrementado la detección de casos(1). Los pacientes que padecen de un PPGL se encuentran en riesgo de presentar eventos adversos asociados a la propia tumoración, como invasión a estructuras vitales en hasta un 30% al diagnóstico(1), o complicaciones cardiovasculares o cerebrovasculares asociados a la secreción de hormonas. Se estima que alrededor de un 40% de los PPGLs tienen un componente genético y este tipo de tumores sólidos son los que tienen una mayor heredabilidad (2). Debido a esto, es importante que se realice un diagnóstico oportuno de los casos y el tamizaje genético necesario en los familiares relacionados. Existen síndromes genéticos bien definidos que pueden desarrollar PPGLs, asociados a otras tumoraciones, durante la vida. Algunos, como el síndrome de Von Hippel Lindau o la Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 tienen riesgo de presentar feocromocitomas en ambas glándulas suprarrenales o paragangliomas en todo el cuerpo, por lo que el diagnóstico genético de precisión tiene una gran relevancia para la toma de decisiones terapéuticas, y el seguimiento(4). No obstante, al ser los PPGLs neoplasias que hasta hace unos años se consideraban poco frecuentes, existe poca información al respecto, por lo que es importante que se genere esta en centros de referencia donde se encuentran casos con mayor frecuencia.

Además, el costo por la atención de un paciente con PPGLs puede incrementarse al existir más complicaciones al requerir de más estudios para el diagnóstico y seguimiento, mayor número de intervenciones, más días de hospitalización e, incluso, requerir de la atención en una unidad de cuidados intensivos. Teniendo en cuenta que este tipo de tumores es el de mayor heredabilidad en humanos, realizar una prueba genética que permita el diagnóstico oportuno en familiares de un caso índice podría representar un mejor pronóstico para éstos al evitar complicaciones asociadas a un curso prolongado de la enfermedad y, de la misma manera, podría resultar en un ahorro al sistema nacional de salud. La atención de los pacientes con complicaciones puede llegar a requerir de atención en una unidad de cuidados intensivos, estudios invasivos y múltiples cirugías de resección en caso de encontrarse enfermedad invasiva.

Existen pocos estudios a nivel nacional que describan las características de este tipo de tumores en nuestro país, y la información sobre las características genéticas de estos pacientes es aún más escasa.

# Antecedentes

## Introducción

Los feocromocitomas y paragangliomas son tumores originados de las células neuroendocrinas, mismas que proceden de la cresta neural. Este tipo de células pueden ser encontradas en casi todos los tejidos del cuerpo y que tienen la capacidad de responder a estímulos neuronales lo que les evoca producir, almacenar y secretar péptidos y hormonas (catecolaminas).

Las catecolaminas adrenalina, epinefrina, noradrenalina, norepinefrina y dopamina surgen del aminoácido fenilalanina, que se convierte en tirosina en la sangre y dentro de la célula enterocromafín. Estas hormonas tienen funciones vitales de tipo metabólico y de neurotransmisión al acoplarse a receptores de tipo proteína G en el tejido blanco (5). Entre las acciones que fomentan se encuentran: mantener e incrementar la presión arterial en caso de estrés, incremento de la contractilidad y frecuencia cardíaca, relajación de los músculos bronquiales para permitir un mayor flujo de aire hacia los pulmones, incrementa la glucogenólisis y gluconeogénesis hepática, lipólisis, entre otros (6). Una vez secretadas, las catecolaminas tiene una vida media corta debido a su rápido metabolismo a cargo de las enzimas monoamino oxidasa (MAO) y catecol-o-metiltransferasa (COMT), que convierten la epinefrina, norepinefrina y dopamina en metanefrina, normetanefrina, 3,4 dihidroxifenilglicol (DPHG), ácido 3, 4.dihidroxifenalcético y 3-metoxitiramina (3-MT), y por último se metabolizan hacia ácido vanilmandélico (MVA) y ácido homovalínico (HVA). El VMA es el producto final del metabolismo de la epinefrina y norepinefrina, y el HVA es el producto final del metabolismo de la dopamina. Esta también puede convertirse en NE gracias a la enzima dopamina-beta-hidroxilasa y posteriormente a E mediante la acción de la enzima feniletanolamina-N-metiltransferasa. (5)

El 80% de los PPGLs provienen de la médula adrenal, sus catecolaminas se metabolizan a través de la COMT, produciendo metanefrinas y normetanefrinas. Si un PPGL produce dopamina, esta se metila por la COMT a 3-MT y posteriormente se metaboliza por la MAO hacia HVA. (5).

Los PPGLs pueden tener un comportamiento maligno (metastásico), definido como la presencia de tejido paraganglionar en tejido no cromafín; antes se creía que solo el 10% de estos tumores tenía dicho comportamiento, en la actualidad se ha demostrado que la tasa de malignidad depende de si existe o no una mutación genética asociada (y el tipo de mutación), con hasta el 33% de probabilidad de malignidad en algunas mutaciones, como la del gen SDHB. (7)

## Epidemiología

Al ser tumores con una gran heredabilidad, es lógico pensar que la incidencia y prevalencia de los mismos varía de población a población, dependiendo de la raza y costumbres de la misma.

Históricamente, se ha considerado a los PPGLs como tumores poco frecuentes asociados con hipertensión arterial sistémica. A inicios de este siglo se consideraba que representaban del 0.05-0.1% de todos los pacientes con hipertensión arterial sistémica (8). De manera más reciente se ha tenido un incremento en el diagnóstico de estos tumores

Un estudio reciente realizado en Canadá, estimó que la incidencia de los PPGLs en su población fue de 6-7 casos por millón de habitantes (9). Hee Kim y colaboradores, en un estudio de Corea del Sur, estimaron una incidencia de 1.8 casos por millón de habitantes y una prevalencia de 21.3 casos por millón de habitantes. (10).

En cuanto a su asociación con hipertensión arterial sistémica, se estima que la prevalencia de los PPGLs en pacientes con hipertensión varía de entre 0.2 y 0.6%; con una prevalencia en pacientes pediátricos con hipertensión de 1.7% (11)

En México no contamos con estudios de prevalencia o incidencia, contamos con escasos estudios de descriptivos de distintas instituciones: en el año 2005, se publicó por parte del Instituto Nacional de Neurología una serie de casos retrospectiva de 59 casos atendidos en su centro entre los 1980 y 2003. La mayoría de los tumores eran yugulotimpánicos. Encontraron que el 79% eran mujeres con una edad promedio de 44 años (22 a 64 años), la mayoría tenían alteraciones de hipoacusia neurosensorial, sin embargo, se reportó también inestabilidad, episodios de vértigo, parálisis facial, disfonía y otras afecciones (12). En el año 2011 se publicó por parte del servicio de patología del Hospital general de México una revisión de los casos de paragangliomas atendidos en su centro entre los años 1999 y 2009. Encontraron en ese periodo 105 casos, siendo 82 de ellos tumores del cuerpo carotídeo. Solo hubo datos de imagen en 31 de ellos e información de su manejo quirúrgico en 27 de ellos, con una defunción reportada asociada a ligadura de la carótida (13).

En el Centro Médico Nacional “La Raza”, de la Ciudad de México, se realizó un estudio descriptivo en donde se incluyeron 25 pacientes consecutivos con tumores del cuerpo carotídeo y se les realizó la determinación para el gen del SDHD (mutación P81L), encontrada en 4 casos (16%), siendo todos los pacientes heterocigotos para esta (14).

En el Hospital de Especialidades, del Centro Médico Nacional “Siglo XXI”, se realizó un estudio retrospectivo para identificar los pacientes con feocromocitomas o paragangliomas atendidos entre los años 2018 y 2021. Se identificaron 246 pacientes donde el 90.2% fueron mujeres, el 28.5% menores de 50 años al diagnóstico, 19.1% con tumores de cabeza, 78.5% tumores de cuello y 2.4% de sitios múltiples. De estos, solo el 2% se identificaron como partes de un síndrome genético (15).

En el INCMNSZ se realizó una tesis en el año 2016, donde se estudiaron de manera retrospectiva todos los casos de feocromocitoma/paraganglioma atendidos en el centro del año 1987 al año 2015; se encontraron 67 pacientes: 54 mujeres y 13 hombres. 65% fueron feocromocitomas, 29.9% paragangliomas y un 4.5% feocromocitoma/paraganglioma. Se encontró una prevalencia de feocromocitoma metastásico en 11.9% de los casos. Hasta el 76% de los pacientes presentaron manifestaciones clínicas asociadas con la enfermedad. Se realizó el estudio genético en 20 pacientes (29.9%), encontrando mutaciones en RET y VHL. No se determinaron mutaciones en SDH. (16)

## Mutaciones genéticas asociadas.

Anteriormente se pensaba que solo el 10% de los PPGLs estaban asociada a una mutación genética somática; de manera más reciente se ha demostrado que hasta el 40% de los pacientes que presentan un PPGL, independientemente de la edad o antecedentes heredofamiliares, presentan una mutación genética en línea germinal, por lo que es justificado solicitar pruebas para su búsqueda. Los PPGLs asociados a estas mutaciones pueden ser unilaterales, o bilaterales. (17).

Entre los genes descritos en los que una mutación podría predisponer al desarrollo de PPGLs se encuentran: NF1, RET, VHL, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, MAX y TMEM127.

### Síndromes genéticos asociados

El síndrome de Von Hippel-Lindau (VHL) es consecuencia de la mutación en el gen VHL, de carácter autosómico dominante. Su incidencia se calcula en 1:36,000 nacidos vivos. Sus manifestaciones clásicas son hemangioblastomas retinianos y de sistema nervioso central, carcinoma renal de células claras, tumores y quistes pancreáticos y feocromocitomas y paragangliomas. (7) Estos últimos pueden formar parte de la forma de presentación, especialmente cuando la mutación se encuentra en los codones 98, 161 o 167. (17.). Una característica importante de los feocromocitomas asociados a VHL es que no producen epinefrina, solo norepinefrina, por falta de la feniletanolamina-N-metiltransferasa.

La neoplasia endocrina múltiple (NEM) tipo 2A y 2B es consecuencia de la mutación activante en el gen RET. Su herencia es autosómica dominante. Clínicamente se manifiesta con feocromocitomas, cáncer medular de tiroides, hiperparatiroidismo (solo en NEM 2A), y neuromas mucosos asociados a alteraciones musculoesqueléticas(solo en NEM 2B). (17-18)

La neurofibromatosis tipo 1 (NF1), de herencia autosómica dominante, es causada por la mutación inactivante en el gen NF1 localizado en el cromosoma 17q11.2. El NF1 codifica la proteína neurofibromina, que es una proteína inhibitoria de RAS. Clínicamente se caracteriza por la asociación de neurofibromas, manchas dérmicas de tipo café con leche, pecas axilares e inguinales, hamartomas del iris, macrocefalia y déficits cognitivos. Entre el 2-5% de los pacientes con NF1 desarrollan PPGLs, por lo que no se indica su búsqueda de manera rutinaria, aunque se acepta el tamizaje en caso de plantearse embarazo o alguna intervención quirúrgica. (17- 18)

### Síndrome paraganglioma feocromocitoma.

El síndrome paraganglioma/feocromocitoma (PGL) se caracteriza por el desarrollo de estos tumores asociado a la mutación en la familia de genes de la succinato deshidrogenasa (SDH). La heredabilidad es autosómica dominante. Las mutaciones pueden ocurrir en los genes SHA, SDHB, SDHC, SDHD y SDHAF2, cada uno con manifestaciones diferentes.

La mutación en el gen SDHA, también denominado síndrome de PGL 5, se asocia a una probabilidad del 25-50% de desarrollar PPGLs adrenales, de cabeza y cuello o extraadrenales. Se ha descrito una frecuencia de tumores múltiples y metastásicos de entre el 1-9%. Puede coexistir raramente con carcinoma de células renales o GIST ( 7 y 17 )

La mutación en el gen SDHB, también denominado síndrome de PGL4, de manera similar al síndrome PGL5, se han encontrado PPGLs adrenales, de cabeza y cuello o extraadrenales en el 25-50% de los casos descritos. entre el 10-25% de los pacientes con esta mutación ha presentado tumores múltiples y 25-50% metastásicos. Puede coexistir raramente con carcinoma de células renales o GIST. (7 y 17)

La mutación en el gen SDHC, también denominado PGL3, presenta una baja incidencia de PPGLs adrenales, solo del 1-9% de los pacientes lo presentan sin embargo, más del 50% de los pacientes presentan PPGLs de cabeza y cuello. Entre el 10-24% de los pacientes presentan tumores múltiples y menos del 1% de los casos se manifiestan con tumores extradrenales. No se han reportado tumores metastásicos asociados a esta mutación. Puede coexistir raramente con carcinoma de células renales o GIST (7 y 17).

La mutación en el gen SDHD, también denominado PGL1, se asocia a una frecuencia de PPGLs adrenales sin embargo, más del 50% de los pacientes que presentan esta mutación presentan PPGLs de cabeza y cuello, 10-24% presentan tumores extraadrenales y 1-9% presentan tumores metastásicos. Más del 50% presenta tumores múltiples. (7 y 17)

La mutación en el gen SDHAF2, también conocido como PGL2, de manera similar al PGL1, se asocia una frecuencia baja de tumores adrenales y más del 50% de los pacientes con esta mutación desarrollan PGLs múltiples de cabeza y cuello. No se ha reportado la presencia de tumores metastásicos asociados a esta mutación (7 y 17).

Otras mutaciones descritas son la mutación en los genes MAX y TMEM127. Los pacientes con mutación en el gen MAX, de herencia autosómica dominante, desarrollan PPGLs adrenales en más del 50% de los casos, con una baja incidencia de tumores de cuello (menor al 1%), tumores extraadrenales del 1-9% y la posibilidad de que los tumores sean múltiples es de entre 1-9% y hasta el 9% de ellos son metastásicos. Se asocia raramente a carcinoma de células renales. Los pacientes con una mutación del gen TMEM127, de herencia autosómica dominante presentan PPGLs adrenales en más del 50% de los casos, hasta el 9% de ellos presentan PPGLs de cabeza y cuello y menos del 1% presenta PPGLs extraadrenales. Entre el 25-50% de los tumores asociados a esta mutación son múltiples y se ha reportado que entre el 10 y 24% de los casos son metastásicos. (7 y 17)

De manera reciente se ha dividido a los PPGLs con una mutaciones genéticas en 3 grupos: el grupo 1, o grupo de pseudohipoxia, que incluye variantes patogénicas del gen del complejo succinato deshidrogenasa (SHDA, SDHAF2, SDHB, SDHC, SDHD), VHL, EPAS1, FH, MDH2 y PHD2. Estas variantes patogénicas favorecen la angiogénesis y proliferación celular al estabilizar al factor inducible por hipoxia 1 alfa y 2 alfa. El grupo 2, o subgrupo de señalización de cinasas, incluye las variantes patogénicas del protooncogen RET, NET1, MAX y TMEM127. El grupo 3 se identificó y describió como un grupo de variantes somáticas que resultan en la sobreexpresión de la vía del Wnt; estos genes incluyen CSDEI1 y MAML3. El

riesgo de PPGLs metastásicos es mayor en el grupo 1, con una mayor frecuencia en pacientes con mutaciones en SDHB (25%) y SDHA (12%). (19)

## Presentación clínica de los PPGLs.

Se ha descrito con frecuencia que los PPGLs tienen una edad de presentación habitual que varía dependiendo si la enfermedad va asociada a un síndrome genético (de los que se hablará más adelante) con una edad de presentación por abajo de los 40 años de edad, o si es una enfermedad esporádica, con una edad de presentación usual por arriba de los 40 años de edad (7). No existe una predominancia entre géneros. (18).

Las manifestaciones asociadas a los PPGLs pueden ser derivadas de la capacidad de producción hormonal o del efecto físico de compresión debido a la tumoración propiamente dicha.

## Manifestaciones clínicas asociadas a la producción hormonal.

Clásicamente se ha descrito que los PPGLs se asocian a cuadros aparatosos de crisis hipertensivas o hipertensión arterial sistémica de difícil control asociado al daño en órgano blanco. Actualmente se ha demostrado que las manifestaciones clínicas pueden ser variadas, desde un inicio insidioso hasta un cuadro florido asociado al exceso hormonal a nivel tisular.

El espectro de manifestaciones clínicas de los PPGLs productores varía dependiendo de la secreción hormonal tumoral. Las manifestaciones son variadas y poco específicas debido a la afección multisistémica, asociadas a la cantidad de hormonas secretadas y al efecto de la catecolamina específica sobreproducida. En la tabla 1 se resumen las manifestaciones clínicas comúnmente asociadas:

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. Adaptado de (20.)*

Clásicamente se ha descrito la tríada de cefalea, sudoración y palpitaciones como característica de los feocromocitomas, sin embargo, estudios recientes han encontrado que no se encuentra en el 100% de los casos. En un estudio reciente del

año 2021 realizado en Dinamarca, se describieron los síntomas asociados a los PPGLs; se encontró que la triada clásica se encontró solo en el 21.2% de los pacientes, 33.9% tenían mínimo un síntoma clásico y en el 32.3% de los pacientes se reportó no existir síntomas paroxísticos. (21). De manera similar, en un estudio sueco del año 2018 se describió la presentación clínica de los pacientes con feocromocitomas confirmados, de 94 casos, se presentó la tríada clásica en el 17% de los casos y solo el 8% de los pacientes presentaron síntomas paroxísticos. (22.)

### Síntomas compresivos

Los PPGLs pueden generar síntomas asociados al efecto de compresión en su localización anatómica. Los glomus timpánicos se asocian a acúfenos, vértigo, otorrea y dolor. Los glomus yugulares pueden manifestarse de una manera parecida. Los glomus carotídeos, cuando son encontrados de manera intencionada, son asociados a una masa palpable a la exploración física. Los paragangliomas torácicos y abdominales pueden presentarse con dolor inespecífico. (13.)

El diagnóstico diferencial de los PPGLs es variado debido a los síntomas poco específicos que causa. Entre las entidades que se deben descartar se encuentran: trastorno de ansiedad generalizada, ataques de pánico, migraña, síndrome de taquicardia ortostática postural (POTS), tirotoxicosis, falla cardíaca, otros tumores neuroendocrinos (NET), hipoglucemia, porfiria, entre otros. (7 y 18)

Es por la inespecificidad de la sintomatología y el numeroso número de entidades con las que se debe realizar el diagnóstico diferencial, que se suele tener retraso en el diagnóstico de la enfermedad.

### Diagnóstico bioquímico

El diagnóstico bioquímico va relación a la detección del incremento en las catecolaminas o sus metabolitos. La detección puede ser en sangre o en orina. Se establece un corte por arriba de 2 veces el valor superior de referencia para considerar una determinación como positiva para PPGL productor, con una rentabilidad variable dependiendo del marcador medido, ver tabla 3. (17)

<b>Prueba</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>
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 2. Pruebas bioquímicas para el diagnóstico de hipersecreción de catecolaminas y sus derivados. Se presenta la sensibilidad y especificidad de cada uno. Adaptado de (21.)*

Los casos falsos positivos suelen asociarse a la activación simpaticoadrenal (como en eventos cardiovasculares agudos o enfermedad aguda) o a la administración de medicamentos, así como a disminución en la depuración de los metabolitos (enfermedad renal crónica). En cuanto a los falsos negativos, pueden encontrarse en tumores pequeños con una secreción baja de catecolaminas, tumores no funcionantes, o al efecto de medicamentos. Ver tabla 2.

Medicamentos asociados a falsos positivos	Medicamentos asociados a falsos negativos
Cafeína	Buspirona
Beta-bloqueadores	Fenoxibenzamina
Antidepresivos tricíclicos	Antidepresivos tricíclicos
Simpaticomiméticos	Inhibidores de la MAO
Fenoxibenzamina	Nicotina
Levodopa	
Acetaminofen	
Cocaína	

*Tabla 3. Algunas de las causas principales de resultados falsos positivos y falsos negativos para las pruebas bioquímicas de los PPGLs. Adaptado de (18 y 20)*

En caso de existir una alta sospecha de la existencia de un PPGL productor es posible realizar una prueba de supresión con clonidina que es un agonista alfa 2 selectivo. La administración de este medicamento, de manera fisiológica, causa una inhibición de la liberación de noradrenalina en pacientes que se encuentran con una sobreactivación del sistema simpático (y una consecuente liberación excesiva de catecolaminas), pero no inhibe las catecolaminas secretadas por las PPGLs. Esta prueba tiene una sensibilidad estimada en 94% y especificidad del 100%. (23)

Se ha estudiado el uso de la cromogranina A (CgA) como un posible marcador tumoral en cuanto al diagnóstico y seguimiento de los PPGLs sin embargo, esta no tiene un mayor rentabilidad a comparación de la medición de las catecolaminas o su metabolitos, por lo que su medición no es recomendada de manera rutinaria. (7)

## Diagnóstico imagenológico

Los estudios de imagen deberán realizarse con el propósito de localizar un PPGL al ya existir un diagnóstico bioquímico o al tener la sospecha de un PPGL no productor. El método a utilizar dependerá de la localización anatómica y la experiencia del propio centro.

Se ha sugerido que se realice, como primera opción, una tomografía axial computada en fase contrastada o resonancia magnética en secuencia T2 al tener una sensibilidad que oscila entre el 77-100% y 85-100%, respectivamente,

dependiendo de la localización del tumor (con una menor sensibilidad para los PPGLs extraadrenales). Debido a que los feocromocitomas tienen una localización abdominal (suprarrenal), tomografía o resonancia de abdomen suele ser la primera opción como un primer abordaje y la búsqueda en otras regiones anatómicas en caso de no existir un tumor abdominal o que exista la sospecha de otra localización en una primera instancia. La apariencia imagenológica de los PPGLs es la de una tumoración heterogénea, con áreas quísticas y que en ocasiones puede presentar zonas de hemorragia. Los feocromocitomas suelen tener una atenuación media de más de 10 UH en fase simple y un lavado del contraste absoluto menor del 60% y relativo menor del 40%.<sup>(18)</sup>. En la resonancia magnética nuclear, usualmente puede apreciarse hiperintensidad en la fase T2, con realce a la aplicación de medio de contraste y un lavado lento del mismo. (7 y 18).

## Medicina nuclear

La tomografía axial computada en fase contrastada y la resonancia magnética tienen una gran capacidad de localización, pero al ser estudios basados en la anatomía, la especificidad es baja pues no permiten diferenciar con certeza que la tumoración encontrada sea un PPGLs, es por eso que los estudios funcionales tienen una gran importancia. Los estudios de Medicina Nuclear son fundamentales para la correcta identificación del PPGL, enfermedad multifocal o metástasis; entre el gabinete de opciones contamos con la gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) y la tomografía con emisión de positrones, utilizando distintos radiofármacos.

La gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) ha sido uno de los radiofármacos más usados y disponibles para el diagnóstico de PPGLs. A pesar de su distribución, su desempeño diagnóstico es modesto, con una sensibilidad estimada del 52-75% y especificidad del 95-100%. El estudio tiene un mal desempeño en los PPGLs de cabeza y cuello (donde su sensibilidad se encuentra entre 18%-50%), aquellos asociados a mutaciones en el grupo de genes de SDHx, lesiones menores de 7 mm, feocromocitomas con degeneración quística, necrosis o hemorragia y PPGLs pobremente diferenciados. (24)

Es posible realizar gammagramas con Indio-111 pentetreotide (pentaacetato de dietilentriamina, un derivado del octreotide), mismo que tiene afinidad hacia los receptores de somatostatina  $\text{2}$  y  $\text{5}$ ; tiene una sensibilidad del 79-100%, superior al MIBG, y una especificidad similar; pueden encontrarse falsos negativos en paragangliomas pequeños de cabeza, cuello o abdomen. (24)

Los estudios con tomografía con emisión de positrones tienen un mejor desempeño para el diagnóstico, principalmente aquellos que se basan en el uso de radiofármacos con agonistas del receptor de somatostatina marcados con Galio68 ( $^{68}\text{Ga}$  SSAs): DOTATOC, DOTATATE y DOTANOC, que en grupo tienen una sensibilidad del 93% y especificidad de hasta el 100%. (24)

El PET con DOPA (dihidroxifenilalanina) marcada tiene una sensibilidad descrita de entre el 79 al 100% y especificidad del 100%, similar a los estudios de gammagrafía mencionados, por lo que tal vez no represente una ventaja frente a ellos; pueden ocurrir falsos negativos en aquellos PPGLs asociados a mutación en SDHx.

El PET con 18-FDG no representa una mejor opción para el diagnóstico de los PPGLs debido a que su sensibilidad ronda entre el 80-100% y la especificidad es menor que la de los estudios de gabinete descritos, siendo cercana al 90%. Pueden ocurrir falsos negativos en PPGLs no ávidos de FDG, como los de cabeza y cuello, retroperitoneales o aquellos asociados a NEM2. (24)

En el año 2019, la Asociación Europea de Medicina Nuclear emitió una guía de práctica clínica para el diagnóstico y seguimiento de los PPGLs mediante el uso de los radiofármacos, en donde se propone un algoritmo de uso de estudios de medicina nuclear para el propósito de diagnóstico y seguimiento.

Diagnóstico	Primera elección	Segunda elección	Tercera elección
Feocromocitoma (esporádico)	18F-DOPA o 123 MIBG	68Ga-SSA	18F-FDG
Feocromocitoma hereditario (a excepción de SDHx): NH1/RET/VHL/MAX	18F-DOPA	123 I-MIBG o 68Ga-SSA	18F-FDG
PPGLs de cabeza y cuello (esporádicos)	68Ga-SSA	18F-DOPA	111In-SSA
PPGLs extraadrenales de origen simpático o multifocales y/o metastásicos y/o relacionados a SDHx	68Ga-SSA	18F-FDG y 18-F-DOPA	18F-FDG, 123 MIBG o 18-FDG o 111In-SSA

Tabla 4. Algoritmo propuesto para el uso de los estudios de Medicina Nuclear para el diagnóstico y seguimiento de los PPGLs. Adaptado de (24).

Previo a la gammagrafía con I131 MIBG es necesario suspender cualquier tipo de fármaco que pueda alterar la captación del radiotrazador, como el labetalol, opioides o antidepresivos tricíclicos. 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 solución de Lugol en los pacientes alérgicos a éste y debe iniciarse 4 horas antes de la inyección del radiotrazador y continuar durante 2 días a una dosis de 400-600mg/día. (24)

Como regla general, antes de la realización de cualquier estudio de medicina nuclear con radiofármacos octreótide o derivados, debe suspenderse cualquier tipo de fármaco agonista del receptor de somatostatina al menos 24 horas antes de la administración del radiofármaco. Si el paciente usa agonistas de acción prolongada se verá suspender de 5 a 6 semanas previo al estudio. En caso de que el PET sea con DOPA se deberá de tener el mismo tipo de cuidados. (24)

## Feocromocitoma / paraganglioma metastásico

El antes llamado feocromocitoma maligno, ahora denominado feocromocitoma metastásico es una entidad en la el único patrón inequívoco de dicho comportamiento es que exista evidencia de metástasis a otros tejidos en los que normalmente no hay tejido paraganglionar. Se estima que hasta 10% de los feocromocitomas son metastásicos y 20% de los paragangliomas, la frecuencia de metástasis dependerá de la mutación genética subyacente. Los sitios usuales de metástasis del feocromocitoma son los huesos y ganglios linfáticos. Los paragangliomas suelen metastatizar hacia hígado (17).

No existe un tratamiento curativo para los PPGLs metastásicos. Al existir enfermedad metastásica, el tratamiento recae en estrategias paliativas y se estima que la sobrevida a 5 años es de entre 34 y 74% (25).

## Tamizaje genético de los PPGLs

Debido a que se estima que hasta el 40% de los pacientes con PPGLs son portadores de una mutación en línea germinal, se acepta que todos los pacientes con este tipo de tumores deben tener un tamizaje genético. En caso de que se encuentre una mutación en línea germinal, es necesario realizar un tamizaje genético en los familiares directos del paciente, para captar y estudiar de manera oportuna a aquellos portadores de la enfermedad. (17 y 19)

## Tratamiento de los PPGLs

El tratamiento primario de los PPGLs es quirúrgico siempre que esto sea posible. El cirujano y su abordaje variará dependiendo de la localización del tumor. Es fundamental determinar si el tumor es productor o no, para tomar las previsiones necesarias: la liberación desmedida de catecolaminas o sus metabolitos durante el perioperatorio pueden ocasionar severas alteraciones hemodinámicas y cardiovasculares, que podrían incrementar el riesgo de morbimortalidad. Anteriormente, antes de utilizar fármacos en el preoperatorio para disminuir el efecto de las catecolaminas y sus metabolitos, la mortalidad perioperatoria de estos tumores era de hasta el 50% (26.), actualmente se estima que la mortalidad perioperatoria es inferior al 3% gracias al tratamiento perioperatorio con antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos en conjunto con bloqueadores de canales de calcio y bloqueadores beta (previo bloqueo alfa y en caso de no alcanzar metas de presión arterial) (7).

## Metas preoperatorias

No existe información derivada de estudios clínicos aleatorizados para determinar una adecuada meta preoperatoria en cuanto a las variables hemodinámicas, toda la información es derivada de la experiencia particular de cada centro y de

estudios retrospectivos. En el año 1983 Roizen propuso 5 criterios con los que su grupo de trabajo logró disminuir la mortalidad perioperatoria de resección de los PPGLs de 13-45% a 0-3 :

1. Ninguna medición de presión arterial <160/90 mmHg previo a la cirugía
2. En pacientes con hipotensión ortostática, las presiones deben estar por arriba de 80/45 mmHg.
3. No deben existir cambios en el segmento ST o en la onda T mínimo 1 semana.
4. No deben de existir extrasístoles por mínimo 5 minutos.

En el año 2007 la Endocrine Society propuso como metas:

1. En la sedestación: presión arterial <130/80 mmHg y frecuencia cardíaca entre 60-70 latidos por minuto.
2. En la bipedestación: presión arterial >80/45 mmHg y una frecuencia cardíaca de entre 70-80 latidos por minuto. (27)

### Tratamiento farmacológico

Bloqueo de receptores alfa (alfabloqueadores).

Se inicia su administración mínimo 7 días antes de la intervención quirúrgica, idealmente hasta 21 días antes. El fármaco que se describe en la literatura con mayor uso es la fenoxibenzamina, un antagonista alfa adrenérgico irreversible y de larga duración. La dosis de inicio es de 10 mg y se puede titular hasta 400 mg al día. Otros fármacos usados de ese mismo grupo son la doxazosina, prazosina y terazosina, la desventaja de estos es su vida media más corta, por lo que se requiere de su administración varias veces al día.

Se tiene como meta que el paciente se encuentre normotenso y presente ortostatismo. (18).

### Betabloqueadores

Este grupo farmacológico tiene cabida para el control de las taquiarritmias por la enfermedad y la taquicardia desencadenada por el bloqueo alfa. Debido a que se bloquean los receptores beta, existe el riesgo de permitir la estimulación de los receptores alfa sin oposición, ocasionando vasoconstricción y crisis hipertensivas.

Debe tomarse en cuenta que el labetalol disminuye la captación de <sup>1131</sup>MIBG, por lo que debe suspenderse mínimo dos semanas previas al estudio de medicina nuclear. (24)

### Antagonistas de los canales de calcio

Dihidropiridínicos y no dihidropiridínicos, ambos grupos tienen una aplicación complementaria al uso de los alfabloqueadores y betabloqueadores en caso de no alcanzarse las metas deseadas de presión arterial. (18)

### Metirosina

De ayuda para el control en el contexto de grandes cantidades de catecolaminas o sus metabolitos; actúa mediante la inhibición de la enzima tirosina hidroxilasa, favoreciendo la disminución de la síntesis de las catecolaminas. Su dosis usual es de 1000 mg/día dividido en 3 o 4 dosis, con una dosis máxima de 4000 mg/día. Se prefiere el inicio entre

1 y 3 semanas previo a la cirugía y usar una dosis de entre 1 y 2 gramos, para evitar los efectos adversos asociados a la disminución de la síntesis de catecolaminas a nivel de sistema nervioso central (sedación, somnolencia, ansiedad, depresión o síndrome extrapiramidal). El bloqueo enzimático no es del 100%, por lo que se recomienda que su uso no sea como monoterapia, sino que vaya combinado con antagonistas del receptor alfa adrenérgico. (27)

Debido al estado de hipovolemia asociado al exceso de catecolaminas, previo a la intervención quirúrgica se recomienda la expansión de volumen y/o una dieta alta en sodio. La evidencia para esta recomendación es limitada y se basa en estudios retrospectivos. Lenders, Jacques WM, et al. (1)

Manejo anestésico.

Se recomienda evitar ciertos fármacos usados en la anestesia para evitar efectos adversos asociados a la liberación excesiva de catecolaminas. Ver tabla.

<b>Fármaco</b>	<b>Comentarios</b>
Halotano	Arritmogénico, sensibiliza al miocardio para la acción de las catecolaminas.
Desflurano	Puede inducir efectos simpaticomiméticos.
Ketamina	Asociado con efectos simpaticomiméticos.
Tiopental	Puede provocar crisis hipertensivas.
Succinilcolina	Puede provocar crisis hipertensivas y arritmias.
Pancuronio	Puede liberar histamina y tener un efecto vasopresor.
Cisatracurio	Está asociado a la liberación de histamina y puede tener efectos vasopresores.
Morfina	Puede ocasionar la liberación de histamina y tener efectos vasopresores.
Metoclopramida / clorpromazina	Al ser antagonista del receptor D2 puede ocasionar la liberación de catecolaminas al estimular al receptor D2 presináptico.
Haloperidol	Puede precipitar crisis hipertensivas al incrementar la liberación de catecolaminas.
Cisaprida	Puede ocasionar la liberación de catecolaminas al activar los receptores de serotonina tipo 4.
Efedrina	Puede estimular la liberación de catecolaminas por los PPGLs
Atropina	Inhibe al sistema parasimpático y potencia el efecto cronotrópico de las catecolaminas.

*Tabla 5 Medicamentos de uso en la anestesia que se pueden asociar a efectos adversos en los pacientes con PPGLs.*

*Adaptado de (28)*

## Manejo quirúrgico

En el caso de los PPGLs torácicos o abdominales, se prefiere el tratamiento quirúrgico mínimamente invasivo, con intervenciones laparoscópicas en caso de una tumoración <6cm, con el propósito de disminuir el trauma quirúrgico y sus complicaciones asociadas (alteraciones hemodinámicas, sangrado, infección, días de estancia intrahospitalaria). Se prefiere la intervención abierta para el manejo de los paragangliomas cuello. Los paragangliomas de cabeza preferentemente son tratados de manera endoscópica, y en caso de no alcanzar una resección completa es posible utilizar tratamientos adyuvantes, de los cuales se hablará en la siguiente sección. (1)

Manejo en el posquirúrgico inmediato.

Las recomendaciones no varían con respecto a lo realizado en otras intervenciones quirúrgicas: monitorización de la presión arterial y el estado de volemia y monitorización de la glucemia ante riesgo de hipoglucemia al retirarse el estímulo catecolaminérgico. (1)

Seguimiento postquirúrgico

Debido al riesgo de persistencia de la enfermedad, recurrencia o metástasis, se recomienda continuar con la vigilancia y monitorización del paciente de manera clínica y bioquímica 2 a 6 semanas después de la intervención quirúrgica y posteriormente de manera anual. Se recomienda realizar el seguimiento bioquímico con la medición de catecolaminas, metanefrinas y 3-MT en suero y en orina. En caso de que los valores de éstas se encuentren persistentemente elevados, y se hayan descartado causas secundarias de la elevación, se recomienda la realización de un estudio de imagen o de medicina nuclear.

En pacientes que hayan sido sometidos a resección de tumores que eran silentes, o de que no exista la posibilidad de medir catecolaminas, metanefrinas o 3-MT, es posible realizar estudios de imagen de manera anual o bianual como forma de vigilancia y detección de recurrencias. (29)

Se ha asociado una mayor probabilidad de recurrencia en tumores mayores de 5 cm-15 cm, pero no existe un tamaño tumoral seguro que descarte la recurrencia a corto o largo plazo. También, existe un mayor riesgo de recurrencia en el caso de tumores asociados a una mutación en línea germinal, alrededor de 2 eventos por cada 100 personas/año, el doble de lo estimado para pacientes con tumores esporádicos. (29)

Tratamiento de la enfermedad metastásica.

Aproximadamente 10%-20% de los pacientes con PPGLs puede desarrollar enfermedad metastásica, siendo 10%-15% de ellos al diagnóstico. No existe un tratamiento curativo para los PPGLs metastásicos. Las manifestaciones clínicas de la enfermedad metastásica son similares a la de la enfermedad primaria y van relacionadas a la producción de catecolaminas o el efecto de compresión tumoral. Como fue mencionado con anterioridad, las metástasis usualmente son hacia ganglios linfáticos, hígado o pulmón. El sistema nervioso central es un sitio poco frecuente de metástasis. (1)

En caso de lesiones pequeñas es posible utilizar terapias mínimamente invasivas, como la ablación por radiofrecuencia, la inyección con etanol o la crioablación. (30)

Puede utilizarse la quimioterapia convencional para el tratamiento de la enfermedad rápidamente progresiva; el esquema de tratamiento usual es con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina, con una respuesta que va del 30% al 70% de los pacientes (mayor respuesta en pacientes con PPGLs asociados a una mutación en línea germinal de SDHx). Como opción de rescate, se han utilizado agentes alquilantes por vía oral, como la Temozolomida. (1)

La radioterapia convencional puede utilizarse para el tratamiento de lesiones que no han tenido una resección completa o para lesiones metastásicas a hueso para mejorar el dolor o disminuir el efecto de compresión. (1)

Es posible usar radionúclidos, como el 177-Lu-DOTATATE y el 1131-MIBG, que usan el receptor NET para la internalización del radiofármaco. Estos fármacos emiten ondas beta y gamma, que pueden producir daño celular y lograr frenar la progresión de la enfermedad. La evidencia al respecto es escasa. (1 y 18)

La evidencia con respecto al uso de terapia blanco-molecular es escasa. Existen reportes de respuesta parcial al tratamiento o estabilización de la enfermedad con el uso de fármacos como el sunitinib. Hace falta más evidencia al respecto para emitir recomendaciones con respecto a las indicaciones para su uso. (31)

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son las características clínicas, bioquímicas, genéticas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán?

## JUSTIFICACIÓN

El Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición “Salvador Zubirán” es un centro médico de tercer nivel que sirve de referencia para la atención de pacientes con enfermedades complejas. El realizar un estudio para la determinación de las características clínicas, bioquímicas, genéticas e imagenológicas de los pacientes que padecen feocromocitomas o paragangliomas permitirá recabar datos y generar información acerca de estas patologías para mejorar las estrategias de diagnóstico, atención y tratamiento.

# PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los pacientes con feocromocitomas y paragangliomas suelen tener una presentación heterogénea, desde un inicio con manifestaciones insidiosas hasta crisis hipertensivas o el efecto de diseminación a órganos vitales. Debido a la asociación de este tipo de neoplasias con mutaciones genéticas con potencial hereditario, es importante que se realice un diagnóstico oportuno de los casos y el tamizaje genético necesario en los familiares relacionados. Existen síndromes genéticos bien definidos que pueden desarrollar PPGLs, asociados a otras tumoraciones, durante la vida. Algunos, como el síndrome de Von Hippel Lindau o la Neoplasia endocrina múltiple tipo 2 tienen riesgo de presentar feocromocitomas en ambas glándulas suprarrenales o paragangliomas en todo el cuerpo, por lo que el diagnóstico genético de precisión tiene una gran relevancia para la toma de decisiones terapéuticas, y el seguimiento. No obstante, al ser los PPGLs neoplasias que hasta hace unos años se consideraban poco frecuentes, existe poca información al respecto, por lo que es importante que se genere esta en centros de referencia donde se encuentran casos con mayor frecuencia.

Además, el costo por la atención de un paciente con PPGLs puede incrementarse al existir más complicaciones al requerir de más estudios para el diagnóstico y seguimiento, mayor número de intervenciones, más días de hospitalización e, incluso, requerir de la atención en una unidad de cuidados intensivos. Teniendo en cuenta que este tipo de tumores es el de mayor heredabilidad en humanos, realizar una prueba genética que permita el diagnóstico oportuno en familiares de un caso índice podría representar un mejor pronóstico para éstos al evitar complicaciones asociadas a un curso prolongado de la enfermedad y, de la misma manera, podría resultar en un ahorro al sistema nacional de salud. La atención de los pacientes con complicaciones puede llegar a requerir de atención en una unidad de cuidados intensivos, estudios invasivos y múltiples cirugías de resección en caso de encontrarse enfermedad invasiva.

Existen pocos estudios a nivel nacional que describan las características de este tipo de tumores en nuestro país, y la información sobre las características genéticas de estos pacientes es aún más escasa.

Realizar este estudio podrá aportar información sobre la cantidad de casos atendidos en el INCMNSZ con este tipo de tumores, las características clínicas, bioquímicas, genéticas e imagenológicas de los pacientes y brindar oportunidades de mejora para el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes y sus familiares.

# HIPÓTESIS DE INVESTIGACIÓN

Las características clínicas, bioquímicas, imagenológicas y genéticas de los pacientes con PPGLs serán similares a los reportados por otros centros a nivel mundial.

## OBJETIVO GENERAL

Describir las características clínicas, bioquímicas, genéticas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.

## OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Describir el porcentaje de pacientes con feocromocitomas y paragangliomas clínicamente funcionantes que son atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.
2. Describir las hormonas mayormente producidas por los feocromocitomas y paragangliomas clínicamente funcionantes que son atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.
3. Describir las alteraciones genéticas asociadas a los pacientes con feocromocitomas y paragangliomas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.
4. Describir los estudios imagenológicos realizados a los pacientes con feocromocitomas y paragangliomas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.
5. Describir los estudios de medicina nuclear realizados a los pacientes con feocromocitomas y paragangliomas atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.
6. Describir el número de paragangliomas y feocromocitomas metastásicos atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.
7. Describir el número de pacientes que fallecieron debido a un paraganglioma o feocromocitoma atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo 2016 a 2022.

# PACIENTES, MATERIALES Y MÉTODOS

## Diseño del estudio:

Se realizó un estudio retrospectivo, de corte transversal, observacional y descriptivo.

## Ubicación temporal y espacial:

El estudio se llevó a cabo usando el universo de pacientes con el diagnóstico de PPGLs en el INCMNSZ desde el 1 de enero del año 2016 al 31 de diciembre del año 2022.

## Criterios de selección de la muestra:

Criterios de inclusión: se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de PPGLs en el INCMNSZ desde el 1 de enero 2016 al 31 de diciembre del año 2022.

Criterios de exclusión: ninguno.

Criterios de eliminación: pacientes que al análisis histopatológico del tumor se descartó se trate de un feocromocitoma o paraganglioma.

## Metodología y aspectos generales:

Se realizó una revisión de los expedientes físicos y electrónicos de pacientes con el diagnóstico de PPGLs desde el 1 de enero 2016 al 31 de diciembre de 2022. Se revisó toda la información registrada en el expediente, desde historias clínicas, notas de evolución, notas post quirúrgicas, reportes de patología, datos de resultados de laboratorio, imagen y medicina nuclear. Se revisaron los reportes de secuenciación de los pacientes que se sometieron a pruebas genéticas. Los datos extraídos fueron: género, año de diagnóstico, lugar de origen, lugar de residencia, edad, sitio del tumor, lateralidad del tumor, si el hallazgo del tumor fue incidental, antecedentes de tabaquismo, antecedentes de hipertensión arterial sistémica y su edad de inicio, estudios de secuenciación genética y la mutación encontrada, en caso de haberla, niveles de catecolaminas y metanefrinas en orina y plasma, si se realizaron estudios de imagen y el tipo, si se realizaron estudios de medicina nuclear y el tipo, el reporte histopatológico, la presencia o ausencia de metástasis a distancia.

## Métodos de medición, herramientas e instrumentos utilizados.

Se utilizó el sistema electrónico “SOTECI” para la revisión del expediente electrónico, de ahí se extrajeron datos pertinentes.

Se utilizó el sistema electrónico de imagen “Carestream” para la revisión de imágenes y reportes de estudios de imagen y medicina nuclear.

Se utilizó el sistema electrónico “Labsis” de reporte de estudios de laboratorio para consultar los resultados de las variables bioquímicas de interés.

Se utilizó el sistema electrónico “SIPAM” para la revisión de los estudios histopatológicos realizados a los PPGLs.

Se utilizó el software SPSS para la creación de una base de datos y su posterior análisis.

## 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 más catecolaminas o sus metabolitos en plasma, sangre u orina de 24 horas.	Sí / No
<b>Variables de interés para describir las características generales de la población</b>				
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

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	Sí / No
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
Edad de diagnóstico de la HAS	Cuantitativa Discreta	Edad en la que se diagnosticó este padecimiento	Edad en la que se diagnosticó la hipertensión arterial sistémica	Años
HAS difícil control o secundaria	Cualitativa dicotómica	Qué tan severa es la hipertensión de acuerdo a los criterios internacionales	Mal control de la presión arterial a pesar de usar 3 o más antihipertensivos a dosis farmacológica siendo uno de ellos un diurético.	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 baumanómetro	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
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 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
Posibles complicaciones asociadas a producción hormonal				
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	Sí / No
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.	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
Cardiopatía	Cualitativa dicotómica	Diagnóstico previo de alguna patología cardíaca	Diagnóstico de alguna patología cardíaca	Sí / No
Hallazgos de patología				
Tamaño del tumor máximo	Cuantitativa discreta	Tamaño máximo en centímetros del tumor en la medición por histopatología	Tamaño máximo del tumor por patología	centímetros
Necrosis	Cualitativa dicotómica	Evidencia histopatológica de tejido necrótico	Proceso patológico consecuencia de una lesión severa. Caracterizada por desnaturalización de proteínas, fuga del contenido celular, inflamación local y digestión enzimática de las células letalmente dañadas.	Sí / No
Invasión linfovascular	Cualitativa dicotómica	Evidencia histopatológica de invasión tumoral a vasos sanguíneos.	Presencia de trombos asociados a un tumor en un espacio delineado por endotelio.	Sí / No
Metástasis a ganglios	Cualitativa dicotómica	Evidencia histopatológica de invasión tumoral a ganglios	Identificación de tumor en sitios histológicamente confirmados como ganglio linfático.	Sí / No
Metástasis a distancia	Cualitativa dicotómica	Evidencia histopatológica de invasión del tumor a otros tejidos	Identificación de tumor en sitios donde usualmente no se encuentra tejido paraganglionar,	Sí / No

## Muestra

No se realizó un cálculo estadístico de la muestra al ser un estudio descriptivo. Se incluyeron a todos los pacientes atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición que hayan sido atendidos del 1 de enero del 2016 al 31 de diciembre del 2022 con el diagnóstico de feocromocitoma o paraganglioma.

## Análisis estadístico:

Se realizó un estudio descriptivo, observacional, retrolectivo, unicéntrico y homodémico. Se incluyeron pacientes con el diagnóstico de feocromocitoma o paraganglioma, con base en la información proporcionada por el servicio de estadística y archivo, atendidos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán en el período de tiempo del 1 de Enero del año 2016 al 31 de Diciembre del año 2022. En la primera fase de la investigación se realizó una base de datos con los pacientes incluidos para el estudio, donde se recabó información clínica, demográfica, bioquímica e imagenológica. En la segunda fase se realizó el análisis estadístico de los datos. Las variables numéricas se analizaron con el test de Shapiro-Wilk o Kolmogórov-Smirnov, según correspondió, para identificar si se trató de una distribución paramétrica o no paramétrica. Las variables se reportaron como media y desviación estándar o mediana y rango intercuartil de acuerdo a si tienen una distribución paramétrica o no paramétrica, según correspondió. Las variables categóricas se presentaron en frecuencias y porcentajes. Se utilizó el software IBM SPSS v 21.0 para el análisis de datos y gráficas.

# RESULTADOS

Durante el período de estudio se encontraron 51 casos de PPGLs. De estos, 20 fueron hombres (39.2%) y 31 mujeres (60.8%). De estos, 45 tenían una residencia por arriba de los 1500m sobre el nivel del mar.

Estado de residencia	Número (N=51) (%)	Nivel medio de altura sobre el nivel del mar
Estado de México	21 (41.1)	2605 m.
Ciudad de México	15 (29.4)	2240 m.
Michoacán	5 (9.8)	2300 m.
Hidalgo	2 (3.9)	1918 m.
Morelos	2 (3.9)	1418 m.
Jalisco	2 (3.9)	1355 m.
Puebla	1 (1.9)	2135 m.
Chiapas	1 (1.9)	550 m.
Guanajuato	1 (1.9)	2045 m.
Guerrero	1 (1.9)	1000 m.

Tabla 6. Metros sobre el nivel del mar del estado de residencia de los pacientes con PPGLs.

88% de las lesiones fueron encontradas en relación a una evaluación en el instituto con la sospecha de una patología asociada a la sintomatología de los PPGLs o por antecedentes heredofamiliares de la enfermedad, como parte del tamizaje realizado a familiares. La mediana de edad de todos los pacientes fue de 42 años, con un mínimo de 19 años y máximo de 79 años. La media de edad de los pacientes con PPGLs en los que hubo constancia de estar asociados a una mutación genética en línea germinal fue de 37 años, mientras que no es posible establecer la media o mediana de edad de los pacientes que tuvieron PPGLs esporádicos, debido a que no se realizó la determinación de mutaciones genéticas en todos los pacientes. En 22 lesiones (43.13%) se tenía el antecedente de tabaquismo.

## Signos y síntomas de presentación:

Los signos y síntomas de presentación durante el estudio de los pacientes fueron similares los descritos en la literatura: hipertensión (60.1%), ansiedad 14 (27.5%), pérdida de peso 1 (1.9%), cefalea 23 (45.1%), diaforesis 22 (43.1%), palpitaciones 18 (35.3%), palidez 4 (7.8%), temblor 3 (5.9%), acúfenos 3 (5.9%); tumor visible en el sitio anatómico 5 (9.8%). vértigo o mareo 4 (7.8%). **9 casos (17.6%) tuvieron la tríada** clásica de cefalea, diaforesis y palpitaciones.

Como parte del estudio bioquímico se estudió si las lesiones eran productoras de catecolaminas o metanefrinas con la cuantificación de estas en plasma o en orina. Se tomó como positivo un resultado 2 veces por arriba del valor de referencia, se encontró que 31 lesiones (60.8%) eran productoras, siendo el 58% de estas productoras de normetanefrinas.

Marcador	Número de lesiones productoras (%)
Adrenalina plasmática	6 (11.7)
Noradrenalina plasmática	11 (21.5)
Dopamina plasmática	0 (0)
Metanefrinas plasmáticas	16 (31.3)
Normetanefrinas plasmáticas	18 (35.29)
Adrenalina en orina	6 (11.7)
Noradrenalina en orina	7 (13.7)
Dopamina en orina	0 (0)
Metanefrinas en orina	14 (27.45)
Normetanefrinas en orina	18 (35.29)

*Tabla 7. Número de lesiones con una producción de catecolaminas o metanefrinas con un valor de catecolaminas o metanefrinas mayor o igual a 2 veces el límite superior normal y las metanefrinas o catecolaminas secretadas.*

La totalidad de los pacientes con las lesiones productoras padecen de hipertensión arterial sistémica (60.8% del total de las lesiones), con una media de **edad de inicio** de 36 años, y 28/31 pacientes (90.3%) cumplieron la definición de **hipertensión arterial sistémica secundaria o de difícil control**. De estos, solo 3 de los pacientes tuvieron una **valoración por oftalmología** como tamizaje para retinopatía hipertensiva. (9.6% de los pacientes con hipertensión arterial sistémica). 5 pacientes (9.8%) tuvieron el diagnóstico de **cardiopatía: 3 pacientes con cardiopatía hipertensiva, 1 paciente con**

**cardiopatía isquémica y 1 paciente con cardiopatía infiltrativa.** La mediana de la **tasa de filtrado glomerular** fue de 112 ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC. 41 casos se encontraban con una tasa de filtrado glomerular mayor a 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC; 8 pacientes con una tasa de filtrado glomerular de entre 60 y 90ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC y 2 pacientes con una tasa de filtrado glomerular mayor de 45ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC y menor de 60ml/min/1.73m<sup>2</sup>SC.

Como **diagnóstico imagenológico**, se realizó una TAC contrastada para la identificación de una lesión en 48 de 51 lesiones. Se logró identificar una lesión en 47 de 48 estudios (97.9%). En el caso que no se identificó la lesión mediante TAC contrastada, ésta fue localizada en el abdomen mediante el uso de I131 MIBG. No se realizó algún estudio genético para identificar si había una mutación en línea germinal asociada. Solo se realizaron 3 RMN para la localización de las lesiones; en los 3 estudios ya se había realizado una TAC contrastada donde se había identificado la lesión.

En cuanto a los **estudios funcionales**, se realizaron gammagramas para la localización de 21 de las 51 lesiones. Se realizaron 16 **gammagramas con MIBG**, y el resto fueron con radiofármacos derivados del octreotide. Se identificó una lesión compatible con PPGLs en 20 de 21 estudios; en el caso de la lesión no identificada mediante gammagrama, este se realizó con I131 MIBG y la lesión sí fue identificada mediante el uso de una TAC contrastada y a la realización de un PET con DOTANOC, ésta se encontró relacionada a un síndrome hereditario con mutación en RET en el codón 634. **Se realizó un PET-CT en 12 de las 51 lesiones (23.5%), en todos ellos se identificó una lesión.** En todos los casos en los que se realizó en conjunto una TAC contrastada y un PET para la identificación de una lesión, esta fue visible en ambos estudios. Los radiofármacos utilizados fueron DOTANOC (8 estudios), 18F-DOPA (1 estudio), F-NOTA-OCTREOTIDE 1 estudio), 18-FDG (2 estudios).

**Las lesiones tuvieron una localización:** 31 adrenales (60.78%) 19 extraadrenales (37.25%) y 1 caso con localización adrenal y extradrenal (1.96%). En cuanto a las lesiones extraadrenales, 11 fueron en cuello (57% de las lesiones extraadrenales, 21% del total de las lesiones), 3 en cabeza (15.7% de las lesiones extraadrenales, 5.88% del total de las lesiones) , 4 en abdomen (21% de las lesiones extraadrenales y 7.8% del total de las lesiones), 2 en tórax (10.5% de las lesiones extraadrenales, 3.9% del total de las lesiones) y 1 vesical (5.2% de las lesiones extraadrenales y 1.9% del total de las lesiones).

48 de las lesiones fueron **resecadas** en el INCMNSZ (94.11%) el resto fueron resecadas en otra institución hospitalaria y posterior a ello se refirieron a los pacientes al INCMNSZ para su valoración. Dos pacientes fueron sometidos a **radioterapia**: un paciente a radioterapia fraccionada y otro a radiocirugía.

Se determinó si existía alguna **mutación genética** en línea germinal en 22 de los 51 casos, (43.13%), con un resultado positivo en 21% de los casos, 6 casos tienen el resultado pendiente y en 3 casos (5.88%) no se encontró una mutación germinal asociada al desarrollo de PPGLs

Gen	Número de casos (N=51) (%)	Codón
VLH	1 (1.9)	Codón 157.
MEN1	3 (5.8)	Codón: 94, 1268 y 139.y s
RET (634)	9 (17.6)	8 casos con mutación en el codón 634 y 1 caso con mutación en el codón 611

Tabla 8. Mutaciones genéticas en línea germinal encontradas en los pacientes con PPGLs.

La mediana del tamaño máximo por patología fue de 4 cm, con un mínimo de 1 cm y un máximo de 10 cm. 4 de las lesiones (7.8%) presentaron enfermedad metastásica; de los cuales solo una lesión primaria fue medida por patología, con un tamaño de 7cm.

Los sitios de metástasis fueron: peritoneales, hígado, páncreas, mediastino, SNC, mama, y ganglios cervicales.

Paciente	Sitios de metástasis
1	Mediastino, mama, hueso, hígado, páncreas, sistema nervioso central
2	Peritoneales
3	Ganglio cervical

Tabla 9. Sitios de metástasis de los PPGLs metastásicos

3 de los pacientes (5.9%) fallecieron, solo existió una muerte en el posquirúrgico inmediato (2.08%)

## DISCUSIÓN.

Los PPGLs tienen una incidencia variable, que ha incrementado con el paso de los años gracias a que actualmente contamos con mejores herramientas diagnósticas.

La edad de presentación en los pacientes en los que hubo constancia de que los PPGLs se encontraban relacionados a una mutación en línea germinal fue por debajo de los 40 años de edad, similar a lo descrito en la literatura (7).

En este estudio encontramos 51 lesiones correspondientes a PPGLs, con una relación de presentación mujer a hombre cercana a 2:1, contrastando en la literatura en la que se menciona que no existe una predominancia entre géneros (18) y con resultados similares a lo ya reportado en el estudio previo realizado en nuestra Institución, donde se encontraron un mayor número de casos en mujeres (16).

En 31 de los casos existió hipertensión arterial sistémica, siendo la manifestación clínica más frecuentemente encontrada (60.8%), seguida de cefalea (45.1%), diaforesis (43.1%) y palpitaciones (35.8%). 9 casos (17.6%) presentaron la tríada clásica de cefalea, diaforesis y palpitaciones, similar a lo descrito en la literatura. 90.3% de los pacientes cumplieron con la definición de hipertensión arterial sistémica secundaria o de difícil control, a pesar de ellos solo 3 de los pacientes tuvieron una valoración por oftalmología.

Para el estudio bioquímico se solicitó la medición de catecolaminas y metanefrinas en los pacientes, de estas las normetanefrinas (tanto plasmáticas como urinarias) fueron las que se encontraron más veces 2 veces por arriba del límite superior de la normalidad (35.29%), seguido de las metanefrinas plasmáticas (31.3%) y metanefrinas en orina (27.45%).

El estudio imagenológico más solicitado fue la tomografía contrastada, solicitada en 48 de 51 casos, con la identificación de 47 casos de 48 estudios. Hubo un incremento en el número de estudios funcionales de medicina nuclear para la localización de las lesiones, realizándose mínimo un estudio en 33 de las lesiones (64.4%). 1 lesión asociada a una mutación en RET en el codon 634 (NEM 2A) tuvo un estudio de localización negativo a la realización de I131 MIBG pero fue positivo a la realización de PET con DOTANOC.

Se realizó un estudio genético para determinar mutaciones asociadas en línea germinal en 22 de 51 casos (43.13%), con un resultado positivo en 21% de los casos, con mutaciones en VHL (1.9%), MEN1 (5.8%) y RET (17.6%). 4 de las lesiones (7.8%) fueron metastásicas, cifra inferior al 10-20% reportado en la literatura (1), con sitios usuales de diseminación (mediastino, ganglios linfáticos, hueso, hígado, peritoneales) y sitios inusuales (mama, sistema nervioso central). Se realizaron estudios genéticos para la determinación de mutaciones en línea germinal en los pacientes con PPGLs metastásicos: 2 lesiones tenían un resultado negativo, 1 lesión tiene el resultado pendiente y no se realizó el estudio en 1 lesión.

La mortalidad posquirúrgica fue 2.08% (1 paciente), similar a lo descrito en la literatura acorde los protocolos prequirúrgicos actuales (7)

## CONCLUSIONES

Los PPGLs son tumores poco frecuentes que se asocian a una gran morbilidad y mortalidad. La forma de presentación de la enfermedad es heterogénea, con síntomas poco específicos, y menos del 20% de los pacientes se presenta con la tríada clásica descrita para la enfermedad. Es importante tener una amplia sospecha para la detección de la enfermedad, para tener un diagnóstico y tratamiento oportuno. Una vez detectados los casos, debido a la gran heredabilidad de este tipo de tumores, es importante realizar pruebas genéticas para descartar mutaciones en línea germinal asociadas a la

presentación de los mismos, y en caso de encontrarse, a los familiares relacionados, que permita un diagnóstico y tratamiento oportuno; por desgracia, la disponibilidad de estas pruebas es limitada.

Este estudio permitió la generación de datos estadísticos y epidemiológicos en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán"

## BIBLIOGRAFÍA

1. Lenders, Jacques WM, et al. "Genetics, diagnosis, management and future directions of research of pheochromocytoma and paraganglioma: a position statement and consensus of the Working Group on Endocrine Hypertension of the European Society of Hypertension." *Journal of hypertension* 38.8 (2020): 1443.
2. Farrugia, Frederick-Anthony and Charalampopoulos, Anestis. "Pheochromocytoma" *Endocrine Regulations*, vol.53, no.3, 2019, pp.191-212. <https://doi.org/10.2478/enr-2019-0020>.
3. Hernández-Calderón, David E., et al. "Head and Neck Paragangliomas are not so Rare after All: A Single-Center Experience in 3 Years Los paragangliomas de cabeza y cuello no son tan raros: experiencia de un Centro en tres años." *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* 9 (2022): 116-124.
4. Wachtel, Heather, and Lauren Fishbein. "Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 28.3 (2021): 283-290.
5. William Tank, A., and Dona Lee Wong. "Peripheral and central effects of circulating catecholamines." *Comprehensive Physiology* 5.1 (2011): 1-15.
6. Paravati, Stephen, et al. "Physiology, Catecholamines." *StatPearls*, StatPearls Publishing, 24 October 2022.
7. Lenders, Jacques WM, et al. "Pheochromocytoma." *The Lancet* 366.9486 (2005): 665-675.)
8. Bravo, Emmanuel L., and Rodrigo Tagle. "Pheochromocytoma: state-of-the-art and future prospects." *Endocrine reviews* 24.4 (2003): 539-553.
9. Leung, Alexander A., et al. "Epidemiology of pheochromocytoma and paraganglioma: population-based cohort study." *European Journal of Endocrinology* 184.1 (2021): 19-28.
10. 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.
11. Lenders, Jacques WM, et al. "Pheochromocytoma and paraganglioma: an endocrine society clinical practice guideline." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 99.6 (2014): 1915-1942.
12. 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.
13. Gabiño, B., et al. "Paragangliomas, estudio clínico patológico de 105 casos del Hospital General de México." *Rev Med Hosp Gen Mex* 74 (2011): 61-7.
14. Enríquez-Vega, María Elizabeth, et al. "SDHD gene mutation in Mexican population whit carotid body tumor." *Cirugía y Cirujanos* 86.1 (2018): 38-42.
15. Hernández-Calderón, David E., et al. "Head and Neck Paragangliomas are not so Rare after All: A Single-Center Experience in 3 Years Los paragangliomas de cabeza y cuello no son tan raros: experiencia de un Centro en tres años." *Rev Mex Endocrinol Metab Nutr* 9 (2022): 116-124.

16. Márquez Reyes JN (2016). Características clínicas y bioquímicas de feocromocitomas y paragangliomas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición "Salvador Zubirán". Establecimiento de una cohorte prospectiva de seguimiento. Tesis de grado. UNAM. Repositorio Institucional de la UNAM.
17. Neumann, Hartmut PH, William F. Young Jr, and Charis Eng. "Pheochromocytoma and paraganglioma." *New England journal of medicine* 381.6 (2019): 552-565.
18. Tsirlin, A., et al. "Pheochromocytoma: a review." *Maturitas* 77.3 (2014): 229-238.
19. Wachtel, Heather, and Lauren Fishbein. "Genetics of pheochromocytoma and paraganglioma." *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes and Obesity* 28.3 (2021): 283-290.
20. Hernandez Calderon DE (2021) . Características clínicas, bioquímicas e imagenológicas de los feocromocitomas y paragangliomas referidos a hospitales de tercer nivel Tesis de grado. UNAM. UNAM. Repositorio Institucional de la UNAM.
21. Ebbehoj, Andreas, et al. "Incidence and clinical presentation of pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma: a population-based study." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 106.5 (2021): e2251-e2261
22. 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
23. Tsiomidou, Spyridoula, et al. "Clonidine suppression test for a reliable diagnosis of pheochromocytoma: when to use." *Clinical Endocrinology* 97.5 (2022): 541-550
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. Ilanchezhian, Maran, et al. "Emerging treatments for advanced/metastatic pheochromocytoma and paraganglioma." *Current Treatment Options in Oncology* 21 (2020): 1-18.
26. Prejbisz, A., et al. "Mortality associated with phaeochromocytoma." *Hormone and Metabolic Research* 45.02 (2013): 154-158
27. Fang, Fang, et al. "Preoperative management of pheochromocytoma and paraganglioma." *Frontiers in Endocrinology* 11 (2020): 586795.
28. Berends, Annika MA, et al. "Approach to the patient: perioperative management of the patient with pheochromocytoma or sympathetic paraganglioma." *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 105.9 (2020): 3088-3102.
29. Plouin, P. F., et al. "European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma." *European journal of endocrinology* 174.5 (2016): G1-G10.
30. Nölting, Svenja, et al. "Current management of pheochromocytoma/paraganglioma: a guide for the practicing clinician in the era of precision medicine." *Cancers* 11.10 (2019): 1505.
31. 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 (2016): 90-97.