

ESTUDIO ORIGINAL: ESTUDIO DE REVISIÓN**Impacto cardiovascular, conducta diagnóstica y terapéutica del feocromocitoma como causa de hipertensión arterial.**

Cardiovascular impact, diagnostic and therapeutic management of pheochromocytoma as a cause of arterial hypertension.

Mariela Viviana Villagómez Estrada¹, Jorge Luis Salazar Vega²

¹Hospital Básico Alberto Correa Cornejo, Consulta externa. Quito-Ecuador.

²Hospital de Especialidades Eugenio Espejo, Endocrinología. Quito-Ecuador.

**RESUMEN**

INTRODUCCIÓN. Los feocromocitomas son tumores que provienen de las células neuroendócrinas de la médula adrenal y producen alta secreción de catecolaminas. Generan complicaciones cardiovasculares graves que suelen asociarse con crisis hipertensivas. Es importante valorar el impacto cardiovascular de esta entidad. **OBJETIVO.** Realizar una revisión exhaustiva de las diversas manifestaciones de los feocromocitomas como causa de hipertensión arterial, su impacto cardiovascular, conducta diagnóstica y terapéutica. **MATERIALES Y MÉTODOS.** Revisión bibliográfica y análisis de 141 artículos científicos que incluyeron temas sobre el impacto cardiovascular, conducta diagnóstica y terapéutica del feocromocitoma como causa de hipertensión arterial. Se usó bases de datos: Medline, Embase, Scopus, Pubmed, Google Académico. Criterios de búsqueda en DECS, MeSH: "pheochromocytoma OR hypertension arterial AND cardiomyopathy", en inglés- español. Fueron seleccionados: 13 publicaciones de texto completo, 10 artículos retrospectivos, 2 guías de práctica clínica y 1 revisión. Se excluyeron 128 artículos científicos. **RESULTADOS.** Se realizó una revisión de las manifestaciones clínicas de los feocromocitomas como causa de hipertensión arterial y el impacto cardiovascular se relacionó con la producción de catecolaminas. Para el diagnóstico, la sensibilidad de la resonancia magnética es del 93-100%; la especificidad de resonancia magnética o tomografía computarizada en combinación con gammagrafía con metayodobencilguanidina con 123I es cercana al 100%. La resección del feocromocitoma tiene potencial curativo. **CONCLUSIÓN.** Los feocromocitomas presentan variabilidad clínica, se asocian a complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares graves por producción de catecolaminas. El diagnóstico oportuno y eficaz debe realizarse mediante resonancia magnética y gammagrafía en caso de alta sospecha clínica. El tratamiento quirúrgico es de elección.

Palabras clave: Feocromocitoma/diagnóstico; Cardiomiopatías; Hipertensión; Catecolaminas/ uso terapéutico; Neoplasias de las Glándulas Suprarrenales/cirugía; Enfermedades del Sistema Endócrino.

ABSTRACT

INTRODUCTION. Pheochromocytomas are tumors arising from the neuroendocrine cells of the adrenal medulla and produce high secretion of catecholamines. They generate severe cardiovascular complications that are often associated with hypertensive crises. It is important to assess the cardiovascular impact of this entity. **OBJECTIVE.** To perform an exhaustive review of the various manifestations of pheochromocytomas as a cause of arterial hypertension, their cardiovascular impact, diagnostic and therapeutic conduct. **MATERIALS AND METHODS.** Bibliographic review and analysis of 141 scientific articles that included topics on the cardiovascular impact, diagnostic and therapeutic behavior of pheochromocytoma as a cause of arterial hypertension. The following databases were used: Medline, Embase, Scopus, Pubmed, Google Scholar. Search criteria in DECS, MeSH: "pheochromocytoma OR hypertension arterial AND cardiomyopathy", in English-Spanish. The following were selected: 13 full-text publications, 10 retrospective articles, 2 clinical practice guidelines, and 1 review. A total of 128 scientific articles were excluded. **RESULTS.** A review of the clinical manifestations of pheochromocytomas as a cause of arterial hypertension was performed and the cardiovascular impact was related to catecholamine production. For diagnosis, the sensitivity of MRI is 93-100%; the specificity of MRI or computed tomography in combination with 123I-methiodobenzylguanidine scintigraphy is close to 100%. Resection of pheochromocytoma has curative potential. **CONCLUSION.** Pheochromocytomas present clinical variability, are associated with severe cardiovascular and cerebrovascular complications due to catecholamine production. Timely and effective diagnosis should be made by MRI and scintigraphy in case of high clinical suspicion. Surgical treatment is the treatment of choice.

Keywords: Pheochromocytoma/diagnosis; Cardiomyopathies; Hypertension; Catecholamines/therapeutic use; Adrenal Gland Neoplasms/surgery; Endocrine System Diseases.

CAMBios

<https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/issue/archive>

ISSN-Impreso: 1390-5511

ISSN - Electrónico: 2661-6947

Periodicidad: semestral

Vol. 20 (2) Jul-Dic. 2021

revista.hcam@iess.gob.ec

DOI: <https://doi.org/10.36015/cambios.v20.n2.2021.682>

Cómo citar este artículo:

Villagómez MV, Salazar JL. Impacto cardiovascular, conducta diagnóstica y terapéutica del feocromocitoma como causa de hipertensión arterial. Cambios. rev. méd. 2021; 20(2): 80-88.

Correspondencia:

MD. Mariela Villagómez

Yaguachi y José Barba N15-21. Quito, Ecuador.

Código postal: 170150

Correo: m.villagomez.e@outlook.es

Teléfono: (593) 995004151

Recibido: 2021-05-17

Aprobado: 2021-05-20

Publicado: 2021-12-30

Copyright: ©HECAM



INTRODUCCION

Los feocromocitomas (FCT) son tumores que provienen de las células neuroendocrinas de la médula adrenal, capaces de producir y secretar catecolaminas (adrenalina, noradrenalina y dopamina). Neoplasias con similar capacidad secretora (noradrenalina y dopamina) pueden provenir de los ganglios simpáticos paravertebrales y se denominan paragangliomas (PGL) o FCTs extraadrenales^{1,2}. Se ha reportado una incidencia anual de FCTs y PGLs (FPGLs) entre 0,4 a 9,5 casos por millón de habitantes¹ con una prevalencia entre 1:2 500 y 1:6 500^{3,4}.

El 5-10% de los pacientes con hipertensión arterial (HTA) puede identificarse como HTA secundaria⁵. La HTA endocrina es la segunda causa común de HTA secundaria después de la enfermedad renal crónica. En 0,1 a 1,0% de personas con HTA puede reconocerse FPGLs^{6,7}.

La presentación de los FCTs es heterogénea. Entre 10-49% son detectados como incidentalomas⁴. En otros escenarios pueden detectarse FCTs por cuadros clínicos atribuibles a la hipersecreción de catecolaminas, observables en forma crónica o paroxística⁸. El FCTs ha sido denominado “el gran simulador” desde su descripción inicial, pues imita más de 30 patologías médicas^{9,10}.

Las complicaciones cardiovasculares graves en los FPGLs suelen estar asociadas con crisis hipertensivas. En estudios retrospectivos se ha demostrado una incidencia relativamente alta de complicaciones cardiovasculares que varía entre el 19,3-36,0% de pacientes con FCTs^{8,11}. Entre ellas se identifican: isquemia miocárdica, arritmias, disfunción miocárdica (con o sin insuficiencia cardíaca), hemorragia cerebral y muerte súbita¹².

Cuando se evaluaron post mortem las causas de defunción en personas con FCTs no diagnosticados y no tratados, se detectó que el 71,0% fallecieron por etiologías cardiovasculares, como infarto de miocardio (IM) e insuficiencia cardíaca¹³.

Ante la sospecha clínica se requiere la realización de estudios bioquímicos y de imagen para confirmar y localizar la enfermedad. La resección quirúrgica es el tra-

tamiento de elección. Se debe realizar una adecuada preparación farmacológica para minimizar las complicaciones asociadas a la cirugía².

Los FPGLs son una patología compleja, de baja prevalencia, con elevado riesgo de mortalidad y complicaciones cardiovasculares, cuyo manejo deseable es multidisciplinario y en unidades especializadas¹⁴. El objetivo de ésta revisión fue analizar las características clínicas (con especial enfoque en las complicaciones cardiovasculares), la evaluación diagnóstica y medidas terapéuticas en personas afectadas por FCTs, al recopilar y analizar información que permitirá un óptimo manejo de los pacientes.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica y análisis de 141 artículos científicos que incluyeron temas sobre el impacto cardiovascular, conducta diagnóstica y terapéutica del feocromocitoma como causa de hipertensión arterial, encontrada en las bases de datos: Medline, Embase, Scopus, Pubmed, Google Académico. Los artículos fueron: estudios en idioma inglés-español que cumplieron criterios de búsqueda: DECS, MeSH: “pheochromocytoma OR paraganglioma OR hypertension arterial AND cardiomyopathy”; se filtró los datos obtenidos mediante los parámetros “full text”, “retrospectivos” y “guías de práctica clínica”. Fueron seleccionados: 13 publicaciones de texto completo, 10 artículos retrospectivos, 2 guías de práctica clínica y 1 revisión. Se excluyeron 120 artículos científicos que no

registraron información sobre el impacto cardiovascular de feocromocitoma; 3 por ser reportes de caso con un participante y 5 por ser comentarios. Se limitó la búsqueda a literatura de los últimos 20 años.

RESULTADOS

La revisión de la evidencia científica determinó:

La hipersecreción episódica hormonal puede resultar en una tríada clásica de síntomas: dolor de cabeza, sudoración y palpitaciones, reportada en un aproximado del 25% de los pacientes con FCTs¹⁵. Esta tríada junto a HTA de manera concomitante tiene una especificidad diagnóstica superior al 90%^{16,17}. En esta revisión analizamos 4 estudios retrospectivos, donde el 15,71% (58; 369) de pacientes presentaron la tríada clásica^{6,8,18}. Tabla 1.

Otros síntomas pueden incluir palidez, náuseas, vómitos, estreñimiento, rubor, pérdida de peso, debilidad, fiebre, hipotensión ortostática, dolor torácico o abdominal y muerte súbita. También se han referido trastornos psiquiátricos como: ataques de pánico, deterioro cognitivo reversible, trastornos de ansiedad (20-40% de los casos) y depresión (esta última descrita en particular en personas con neoplasia endocrina múltiple tipo 2^{15,20-23}). En la tabla 2 se muestran las manifestaciones más frecuentes, se analizaron 5 estudios con un total de 404 pacientes.

Todos estos síntomas pueden ocurrir de forma aislada y, dado su carácter ines-

Tabla 1. Tríada clásica de síntomas de pacientes con HTA secundaria a FCTs.

Triada de síntomas	Iglesias et al., 2020 ¹⁸ (n=63)	Sohail et al., 2020 ¹⁹ (n=29)	Falhammar et al., 2018 ⁸ (n=94)	Kopetschke et al., 2009 ⁶ (n=183)	Total	%
Cefalea, sudoración y palpitaciones	21	3	16	18	58	15,71

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

Tabla 2. Signos y síntomas prevalentes en pacientes con HTA secundaria a FCTs.

Signo/síntoma	Iglesias, et al., 2020 ¹⁸ (n=63)	Sohail, et al., 2020 ¹⁹ (n=29)	Falhammar, et al., 2018 ⁸ (n=94)	Kopetschke, et al., 2009 ⁶ (n=183)	Zorgani, et al., 2018 ²⁰ (n=35)	Total	%
Dolor de cabeza	21	12	34	66	24	157	38,86
Diaforesis	21	5	38	86	20	170	42,02
Palpitaciones	28	10	49	62	21	170	42,02
HTA	32	13	63	141	30	279	69,05

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por: Autores.

pecífico, el diagnóstico a veces es un desafío²⁴.

Los efectos de la HTA prolongada pueden precipitar el daño de órganos a nivel: cardíaco, renal, ocular, del sistema nervioso central y desregulación del metabolismo glucémico llegando a causar hiperglucemia y diabetes²⁵⁻²⁷.

FPGLs e hipertensión arterial

Los FPGLs se notifican en el 0,1-1% de los pacientes hipertensos^{6,7}, a su vez la HTA es una manifestación muy común que puede ocurrir hasta en un 95% de los pacientes con FPGL¹⁷. Se ha informado en un estudio retrospectivo que los pacientes con FCTs tienen una tasa de eventos cardiovasculares 14 veces mayor que aquellos con HTA²⁸.

La hipersecreción de catecolaminas puede ser continua o intermitente, resultando en una presión arterial fluctuante con episodios cíclicos que abarcan: HTA sostenida o crónica, HTA paroxística, HTA sostenida con paroxismos, normotensión e incluso hipotensión ortostática^{17,29,30}. Esta amplia variación clínica está relacionada con el predominio de secreción catecolaminérgica tumoral y en función de ello expresión de fenotipos diversos³⁰.

La HTA prolongada y no detectada en los pacientes con FPGLs puede desencadenar miocardiopatía hipertrófica, con características clínicas y ecocardiográficas similares a las de la miocardiopatía hipertrófica (MCH) obstructiva, sin embargo, puede mejorar e incluso revertirse después de la resección del FPGLs^{31,32}.

En un porcentaje variable de pacientes (39-94%) el tratamiento quirúrgico de los FCTs sintomáticos conlleva a una regresión de la HTA, o una reducción de la cantidad o dosis de medicamentos usados en su tratamiento^{26,33,34}.

Crisis por FCTs

En los pacientes con FPGLs el aumento masivo de catecolaminas puede resultar en una “crisis por FCTs” que conduce a una disfunción multiorgánica progresiva. Tiene una incidencia del 3,02-18%^{35,36}, con una tasa de mortalidad significativa que oscila entre 11-16,7%^{35,37,38}.

Esta crisis mortal en potencia, se caracteriza por HTA grave con inestabilidad hemodinámica (colapso cardiovascular) y el compromiso varios sistemas: respiratorio, neurológico, gastrointestinal, renal, hepático y metabólico^{25,29,39}.

Los síntomas abruptos e inespecíficos de la crisis por FCTs plantean desafíos diagnósticos. La variabilidad clínica suele dar lugar a la sospecha de otras entidades, con mayor frecuencia sepsis³⁵. El retraso en su identificación pospone la aplicación de un tratamiento adecuado y empoza el pronóstico. En consecuencia, cualquier paciente que presente un shock inexplicable o insuficiencia ventricular izquierda, falla multiorgánica, crisis hipertensiva o acidosis láctica inexplicable, deber ser candidato para el diagnóstico de crisis por feocromocitoma^{35,40}.

Dentro de los desencadenantes se incluyen: estrés psicológico intenso (ansiedad, dolor severo o esfuerzo), estrés mecánico (coito, defecación o palpación del tumor), inducción anestésica o la intubación, embarazo (movimientos fetales, contracciones uterinas, parto normal o cesárea), además de ciertos fármacos (glucocorticoides, antagonistas del receptor de dopamina, bloqueadores de los receptores beta-adrenérgicos, opioides, simpaticomiméticos, inhibidores de la receptación de noradrenalina/serotonina, etcétera)³⁵. Además, existen reportes de crisis por feocromocitoma de aparición espontánea sin ningún estrés exógeno^{8,17}.

Arritmias

Se encuentran en el 20% de los pacientes con FCTs. El síntoma clínico más importante de arritmia en los FPGLs son las palpaciones³². En un estudio actual de revisión de electrocardiogramas obtenidos en 650 pacientes con FCTs, se encontró que el 10,9% mostró arritmias. Las alteraciones más frecuentes fueron: taquicardia sinusal 98,6%, fibrilación auricular 11,3%, aleteo auricular 5,6%; y taquicardia ventricular 4,2%⁴¹. El bloqueo auriculoventricular es una complicación poco común³². En la revisión citada ninguno de los pacientes tuvo recurrencia de arritmias después del tratamiento quirúrgico y/o farmacológico apropiado⁴¹. La estrategia de tratamiento en las taqui-

arritmias inducidas por catecolaminas se basa en gran medida en el bloqueo de los receptores adrenérgicos beta 1 y también de calcio antagonistas^{41,42}.

Síndrome coronario agudo

El exceso de catecolaminas induce vasoconstricción y vasoespasmo de las arterias coronarias. Esto puede resultar en isquemia miocárdica y un potencial infarto, en ausencia de enfermedad coronaria aterosclerótica significativa⁴³. Las catecolaminas alteran la permeabilidad de la membrana sarcolémica y ocasionan cambios en el flujo del calcio intracelular, así como un proceso inflamatorio difuso y necrosis miocárdica⁴⁴. Un número importante de pacientes con FPGLs presentaron síndrome coronario agudo. La mayoría de estos pacientes tenían arterias coronarias permeables, la histología del miocardio se interpretó como “daño miocárdico extenso con infarto e infiltración de células polimórficas”. Esto se considera un ejemplo de insuficiencia coronaria inducida por el metabolismo, debido a un desequilibrio entre la oferta y la demanda causados por una estimulación adrenérgica intensa³². Además, se ha descrito el IM sin aterosclerosis coronaria obstructiva (MINOCA)⁴⁵.

Miocardiopatía

La miocardiopatía inducida por catecolaminas en feocromocitomas (MCF) es una complicación rara pero peligrosa. Una vez que se diagnostica esta afección, el pronóstico es malo y el riesgo quirúrgico es mayor. Los estudios retrospectivos informaron una prevalencia de MCF de 8-11%⁴⁴.

La estimulación excesiva inducida por catecolaminas a los miocitos cardíacos conduce a daños estructurales. La exposición crónica a las catecolaminas resulta en fibrosis, apoptosis de los miocitos y reducción de la contractibilidad que se manifiesta en varias formas de miocardiopatía que va desde miocardiopatía de Takotsubo (MT) hasta miocardiopatía dilatada (MCD). Figura 1.

En un análisis reciente sobre la asociación de FCTs y MCF⁴⁶ se incluyeron 163 casos que presentaron: MCD 63 personas, MT en 68, MCH en 10, miocarditis en 8 y de tipo no especificado 14. Se desconoce la preva-

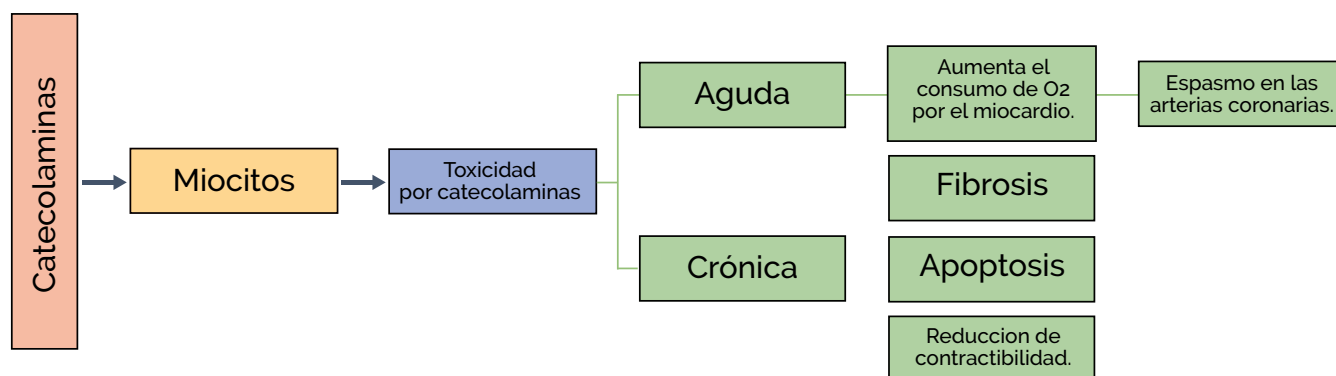


Figura. 1 Fisiopatología de la acción deletérea de las catecolaminas en el miocardio. Elaborado por. Autores.

lencia de MT en FPGLs, sin embargo, Giavarini, et al., estudiaron 140 pacientes con FPGLs y encontraron que el 11% sufrió miocardiopatía aguda por catecolaminas⁴⁸. El MT inducido por FPGLs se caracterizó por una presentación clínica dramática acompañada de una alta tasa de complicaciones intrahospitalarias que se produjeron en el 71,8%, incluido el shock cardiogénico en casi el 40,0% y la muerte en el 3,7%⁴⁷. Se evidenció recuperación después del tratamiento médico o la resección del tumor⁴⁹.

Complicaciones cerebro vasculares

Se han notificado en pacientes con FCTs en un aproximado del 4,8%⁵⁰, entre ellos se destacan eventos isquémicos transitorios, hemorragia subaracnoidea, deterioro neurológico difuso debido a lesiones isquémicas de la sustancia blanca¹¹.

Diagnóstico

Cuando se sospecha de FPGLs, se deben aplicar pruebas bioquímicas para diagnosticar o excluir la enfermedad, luego se determinará la ubicación anatómica del tumor.

Bioquímico: La adrenalina y la noradrenalina son metabolizadas por la catecolamina-O-metiltransferasa en metanefrina y normetanefrina, de manera respectiva (metabolitos inactivos)⁵¹. La producción y secreción de catecolaminas por el tumor es a menudo reducida y de carácter episódico, a diferencia de la de sus metabolitos inactivos, cuya producción y secreción se realiza de forma continua^{2,24}, convirtiendo a las metanefrinas/normetanefrinas medidas en un marcador muy sensible y con pocos falsos negativos en el estudio de los feocromocitomas.

No se recomienda la medición de ácido vanililmandélico (VMA) en orina de 24 horas debido a sus altas tasas de falsa negatividad⁵². Las muestras de sangre deben tomarse, después que el paciente haya permanecido en decúbito supino durante al menos 30 minutos, para evitar falsos positivos⁵³. Cuando la prueba se realiza estando de pie, la tasa de falsos positivos aumenta 2,8 veces en comparación con la posición supina⁵⁴.

La Endocrine Society recomienda mediciones de metanefrinas en suero u orina en su guía de práctica, sin sugerencias sobre la superioridad de una sobre la otra². Sin embargo, un estudio reciente, reveló que a pesar de la baja tasa de falsa negatividad de las mediciones de metanefrina libre tanto en plasma como en orina en el diagnóstico de FPGL, se había demostrado un mayor rendimiento diagnóstico de las mediciones en plasma, considerándola como examen de elección. Además, es más conveniente en cuanto a costos y el cumplimiento es superior en comparación con la recolección de orina de 24 horas⁵⁵. La especificidad y sensibilidad de la metanefrina en orina es del 94% y 93% de manera respectiva⁵⁶.

Algunas drogas (beta bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, paracetamol, cafeína, levodopa, inhibidores de la monoaminooxidasa (IMAO), y simpaticomiméticos); así como determinados eventos (edema agudo de pulmón, infarto agudo al miocardio) pueden generar falsos positivos porque incrementan las concentraciones de catecolaminas en sangre. Así mismo, los pacientes con enfermedad renal crónica también tienen concentraciones elevadas de metanefrinas^{53,54}.

Imagen: Los métodos de imagen contribuyen a localizar y evaluar la anatomía de la masa tumoral, permitiendo la planificación del abordaje quirúrgico. Tanto la tomografía computarizada (TC) como la resonancia magnética (RM) abdominal son útiles. Sin embargo, se prefiere la TC dada su alta rentabilidad y valor de sensibilidad, logrando detectar FCTs de al menos 0,5 cm de diámetro con una sensibilidad del 85-94% para FCTs y un aproximado de 90% para PGL⁵⁷.

La RM permite una mejor caracterización del tumor y el entorno circundante, lo que permite la exclusión de la invasión vascular; de manera similar, permite una mejor distinción entre tejidos blandos y, por lo tanto, es superior en su capacidad para diferenciar entre FCTs y adenomas suprarrenales^{24,57}. La sensibilidad diagnóstica de la RM se sitúa entre el 93% y el 100% para FCTs y un aproximado del 90% en casos de PGL, metástasis o recidiva²². Sin embargo, tanto la RM como la TC tienen baja especificidad (70-80%); si se combinan con la gammagrafía con metayodobencilguanidina con (¹²³I-MIBG) la especificidad aumenta cerca al 100%²⁴.

La literatura menciona que la gammagrafía con ¹²³I-MIBG tiene una especificidad diagnóstica en extremo alta del 95-100% y una sensibilidad del 77-90%²². En la presente revisión se evidenció una sensibilidad que varió del 81,90-100%¹⁸⁻²⁰. Además, se analizaron los exámenes de imagen realizados en 4 estudios con una población de 359 pacientes, se evidenció que el examen realizado con mayor frecuencia es la TC. La sensibilidad y especificidad no se detallan en dichos estudios, por lo que no se mencionan. Tabla 3.

Tabla 3. Exámenes de imagen realizado a pacientes con sospecha de FPGLs.

Exámenes de imagen	Sohail, et al., 2020 ¹⁹ (n=29)	Falhammar, et al., 2018 ⁸ (n=94)	Kopetschke, et al., 2009 ⁶ (n=201)	Zorgani, et al., 2018 ²⁰ (n=35)	Total
TC	29	91	170	31	321
RM	11	14	66	4	95
123I-MIBG	20	32	149	21	222

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores

La tomografía por emisión de positrones (PET) es una prueba de imagen alternativa, con nuevos agentes como: 18F-desoxiglucosa (F-FDG), 18F-dihidroxifenalina (F-DOPA) y 18F-fluorodopamina (F-FDA) que se pueden usar en los casos que ¹²³I-MIBG sea negativo y exista una alta sospecha clínica y de laboratorio. En particular, la PET con 18F-FDG tiene una mayor sensibilidad que la gammagrafía con ¹²³I-MIBG para la enfermedad metastásica, debido a que, en estos casos, los tumores en general están menos diferenciados y, en consecuencia, pierden su capacidad para captar de manera eficiente la ¹²³I-MIBG²⁴.

En cuanto al diámetro tumoral, en la tabla 4 se muestran las dimensiones analizadas en 5 estudios con un total de 404 pacientes.

Tabla 4. Diámetro tumoral de FGPL.

Iglesias, et al., 2020 ¹⁸ (n=106)	Sohail, et al., 2020 ¹⁹ (n=29)	Falhammar, et al., 2018 ⁸ (n=94)	Kopetschke, et al., 2009 ⁶ (n=201)	Zorgani, et al., 2018 ²⁰ (n=35)	Diámetro tumoral promedio
4,3 cm	8,3 cm	4,9 cm	5,26 cm	6,4 cm	5,83 cm DS ±1,57

DS: Desviación estándar

Fuente. Base de datos de la investigación. Elaborado por. Autores

Genética: El estudio genético es de suma importancia dada la alta proporción de mutaciones genéticas encontradas en formas esporádicas en apariencia de enfermedad (40%)⁵⁸ y se recomienda su realización en todos los pacientes con FCTs y PGL².

La única prueba disponible a nivel nacional es el análisis molecular del proto-oncogen RET⁵⁹.

Tratamiento

La resección tumoral es el tratamiento de elección tanto para FCTs como PGL y es

la única modalidad terapéutica con potencial curativo⁵⁷. La cirugía de un FPGL es un procedimiento de alto riesgo, la liberación de cantidades excesivas de catecolaminas, en especial durante la inducción anestésica o durante la extirpación quirúrgica, puede producir complicaciones cardiovasculares mortales en potencia, por lo que se requiere un manejo farmacológico preoperatorio. A lo largo de los años, la tasa de mortalidad perioperatoria se ha reducido de manera significativa hasta 0-3%, debido a la optimización del tratamiento previo que incluye: preparación con fármacos, localización precisa del tumor, introducción de cirugía mínimamente invasiva y adecuado manejo de anestesiología⁶⁰.

En vista de los posibles efectos deletéreos en el sistema cardiovascular,

cada paciente con FPGL debe tener un examen preoperatorio completo de la función cardíaca y la presión arterial⁶⁰.

El objetivo del tratamiento preoperatorio consiste en controlar la HTA y aumentar el volumen circulante. Se requiere realizar de inicio alfa bloqueo y luego beta bloqueo. Está contraindicado el uso inicial de beta bloqueadores, como monoterapia porque la estimulación sin oposición de los receptores alfa puede llevar a vasoconstricción arterial severa⁵³. La fenoxibenzamina es un alfa bloqueador no

selectivo de larga acción y se menciona en la literatura como el medicamento de elección, sin embargo su disponibilidad es baja en la mayoría de países, incluido el Ecuador. En la práctica clínica el uso de bloqueadores selectivos alfa 1 de corta acción (doxazosina) es generalizado y con resultados satisfactorios⁶¹. En caso de no conseguir el control de cifras tensionales y de frecuencia cardíacas con el bloqueo alfa y beta se pueden adicionar calcio antagonistas o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina. En el postoperatorio se deben vigilar de manera estricta las cifras de tensión arterial y ajustar los medicamentos antihipertensivos para evitar hipotensión⁵³.

Se prefiere el abordaje laparoscópico porque se asocia con estancias hospitalarias más cortas y menores complicaciones postoperatorias. La cirugía abierta es una alternativa, en casos de enfermedad invasiva, para procurar la resección completa del tumor, prevenir su rotura y evitar la recidiva local⁵³.

La adrenalectomía robótica (AR) para el FCT es una opción aceptable con ventajas relativas según datos recientes. Un estudio compara de manera prospectiva los resultados perioperatorios de la adrenalectomía robótica versus la adrenalectomía laparoscópica convencional demostrando que los 2 procedimientos son seguros y eficaces. Los pacientes con niveles altos de normetanefrina pueden beneficiarse de una menor pérdida de sangre y menor tiempo operatorio cuando se utilizó la cirugía robótica, pero la AR tiene un costo mayor⁶².

En la enfermedad metastásica, el tratamiento se basa en la cirugía de resección tumoral con el objetivo paliativo de reducir el volumen tumoral y la consiguiente reducción de las catecolaminas circulantes, dada su relación directa con la mortalidad y la morbilidad del paciente²⁴.

En casos de enfermedad irreseccable y en aquellos en los que la cirugía no es curativa, se puede utilizar quimioterapia y/o radionucleoterapia, en esencia con ¹³¹I-MIBG^{63,64}. En ausencia de una respuesta de ¹³¹I-MIBG insatisfactoria o falta de disponibilidad, se pueden utilizar otras

terapias, a saber, octreótido o la quimioterapia, que incluye ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina (CVD)⁶⁵. Sin embargo, aún existe una escasez de estudios controlados que puedan validar la efectividad de estas estrategias en la práctica clínica.

En la enfermedad no metastásica, tanto para FCTs como PGLs, la tasa de supervivencia a cinco años es superior al 95%⁵⁷. Se conoce que todos los FCTs y PGL tienen algún potencial metastásico⁶⁶. En comparación con FCTs, los PGL simpáticos presentan un mayor riesgo de metástasis¹.

En estos casos, los abordajes terapéuticos son limitados y en su mayoría paliativos, por lo que estos pacientes siempre tienen un mal pronóstico vital.

Las recomendaciones de práctica clínica elaboradas por la Endocrine Society sugieren el seguimiento a largo plazo de todos los pacientes con FCTs o PGLs, independiente del riesgo de recurrencia estimado en un inicio. El control debe ser anual, con perfil bioquímico para determinar la presencia de enfermedad persistente, recurrente o metastásica⁵³.

CONCLUSIONES

Los FCTs son entidades infrecuentes con amplia variabilidad de presentación clínica, se asocian a complicaciones cardiovasculares y cerebrovasculares graves por producción de catecolaminas. Se enfatizó la importancia de una alta tasa de sospecha clínica de FCTs para un diagnóstico oportuno y eficaz. El diagnóstico se debe realizar con RM y gammagrafía. El tratamiento quirúrgico es de elección.

RECOMENDACIONES

Realizar cribado bioquímico con metanefrinas en plasma u orina en todos los pacientes con cuadros sugestivos de FPGL antes de proceder a estudios de imagen para la localización anatómica. Considerar el cribado genético en todos los casos debido a la alta prevalencia de mutaciones en FPGL y realizar seguimiento de por vida.

ABREVIATURAS

FCTs: Feocromocitomas; PGLs: Paragangliomas; FPGLs: Feocromocitomas y paragangliomas; HTA: Hipertensión

arterial; MINOCA: Infarto de miocardio sin aterosclerosis coronaria obstructiva; MCF: Miocardiopatía inducida por catecolaminas en feocromocitomas; MCD: Miocardiopatía dilatada; MT: Miocardiopatía de Takotsubo; VMA: Ácido vanillilmandélico; TC: Tomografía computarizada; RM: Resonancia magnética; PET: Tomografía por emisión de positrones; F-FDG: 18F-desoxiglucosa; F-DOPA: 18F-dihidroxifenalina; F-FDA: 18F-fluorodopamina; AR: Adrenalectomía robótica; ¹²³I-MIBG: ¹²³I-metayodobencilguanidina; IMAO: Inhibidores de la monoaminoxidasa; PGL: Paraganglioma; IM: Infarto del miocardio; CVD: Ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina.

CONTRIBUCIÓN DE LOS AUTORES

MV, JS: Concepción y diseño del trabajo, análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito. JS: Revisión crítica del manuscrito. Todos los autores leyeron y aprobaron la versión final del artículo científico.

INFORMACIÓN DE LOS AUTORES

Mariela Viviana Villagómez Estrada. Médico General, Especialista en Medicina Interna, Universidad Central del Ecuador. Tutora de prácticas hospitalarias de pregrado, Universidad San Francisco de Quito. Médico Especialista de Medicina Interna, Hospital Básico Alberto Correa Cornejo. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-6838-1469>

Jorge Luis Salazar Vega. Doctor en Medicina y Cirugía, Universidad Central del Ecuador. Magister en Fisiopatología Bioquímica y Clínica Endocrinológica, Universidad Austral de Argentina. Médico Especialista en Medicina Interna, Médico Especialista en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires. Profesor e investigador en la Universidad de Las Américas, Universidad Central del Ecuador y Pontificia Universidad Católica del Ecuador. Responsable de Endocrinología, Hospital de Especialidades Eugenio Espejo. Quito-Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0003-0899-4428>

DISPONIBILIDAD DE DATOS Y MATERIALES

Se utilizaron recursos bibliográficos de uso libre y limitado. La información recolectada está disponible bajo requisición al autor principal.

CONSENTIMIENTO PARA PUBLICACIÓN

La publicación fue aprobada por el Comité de Política Editorial de la Revista Médico Científica CAMBIOS del HECAM en Acta 002 de fecha 20 de mayo de 2021.

FINANCIAMIENTO

Se trabajó con recursos propios de los autores.

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores reportaron no tener ningún conflicto de interés, personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo.

AGRADECIMIENTO

Agradecemos a: Dra. Rossana Ruiz y Dr. Hugo Miranda, por su soporte en la elaboración y revisión del presente trabajo; así como a colegas y amigos del departamento de Endocrinología del Hospital de Especialidades Eugenio Espejo.

BIBLIOGRAFÍA

- Kim JY et al. Recent updated on grading and classification of neuroendocrine tumors. *Annals of diagnostic pathology* 2017; 29:11-36. Y Tang L. et al. *Practica Approach to the Clasification of WHO Grade 3 (G3) Ell diferrentionated Neuroendocrine Tumor (WD-NET) and Poorly Differentiated Neuroendocrine Carcinoma (PD-NEC) of the Pancreas.* *Am J Surg Pathol* 2016; 40:1192-1202.8. [Tabla Modificada: Clasificación OMS para tumores neuroendocrinos Gastroenteropancreáticos (GEP-NETs)].
- Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe SKG, Murad MH, et al. *Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline.* *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(6):1915-42. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/1915/2537399>
- Herbert Chen MD, Rebecca S. Sippel MD, Karel Pacak, M.D. *PD. The NANETS Consensus Guideline for the Diagnosis and Manage-*

- ment of Neuroendocrine Tumors: Pheochromocytoma, Paraganglioma & Medullary Thyroid Cancer. *Pancreas*. 2010;39(6):775–83. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3419007/>
4. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from epidemiology to clinical findings. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2020;54(2):159–68. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32617052/>
 5. Tziomalos K. Secondary Hypertension: Novel Insights. *Curr Hypertens Rev*. 2020;16(1):11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31038070/>
 6. Kopetschke R, Slisko M, Kilisli A, Tuschy U, Wallaschofski H, Fassnacht M, et al. Frequent incidental discovery of phaeochromocytoma: Data from a German cohort of 201 phaeochromocytoma. *Eur J Endocrinol*. 2009;161(2):355–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19497985/>
 7. Wang L, Li N, Yao X, Chang G, Zhang D, Heizhati M, et al. Detection of Secondary Causes and Coexisting Diseases in Hypertensive Patients: OSA and PA Are the Common Causes Associated with Hypertension. *Hindawi BioMed Res Int*. 2017;2017. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5485286/>
 8. Falhammar H, Kjellman M, Callisendorff J. Initial clinical presentation and spectrum of pheochromocytoma: A study of 94 cases from a single center. *Endocr Connect*. 2018;7(1):186–92. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29217652/>
 9. Van Berkel A, Lenders JWM, Timmers HJLM. Diagnosis of endocrine disease: Biochemical diagnosis of phaeochromocytoma and paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2014;170(3). <https://ej.e.bioscientifica.com/view/journals/eje/170/3/R109.xml>
 10. Neumann H, Young W. Pheochromocytoma and Paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381(6):552–65. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31390501/>
 11. Zelinka T, Petrák O, Turková H, Holaj R, Štrauch B, Kršek M, et al. High incidence of cardiovascular complications in pheochromocytoma. *Horm Metab Res*. 2012;44(5):379–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22517556/>
 12. Ferreira VM, Marcelino M, Piechnik SK, Marini C, Karamitsos TD, Ntusi NAB, et al. Pheochromocytoma is characterized by catecholamine-mediated myocarditis, focal and diffuse myocardial fibrosis, and myocardial dysfunction. *J Am Coll Cardiol*. 2016 May 24;67(20):2364–74. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27199060/>
 13. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from treatment to follow-up. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp*. 2020;54(4):391–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33364876/>
 14. Azadeh N, Ramakrishna H, Bhatia NL, Charles JC, Mookadam F. Therapeutic goals in patients with pheochromocytoma: a guide to perioperative management. *Ir J Med Sci*. 2016;185(1):43–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26650752/>
 15. Patel D, Phay JE, Yen TWF, Dickson P V, Wang TS, Garcia R, et al. Update on Pheochromocytoma and Paraganglioma from the SSO Endocrine/Head and Neck Disease-Site Work Group. Part 1 of 2: Advances in Pathogenesis and Diagnosis of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Ann Surg Oncol*. 2020;27(5):1329–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32112212/>
 16. Lenders WML, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. *Lancet*. 2005. Aug 20-26; 336(9486): 665-75: DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67139-5 .
 17. Pappachan JM, Tun NN, Arunagirinathan G, Sodi R, Hanna FWF. Pheochromocytomas and Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2018;20(1):3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29356966/>
 18. Iglesias P, Santacruz E, Garcia-Sancho P, Marengo AP, Guerrero-Pérez F, Pian H, et al. Pheochromocytoma: A three-decade clinical experience in a multicenter study. *Rev Clin Esp [Internet]*. 2020;(xx):10–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.rce.2019.12.016>
 19. Sohail S, Shafiq W, Raza SA, Zahid A, Mir K, Azmat U. Clinical Characteristics and Outcome of Patients With Pheochromocytoma: A Single Center Tertiary Care Experience. *Cureus*. 2020;12(5):6–12. Available from: <https://www.cureus.com/articles/29967-clinical-characteristics-and-outcome-of-patients-with-pheochromocytoma-a-single-center-tertiary-care-experience>
 20. Zorgania AE, Piriea FJ, Motalaa AA. Characteristics and outcome of patients with pheochromocytoma at a tertiary endocrinology clinic in Durban, South Africa over 14 years. *J Endocrinol Metab Diabetes South Africa [Internet]*. 2018;23(2):52–8. DOI: from: <http://doi.org/10.1080/16089677.2018.1446592>
 21. Alguire C, Chbat J, Forest I, Godbout A, Bourdeau I. Unusual presentation of pheochromocytoma: thirteen years of anxiety requiring psychiatric treatment. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports*. 2018;2018(April):1–5.
 22. Lenders JWM, Eisenhofer G, Mannelli M, Pacak K. Phaeochromocytoma. In: *Lancet*. Elsevier; 2005 Vol 366 (9486). p. 665–75. Available from: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(05\)67139-5/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(05)67139-5/fulltext)
 23. Rodrigues K, Toledo R, Coutinho F, Nunes A. Assessment of depression, anxiety, quality of life, and coping in long-standing multiple endocrine neoplasia type 2 patients. *Thyroid*. 2017;27(5):693–706. Available from: <https://www.liebertpub.com/doi/abs/10.1089/thy.2016.0148?src=recsys&journalCode=thy>
 24. Cerqueira A, Seco T, Costa A, Tavares M, Cotter J. Pheochromocytoma and Paraganglioma: A Review of Diagnosis, Management and Treatment of Rare Causes of Hypertension. *Cureus*. 2020;12(5):e7969. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7273359/>
 25. Farrugia FA, Charalampopoulos A. Pheochromocytoma. *Endocr Regul*. 2019;53(3):191–212. Available: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31517632/>
 26. Pogorzelski R, Toutouchi S, Krajewska. The effect of surgical treatment of phaeochromocytoma on concomitant arterial hypertension and diabetes mellitus in a single-centre retrospective study. *Cent Eur J Urol*. 2014;67(4):361–5. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4310896/>
 27. Neumann H, Young WF, Krauss T, et al. 65 Years of the double helix Genetics informs precision practice in the diagnosis and management of pheochromocytoma. 2018;25(8). <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29794110/>

28. Stolk RF, Bakx C, Mulder J, Timmers HJLM, Lenders JWM. Is the excess cardiovascular morbidity in pheochromocytoma related to blood pressure or to catecholamines? *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(3):1100–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23408574/>
29. Greenleaf CE, Griffin LA, Shake JG, Orr WS. Hypertensive Crisis Secondary to Pheochromocytoma. *Baylor Univ Med Cent Proc.* 2017;30(3):314–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28670069/>
30. Soltani A, Pourian M, Davani BM. Does this patient have Pheochromocytoma? A systematic review of clinical signs and symptoms. *J Diabetes Metab Disord [Internet].* 2016;15(6):1–12. Available from: <https://link.springer.com/content/pdf/10.1186/s40200-016-0226-x.pdf>
31. Józwiak-Plebanek K, Klisiewicz A, Januszewicz A, Prejbisz A. Transient dynamic left ventricular outflow tract obstruction in a patient with pheochromocytoma. *Kardiologia Pol.* 2014;72(5):472. Available from: https://journals.viamedica.pl/kardiologia_polska/article/view/KP.2014.0101
32. Y-Hassan S, Falhammar H. Cardiovascular Manifestations and Complications of Pheochromocytomas and Paragangliomas. *J Clin Med.* 2020;9(8):2435. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32751501/>
33. Falhammar H, Kjellman M, Calis-sendorff J. Treatment and outcomes in pheochromocytomas and paragangliomas: a study of 110 cases from a single center. *Endocrine [Internet].* 2018;62(3):566–75. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s12020-018-1734-x>
34. Weismann D, Liu D, Bergen T, Peitzsch M, Raida A, Wagner M, et al. Hypertension and hypertensive cardiomyopathy in patients with a relapse-free history of phaeochromocytoma. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2015;82(2):188–96. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25040503/>
35. Meijs AC, Snel M, Corssmit EPM. Pheochromocytoma/paraganglioma crisis: case series from a tertiary referral center for pheochromocytomas and paragangliomas. *Hormones. (Athens).* 2021 Jun; 20 (2): 395-403. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33575936/>
36. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Cohen JK, Mitmaker EJ, Liu C, et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):581–91. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23284003/>
37. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG. Phaeochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):13–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102156/>
38. Riester A, Weismann D, Quinkler M, Lichtenauer UD, Sommerer S, Halbritter R, et al. Life-threatening events in patients with pheochromocytoma. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(6):757–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26346138/>
39. Tschuor C, Sadri H, Clavien PA. Pheochromocytoma crisis. *Clin Case Reports.* 2013;2(1):14. Available from: <https://europepmc.org/article/MED/25356229>
40. Whitelaw BC, Prague JK, Mustafa OG, Schulte KM, Hopkins PA, Gilbert JA, et al. Phaeochromocytoma crisis. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2014;80(1):13–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24102156/>
41. Nazari MA, Rosenblum JS, Haigney MC, Rosing DR, Pacak K. Pathophysiology and Acute Management of Tachyarrhythmias in Pheochromocytoma: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2020;76(4):451–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32703516/>
42. Eschenhagen T. Treatment of hypertension. In: Brunton LL, Hilal-Dandan R KB, Editors., editors. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* McGrawHill. New York; 2018. Available from: <https://accesspharmacy.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2189§ionid=170270855>
43. Ortiz Vazquez I, Ramos M. Infarto agudo de miocardio relacionado con feocromocitoma. *Rev Medica del Inst Mex del Seguro Soc.* 2012;50(5):559–63. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?I-DARTICULO=38747>
44. Santos JRU, Brofferio A, Viana B, Pacak K. Catecholamine-Induced Cardiomyopathy in Pheochromocytoma: ¿How to Manage a Rare Complication in a Rare Disease? *Horm Metab Res.* 2019;51(7):458–
69. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30227459/>
45. Melson E, Amir S, Shepherd L, Kauser S, Freestone B, Kempgowda P. Myocardial infarction with non-obstructed coronaries – atypical presentation of pheochromocytoma. *Endocrinol Diabetes Metab Case Reports.* 2019; Oct 19; EDM 190089. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31634865/>
46. Zhang R, Gupta D, Albert SG. Pheochromocytoma as a reversible cause of cardiomyopathy: Analysis and review of the literature. *Int J Cardiol [Internet].* 2017; 249:319–23. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29121733/>
47. Y-Hassan S, Falhammar H. Clinical features, complications, and outcomes of exogenous and endogenous catecholamine-triggered Takotsubo syndrome: A systematic review and meta-analysis of 156 published cases. *Clin Cardiol.* 2020;43(5):459–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32125009/>
48. Giavarini A, Chedid A, Bobrie G, Plouin PF, Hagege A, Amar L. Acute catecholamine cardiomyopathy in patients with phaeochromocytoma or functional paraganglioma. *Heart.* 2013;99(19):1438–44. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23837998/>
49. Y-Hassan S, Falhammar H. Pheochromocytoma- and paraganglioma-triggered Takotsubo syndrome. *Endocrine [Internet].* 2019;65(3):483–93. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6717601/>
50. Patrova J, Jarocka I, Wahrenberg H, Falhammar H. Clinical Outcomes in Adrenal Incidentaloma: Experience From One Center. *Endocr Pract.* 2015;21(8):870–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121453/>
51. Gardner DG et al. *Greenspan Endocrinología básica y clínica. Greenspan. Endocrinología básica y clínica.* 2012. 878 p. ISBN 13: 978-1-4562-6264-8
52. Tevosian SG, Ghayee HK. Pheochromocytomas and Paragangliomas. *Endocrinol Metab Clin North Am [Internet].* 2019;48(4):727–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31655773/>
53. Lenders JWM, Duh QY, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo AP, Grebe

- SKG. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–42. Available from: <https://academic.oup.com/jcem/article/99/6/1915/2537399>
54. Aygun N. Pheochromocytoma and paraganglioma: from clinical findings to diagnosis. *SiSli Etfal Hastan Tip Bul / Med Bull Sisli Hosp.* 2020;54(3):271–80. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7729715/>
55. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, Pamporaki C, Masjkur J, Rogowski-Lehmann N, et al. Biochemical diagnosis of chromaffin cell tumors in patients at high and low risk of disease: plasma versus urinary free or deconjugated o-methylated catecholamine metabolites. *Clin Chem.* 2018;64(11):1646–56. Available from: <https://academic.oup.com/clinchem/article/64/11/1646/5608639>
56. Därr R, Kuhn M. Accuracy of recommended sampling and assay methods for the determination of plasma free and urinary fractionated metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma: A systematic review. 2018;56(3):495–503. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28405881/>
57. Renard J, Clerici T, Licker M, Triponez F. Pheochromocytoma and abdominal paraganglioma. *J Visc Surg [Internet].* 2011;148(6): e409–16. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1878788611000749?via%3Dihub>
58. Antonio K, Noreen Valdez MM, Pacak K. Pheochromocytoma/paraganglioma: Recent updates in genetics, biochemistry, immunohistochemistry, metabolomics, imaging and therapeutic options. *Gland Surg.* 2020;9(1):105–23. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7082276/>
59. Salazar-vega JL, Solis Paola. Multiple Endocrine Neoplasia Type 2B (MEN2B) delayed diagnosis: importance of opportune recognition of MEN2 Syndromes in pediatric thyroid cancer. 2019; 56(1): 24–30. Available from: <https://www.raem.org.ar/numeros/2019-vol56/numero-01/raem-56-01-24-29.pdf>
60. Berends A, Kerstens M, Jacques P. Approach to the patient: Perioperative management of the patient with pheochromocytoma or sympathetic paraganglioma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2020;105(9):3088–3102. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726444/>
61. Bausch B, Tischler AS, Schmid KW, Leijon H, Eng C, Neumann HPH. MaxSchottelius: Pioneer in pheochromocytoma. *J Endocr Soc.* 2017;1(7):957–64. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5689150/>
62. Ma W, Mao Y, Zhuo R, Dai J, Fang C, Wang C, et al. Surgical outcomes of a randomized controlled trial compared robotic versus laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Eur J Surg Oncol [Internet].* 2020;46(10):1843–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32723609/>
63. Joynt KE, Moslehi JJ, Baughman KL. Paragangliomas: Etiology, presentation, and management. *Cardiol Rev.* 2009;17(4):159–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19525677/>
64. Ilanchezhian M, Jha A, Pacak K, Del Rivero J. Emerging Treatments for Advanced/Metastatic Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Curr Treat Options Oncol.* 2020;21(11): 85. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7456409/>
65. Eisenhofer G, Bornstein SR, Brouwers FM, Cheung NK V., Dahia PL, De Krijger RR, et al. Malignant pheochromocytoma: Current status and initiatives for future progress. *Endocr Relat Cancer.* 2004;11(3):423–36. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15369446/>
66. Lenders JWM. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma and paraganglioma. *Ann Endocrinol (Paris).* 2009;70(3):161–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19296926/>