Descargado el: 14-11-2026 ISSN 2221-2434

Artículos de revisión

Diagnóstico y tratamiento de los feocromocitomas y paragangliomas

Pheochromocytomas and Paragangliomas Diagnosis and Treatment

Jorge Luis Soriano Lorenzo[1]

[1] Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana Victoria de Girón, Cuba

Cómo citar este artículo:
Soriano-Lorenzo J. Diagnóstico y tratamiento de los feocromocitomas y paragangliomas. **Revista Finlay** [revista en Internet]. 2021 [citado 2026 Nov 14]; 11(3):[aprox. 8 p.]. Disponible en: https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/923

Resumen

Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas provenientes del sistema nervioso simpático o parasimpático. Se originan en las células cromafines de la medula suprarrenal y los ganglios simpáticos extra-adrenales. Su incidencia anual es de 2-8 casos por un millón de personas. El 70 % son esporádicos y un 30 % están asociados a síndromes genéticos familiares con mutaciones en la línea germinal de genes como: NF1, VHL, RET y SDHx. Los pacientes generalmente presentan la triada clásica de cefaleas, palpitaciones y diaforesis. La hipertensión puede presentarse de forma sostenida o paroxística. El diagnóstico requiere de la confirmación por métodos bioquímicos de elevación de las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en plasma u orina de 24 horas, además de evidencia imagenológica de localización del tumor. El tratamiento de elección es la cirugía, aunque previo a su realización los pacientes deben tener controlada la hipertensión. En los casos de tumores malignos se recomienda el tratamiento con radiaciones y quimioterapia. En la actualidad se estudia el beneficio de muchas terapias dirigidas contra dianas moleculares en estos pacientes. El presente artículo se propone realizar una revisión de los aspectos biológicos de este tumor, su presentación clínica, métodos para el diagnóstico y estrategias terapéuticas más recientes.

Palabras clave: feocromocitoma, paraganglioma, diagnóstico, terapéutica

Abstract

Pheochromocytomas and paragangliomas are catecholamine-producing neuroendocrine tumors from the sympathetic or parasympathetic nervous system. They originate in the chromaffin cells of the adrenal medulla and the extra-adrenal sympathetic ganglia. Its annual incidence is 2-8 cases per one million people. The 70 % are sporadic and the 30 % are associated with familial genetic syndromes with mutations in the germ line of genes such as: NF1, VHL, RET and SDHx. Patients generally suffer from headaches, palpitations, and sweating. Hypertension can present in a sustained or paroxysmal form. Diagnosis requires confirmation by biochemical methods of elevation of fractionated catecholamines and metanephrines in plasma or urine for 24 hours, in addition to imaging evidence of tumor location. The treatment of choice is surgery, although prior to its performance, patients must have hypertension under control. In cases of malignant tumors, treatment with radiation and chemotherapy is recommended. The benefit of many therapies directed against molecular targets in these patients is currently being studied. This article aims to carry out a review of this tumor biological aspect, its clinical presentation, diagnostic methods and the most recent therapeutic strategies.

Key words: pheochromocitoma, paraganglioma, diagnosis, therapeutics

Recibido: 2020-12-06 20:36:12
Aprobado: 2021-09-28 13:02:56

Correspondencia: Jorge Luis Soriano Lorenzo. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana Victoria de Girón. La Habana. sorianolorenzo@infomed.sld.cu

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas y los paragangliomas son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas provenientes del sistema nervioso simpático o parasimpático que se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal y los ganglios simpáticos extra-adrenales.[1]

Son tumores poco frecuentes con una incidencia anual de aproximadamente de 2-8 casos por un millón de personas y presentan la misma frecuencia de presentación en hombres y mujeres.[1]

Se pueden desarrollar de forma esporádica o hereditaria, esta última se asocia a una aparición en edades más tempranas. Los feocromocitomas se forman en las glándulas suprarrenales y los paragangliomas suelen formarse en las vías nerviosas de la cabeza, cuello y columna vertebral.

La media de edad al diagnóstico es de 40 años en los esporádicos y de 25 años para los tumores asociados a mutaciones en la línea germinal. Representan un 4-7 % de los incidentalomas adrenales.[2,3,4] En su mayoría son tumores benignos, aunque se asocian a una gran morbilidad y mortalidad secundaria a la hipersecreción de catecolaminas y metanefrinas que causan hipertensión y trastornos cardiovasculares que pueden llevar a la muerte. Están considerados como una causa rara de hipertensión arterial secundaria y reversible, aunque paradójicamente en algunos pacientes pueden aparecer episodios de hipotensión ortostática e incluso síncope, que se deben a desensibilización del receptor vasomotor o a la disminución del volumen intracelular.

Aproximadamente el 20 % de los feocromocitomas/paragangliomas son malignos, lo cual es definido por la presencia de metástasis.[1,2]

En los últimos 15 años se ha producido un progreso sustancial en el conocimiento de sus aspectos biológicos y genéticos-moleculares, que ha permitido mejorar su diagnóstico y tratamiento, aunque en la actualidad el manejo de la enfermedad maligna continúa siendo un reto. Se han podido identificar múltiples genes implicados en la fisiopatogenia de estos tumores, de forma que hasta el 35-45 % podrían tener una mutación germinal subyacente. A su vez, estos genes se asocian a un fenotipo bioquímico (adrenérgico y noradrenérgico) y presentación clínica (localización, comportamiento biológico y edad de presentación) característico en un número elevado de casos. Un diagnóstico precoz de estos tumores, acompañado de un correcto diagnóstico genético, debe ser una prioridad que permite un mejor manejo terapéutico, además de obtener resultados clínicos satisfactorios, también, el reconocimiento de mutaciones germinales en pacientes afectados permite realizar un correcto cribado de familiares, lo cual evita demorar en la detección y previene las complicaciones asociadas a estos tumores.[2]

El presente artículo se propone realizar una revisión de los aspectos biológicos de este tumor, su presentación clínica, métodos para el diagnóstico y estrategias terapéuticas más recientes.

DESARROLLO

Características biológicas

El 70 % de los feocromocitomas son esporádicos, el 30 % restante forma parte de diversos síndromes hereditarios como: neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (NEM II), enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 (NF1) y síndrome de paraganglioma familiar. Los feocromocitomas son tumores total o parcialmente encapsulados, con una rica red vascular y generalmente presentan un diámetro ˃3 cm en el momento del diagnóstico, aunque en los últimos años la detección de pequeñas lesiones ha aumentado como resultado del cribado sistemático en individuos portadores de mutaciones de síndromes familiares. Los casos esporádicos generalmente son unilaterales mientras que los hereditarios afectan frecuentemente a ambas glándulas suprarrenales.[3]

Microscópicamente están formados por una asociación de células pleomórficas de gran tamaño que se disponen en forma de nido y muestran atipias nucleares y mitosis. El contenido de catecolaminas y otros péptidos se evidencia mediante el uso de la inmunohistoquímica o microscopia electrónica que permite identificar gránulos de secreción. No existen criterios histológicos fiables de malignidad, ni siquiera la invasión local es concluyente, únicamente la presencia de metástasis en órganos en los que normalmente no existen tejidos cromafines que definan la malignidad.[4]

Características genéticas

El 30 % de los pacientes con tumores asociados a síndromes familiares presentan mutaciones en los genes RET, VHL, NF1 y SDHx, los cuales son característicos del síndrome NEM II, enfermedad de VHL, NF-1 y síndrome de paraganglioma familiar respectivamente. Estudios recientes también han demostrado la presencia de otras mutaciones asociadas a estas formas hereditarias en los genes TMEM127, MAX, EPAS1, FH, KIF1B y PHD2. Se ha demostrado que en los tumores esporádicos también son frecuentes las mutaciones somáticas en los genes RET, NF1, HRAS y VHL.[5]

Tanto las mutaciones genéticas en la línea germinal en los casos hereditarios como las somáticas en los casos esporádicos llevan a la activación de procesos biológicos comunes, principalmente mediante dos vías. Las mutaciones en los genes VHL, SDHx, IDH y FH provocan la activación de los programas transcripcionales dependientes de factores inducibles por hipoxia. Las mutaciones en los genes RET, NF1, TMEM127 y HRAS causan activación de las señales de la vía dependiente de las kinasas. Recientemente se han identificado dos vías adicionales, la vía Wnt en tumores que presentan fusión del gen MAML3 y mutaciones somáticas de CSDE1; y la activación del programa de diferenciación adrenocortical en tumores con mutaciones en los genes RET y MAX. Esta asociación entre alteraciones genéticas y activación de programas de transcripción específicos puede ser empleada para el diseño de fármacos contra dianas moleculares.[6]

Manifestaciones clínicas y diagnóstico

Los pacientes usualmente presentan la triada clásica de diaforesis, dolor de cabeza y palpitaciones además de hipertensión. La hipertensión resultante puede ser mantenida (50 % de los casos) o paroxística (30 % de los casos). La sintomatología asociada a esta hipertensión es variable y puede presentarse en forma de crisis paroxística con latidos hiperdinámicos, palidez, temblores y sudoraciones profusas. La crisis comienza con una sensación de rubor en el tórax acompañada de disnea, la cual es seguida por el comienzo de las palpitaciones y cefalea. Se produce una vasoconstricción periférica que produce sensación de frialdad en las manos y los pies, así como palidez facial.[2]

Estas crisis pueden comenzar de forma espontánea o desencadenarse por cambios posturales, ansiedad, uso de fármacos, ejercicio físico o maniobras que aumentan la presión intraabdominal (levantamiento de peso, defecación, embarazo o traumatismos). Las crisis pueden producirse en reiteradas ocasiones por día, o producirse una sola vez por semana o al mes. La duración de la crisis es variable, la crisis típica dura entre 15-20 minutos, pero pueden llegar a varias horas.[7]

Se pueden presentar signos clínicos adicionales como: retinopatía hipertensiva, hipotensión ortostática, anginas, náuseas, estreñimiento, hiperglucemia, hipercalcemia, fenómeno de Raynaud, livedo reticular, eritrocitosis y síntomas derivados del efecto de masa que produce el tumor en órganos abdominales.[2]

Algunos pacientes pueden estar asintomáticos a pesar de tener altos niveles de catecolaminas circulantes, lo cual puede indicar una desensibilización de los receptores adrenérgicos producto de una estimulación crónica.[1,2]

Se debe sospechar la presencia de un feocromocitoma en los pacientes que presenten uno o más de los siguientes criterios:[3]

- Crisis hiperadrenérgicas (episodios autolimitados de palpitaciones no relacionados con actividad física, diaforesis, cefalea, temblor o palidez).
- Hipertensión refractaria.
- Paciente que padezca un síndrome familiar que predisponga al desarrollo de tumores secretores de catecolaminas.
- Antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma.
- Antecedentes de resección de un feocromocitoma o paraganglioma.

El diagnóstico debe confirmarse mediante métodos bioquímicos que demuestren un aumento de las concentraciones plasmáticas de metanefrinas fraccionadas o de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 horas. Acorde a la evidencia reciente las pruebas de medición de las concentraciones plasmáticas resultan superiores a las de orina.[8,9] Las pruebas bioquímicas en pacientes con síntomas o signos deben realizarse antes de los estudios imagenológicos. Es importante comunicarle al paciente que debe abstenerse de consumir: café, té negro, nicotina, alcohol, queso, chocolate, huevos y vainilla en los tres días previos.

También es importante evaluar y retirar aquellos medicamentos que puedan estarse administrando, ya que diversos fármacos pueden conducir a resultados falsos positivos.[10]

Para realizar el diagnóstico de localización del tumor se puede emplear la resonancia magnética (RM) o la tomografía axial computarizada (TAC) (ambas presentan una sensibilidad de casi 100 % para los tumores adrenales). En caso de paragangliomas de cabeza y cuello, tumores metastásicos y feocromocitomas/paragangliomas relacionados con mutaciones en el gen SDHx se recomienda la tomografía con emisión de positrones (PET/CT) con [68Ga]Ga-DOTA-SSA como primera opción para el diagnóstico de localización y seguimiento. Se puede considerar la PET/CT con [18F]FDG como segunda opción. En los casos de feocromocitomas/paragangliomas esporádicos y aquellos asociados a mutaciones en los genes VHL, HIF2A, RET, NF1 y MAX, la PET/CT con [18F]FDOPA puede considerarse como la primera opción para el diagnóstico y seguimiento.[11]

No se recomienda la realización de biopsia preoperatoria en los casos donde se demuestre un aumento de los niveles de catecolaminas y metanefrinas en las pruebas bioquímicas junto a una imagen positiva. En casos de incidentalomas adrenales, la biopsia solo está indicada si:[11]

- Existe historia personal de otra lesión maligna extra-adrenal.
- El tumor no es funcional hormonalmente.
- No presenta características benignas en los estudios imagenológicos.

La realización de la biopsia puede cambiar el manejo terapéutico del paciente.

Después de realizar la exéresis de la masa tumoral se debe realizar un análisis anatomopatológico del tumor, en el que se realiza un estudio de los marcadores inmunohistoquímicos. Estos tumores son positivos para marcadores como la cromogranina A, sinaptofisina y S-100, sin embargo, estos marcadores no permiten diferenciarlos de otros tumores neuroendocrinos. Esto pudiera representar un problema en casos donde no se presente una sintomatología clinica típica y/o presenten resultados dudosos en las pruebas bioquímicas. En estos casos, la negatividad para las citoqueratinas y los factores de transcripción sitio-específicos para tumores neuroendocrinos, así como la positividad para la tyrosina hidroxilasa y GATA-3 confirma el diagnóstico. Se han propuesto marcadores potenciales para predecir el comportamiento maligno como: TERT, BUP1, cromogranina B, ERBB2 y SDHB, pero se necesita la realización de más estudios para definir bien su utilidad.[3,11]

Tratamiento

Manejo preoperatorio

Todos los pacientes con feocromocitomas o paragangliomas malignos o benignos que sean hormonalmente activos deben ser tratados con bloqueadores de receptores alfa-adrenérgicos para prevenir las complicaciones cardiovasculares relacionadas con la cirugía. El tratamiento debe iniciarse 14 días antes de la cirugía, permitiendo un tiempo adecuado para normalizar la presión arterial y la frecuencia cardiaca. Dado que los pacientes presentan una vasoconstricción severa con depleción del volumen, el tratamiento también debe incluir una dieta rica en sodio y un adecuado aporte de fluidos para evitar la hipotensión posterior a la retirada del tumor.[12,13]

La fenoxibenzamina es el agente más utilizado en el control de la presión arterial en estos casos. Este agente bloquea de forma irreversible los receptores alfa-1 y alfa-2-adrenérgicos, por tanto, reduce los efectos fisiológicos de las catecolaminas circulantes. Su uso a dosis adecuadas reduce la vasoconstricción, las crisis hipertensivas intra-operatorias y mejora los resultados del tratamiento quirúrgico. Su uso se asocia a hipotensión ortostática, taquicardia refleja secundaria a la inhibición de los receptores alfa-2 presinápticos, congestión nasal, mareos y síncope. Durante el tratamiento se debe llevar una monitorización de la tensión arterial del paciente, así como una evaluación del grado de taquicardia refleja, ya que esta determina la necesidad de tratamiento con beta-bloqueadores. El tratamiento con alfa-bloqueadores debe ser detenido 12 horas antes de la cirugía, a fin de prevenir una hipotensión refractaria luego de la exéresis del tumor.[14]

Los bloqueadores alfa-1 selectivos pueden ser empleados en lugar de la fenoxibenzamina y se prescriben usualmente por la corta duración de la acción y la disminución de la probabilidad de presentar hipotensión postoperatoria. Otra de las ventajas que presenta es que evitan la taquicardia refleja, lo cual permite que pueda

prescindirse del tratamiento con betabloqueadores. En general, los efectos adversos presentados por este grupo de fármacos son menores que los que se presentan con el tratamiento con fenoxibenzamina. Los fármacos comúnmente usados dentro de este grupo son: la prazosina, la terazosina y la doxazosina. De estos, la doxazosina es el que mayor duración de la acción presenta y permite su administración una vez al día. La prazosina y la terazosina presentan menor vida media y, por tanto, requieren una dosificación más frecuente, que en caso de no cumplirse bien por parte del paciente puede provocar un inadecuado bloqueo adrenérgico.[15]

Basados en la evidencia actualmente disponible, no hay superioridad entre los distintos alfa-bloqueadores (selectivos vs no selectivos), aunque se recomienda mayormente el uso de la fenoxibenzamina para el control hemodinámico preoperatorio e intraoperatorio, ya que, aunque los bloqueadores alfa-1 selectivos presentan menores efectos adversos en el acto operatorio es necesario el uso de antihipertensivos adicionales cuando estos son empleados.[16]

En los pacientes que estén siendo tratados con fármacos alfabloqueadores y aún permanecen hipertensos, se puede añadir bloqueadores de los canales de calcio al tratamiento. Estos fármacos presentan como ventajas que no inducen taquicardia refleja ni hipotensión ortostática, además de estas dos ventajas, sus beneficios incluyen protección renal y cardiovascular, al prevenir el vasoespasmo coronario y la miocarditis inducida por catecolaminas. Se puede plantear su uso como monoterapia en un subgrupo de pacientes. Siddiq y cols.[16] y Brunaud y cols.[17] en dos estudios retrospectivos donde compararon el uso del bloqueadores de los canales de calcio (nicardipino) con los bloqueadores alfa-adrenérgicos, no encontraron diferencias significativas en cuanto a la estabilidad hemodinámica intraoperatoria ni en los resultados obtenidos en los 30 días posteriores a la cirugía. El uso del diltiazem en estos pacientes se ha estudiado y no se recomienda, ya que se han reportado resultados intraoperatorios no satisfactorios.

Otros de los medicamentos a emplear en estos pacientes durante la etapa preoperatoria son los betabloqueadores, los cuales están indicados para el control de la taquicardia luego de la administración de los alfabloqueadores. El uso de los betabloqueadores no debe iniciarse antes de los alfabloqueadores, debido al riesgo de crisis adrenérgica. El objetivo es lograr una tensión arterial menor de 130/80 mmHg en posición de sentado y una presión sistólica mayor de 90 mmHg en posición de pie junto con una frecuencia cardiaca de 60-80 latidos por minuto.[15]

Tratamiento quirúrgico

La cirugía es el procedimiento de elección en los casos de feocromocitomas o paragangliomas no metastásicos. No obstante, se debe evaluar de manera adecuada la realización de cirugía en los casos de tumores no funcionales, valorando bien las morbilidades relacionadas con el tratamiento quirúrgico.

En los casos de enfermedad metastásica, la resección del tumor primario puede considerarse si esta es posible para aliviar los síntomas cardiovasculares producidos por el exceso en la liberación de catecolaminas o por la invasión tumoral. También se ha señalado que la cirugía del tumor primario está asociada a mejoras en la supervivencia, incluso, en el contexto de enfermedad metastásica. La cirugía del sitio metastásico puede ser considerada en los casos de feocromocitomas/paragangliomas oligometastásicos, aunque existe poca evidencia al respecto.[18,19]

La adrenalectomía vía laparoscópica es el procedimiento estándar para el tratamiento quirúrgico de los feocromocitomas. El abordaje laparoscópico ha mostrado ventajas en cuanto a: menos cambios hemodinámicos, reducción de la liberación de catecolaminas, mejor estabilidad hemodinámica intraoperatoria y mayor rapidez en la recuperación.[20]

Existen dos vías de acceso para la laparoscopía, la vía transperitoneal y la retroperitoneal. La vía transperitoneal puede considerarse para casos de tumores grandes o bilaterales, o en pacientes obesos. La vía retroperitoneal es relativamente nueva, esta se realiza con el paciente en decúbito prono o en posición lateral. Ambas vías son consideradas seguras y la preferencia entre una u otra es decisión del cirujano acorde a su experiencia y preferencia.[19]

La cirugía abierta queda reservada para tumores ˃6 cm o tumores invasivos para asegurar una resección tumoral completa, prevenir la ruptura tumoral y evitar la recurrencia local. Es necesario también, que los pacientes con tumores ˃6 cm o paragangliomas de cualquier tamaño y/o

portadores de la mutación en el gen SDHB se realicen estudios imagenológicos en búsqueda de localizaciones metastásicas.[3]

La cirugía robótica ha sido estudiada también en el manejo de estos tumores y es una técnica factible para la realización de la adrenalectomía. Se han reportado mejores resultados con el uso de la cirugía robótica comparado con la laparoscopía, aunque se hace necesario realizar más estudios comparativos para corroborar esta superioridad.[20]

Manejo de la enfermedad metastásica

La terapia mejor estudiada y por tanto la más empleada en los pacientes con feocromocitomas/paragangliomas metastásicos es la terapia con meta-iodobenzylguanidina (I131MIBG). Esta terapia está recomendada como primera opción para pacientes con enfermedad metastásica de lento crecimiento.[21] Un metaanálisis de 17 estudios con 243 pacientes tratados con I131MIBG mostró una respuesta completa (RC) en un 3 % de los pacientes, respuesta parcial (RP) en un 27 % y enfermedad estable (EE) en el 52 %, mostrando medias de supervivencia libre de progresión (SLP) de entre 23,1 y 28,5 meses.[22]

Las toxicidades que mayormente se presentan por esta terapia son: anorexia, náuseas, vómitos, toxicidad hematológica (neutropenia y trombocitopenia grado 3-4). También se ha demostrado un mayor riesgo de desarrollo de síndromes mielodisplásicos en largos supervivientes. Dentro de los inconvenientes de esta terapia está la baja actividad específica del radiofármaco en el tumor y los efectos adversos que causa.[22]

La terapia de alta especificidad (HSA I131MIBG) que se ha desarrollado con partículas de 131I ha mostrado ser beneficiosa en estos pacientes. Un ensayo multicéntrico fase II que incluyó 68 pacientes evaluó la eficacia de este tratamiento. Este demostró que en el 25 % de los pacientes incluidos se pudo lograr una reducción de la medicación antihipertensiva, el 23 % logró una RP y en el 69 % se logró una estabilización de la enfermedad. La mediana de supervivencia global (SG) fue de 36,7 meses (IC 95 %: 29,9-49,1 meses). Los efectos adversos más frecuentes inducidos por esta terapia fueron las náuseas, mielosupresión y fatiga, también se observaron mayores índices de toxicidad hematológica en comparación con la terapia I131MIBG convencional.[23]

Dado que la mayoría de las feocromocitomas/paragangliomas expresan el subtipo 2 del receptor de la somatoestatina, la terapia con radionúclidos para receptores peptídicos (PRRT) empleando análogos de la somatoestatina radiomarcados ha sido estudiada y se recomienda como opción terapéutica efectiva para los feocromocitomas/paragangliomas metastásicos.[22,23] La mayoría de los estudios que han probado esta técnica incluyen un número pequeño de pacientes y con un tiempo de seguimiento corto. Nastos y cols. [24] en un estudio comparativo obtuvo mayor estabilización de la enfermedad en pacientes que emplearon PRRT con [177Lu]Lu-DOTA-octreótido que en los que emplearon I131MIBG (100 % vs 62,5 %), los índices de SLP y SG también fueron mayores en el grupo de pacientes tratados con PRRT (SLP 38,5 meses vs 20,6 meses) (SG 60,8 meses vs 41,2 meses). Aunque son necesarios mayor cantidad de estudios controlados para esclarecer este beneficio.

La quimioterapia es la terapia recomendada en los casos de feocromocitomas/paragangliomas metastásicos de rápido crecimiento. Se recomienda el empleo del régimen combinado de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. El empleo de este régimen combinado ha mostrado índices de RC de 4 % y RP de 37 %, SLP de entre 20-40 meses. El empleo de este régimen ha mostrado ser especialmente efectivo en los casos portadores de mutaciones en el gen SDHB.[3,4]

Otro de los agentes que se puede emplear en estos pacientes es la temozolamida. El uso de la temozolamida en monoterapia ha mostrado índices de RP y estabilización de la enfermedad de 33 y 47 % respectivamente. Este beneficio se obtiene sobre todo en pacientes portadores de mutaciones en SDHB, por lo que la monoterapia con este fármaco, puede ser empleada alternativamente como terapia inicial o como régimen de mantenimiento en pacientes que hayan conseguido estabilización de la enfermedad luego del uso de la terapia combinada de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina.[3]

Empleo de terapias dirigidas

Dentro de los fármacos dirigidos contra dianas moleculares, el sunitinib (un inhibidor del receptor de la tirosin-kinasa 3) ha sido el más

estudiado. Un estudio restrospectivo que incluyó 17 pacientes con enfermedad metastásica tratados con este fármaco obtuvo respuestas parciales (n=3) y estabilización de la enfermedad (n=5) en el 47 % de los pacientes. La mediana de SLP fue de 4,1 meses, la cual fue mayor en pacientes que respondieron a la terapia. En 6 pacientes de los que obtuvieron RP o estabilización de la enfermedad se observó que eran portadores de mutación en SDHB, lo cual sugiere un beneficio en este grupo de enfermos. Un estudio multicéntrico fase II mostró un índice de control de enfermedad (RP+EE) de 83 % (IC 95 %: 61 %-95 %) y una mediana de SLP de 13,4 meses (IC 95 %: 5,3-24,6 meses). En este estudio todos los pacientes que respondieron a la terapia eran portadores de mutaciones en SDHB.[25]

Actualmente se lleva a cabo otro ensayo clínico fase II (NCT01371202) que también tiene como objetivo evaluar la eficacia de este tratamiento en los feocromocitomas/paragangliomas metastásicos.

Otros fármacos inhibidores de la tirosin-kinasa como el cabozantinib, axitinib y el lenvatinib se encuentran en investigación. También se ha sugerido que el uso de la inmunoterapia pueda ser beneficiosa en estos pacientes. Actualmente se encuentran en curso dos ensayos clínicos fase II que evalúan la combinación de nivolumab e ipilimumab (NCT02834013) y el pembrolizumab (NCT02721732) respectivamente, en pacientes con enfermedad avanzada.

CONCLUSIONES

A pesar de presentarse mayormente como un tumor benigno, la hipersecreción de catecolaminas y metanefrinas en estos tumores hace que se asocien a una gran morbimortalidad. La identificación de mutaciones en la línea de germinal para genes, asociado a síndromes familiares hereditarios, contribuye a poder realizar un diagnóstico precoz y establecer medidas profilácticas en estos pacientes y su descendencia. La triada de cefalea, palpitaciones y diaforesis, es la presentación clínica característica de estos pacientes, sin embargo, un número importante de ellos puede estar asintomático a pesar de los altos niveles de catecolaminas circulantes. Pueden además presentarse signos clínicos de complicaciones producidas por la hipertensión arterial. El diagnóstico requiere de la confirmación de los altos niveles de catecolaminas circulantes, en muestra de orina de 24 horas o plasma; junto a una posterior confirmación imagenológica. El óptimo manejo preoperatorio de estos pacientes con fármacos antihipertensivos determina en gran medida los resultados favorables de la cirugía. El tratamiento de elección en los casos con tumores localizados es la cirugía por vía laparoscópica. En tumores malignos (metastásicos) de lento crecimiento la opción terapéutica inicial es la terapia con I131MIBG o HSA I131MIBG; para tumores de rápido crecimiento se recomienda el empleo de la quimioterapia como primera opción. El tratamiento con sunitinib también puede valorarse en los casos metastásicos debido a los resultados favorables obtenidos en los ensayos clínicos realizados, aunque es necesaria mayor evidencia para determinar qué tipo de pacientes son los que mayor beneficio obtendrían de esta terapia.

Conflicto de intereses:

El autor declara la no existencia de conflictos de intereses relacionados con el estudio.

Los roles de autoría:

1. Conceptualización: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

2. Curación de datos: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

3. Análisis formal: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

4. Adquisición de fondos: Esta investigación no contó con la adquisición de fondos.

5. Investigación: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

6. Metodología: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

7. Administración del proyecto: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

8. Recursos: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

9. Software: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

10. Supervisión: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

11. Validación: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

12. Visualización: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

13. Redacción del borrador original: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

14. Redacción revisión y edición: Jorge Luis Soriano Lorenzo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: genetics, diagnosis and treatment. Hematol Oncol Clin North Am. 2016;30(1):135-50

2. Young WF. Médula suprarrenal, catecolamina y feocromocitoma. En: Goldman L, Schafer AI. Goldman-Cecil Tratado de Medicina Interna. 25 ed. Barcelona: Elsevier; 2016: p. 380-99

3. Almeida MQ, Bezerra JE, Mendonca BB, Latronico AC, Fragoso MC. Primary malignant tumors of the adrenal glands. Clinics. 2018;73(Suppl. 1):e756s

4. Roman A, Jimenez C. Maligmant pheochromocytoma-paraganglioma: pathogenesis, TNM staging, and current clinical trials. Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes. 2017;24(3):174-83

5. Favier J, Amar L, Gimenez AP. Paraganglioma and phaeochromocytoma: from genetics to personalized medicine. Nat Rev Endocrinol. 2015;11(2):101-11

6. Fishbein L, Leshchiner I, Walter V, Danilova L, Robertson AG, Johnson AR, et al. Comprehensive molecular characterization of pheochromocytoma and paraganglioma. Cancer Cell. 2017;31(2):181-93

7. Neumann HP, Young WF, Eng CH. Pheocromocytoma and paraganglioma. New Eng J Med. 2019;381(6):552-65

8. Hamidi O, Young WF, Gruber L, Smestad J, Yan Q, Ponce OJ, et al. Outcomes of patients with metastatic phaeochromocytoma and paraganglioma: A systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol. 2017;87(5):440-50

9. Eisenhofer G, Prejbisz A, Peitzsch M, Pamporaki C, Masjkur J, Rogowski 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

10. Boyd J, Leung AA, Sadrzadeh HS, Pamporaki C, Pacak K, Deutschbein T, et al. A high rate of modestly elevated plasma normetanephrine in a population referred for suspected PPGL when measured in a seated position. Eur J Endocrinol. 2019;181(3):301-9

11. Plouin PF, Amar L, Dekkers OM, Fassnacht M, Gimenez AP, Lenders JW, et al. European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline for long-term follow-up of patients operated on for a phaeochromocytoma or a paraganglioma. Eur J Endocrinol. 2016;174(5):G1-G10

12. Fassnacht M, Arlt W, Bancos I, Dralle H, Newell J, Sahdev A, et al. Management of adrenal incidentalomas: European society of endocrinology clinical practice guideline in collaboration with the European network for the study of adrenal tumors. Eur J Endocrinol. 2016;175(2):G1-G34

13. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative management of pheochromocytoma. J Cardiothorac Vasc Anesth. 2017;31(4):1427-39

14. Livingstone M, Duttchen K, Thompson J, Sunderani Z, Hawboldt G, Rose MS, et al. Hemodynamic stability during pheochromocytoma resection: lessons learned over the last two decades. Ann Surg Oncol. 2015;22(13):4175-80

15. van der Zee PA, de Boer A. Pheochromocytoma: a review on preoperative treatment with phenoxybenzamine or doxazosin. Neth J Med. 2014;72(4):190-201

16. Siddiqi HK, Yang HY, Laird AM, Fox AC, Doherty GM, Miller BS, et al. Utility of oral nicardipine and magnesium sulfate infusion during preparation and resection of pheochromocytomas. Surgery. 2012;152(6):1027-36

17. Brunaud L, Boutami M, Nguyen PL, Finnerty B, Germain A, Weryha G, et al. Both preoperative alpha and calcium channel blockade impact intraoperative hemodynamic stability similarly in the management of pheochromocytoma. Surgery. 2014;156(6):1410-7

18. Roman A, Zhou S, Ayala M, Shen C, Waguespack SG, Habra MA, et al. Impact of surgical resection of the primary tumor on overall survival in patients with metastatic pheochromocytoma or sympathetic

paraganglioma. Ann Surg. 2018;268(1):172-8

19. Ball MW, Hemal AK, Allaf ME. International consultation on urological diseases and european association of urology international consultation on minimally invasive surgery in urology: laparoscopic and robotic adrenalectomy. BJU Int. 2017;119(1):13-21

20. Toniato A, Boschin IM, Opocher G, Guolo A, Pellizo M, Mantero F. Is the laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma the best treatment?. Surgery. 2007;141(6):723-7

21. Nölting S, Grossman A, Pacak K. Metastatic phaeochromocytoma: spinning towards more promising treatment options. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2019;127(2-03):117-28

22. van Hulsteijn LT, Niemeijer ND, Dekkers OM, Corssmit EP. (131)I-MIBG therapy for malignant paraganglioma and phaeochromocytoma: Systematic review and meta-analysis. Clin Endocrinol. 2014;80(4):487-501

23. Sze WC, Grossman AB, Goddard I, Amendra D, Shieh SC, Plowman PN, et al. Sequelae and survivorship in patients treated with (131)I-MIBG therapy. Br J Cancer. 2013;109(3):565-72

24. Nastos K, Cheung VTF, Toumpanakis C, Navalkissoor S, Quigley AM, Caplin, M, et al. Peptide receptor radionuclide treatment and 131I-MIBG in the management of patients with metastatic/progressive phaeochromocytomas and paragangliomas. J Surg Oncol. 2017;115(4):425-34

25. Ayala M, Chougnet CN, Habra MA, Palmer JL, Leboulleux S, Cabanillas ME, et al. Treatment with sunitinib for patients with progressive metastatic pheochromocytomas and sympathetic paragangliomas. J Clin Endocrinol Metab. 2012;97(11):4040-50