

**Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña.  
Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter.  
Residencia de Oncología Médica.**



Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019.

**Tesis de Pos grado para optar por el título de:  
Oncología Médica.**

**Sustentante:**

Dra. Juana Anyelina Espinal Rodríguez.

**Asesor de Contenido:**

Dra. Vilma Núñez Monción

**Asesor Metodológico:**

Dra. Claridania Rodríguez

**Santo Domingo, 2020.**

**República Dominicana.**

## **CONTENIDO.**

Agradecimiento

Dedicatoria

Resumen

Abstract

1. Introducción	7
2. Antecedentes	10
3. Justificación	14
4. Planteamiento del problema	15
5. Objetivos	17
5.1 General	17
5.2 Objetivos específicos	17

## **CAPITULO II**

II.1. Marco teórico	18
II.1.1. Feocromocitomas/Paraganglioma.	18
II.1.2. Biosíntesis de catecolaminas-metanefrinas	18
II.2. Epidemiología	19
II.3. Etiopatogenia.	20
II.4. Genética	
21	
II.5. Clasificación	22
II.6. Cuadro clínico	23
II.7. Diagnóstico	24
II.8. Pruebas para el diagnóstico	24
II.8.1. Prueba de supresión de Clonidina	
24	
II.8.1.1. Metodología de la prueba de supresión de Clonidina	
25	
II.8.1.2. Neuropeptido Y	25
II.9. Tratamiento	25
II.10. Tratamiento Medicamentoso-Preoperatorio.	31
II.10.1. Otros esquemas considerados:	32
II.10.2. Manejo intraoperatorio	33
II.10.3. Manejo posoperatorio	33

II.10.4. Seguimiento posoperatorio	33
II.11. Complicaciones.	34
<b>CAPÍTULO III.</b>	
III.1. Hipótesis	35
III.2. Operacionalización de las variables	
36	
III.3. Material y métodos	42
III.3.1. Tipo de estudio	42
III.3.2. Demarcación geográfica	42
III.3.3. Universo	42
III.3.4. Muestra	43
III.3.5. Criterios	43
III.3.5.1. De inclusión	43
III.3.5.2. De exclusión	43
III.3.6. Instrumento de recolección de datos	43
III.3.7. Procedimiento de datos	43
III.3.8. Tabulación	44
III.3.9. Análisis	44
III.3.10. Aspectos éticos.	44
<b>CAPÍTULO IV</b>	
IV.1. Resultados	45
IV.2. Discusión	69
<b>CAPÍTULO V</b>	
V.1. Conclusión	74
V.2. Recomendación	76
V.3. Referencias	77
V.4. Anexos	84
V.4.1. Cronograma	84
V.4.2. Instrumento de recolección de datos	85
V.4.3. Costos y recursos	88
V.4.4. Constancia curso metodología	89
V.4.5. Antiplagio	90
V.4.6. Evaluación	91

## **DEDICATORIA.**

A Dios todopoderoso, a mis padres (Teófilo y Mariana), mis hermanas (Vivian, Damaris y Cristina), mis cuñados (Vladimir y Omar), Mi esposo (Francis) y mis Hijos (Jan, Alaia y Jair), por estar presentes en cada una de las etapas más importantes de mi vida, por haberme ausentado en momentos cruciales por dedicarlo a mis estudios y superación personal.

A mis profesores, por ser mis guías y ejemplos a seguir; su inspiración es lo que me motiva a llegar a la meta; los respeto y admiro.

A todos aquellos que formaron parte de este proceso, los cuales dejaron huellas indelebles en mi vida pues de todos aprendí.

Gracias a los que de manera desinteresada y en ocasiones anónimas, contribuyeron a construir esto que hoy llamamos: "éxito".

## **Agradecimiento.**

A Dios Todopoderoso, el cual ha sido rico en misericordia con esta sierva suya, la cual el escogió desde el vientre de mi madre; por ser mi protector y padre en todo momento y lugar.

A mis padres (Teofilo y Mariana), por inculcarme valores y deberes, disciplina, deseo de superación, el amor al estudio, al trabajo y la honradez.

A mis hermanas (Vivian, Damaris y Cristina), por ser mis compañeras de viaje; muchas veces funjieron como madres, hijas y amigas; las amo con el alma.

A mi esposo (Francis) porque desde que te volvi a encontrar descubri la felicidad de una pareja, el abrazo de un amigo y la complicidad. Por dar luz a mis días, paz a mi vida y enseñarme a amar verdadera y desinteresadamente, a ti mi eterno novio, gracias.

A mis hijos (Jan, Alaia y Jair), mis tesoros, mi mundo no seria completa ni igual sin ustedes, sin ese amor que me profesan cada dia y por amarme tal cual soy, les agradezco infinitamente el darme la bendición de ser su madre.

A mis amigas (Ana Luisa y YovankaEliette), mis hermanas de otra madre, los amo y los aprecio; gracias por acompañarme en este largo camino; sin ustedes nada sería lo mismo y créanme que nada.

A mis profesores, por no solo haber puesto el granito de arena, sino muchas veces el saco completo de conocimiento, su disposición para que seamos mejores profesionales y ciudadanos; gracias infinitas.

## **CAPÍTULO I**

### **I.1.INTRODUCCIÓN.**

El feocromocitoma y el paraganglioma son tumores neuroendocrinos infrecuentes; el feocromocitoma se origina en la médula suprarrenal y el paraganglioma en los ganglios simpáticos o parasimpáticos. Es una causa rara de hipertensión de origen endocrino y es un tumor con alta heredabilidad.<sup>1</sup>

Aunque el comportamiento clínico en cada uno de los diferentes escenarios de presentación es claramente distinto, actualmente, los pacientes con diagnóstico de feocromocitoma son preparados farmacológicamente antes de la cirugía, generalmente mediante un bloqueo  $\alpha \pm \beta$  adrenérgico, independientemente de que sean asintomáticos, normotensos o no secretores. El fundamento de la preparación farmacológica preoperatoria (PFP) es evitar el efecto de las descargas de catecolaminas intraoperatorias y su consecuente repercusión hemodinámica. Dicha preparación, la mayoría de las veces, se realiza con un bloqueante  $\alpha$  no selectivo (fenoxibenzamina), fármaco que los pacientes normotensos toleran con dificultad e implica ingresos prolongados antes de la intervención quirúrgica. Por otro lado, esta preparación podría incluso agravar la hipotensión post-resección. En este sentido hay escasa evidencia al respecto de la indicación de preparación sistemática de todos los pacientes, independientemente del contexto clínico, dada la escasez de estudios prospectivos por la escasa prevalencia de la enfermedad.<sup>2</sup>

Los feocromocitomas y paragangliomas son una causa rara de hipertensión arterial secundaria, con una incidencia en pacientes hipertensos comprendida entre el 0,3 y el 0,5 por ciento. La presentación típica es la combinación de un grado variable de hipertensión arterial acompañada de sintomatología paroxística, espontánea o inducida por un aumento de la presión intraabdominal u otros estímulos. Paradójicamente, en algunos pacientes con feocromocitomas y paragangliomas, pueden aparecer episodios de hipotensión ortostática e incluso síncope, que se deben a la desensibilización del receptor vasomotor o a la disminución de volumen intravascular. En algunas ocasiones, las manifestaciones clínicas de estos tumores no tienen relación con cambios en las cifras tensionales; así que, en algunos casos, predominan síntomas de otros

tumores relacionados; como son patologías con determinadas mutaciones genéticas (cáncer medular de tiroides, cáncer de células renales, hemangioblastomas, neurofibromas, tumores pancreáticos neuroendocrinos, tumor del estroma gastrointestinal (GIST), tumores hipofisarios.<sup>3</sup>

La incidencia del feocromocitoma y paraganglioma se estima en 0,8 casos por cada 100,000 habitantes al año y representa el 0,3-1,9 por ciento de las causas secundarias de hipertensión arterial (HTA). La frecuencia es similar en hombres y mujeres, y se diagnostica principalmente en la cuarta o quinta década de la vida. La mayoría son de carácter benigno y solo un 10 por ciento resultan malignos.<sup>4</sup>

Los lugares más comunes de presentación extra-adrenales son: el órgano de Zuckerkandl (bifurcación de la aorta), la vejiga (< 1%) en los que pueden localizarse en la pared vesical y manifestarse con síntomas por exceso de catecolaminas relacionados con la micción; el mediastino (<2%), el cuello (< 1%) y otros como el oído medio, el cordón espermático y la base del cerebro.<sup>4</sup>

En los Estados Unidos, el feocromocitoma y el paraganglioma malignos afectan a apenas 100 a 200 personas por año, pero quienes desarrollan estos cánceres neuroendocrinos tienen una tasa de supervivencia general de solo 60 por ciento a 5 años y limitadas opciones de tratamiento eficaz. Investigadores del MD Anderson Cáncer Center de la Universidad de Texas están llevando a cabo ensayos clínicos de nuevos tratamientos y estudiando los beneficios de la cirugía en la supervivencia.

Históricamente, las tasas de respuesta al tratamiento estándar con quimioterapia o radiofármacos en pacientes con estos cánceres han sido de alrededor de 30 por ciento; por otro lado, la cirugía es otro tratamiento y no siempre es viable dado que su impacto en la supervivencia no fue claro hasta hace poco tiempo.<sup>5</sup>

Se realizó este estudio para actualizar y entregar de manera concisa la información más relevante; por lo que, se acudió a las guías americanas y europeas de oncología para la elaboración ordenada de la información. Se decidió agregar el nivel de evidencia actualizado de las afirmaciones más importantes, utilizando números romanos en donde I corresponde a alto nivel de

evidencia, II moderado, III bajo y IV muy bajo. Por otra parte, para la fuerza de recomendación se representa con la letra A aquellas recomendaciones fuertes y con la B para recomendaciones débiles.



### **I.1.1. Antecedentes**

Martínez-Morillo, et al. Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. 2018. La muestra del estudio consistió en 1.279 pacientes (61,3% mujeres) de 0 a 90 años, incluidos 19 con feocromocitoma / paraganglioma. Las pruebas solicitadas incluyeron: PMET (n = 662), catecolaminas (n = 589), metanefrinas (n = 586) y ácido vanilmandélico (n = 513) en orina y catecolaminas plasmáticas (n = 228). Las pruebas con mayor sensibilidad fueron las metanefrinas fraccionadas en orina (91,7%) y las PMET (82,4%). Cuando se comparó el rendimiento en pacientes con ambas pruebas (n = 243), detectaron el mismo número de tumores (90,9%), pero los PMET mostraron mayor especificidad (93,5% vs 88,8%). Los niveles plasmáticos de normetanefrina mostraron una asociación significativa con la edad ( $\rho = 0,19$ ,  $p < 0,0001$ ).<sup>6</sup>

Jiménez CM, et al. Study of germline mutations in patients with pheochromocytoma and paraganglioma in a tertiary level university hospital: Which patients have been studied and what results have been found? 2018. Se incluyeron 39 pacientes (21 mujeres y 18 hombres con una edad media de  $53,9 \pm 17,8$  años). Se realizó un estudio genético en el 54 por ciento de los pacientes con PPGL. Estos eran más jóvenes, los endocrinólogos los veían con más frecuencia y tenían más a menudo antecedentes familiares relacionados con PPGL, múltiples PPGL o tumores hormonalmente funcionales. Los paragangliomas unilaterales de cabeza y cuello fueron menos frecuentes. Se encontraron mutaciones de la línea germinal (3 RET, 3 SDHB, 1 SDHD) en el 33 por ciento de los pacientes, que eran más jóvenes y tenían con mayor frecuencia un síndrome clínico, múltiples PPGL. y antecedentes familiares de PPGL.<sup>7</sup>

Santoro Silvina, et al. Feocromocitomas y paragangliomas: experiencia de un hospital general de Buenos Aires. 2015. Fueron diagnosticados y tratados 22 pacientes, 17 mujeres y 5 varones. Dieciséis presentaron sintomatología habitual: 2 necrosis isquémicas de miembros-asociadas y 4 se hallaban normotensos (3 incidentalomas y uno con hiperglucemia y astenia). En todos los pacientes los niveles de catecolaminas o metanefrinas urinarias se encontraban elevados. Doce pacientes exhibieron localización adrenal única (8 derechas y 4

izquierdas), 5 fueron bilaterales y 5 extraadrenales. Diez pacientes eran portadores de síndromes familiares. Once pacientes fueron operados por vía laparoscópica y 11 convertidos al procedimiento convencional, por tamaño o sangrado. En el seguimiento ulterior, cuatro pacientes tuvieron recurrencia bioquímica, dos con recidiva local, uno metastásica y otro sin localización. En esta comunicación de nuestra experiencia institucional se enfatiza en la importancia del abordaje multidisciplinario en el tratamiento de esta patología.<sup>9</sup>

González Ricardo José, et al. Paragangliomas de cabeza y cuello: experiencia en 126 pacientes con 162 tumores. 2015. La edad media al diagnóstico fue de 53,1 años; 87 pacientes eran mujeres (69,1%), y 39 varones (30,9%). La multicentricidad estuvo presente en 24 pacientes (19,1%). Se encontraron mutaciones genéticas germinales en el 50% de los pacientes analizados, siendo SDHD y SDHB las más frecuentes. Se intervinieron quirúrgicamente 72 paragangliomas aislados: 9 carotídeos, 21 timpánicos, 37 yugulares y 5 vagales; 25 tumores aislados fueron observados periódicamente: 7 carotídeos, 3 timpánicos, 9 yugulares y 6 vagales; 5 tumores yugulares fueron radiados. Los paragangliomas multicéntricos fueron tratados individualmente, con un total de 26 procedimientos quirúrgicos y 36 tumores resecados, 9 tumores sometidos a radioterapia y 12 controlados periódicamente. La complicación derivada de la resección de paragangliomas carotídeos aislados fue baja (15%) comparativamente con los paragangliomas yugulares (45,5%;  $p = 0,04$ ). La complicación nerviosa fue mayor en tumores con extensión intradural (100%) con respecto a tumores extradurales (37,5%;  $p = 0,007$ ).<sup>10</sup>

Service d'endocrinologie-maladies métaboliques et de la nutrition, CHU La Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France. Feocromocitoma. 2011. El diagnóstico se basa en la determinación de los derivados metoxilados de las catecolaminas plasmáticas y urinarias y en las pruebas de imagen anatómica (tomografía computarizada [TC]) y funcional (gammagrafía con meta-yodobencilguanidina [MYBG]). Se detecta una mutación genética en el 25% de los casos. El tratamiento quirúrgico permite la curación de la mayoría de los pacientes. Tras la cirugía, es necesario un seguimiento para la detección de las recidivas, sobre todo en las formas familiares. En las formas malignas (10% de los casos), el tratamiento es más delicado y el pronóstico, más reservado.<sup>11</sup>

Román González, A et al. Impacto de la resección quirúrgica del tumor primario en la supervivencia global de pacientes con feocromocitoma metastásico o paraganglioma simpático. 2000-2015. Se identificaron un total de 113 pacientes con PPG metastásico. Ochenta y nueve (79%) pacientes se sometieron a cirugía y 24 (21%) pacientes no. La mediana de SG fue mayor en los pacientes que se sometieron a cirugía que en los pacientes que no lo hicieron [148 meses, intervalo de confianza (IC) del 95% 112,8-183,2 meses frente a 36 meses, IC del 95% 27,2-44,8 meses;  $P < 0,001$ ]. Cincuenta y tres (46%) pacientes tenían metástasis sincrónicas; de estos pacientes, los que se sometieron a cirugía tuvieron una SG más prolongada que los que no (85 meses, IC del 95%: 64,5-105,4 meses frente a 36 meses, IC del 95%: 29,7-42,3 meses;  $P < 0,001$ ). El análisis univariante y de puntuación de propensión confirmó que los pacientes tratados con cirugía tenían una SG más prolongada que los que no habían sido tratados quirúrgicamente, independientemente de la edad, la raza, el tamaño y la ubicación del tumor primario, el número de sitios metastásicos y los antecedentes genéticos (rango logarítmico  $P < 0,001$ ).<sup>12</sup>

Averbuch SD et al. Feocromocitoma maligno: tratamiento eficaz con una combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. 1988 15 de agosto; La quimioterapia combinada con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina produjo una tasa de respuesta completa y parcial del 57% (duración media, 21 meses; rango, 7 a más de 34). Se observaron respuestas bioquímicas completas y parciales en el 79% de los pacientes (mediana de duración, más de 22 meses; rango, 6 a más de 35). Todos los pacientes que respondieron tuvieron una mejora objetiva en el estado funcional y la presión arterial. La toxicidad incluyó los efectos hematológicos, neurológicos y gastrointestinales esperados de la quimioterapia sin secuelas graves.<sup>13</sup>

Oksana Hamidi et al. Resultados de los pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásico: revisión sistemática y metanálisis. 2017. Veinte estudios retrospectivos no comparativos informaron sobre 1338 pacientes con PHEO Metastásico (685/1296, 52,9%) y PGL (611/1296, 47,1%), diagnosticados a una edad media de  $43,9 \pm 5,2$  años. El seguimiento medio fue de  $6,3 \pm 3,2$  años. De 532 pacientes con datos informados, el 40,4% tenía metástasis sincrónicas. Las tasas de mortalidad a cinco años (7 estudios, n = 738) y a 10 años (2 estudios, n = 55) para pacientes con PPGL metastásico fueron del 37% (IC del 95%, 24% -51%) y del 29% (95% IC, 17% -42%), respectivamente. La mayor mortalidad se asoció con el sexo masculino (RR 1,50; IC del 95%, 1,11-2,02) y las metástasis sincrónicas (RR 2,43; IC del 95%, 1,01-5,85).<sup>14</sup>

Frederic Castinetti et al. Resultados de la cirugía conservadora de las glándulas suprarrenales o la adrenalectomía total en el feocromocitoma asociado con la neoplasia endocrina múltiple tipo 2: un estudio poblacional retrospectivo internacional. Estudio poblacional, retrospectivo, observacional y multinacional recopiló datos sobre pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2 de 30 centros médicos académicos de Europa, América y Asia. Se incluyeron 1.210 pacientes con neoplasia endocrina múltiple tipo 2, de los cuales 563 tenían feocromocitoma. El tratamiento fue la adrenalectomía en 438 (79%) de 552 pacientes operados y la cirugía conservadora de suprarrenales en 114 (21%). La recurrencia del feocromocitoma ocurrió en cuatro (3%) de las 153 glándulas operadas después de la cirugía conservadora de suprarrenales después de 6-13 años, en comparación con 11 (2%) de las 717 glándulas operadas por adrenalectomía (p = 0,57). Se desarrolló insuficiencia suprarrenal posoperatoria o dependencia de esteroides en 292 (86%) de 339 pacientes con feocromocitoma bilateral que se sometieron a cirugía. Sin embargo, 47 (57%) de 82 pacientes con feocromocitoma bilateral que se sometieron a cirugía de conservación suprarrenal no se volvieron dependientes de esteroides.<sup>15</sup>

### **I.1.2. Justificación**

Los tumores Feocromocitoma y paragangliomas son generalmente benignos, con baja incidencia de malignización y metástasis. Es una patología poco común y por lo tanto, su conocimiento por el personal de salud es escaso. Se han diagnosticado un mayor número de casos en los países cuya población vive en grandes alturas y está expuesta a la hipoxia y a una mayor concentración de dióxido de carbono, en países en los que el común denominador no es la altura se asocian a factores genéticos hereditarios.

Por lo tanto, en la población de Republica Dominicana, el número de casos tratados es mucho menor que en otros países, sobre todo Europeos. Los tumores con tratamiento quirúrgico realizados en el hospital oncológico Dr. Heriberto Pieter constituyen parte de los fundamentos para el desarrollo de este estudio, ya que es necesario valorar cual es el tratamiento clínico - quirúrgico óptimo, traduciéndose en reducción del tiempo quirúrgico, las complicaciones, como el sangrado, las metástasis y probables recurrencias.

El hospital oncológico Dr. Heriberto Pieterse considera centro de referencia nacional para el tratamiento de estos tipos de tumores. Por lo que, con los resultados de esta investigación, se podrá obtener mayor información sobre el perfil epidemiológico, el tratamiento y la evolución de los casos; a partir de lo cual, se podrá realizar un algoritmo para el diagnóstico y tratamiento de los tumores citados, adecuado al contexto de la población atendida en este hospital.

La relevancia de esta investigación radica en que no hay suficiente evidencia sobre el comportamiento de esta neoplasia y sus posibles complicaciones asociadas al tratamiento quirúrgico; lo que hace necesaria esta investigación, con la que se aportará una revisión actualizada sobre el tema y además, se tendrá evidencia sobre las particularidades de esta enfermedad en la población que acude a este hospital.

## II. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Los tumores originados a partir de las células cromafines de la médula suprarrenal y de los ganglios simpáticos son conocidos como feocromocitomas y paragangliomas, respectivamente. Se trata de neoplasias muy raras, en la mayoría de los casos de histología benigna, pero potencialmente letales debido a la hiperproducción de catecolaminas.<sup>16</sup>

La incidencia anual de los tumores secretores de catecolaminas es de 2-8 casos por millón de personas, y se corresponden con 0,05 a un 0,1 por ciento de las causas secundarias de HTA en la población general.<sup>17</sup>

Se suele hacer una distinción entre feocromocitoma y paraganglioma, basada en la localización anatómica; así, se habla de feocromocitomas en referencia a su aparición en la médula suprarrenal; y de paragangliomas o feocromocitomas extraadrenales, en el caso de tumores originados en los ganglios simpáticos, distribuidos a lo largo del eje paravertebral y paraórtico, desde la base del cráneo hasta el suelo pélvico.<sup>12</sup> En los Estados Unidos la incidencia anual es entre 500 a 1600 casos anuales y suelen ocurrir entre 0.05 a 0.1% de los pacientes hipertensos.

Los tumores secretores de catecolaminas están formados por células cromafines, poliédricas y pleomórficas, y menos del 10 por ciento son malignos.<sup>18</sup>

Son signos de malignidad la presencia de muchas células con aneuploidía o tetraploidía, la invasión local de los tejidos vecinos, o la aparición de metástasis a distancia. Los paragangliomas tienen una tasa más elevada de malignidad que los feocromocitomas.<sup>18</sup>

En los pacientes con enfermedad maligna la supervivencia a los 5 años es de aproximadamente 50 por ciento.<sup>18</sup>

Tanto los feocromocitomas como los paragangliomas pueden presentarse de forma esporádica (70 %), o asociados a enfermedades hereditarias (30 %). En este segundo caso, los feocromocitomas forman parte del síndrome de la neoplasia endocrina múltiple tipo 2, la enfermedad de von Hippel-Lindau, la neurofibromatosis de von Recklinghausen y los feocromocitomas/paragangliomas hereditarios.

Respecto a los paragangliomas, se ha propuesto una clasificación sobre bases moleculares, en relación con diversas mutaciones de línea germinal en el complejo enzimático succinato-deshidrogenasa.<sup>18</sup>

En todas las enfermedades raras, pocos centros y personas logran experiencias suficientes para poder llamarse expertos. En este sentido, el personal médico que se enfrenta a los pacientes con feocromocitoma o paraganglioma se ve retado a actualizarse en una enfermedad infrecuente, para la que apenas recientemente se crearon guías y para la que la mayoría de médicos no alcanzará a manejar un paciente con esta entidad en toda su vida académica. De allí que el diagnóstico sea difícil y el manejo y seguimiento heterogéneo. En esta tesis se presenta una revisión del tema sobre feocromocitoma y paraganglioma como un paso inicial de educación médica continua y, en particular, para alertar a la población médica sobre dos tópicos a veces olvidados en el manejo del paciente con este tipo de tumor neuroendocrino, la posibilidad de malignidad y el seguimiento de por vida que necesitan estos pacientes.<sup>19</sup>

Se estima que la incidencia es de 2 a 5 por millón de personas por año, corresponde a una prevalencia de 1,5-4 por 100.000. Varias series de autopsias demostraron un 0,05 a 0,1 por ciento de Feo/PGL no diagnosticados, de los cuales –en el 50 por ciento de los casos– el tumor estuvo relacionado con la causa de muerte. La prevalencia en pacientes adultos hipertensos ambulatorios es del 0,2 al 0,6 por ciento.<sup>20</sup>

Dicho lo anterior nos hacemos la siguiente pregunta: ¿Cuál es la eficacia del tratamiento y supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019?

### **III.OBJETIVOS**

#### **III.1. General:**

Analizar la eficacia relacionada con el tratamiento y supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el periodo 2001-2019.

#### **III.2. Específicos:**

1. Determinar la incidencia del Feocromocitoma/Paraganglioma.
2. Evaluar la frecuencia por edad y sexo.
3. Valorar los antecedentes personales y familiares relacionados con la enfermedad.
4. Determinar el uso de antihipertensivos en los pacientes.
5. Analizar las características inmunohistoquímicas relevantes.
6. Cuantificar los niveles hormonales y su especificidad.
7. Establecer el grado de actividad física según la escala de Karnofsky.
8. Identificar los estadios clínicos y el grado de diferenciación.
9. Evaluar el tratamiento recibido y su evolución en el tiempo.
10. Relacionar el tratamiento con la supervivencia de los pacientes.



## **CAPITULO II**

### **II.1. MARCO TEÓRICO**

#### **II.1.1. Feocromocitomas/Paraganglioma.**

Los feocromocitomas son neoplasias neuroendocrinas originadas en las células cromafines de la médula suprarrenal. Esta médula biosintetiza e hipersecreta catecolaminas, sus metabolitos y otras proteínas como epinefrina, norepinefrina, metanefrina, etc. Toma su nombre de los gránulos marrones (feo) que se producen por la oxidación de las catecolaminas con el ácido crómico. El paraganglioma es un tumor derivado de las células cromafines extraadrenales de los ganglios simpáticos y paravertebrales. Estos tumores también se encuentran a lo largo de los ganglios parasimpáticos ubicados en los nervios glossofaríngeo y vago del cuello y la base del cráneo. Estos paragangliomas no producen catecolaminas, el 80-85 por ciento de los tumores de células cromafines son feocromocitomas, mientras que el 15-20 por ciento de estos tumores son paragangliomas.<sup>21</sup>

#### **II.1.2. Biosíntesis de catecolaminas-metanefrinas**

La médula suprarrenal tiene dos poblaciones celulares que sintetizan catecolaminas y otras proteínas mediante mecanismos intracrininos, endocrinos y paracrininos. El más conocido de ellos es la interacción del receptor nicotínico unido a las proteínas G en la membrana. Este enlace desarrolla una secuencia de procesos bioquímicos y físicos para activar las enzimas: tirosina hidroxilasa  $\text{tirosina} \rightarrow \text{DOPA}$ , descarboxilasa de los L aminoácidos aromáticos  $\rightarrow \text{dopamina}$ ,  $\beta$  hidroxilasa  $\text{dopamina} \rightarrow \text{norepinefrina}$ , feniletanolamina-N-metiltransferasa (inducida por cortisol)  $\rightarrow \text{epinefrina}$ , COMT (catecol-O-metil transferasa)  $\rightarrow \text{normetanefrina}$  y  $\text{metanefrina}$  mao  $\rightarrow \text{mopgal}$  (3-metoxi-4-hidroxi-fenil glicoldheyole). Pacap (polipéptido activador de adenilato ciclasa hipofisario) actúa como un neurotransmisor que regula la liberación de catecolaminas y puede implementar efectos tróficos y apoptóticos. Estos podrían influir en el progreso y la diferenciación de las células neoplásicas. NPY (neuropéptido Y) es un péptido con una cadena de 36 aminoácidos presente en la médula suprarrenal normal y en el feocromocitoma que regula localmente la secreción de

catecolaminas. El cortisol activa la enzima COMT, en el portal intraadrenal entre la corteza y la médula, para sintetizar y secretar catecolaminas. La catecolamina biosintética concentrada más grande es la epinefrina con 80 por ciento de todas las catecolaminas secretadas por la médula en condiciones normales. La noradrenalina es la catecolamina que se sintetiza principalmente en los ganglios simpáticos. Estos podrían influir en el progreso y la diferenciación de las células neoplásicas. NPY (neuropéptido Y) es un péptido con una cadena de 36 aminoácidos presente en la médula suprarrenal normal y en el feocromocitoma que regula localmente la secreción de catecolaminas. El cortisol activa la enzima COMT, en el portal intraadrenal entre la corteza y la médula, para sintetizar y secretar catecolaminas.<sup>21</sup>

## **II.2.Epidemiología**

Esta patología tiene una incidencia de 2-8 casos por cada 1.000.000 de habitantes al año. Esta cifra se ha subestimado ya que el 50 por ciento de los feocromocitomas se encontraron en una serie de autopsias. La prevalencia de feocromocitomas y paragangliomas en población hipertensa varía entre 0,2 y 0,6 por ciento. La afección ocurre a cualquier edad, pero es más frecuente entre la 4ª y la 5ª décadas de la vida; con igual frecuencia en ambos sexos.<sup>21</sup>

La prevalencia en niños con hipertensión, es aproximadamente del 1,7 por ciento y aproximadamente el 5 por ciento de los pacientes con incidentaloma tienen feocromocitomas; algunos de los cuales son potencialmente malignos. La malignidad se define como la presencia de metástasis del tejido cromafín con una prevalencia entre el 10 y el 17 por ciento, pero puede llegar a más del 40 por ciento en pacientes con mutaciones del gen que codifica la enzima succinato-deshidrogenasa sub-unidad-B.<sup>21</sup>

La regla del 10 por ciento se aplica en estos tumores, ya que: aproximadamente el 10 por ciento de estos tumores son malignos; el 10 por ciento están presentes en niños; 10 por ciento son bilaterales; 10 por ciento son extraadrenales, 10 por ciento son diagnosticados en pacientes normotensos y el 10 por ciento son familiares. (Feocromocitoma hereditario).<sup>21</sup>

### II.3. Etiopatogenia.

La etiología del Feocromocitoma/Paraganglioma se le atribuyen una serie de factores de riesgo relacionados; los cuales son: hipoxemia crónica, que incluyen vivir en grandes altitudes, fumar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica u otras afecciones respiratorias que resultan en hipoxia.<sup>22</sup>

La patología del Feocromocitoma/Paraganglioma se le atribuye a la hiperproducción de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), las cuales se sintetizan en el citoplasma de las células a partir del aminoácido L-tirosina, el cual procede los alimentos que consumimos y se sintetiza en el hígado.

Los paragangliomas pueden ocurrir esporádicamente, pero también se observan en entidades como síndrome de Carney (Sarcoma Stromal Gástrico, Condroma pulmonar y Paraganglioma), enfermedad de Von Hippel-Lindau (feocromocitoma, hemangioblastoma espinal y paraganglioma), neurofibromatosis tipo 1 y neoplasia endocrina múltiple tipo 2 y síndrome paraganglioma-feocromocitoma.<sup>22</sup>

La malignidad no se determina sobre una base histológica porque la apariencia celular es relativamente uniforme, y la mayoría de los tumores tienen evidencia microscópica de invasión capsular. La neoplasia maligna sólo puede ser diagnosticada de acuerdo con el comportamiento clínico del tumor: invasión local, recidiva o evidencia de metástasis. Estos hallazgos son raros porque la tasa de "malignidad clínica" es menor del 5 por ciento. Incluso los tumores localmente invasivos no se consideran definitivamente malignos porque generalmente, se acepta que la neoplasia maligna sólo puede atribuirse a ellas si se han metastatizado a tejido no-neuroendocrino como ganglios linfáticos, pulmón, hígado y piel.<sup>23</sup>

Se trata de neoplasias neuroendocrinas no epiteliales, que derivan de los paraganglios, que se encuentran en una asociación cercana a los componentes de los sistemas nerviosos simpático y parasimpático; lo que indica que pueden encontrarse en cualquier localización en la que se encuentre este tipo de tejido, ya sea en la etapa embrionaria o en el tejido adulto.<sup>24</sup>

Los paragangliomas pueden ocurrir en prácticamente todas las ubicaciones del cuerpo, excepto dentro del cerebro y los huesos, y aunque se han informado en las extremidades, estas son curiosidades excepcionales. Dada la distribución normal de los paraganglios asociados con los componentes del sistema nervioso autónomo, no es poco probable que los paragangliomas puedan ocurrir en la vesícula biliar y el hígado, donde es probable que surjan de pequeñas ramas del nervio vago abdominal.<sup>24</sup>

Los paraganglios están presentes y pueden dar lugar a paragangliomas en varios sitios, incluyendo la órbita, la mandíbula, los senos paranasales y la región selar, adyacentes a la glándula tiroides o dentro de esta, en la paratiroides, en el mediastino, dentro de los pulmones y el corazón, el intestino y el páncreas y en el mesenterio.<sup>24</sup>

#### **II.4. Genética**

En el año 2000, se identificó una mutación específica en pacientes con paraganglioma familiar de cabeza y cuello. Fue una mutación mitocondrial en el complejo enzimático de la Succinato Deshidrogenasa Subunidad D (SDHD), una enzima que desempeña un papel en la fosforilación oxidativa del ciclo de Krebs. Se han identificado mutaciones de líneas germinales que implican las subunidades A, B, C, D, y el factor de ensamblaje 2 (AF2) del complejo enzimático de la succinato-deshidrogenasa. Las más prevalentes observadas involucran a las subunidades B y D.<sup>25</sup>

Son principalmente estas mutaciones las que constituyen la base del síndrome del paraganglioma-feocromocitoma, que tiene cinco categorías (paraganglioma-1 al paraganglioma-5).<sup>25</sup>

Se considera que los pacientes con historia familiar positiva, tumores sincrónicos, edad temprana de aparición, tumores recurrentes o evidencia de malignidad tienen un riesgo particular de tener una enfermedad hereditaria y debe ser fuertemente considerado para las pruebas genéticas, mientras que otros recomiendan las pruebas genéticas en todos los pacientes con un paraganglioma.<sup>25</sup>

Por otro lado, todos los pacientes con paragangliomas deben realizarse un estudio de mutaciones con succinato deshidrogenasa (SDHB), y los pacientes con metástasis deben analizarse para detectar mutaciones con SDHB.<sup>25</sup>

En adición a las mutaciones germinales están asociados con estos síndromes que codifican genes: RET, NF1, VHL, SMAD4, ENG, ALK1, EPAS1, SDHB, SDHA, SDHAF2, SDHD, SDHC, TMEM127, MAX, FH, HIF2A y MDH2.<sup>26</sup>

#### Síndromes hereditarios en relación con Feocromocitoma

Síndrome	Gen	Locus	Proteína	Localización
Von Hippel-Lindau	<i>VHL</i>	3p25-26	VHL	Adrenal, bilateral
MEN 2A, 2B	<i>RET</i>	10q11.2	RET	Adrenal, bilateral
MEN 1	<i>MENIN</i>	11q13	Menin	Adrenal
Neurofibromatosis tipo 1	<i>NF1</i>	17q11.2	Neurofibromina	Adrenal, periadrenal
SDHD paraganglioma familiar tipo 1	<i>SDHD</i>	11q23	SDHD subunidad	Cabeza, cuello, adrenal
Paraganglioma familiar tipo 2 SDHC	Desconocido	11q13.1	Desconocida	Parasimpático, cabeza, cuello
paraganglioma familiar tipo 3 SDHB	<i>SDHC</i>	1q21	SDHC subunidad	Parasimpático, cabeza, cuello
paraganglioma familiar tipo 4	<i>SDHB</i>	1p36.1-35	SDHB subunidad	Abdomen, pelvis, tórax

## II.5. Clasificación

Existen varios sistemas de clasificación de los paragangliomas, en dependencia de los intereses del investigador o el cirujano. Es así que, pueden clasificarse de acuerdo a la edad en que aparecen, su funcionalidad o capacidad secretora, su estirpe histológica, su forma de presentación, como parte de un síndrome familiar o de forma aislada. También hay reportes de otros criterios para clasificarlos, como el tamaño, la lateralidad, o el abordaje quirúrgico más seguro. Es válido anotar que, ninguno de los sistemas de clasificación ha sido ampliamente aceptado por la comunidad científica, quedando a elección del cirujano la forma más adecuada de clasificarlos, lo cual solo es aplicable para los localizados en

cabeza y cuello según Shamblyn, ReMine y Harrison (1971), los cuales evaluaron el abordaje quirúrgico para la resecabilidad de los mismos.<sup>25</sup>

Pueden tener presentación esporádica (70%) o familiar (30%), asociada a diversos síndromes genéticos. Comparado con la forma de aparición esporádica, la presentación familiar tiene tendencia a aparecer en edades más jóvenes y a tener múltiple localización. También existe una clasificación de los paragangliomas, según localización topográfica: 1. Paragangliomas branquiómicos: hueso temporal (yugular y timpánico) cuerpo carotídeo otras localizaciones de cabeza y cuello (órbita, laringe y nasal) subclavios, aórticos, pulmonares 2. Paraganglios extravagales (mediastino superior) 3. Aortosimpáticos (retroperitoneales) 4. Viscerales (pélvicos, vagales y mesentéricos)<sup>27</sup>

## **II.6. Cuadro clínico**

Debido a su heterogeneidad clínica, este tumor se ha denominado el "gran imitador", ya que los síntomas pueden aparecer que varias patologías y no pensar en ello. Presenta la tríada clásica: cefalea episódica, diaforesis generalizada y taquicardia. Aproximadamente el 50 por ciento de ellos tienen hipertensión paroxística y el 40 por ciento hipertensión arterial sistémica sostenida, del 5 al 15 por ciento son normotensos. Los pacientes pueden presentar otros síntomas como son: papiledema, disnea, palidez, debilidad general, ataques de pánico, hipotensión ortostática, visión borrosa, papiledema, pérdida de peso, poliuria, polidipsia, estreñimiento, velocidad de sedimentación globular, hiperglucemia, leucocitosis, trombocitosis, alteraciones de la eritrocitosis, cardiomiopatía por exceso de catecolaminas, edema agudo de pulmón, arritmia, hipertensión inducida por anestesia, cirugía.<sup>28</sup>

Estos tumores son casi siempre no funcionales, pero existen tumores productores de catecolaminas y pueden producir hipertensión paroxística. Cualquier historia reciente de hipertensión no controlada o taquicardia sugiere un tumor funcional que produce catecolaminas. Los tumores funcionales pueden secretar histamina, serotonina, adrenalina y noradrenalina.<sup>29</sup>

Los síntomas menos frecuentes se relacionan con la hiperactividad simpática. Estos incluyen palpitaciones, hipertensión, taquicardia y cefalea por la liberación de catecolaminas.<sup>29</sup> Otros metabolitos como las metanefrinas y normetanefrinas producen también arritmia y/o hiperglicemia. Los paragangliomas de cabeza y cuello solo secretan catecolamina y en el 5% de los casos es dopamina (dolor y asimetría del cuello, disfonía, disfagia, odinofagia, estridor o síncope).<sup>30</sup>

## **II.7. Diagnóstico**

El diagnóstico puede ser fácilmente confirmado por analíticas y estudios de imagen.<sup>30</sup>

Si se sospecha clínicamente la aparición de un tumor secretor de catecolaminas, se recomienda una evaluación bioquímica. Esto se realiza con una recolección urinaria de 24 horas para las metanefrinas y las catecolaminas, la epinefrina y la norepinefrina, siendo la primera la prueba más sensible. Si esto resulta positivo, la información facilita enormemente la administración de un anestésico seguro para la resección quirúrgica.<sup>31</sup>

## **II.8. Pruebas para el Diagnóstico**

Las pruebas bioquímicas más importantes para el diagnóstico de feocromocitomas son: determinación de metanefrinas plasmáticas libres. Normetanefrina y metanefrina en plasma libre. El método para la medición de metanefrinas en plasma mediante extracción en fase sólida-cromatografía líquida- espectrometría de masas en tándem y orina de metanefrinas fraccionadas de 24 horas. Las metanefrinas plasmáticas libres pueden usarse para predecir el tamaño y la concentración plasmática de metoxitiramina, concomitante con normetanefrina, lo cual puede determinar la localización de la neoplasia extrarrenal. Las metanefrinas plasmáticas libres son de 12 a 30 por ciento; niveles más altos en la posición sentada y supina, respectivamente.<sup>31</sup>

Varios estudios han confirmado el diagnóstico de precisión de las mediciones de metanefrinas plasmáticas libres.<sup>31</sup>

### **II.8.1. Prueba de supresión de Clonidina**

La clonidina estimula los receptores adrenérgicos  $\alpha_2$  en el cerebro y los niveles neuronales prejunctionales, por lo que si hay una disminución de normetanefrina (elevada a concentraciones normales después de la prueba de clonidina), indica que la activación simpática es su fuente y una falta de disminución de normetanefrina libre plasmática menor al 40 por ciento; así como la persistencia de metanefrina libre en plasma  $> 0,61$  nmol/L tres horas después de la administración de clonidina indican la presencia de feocromocitoma. Esta prueba está indicada en los casos en los que la elevación plasmática de normetanefrina es leve.<sup>31</sup>

#### **II.8.1.1. Metodología de la prueba de supresión de Clonidina**

Eisenhofer y colaboradores informaron que esta prueba presenta 100 por ciento de sensibilidad y 96 por ciento de especificidad.<sup>31</sup> Está determinada por la concentración basal de catecolaminas y metanefrinas libres en plasma, y se realiza de la siguiente forma:<sup>31</sup>

- a) Se administra por vía oral 0,3 mg de clonidina.<sup>31</sup>
- b) 3 horas después, se realizan catecolaminas y metanefrinas libres en plasma, y es positivo si sus concentraciones se mantienen elevadas a las tres horas. Este criterio de prueba tiene una precisión plasmática del 90 por ciento.<sup>31</sup>

#### **II.8.1.2. Neuropéptido Y**

Los niveles plasmáticos de neuropéptido Y aumentan en un 87 por ciento en pacientes con feocromocitoma 30 y cromogranina A en un 80 por ciento.<sup>31</sup>

#### **Estudios de Extensión.**

La tomografía computarizada tiene 10 unidades de atenuación Hounsfield, lo que permite observar en el tejido tumoral datos como necrosis y crecimientos quísticos, lo cual permite valorar lesiones de 0.5 a 1 cm y constituye el método de imagen estándar para localizar el tumor y que puede ser visualizado en el 90% de los casos.



La resonancia magnética (IRM) muestra imágenes hiperintensas en T2; sin embargo, las hemorragias y los quistes añaden heterogeneidad a estos tumores, e incluso el 35 por ciento de estos no pueden identificar un feocromocitoma.<sup>31</sup>

El MIBG (123I – Meta-yodo-benzyl-guanidine) es captado por las células del sistema simpático-medular. La imagen se puede obtener etiquetando 131I y 123I; sin embargo, se prefiere el 123I debido a su baja dosis radiactiva, su corta vida plasmática y no tiene emisiones  $\beta$ . La sensibilidad es del 70 al 90 por ciento y la especificidad del 95 por ciento al 100 por ciento; MIBG permite la evaluación corporal total para detectar neoplasias extraadrenales, metástasis y recaídas.<sup>31</sup>

SPECT (tomografía computarizada por emisión de fotón único); Es el más adecuado método en cortes transversales, pero tiene sus límites para pequeñas lesiones. La combinación 123I MIBG SPECT / CT tiene una sensibilidad del 87,55 por ciento y una especificidad del 93,8 por ciento.<sup>31</sup>

El PET (tomografía por emisión de positrones) con FDG (fluorodesoxiglucosa) tiene una sensibilidad limitada en los tumores benignos, pero los tumores malignos se detectan fácilmente.<sup>31</sup>

El uso de tomografía por emisión de positrones con 18F-fluorodesoxiglucosa (18F-FDG PET / CT) es de vital importancia en pacientes con enfermedad metastásica. El PET / TC con 18F-FDG es la imagen preferida en lugar de la gammagrafía con 123I-MIBG en pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásicos conocidos.<sup>31</sup>

## **II.9. Tratamiento**

La resección quirúrgica es el único tratamiento con intención curativa de los feocromocitomas/paragangliomas, ya sean benignos o malignos.

La cirugía laparoscópica es el tratamiento quirúrgico estándar para la escisión del feocromocitoma, la cual se puede realizar por vía transabdominal ( $\geq 9$  cm) o retroperitoneal según el tamaño del tumor. Se ha demostrado que la cirugía retroperitoneal es una alternativa más segura que la laparoscopia transabdominal.<sup>31</sup>

La laparoscopia exploratoria está indicada en los casos cuando sospechosos de malignidad.<sup>31</sup>

Una vez que el paciente está normotenso, hemodinámicamente estable, se debe analizar el abordaje quirúrgico, localizar probables metástasis, el compromiso vascular y/o invasión capsular; así como, el compromiso de estructuras adyacentes. Es de vital importancia contar con un equipo multidisciplinario conformado por un endocrinólogo, cardiólogo, cirujanos laparoscópicos, cirujano oncólogo y un anestesista. También es necesario mantener una línea arterial evaluando la presión arterial cada minuto. Esto es importante debido a que durante el trans-quirúrgico se puede producir una extravasación de catecolaminas tumorales al torrente sanguíneo y un aumento repentino de la presión arterial; incluso hay momentos durante la intervención en los que se debe hacer una pausa para controlar la hipertensión; por lo que, se ha utilizado bolos de Fentolamina.<sup>31</sup>

La adrenalectomía mínimamente invasiva es el método quirúrgico de elección para los tumores de la medula suprarrenal con conservación de la corteza para prevenir el hipocortisolismo permanente.

Es aconsejable la resección abierta cuando los feocromocitomas son grandes (> 9 cm) para asegurar una resección completa del tumor. Sugerimos la adrenalectomía parcial para pacientes seleccionados como el feocromocitoma hereditario, con tumores pequeños que ya han pasado por una adrenalectomía contralateral completa, para que la corteza suprarrenal se pueda preservar y prevenir el hipocortisolismo permanente.<sup>31</sup>

El procedimiento quirúrgico e inclusive el estrés puede desencadenar una liberación de catecolaminas al torrente sanguíneo, causando un significativo incremento de los niveles tensionales, los cuales pueden causar la muerte del paciente.

El objetivo del tratamiento de los Feocromocitoma/paragangliomas ha cambiado y busca:

- Prolongar la supervivencia.
- Mejorar la calidad de vida.

- Evitar el crecimiento del tumor.
- Evitar la malignización.
- Eliminar la fuente de catecolaminas (u otros productos) en los raros casos de tumores secretores.<sup>32</sup>

En los casos de tumores irresecables, la observación es una opción en pacientes asintomáticos, ensayos clínicos, quimioterapia sistémica (Ciclofosfamida/Vincristina/Dacarbazina o Temozolamida) y radioterapia paliativa en pacientes con metástasis-sintomáticos.

La radioterapia es otra opción terapéutica posterior a la resección quirúrgica; sin embargo, no es curativa, solo reduce el tumor y previene el desarrollo rápido del mismo. La cirugía después de la radiación es muy difícil debido a importante fibrosis inducida por la radiación.<sup>32</sup>

La radioterapia externa puede ser útil en sitios de compresión y alivio del dolor óseo Metastásico. Aunque existe experiencia limitada, se ha informado una buena respuesta de la enfermedad local entre los pacientes irradiados.

En tumores positivos en el MIBG-Scan, las opciones son: PRRT con <sup>177</sup>Lu-dotatate, el HSA I-131 iobenguane u otro Iodine 131-MIBG es la recomendación terapéutica. En aquellos que son SSR-positivos por imágenes y con sintomatología pueden beneficiarse de Octreotide o Lanreotide.

Los efectos secundarios más frecuentes en los pacientes que reciben HSA iobenguane I-131 (aprobado por FDA en pacientes positivos en MIBG-Scan, tumores irresecables, localmente avanzados o metastásicos), son las náuseas, la fatiga y la mielosupresión.

### **Tumores del Cuerpo Carotideo.**

La presencia de un tumor del cuerpo carotídeo no reduce la expectativa de vida y por tanto, el objetivo fundamental en estos pacientes es preservar su calidad de vida más que curar la enfermedad. Por otro lado, la morbilidad posquirúrgica, fundamentalmente las lesiones de los pares craneales, ronda el 20 por ciento.<sup>29</sup>

**Para optar por el tratamiento quirúrgico en tumores del cuerpo carotideo, se utilizan los siguientes parámetros:**

1. Edad del paciente; autores como González y otros (2015) contraindican la cirugía en pacientes mayores de 65 años y en ausencia de parálisis de los pares craneales secretores o malignización, aconsejando la observación y el seguimiento de estos pacientes.<sup>33</sup>
2. Comorbilidades; aumentan el riesgo de la cirugía por lo tanto la recomendación sería que pacientes ASA IV existe contraindicación.<sup>33</sup>
3. Expectativa de vida; abstención quirúrgica en pacientes con corto plazo de vida.<sup>33</sup>
4. Tamaño del tumor; desde los trabajos iniciales de Shamblin se determinó el tamaño y el riesgo de complicaciones por lo que la recomendación sería que el tratamiento quirúrgico está indicado en los casos que el tumor sea mayor de 2 cm.<sup>33</sup>
5. Sintomatología (afectación de pares craneales); es una indicación de tratamiento quirúrgico.<sup>34</sup>
6. Crecimiento del tumor es una indicación de tratamiento quirúrgico.<sup>34</sup>
7. La existencia de criterios de malignización; la cirugía es el tratamiento recomendable con el objetivo de evitar futuras diseminaciones.<sup>35</sup>
8. El perfil genético en estos casos se debe realizar un seguimiento de por vida con estudios periódicos para detectar recidivas o presencia en otras localizaciones.<sup>35</sup>
9. La positividad de secreción de productos vasoactivos. La cirugía es el tratamiento preferible en estas situaciones.<sup>35</sup>
10. Deseo del paciente a ser tratado.<sup>32</sup>

En los casos de bilateralidad que ocurre en el 5 al 10 por ciento de los casos, cuando se considera la cirugía es necesario hacerlo de forma gradual para minimizar el riesgo de las neuropatías craneales bilaterales y la afectación de la circulación cerebral. La elección de qué lado operar primero es una cuestión de debate y no hay literatura concluyente. Como recomendación en los casos que exista un tumor grande y uno pequeño se debe tratar el de menor tamaño para minimizar complicaciones y en el caso de que existan complicaciones

postoperatorias se debe optar por tratamiento con radioterapia u observación para evitar mayores complicaciones.<sup>36</sup>

Dentro de las opciones terapéuticas se plantea la cirugía convencional apenas se diagnostique, vigilar más estudios de imagen, radioterapia, embolización prequirúrgica. La embolización previa a la cirugía tiene como finalidad reducción de sangrado, disminuir el tiempo quirúrgico en los tumores carotídeos de clasificación II y III.<sup>36</sup>

En relación a la clasificación Shamblin grado III más embolización se podría disminuir las complicaciones posquirúrgicas, con la variación de clasificación se podría evaluar lesiones de nervios en acto quirúrgico. En publicaciones anteriores no se describe adecuadamente el método que se utilizó para realizar embolización.<sup>36</sup>

Algunos investigadores han obtenido que la resección del tumor es el procedimiento de elección para los casos que pertenecen a Shamblin I o aquellos que presentan tumores con un tamaño pequeño y un suministro de sangre limitado. Para los casos de Shamblin II y III, si el lumen de la arteria carótida está bien formado, el límite de la pared es claro y el flujo de sangre también es uniforme, se puede seleccionar la resección del tumor; sin embargo, se requiere preparación para la reconstrucción vascular.<sup>37</sup>

Durante el procedimiento quirúrgico, se debe prestar especial atención durante la separación del cuerpo del tumor y los vasos sanguíneos; por ejemplo, la electrocoagulación bipolar se debe modular a un patrón refinado, y la energía se debe establecer en un número adecuado y se debe ayudar con el lavado con agua dulce para prevenir la lesión térmica de la íntima vascular. La evaluación preoperatoria de la región afectada es importante para evitar la ligadura de los vasos sanguíneos y la interrupción de la irrigación sanguínea cerebral en la medida de lo posible, debido a la reducción de la hemiplejía postoperatoria.<sup>38</sup>

Investigadores han analizado el impacto de la embolización selectiva preoperatoria en la evolución de los pacientes, con lo que obtuvieron que, aunque la resección quirúrgica de los tumores del cuerpo carotídeo sea un procedimiento seguro; la embolización prequirúrgica transarterial altamente

selectiva se relacionó con una disminución importante de la hemorragia intraoperatoria y del tiempo quirúrgico, aunque, no disminuye la incidencia de lesión a nervios craneales.<sup>38</sup>

Sin embargo, en una serie de casos, en los que predominaba la clasificación Shamblyn II, con un diámetro tumoral promedio de 4,42 cm, se analizó la efectividad de la embolización preoperatoria en la disminución del sangrado intraoperatoria, de la lesión a la carótida ni de accidente cerebrovascular, por lo que afirman que no resulta útil y debe ser analizada de forma más profunda.<sup>39</sup>

La baja utilidad de la embolización preoperatoria en la disminución de la lesión vascular, también ha sido reportada en el análisis retrospectivo de una serie de 96 casos.<sup>39</sup>

## **II.10.Tratamiento Medicamentoso-Preoperatorio.**

El tratamiento preoperatorio se considera de suma importancia, ya que su objetivo es controlar la hipertensión arterial, la taquicardia y la contracción del volumen intravascular. La cual debe ir acompañada con una dieta rica en líquidos y cloruro de sodio para prevenir la hipotensión. Utilizamos el siguiente esquema: iniciamos tratamiento con Prazosin 1 mg cada 8 horas durante una semana y 2 mg cada 8 horas en la segunda semana. Inmediatamente, agregamos Propranolol 40 mg cada 8 horas durante 3 días. Después de esto, usamos 80 mg cada 8 horas. Con este esquema, la hipertensión generalmente se controla; luego infundimos soluciones expansivas y hemo-transfusiones si es necesario.<sup>40</sup> Los antagonistas  $\alpha$ -adrenérgica son el tratamiento de elección:

1. La fenoxibenzamina es un antagonista  $\alpha$ -adrenérgico no selectivo, se considera la medicación inicial por su acción de larga duración e irreversibilidad. Tiene una tolerancia limitada debido a los efectos secundarios.
2. Después de administrar un antagonista  $\alpha$ -adrenérgico, se debe agregar un antagonista selectivos  $\beta$ 1-adrenérgico para el tratamiento de la taquicardia y / o arritmia; ya que los antagonista no-selectivos- $\beta$ 2 podría antagonizar la acción vasodilatadora de  $\beta$ 2.<sup>40</sup>

3. Los antagonistas de los canales de calcio pueden combinarse con  $\alpha$  y  $\beta$ 1, o pueden usarse como medicamentos primarios para controlar la hipertensión.
4. La estimulación adrenérgica  $\beta$  en el aparato yuxtglomerular puede estimular la secreción de renina que puede estar presente en un grupo de pacientes con feocromocitoma; luego, la medicación inhibidora de la enzima convertasa de angiotensina I a angiotensina II, y los bloqueadores podrían mejorar el control de la presión arterial en esos pacientes. Los efectos secundarios menos tóxicos en esos pacientes son una alternativa útil para la intolerancia a los antagonistas adrenérgicos  $\alpha$ .<sup>41</sup>
5. Los inhibidores de la síntesis de catecolaminas, como la  $\alpha$ -metil-L-tirosina inhiben la tirosina-hidroxilasa evidenciándose su efecto después de tres días de uso; ya que la vasoconstricción crónica produce un estado de depresión de volumen. El objetivo principal es minimizar la hipovolemia preoperatoria. La expansión de volumen debe iniciarse una vez que se pueda considerar la hipertensión arterial, incluso en pacientes, con inestabilidad hemodinámica y / o cardiomiopatía.<sup>42</sup>
6. La hiperglucemia se produce por un aumento de la glucogénesis y glucogenólisis; esto se debe a la estimulación de las catecolaminas por los receptores adrenérgicos  $\alpha$  y  $\beta$  en el tejido hepático. La disminución de la insulina por la estimulación de los receptores  $\alpha$  y  $\beta$ -adrenérgicos de las células  $\beta$  y la disminución de la ingesta de glucosa por parte del músculo esquelético.<sup>43</sup>

#### **II.10.1. Otros esquemas considerados:**

- Antagonistas  $\alpha$ -adrenérgicos:  $\alpha$ -antagonistas no selectivos: Fenoxibenzamina 10-20 mg 2-3 veces / día (100 mg máximo al día),  $\alpha$ -antagonistas selectivos: Doxazosina 1 mg al día, Terazosina 1 mg 2 veces / día, Prazosina 1 mg 3 veces / día (todos debe utilizarse 20 mg como dosis máxima al día).<sup>44</sup>
- Antagonistas de los canales de calcio: Nifedipina SR 30-120 mg al día, Nicardipina 30 mg 2 veces al día (120 mg como máximo al día).<sup>45</sup>
- Inhibición de la síntesis de catecolaminas: Metirosina 250 mg 3-4 veces / día (4 g máximo al día).<sup>46</sup>

- Otros:  $\beta$ -antagonistas, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina II (IECA), bloqueadores del receptor de angiotensina II (BRA).<sup>47</sup>

### **II.10.2. Manejo intraoperatorio**

- Antagonistas adrenérgicos: fentolamina 1-5 mg en bolos o infusión IV, esmolol 0,5 mg / kg durante 1 minuto y luego 0,05 mg / kg / min en infusión.<sup>48</sup>
- Antagonistas de los canales de calcio: nicardipina 5 mg / hora en infusión titulable a 15 mg / hora, clevidipino 1-2 mg / hora en infusión titulable a 32 mg / hora.<sup>49</sup>
- Vasodilatadores: nitroprusiato 2  $\mu$ g / kg / min, sin exceder 800  $\mu$ g / hora y bolo de sulfato de magnesio 40 mg / kg, infusión 1-2  $\mu$  / hora.<sup>50</sup>

### **II.10.3. Manejo posoperatorio**

Antagonistas adrenérgicos: fenoxibenzamina 10-20 mg 2-3 veces / día, doxazosina 1 mg al día, terazosina 1 mg 2 veces / día, prazosina 1 mg 3 veces / día.<sup>51</sup>

Inhibición de la síntesis de catecolaminas: metirosina 250 mg 3-4 veces / día.<sup>52</sup>

### **II.10.4. Seguimiento posoperatorio**

Diez días después de la cirugía, se debe contar el plasma libre y las metanefrinas fraccionadas en la orina de 24 horas. Si son normales, la vigilancia debe continuarse cada seis meses durante dos años; después de esto, todos los años si es normal. Los pacientes que desarrollaron plasma libre de hipertensión y fraccionaron en el recuento de metanefrina en orina de 24 horas deben ser reevaluados; Se debe realizar una búsqueda morfológica de metástasis y establecer el tratamiento quirúrgico o quimioterápico. Otros pacientes pueden evolucionar con hipertensión residual y su tratamiento es con dosis mínimas de antagonistas adrenérgicos  $\alpha_1$  y  $\beta_1$ .<sup>53</sup>

### **II.11. Complicaciones.**



La complicación más frecuentemente observada tras la resección tumoral es la hipertensión arterial, lo cual es fundamental controlar con la finalidad de disminuir la morbi-mortalidad; si no se controla a tiempo puede desencadenar enfermedades como: enfermedad cardiaca, insuficiencia renal, accidentes cerebro-vasculares, trastornos respiratorios agudos y alteraciones de los nervios oculares. Además, debemos durante el procedimiento quirúrgico conservar la corteza suprarrenal para evitar el hipocortisolismo permanente y consecuentes manifestaciones clínicas como aumento de la pigmentación de la piel, dolor abdominal, diarrea, fatiga, requerimientos excesivos de consumo de sal, pérdida de peso, hipoglicemia, entre otros.<sup>54</sup>

### **Vigilancia.**

Estos pacientes ameritan vigilancia cada 3 a 12 meses por 2 años, cada 6 meses por 3 años y anualmente, hasta por 10 años con controles de los niveles arteriales así como conteo en sangre de los biomarcadores como Metanefrinas, normetanefrinas, ácido valonil-mandélico y catecolaminas. Adicionalmente, realizar tomografía axial computarizada (TAC) de abdomen y pelvis con o sin contraste o en su defecto imagen de resonancia magnética (IRM) o FDG-OET-CT Scans puede ser considerado.<sup>55</sup>

## **CAPITULO III**

### **III.1. HIPÓTESIS**

1. El tratamiento y la supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma, es eficaz y supera el 90% de los casos.
2. La incidencia en nuestro centro es sumamente baja (1%) en comparación con los tumores neuroendocrinos diagnosticados anualmente.
3. La cirugía es el único tratamiento con intención curativa (100%) y no existen otras opciones terapéuticas.

### III.2. OPERACIONALIZACIÓN DE LAS VARIABLES

Variables	Concepto	Indicador	Escala
Feocromocitoma	Es un tumor raro que suele comenzar en las células de una de las glándulas suprarrenales.	Adrenal Extradrenal Otros	Nominal
Paraganglioma	Se trata de neoplasias neuroendocrinas no epiteliales, que derivan de los paraganglios.	Adrenal Extradrenal Otros	Nominal
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la realización del estudio	18-39 40-69 >70	Ordinal
Sexo	Condición orgánica que distingue al macho de la hembra en los seres humanos	Femenino Masculino	Nominal
Ocupación	Actividad remunerada o no a la cual hace referencia	Agricultor Ama de Casa Fotógrafo Chofer Peluquero Comerciante	Nominal

Antecedentes personales	Referencias patológicas que el paciente pueda tener a partir de situaciones a las que se ha visto expuesto desde genéticamente hasta laboralmente.	Hipertension Arterial  Insuficiencia Cardiaca  Sin Antecedentes	Nominal
Antecedentes Heredo-Familiares	Patologías asociadas a madre y padre y si murieron cuál fue el motivo de su muerte.	Cáncer de cérvix  Diabetes mellitus  Hipertension arterial  Sin antecedentes	Nominal
Hábitos tóxicos	Al consumo frecuente de alguna sustancia dañina para la salud y que resulta a veces difícil de superar, a pesar de tener conocimientos del peligro que su utilización ocasiona.	Café  Alcohol  Tabaco  Negados	Nominal
Inmunohistoquímica	Es un procedimiento que tiene como objetivo detectar, amplificar y hacer visible un antígeno específico, que generalmente es una proteína.	Si  No	Nominal

Localización del tumor	Ubicación del feocromocitomas/paraganglioma.	Adrenal derecho Adrenal izquierdo Extradrenal Bilateral	Nominal
Niveles tensional	Niveles tensionales presentados durante el ingreso e internamiento	Normotenso Hipertenso Hipotenso	Nominal
Uso de alfabloqueantes	Son agentes farmacológicos que actúan como antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos.	Si No	Nominal
Tipos de alfabloqueantes	Son agentes farmacológicos que actúan como antagonistas de los receptores alfa adrenérgicos	Verapamilo Propalolonol Atenolol	Nominal
Determinacion Inicial de catecolaminas	Son un grupo de sustancias que incluyen la adrenalina, la noradrenalina y la dopamina, las cuales son sintetizadas a partir del aminoácido tirosina.	Catecolaminas AcidoVanil-Mandelico Metamefrinas	Nominal
Valores de metamefrinas	Valores de un metabolito de la	10-29 ng/mL	Ordinal

	epinefrina producido por la acción de la enzima catecol-O-metiltransferasa sobre la epinefrina	30-49 ng/mL 50-69 ng/mL >70 ng/mL	
Escala de Karnofsky	es la forma típica de medir la capacidad de los pacientes con cáncer de realizar tareas rutinarias. Los puntajes de la escala de rendimiento de Karnofsky oscilan entre 0 y 100.	<40 50-60 70-80 90-100	Ordinal
Estadio clínico	Cantidad o grado de diseminación del cáncer en el cuerpo que se basa en los resultados de pruebas que se realizan antes de la cirugía.	0 I II III IV No Clasificable	Ordinal
Grado de diferenciación tumoral	Se usa en los sistemas de clasificación por grado de los tumores, que son distintos para cada tipo de cáncer.	Bien diferenciado Pobrementemente diferenciado Moderadamente diferenciado Indiferenciado	Nominal

Tratamiento neoadyuvante	Es la administración de agentes terapéuticos antes de un tratamiento principal.	Cirugia Quimioterapia Radioterapia Otros	Nominal
Tratamiento adyuvante	Es una terapia que se administra además de la terapia primaria o inicial para maximizar su efectividad.	Radioterapia Quimioterapia Bifosfonato Ninguno	Nominal
Metástasis	Es el proceso de propagación de un foco canceroso a un órgano distinto de aquel en que se inició.	Local Regional A distancia No se presento	Nominal
Recurrencia	Acción de volver a ocurrir o aparecer una cosa con cierta frecuencia o de manera iterativa.	Local Regional A distancia No se presento	Nominal
Estatus actual	Condición en la que se encuentra el paciente tras la alta médica.	Vivo con enfermedad Vivo sin enfermedad Fallecidos	Nominal
Causas de muertes	Es una determinación oficial de las circunstancias que provocan la muerte de un ser humano, que	Insuficiencia Cardiaca Infarto Al Miocardio Desconocido	Nominal

	pueden registrarse en un certificado de defunción.		
Supervivencia global	Periodo que transcurre desde la administración del tratamiento en estudio hasta el último control realizado o el fallecimiento del paciente.	Vivo sin enfermedad Vivo con enfermedad	Nominal
Condición actual del paciente	Es una síntesis que describe en la historia clínica los principales síntomas, trastornos o preocupación principal expresada por el paciente en el momento que solicite atención médica.	Vivo con enfermedad Vivo sin enfermedad Fallecido	Nominal
Incidencia de pacientes por año	Es el número de casos nuevos de una enfermedad en una población determinada y en un periodo determinado.	2001 2009 2010 2015 2017 2018 2019	Ordinal





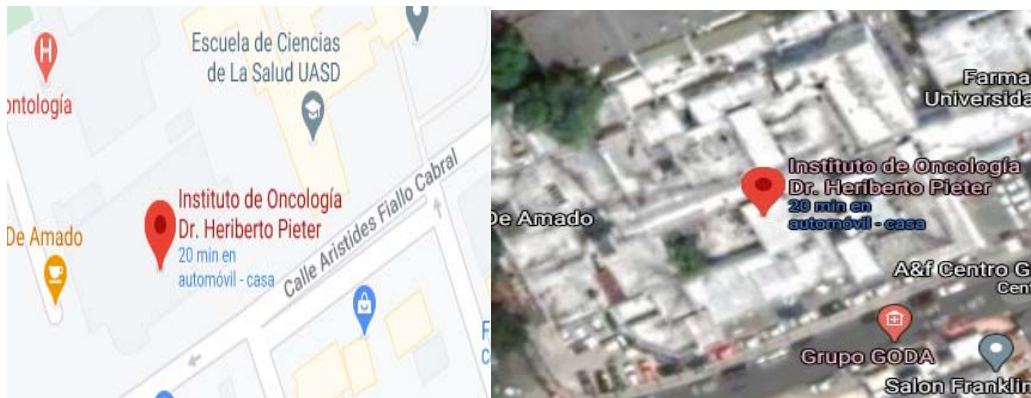
### III.3. MATERIAL Y MÉTODOS

#### III.3.1. Tipo de estudio

Se realizó un estudio de tipo descriptivo, observacional, retrospectivo, de corte transversal, con el propósito de determinar la eficacia del tratamiento y supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019. (Ver anexo V.1. Cronograma).

#### III.3.2. Área de estudio

El estudio se realizó en el Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter, ubicado en la Av. Dr. Bernardo Correa y Cidrón 1, Santo Domingo 10102, Zona Universitaria, Santo Domingo, Distrito Nacional; cuyos límites son: Al norte -José Contreras. Al sur- Correa y Cidrón. Al este – Calle Santo Tomás de Aquino Al oeste – Avenida Alma Mater



#### III. 3. Universo

El universo estuvo constituido por todos los pacientes que asistieron al Instituto de Oncología Dr. Heriberto Pieter con diagnóstico de Feocromocitoma/Paraganglioma durante el periodo de estudio 2001-2019.

### **III.4. Muestra**

La muestra estuvo constituida por 10 pacientes que fueron diagnosticados con Feocromocitoma/paraganglioma durante el periodo 2001-2019.

### **III.5. Criterios**

#### **III.5.1. Inclusión**

- Pacientes con diagnóstico Feocromocitoma/Paraganglioma, confirmado por biopsia e Inmunohistoquímica.
- Pacientes mayores de 18 años.
- Pacientes que hayan firmado el consentimiento informado.
- Pacientes de ambos sexos.

#### **III.5.2. Exclusión**

- Pacientes que no tengan diagnóstico histopatológico e inmunohistoquímico.
- Pacientes menores de 18 años.
- Pacientes que no hayan firmado el consentimiento informado.
- Los pacientes con expedientes incompletos.

### **III. 6. Instrumento de recolección de datos**

Para la recolección de los datos se diseñó un formulario que incluyó variables socio-demográficas de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma. (Ver anexo V.2. Instrumento de recolección de datos). El mismo está identificado cumpliendo con los requisitos de validez y confiabilidad.

### **III. 7. Procedimiento de recolección de la Información.**

Se le llenó un instrumento de recolección de la información a todo paciente que cumpliera con los criterios de inclusión y firmado el consentimiento informado; el cual se realizó mediante una entrevista; los formularios fueron revisados minuciosamente para su posterior análisis.

### **III. 8. Análisis y presentación de la información**

Los datos recolectados fueron analizados en Microsoft Word, tabulados mediante el sistema estadístico Microsoft Excel 2007, para los cuales se usaron las variables detalladas en este estudio.

### **III.9. Aspectos éticos**

El presente estudio es ejecutado con apego a las normativas éticas internacionales, incluyendo los aspectos relevantes de la Declaración de Helsinki<sup>45</sup> y las pautas del Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS).<sup>46</sup> El protocolo del estudio y los instrumentos diseñados para el mismo serán sometidos a la revisión del Comité de Ética de la Universidad, a través de la Escuela de Medicina y de la coordinación de la Unidad de Investigación de la Universidad, así como a la Unidad de Enseñanza del hospital Dr. Heriberto Pieter, cuya aprobación será el requisito para el inicio del proceso de recopilación y verificación de datos.

El estudio implica el manejo de datos identificatorios ofrecidos por personal que labora en el centro de salud (departamento de estadística). Los mismos serán manejados con suma cautela, e introducidos en las bases de datos creadas en esta información y protegidas por una clave asignada y manejada únicamente por la investigadora. Todos los informante identificados durante esta etapa fueron abordados de manera personal y con apego a la privacidad.

Todos los datos recopilados en este estudio fueron manejados con el estricto apego a la confidencialidad. A la vez, la identidad de los/as contenida en los expedientes clínicos será protegida en todo momento, manejándose los datos que potencialmente puedan identificar a cada persona de manera desvinculada del resto de la información proporcionada contenida en el instrumento.

Finalmente, toda información incluida en el texto del presente estudio, tomada de otros autores, fueron justificadas por su llamada correspondiente.

## CAPITULO IV

### IV.1. RESULTADOS

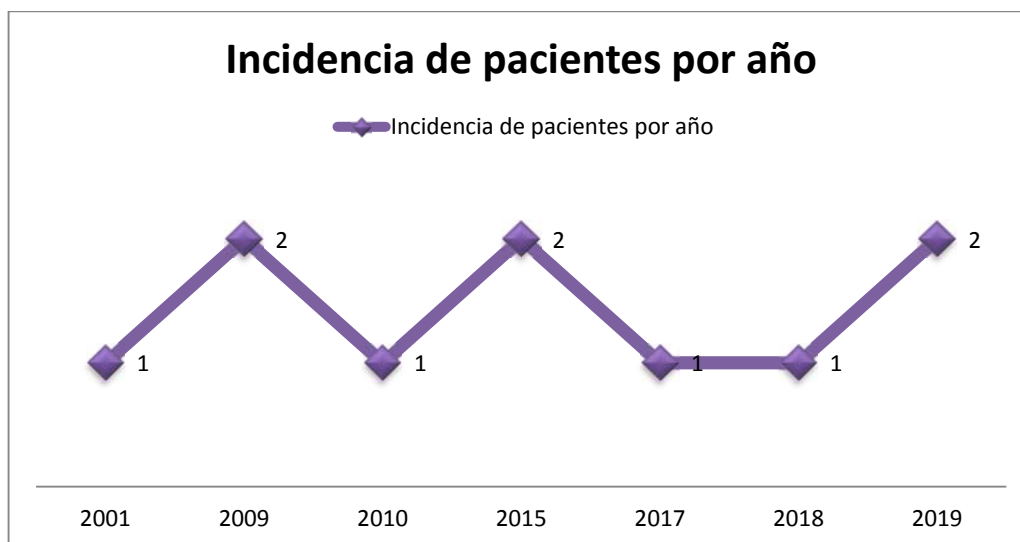
**Tabla 1.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según los casos por año.

<b>Incidencia de pacientes por año</b>	<b>Frecuencia</b>
<b>2001</b>	<b>1</b>
<b>2009</b>	<b>2</b>
<b>2010</b>	<b>1</b>
<b>2015</b>	<b>2</b>
<b>2017</b>	<b>1</b>
<b>2018</b>	<b>1</b>
<b>2019</b>	<b>2</b>
<b>Total</b>	<b>10</b>

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la frecuencia de pacientes por año, 2 casos se presentaron en el 2009, 2015 y 2019 para un 20.0 por ciento; 1 casos en 2001, 2010, 2017 y 2018 para un 10.0 por ciento, respectivamente.

**Grafico 1.**



Fuente tabla 1.

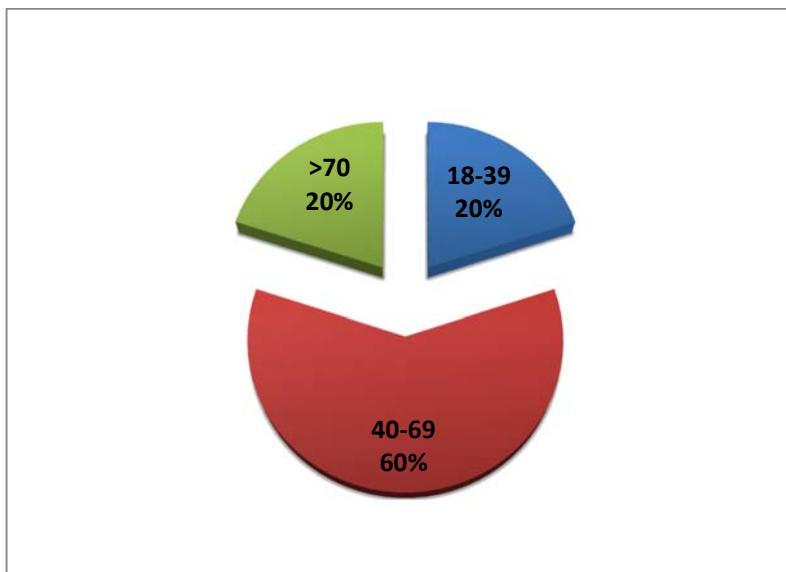
**Tabla 2.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según la edad.

Edad (Años)	Casos	%
18-39	2	20.0
40-69	6	60.0
>70	2	20.0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto a la edad el grupo más afectado fue de 40 – 69 años con 6 casos para un 60.0 por ciento, 2 casos en los grupos de 18 – 39 y > 70 años para un 20.0 por ciento, respectivamente.

**Grafico 2.**



Fuente Tabla 2

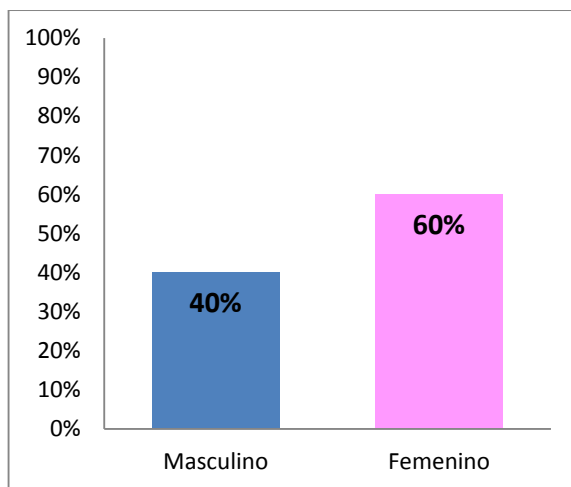
**Tabla 3.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según sexo.

Sexo	Casos	Por ciento
Masculino	4	40.0
Femenino	6	60.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

El sexo más afectado fue el femenino con 6 casos para un 60.0 por ciento, seguido del sexo masculino con 4 casos para un 40.0 por ciento.

**Grafico 3.**



Fuente: Tabla 3

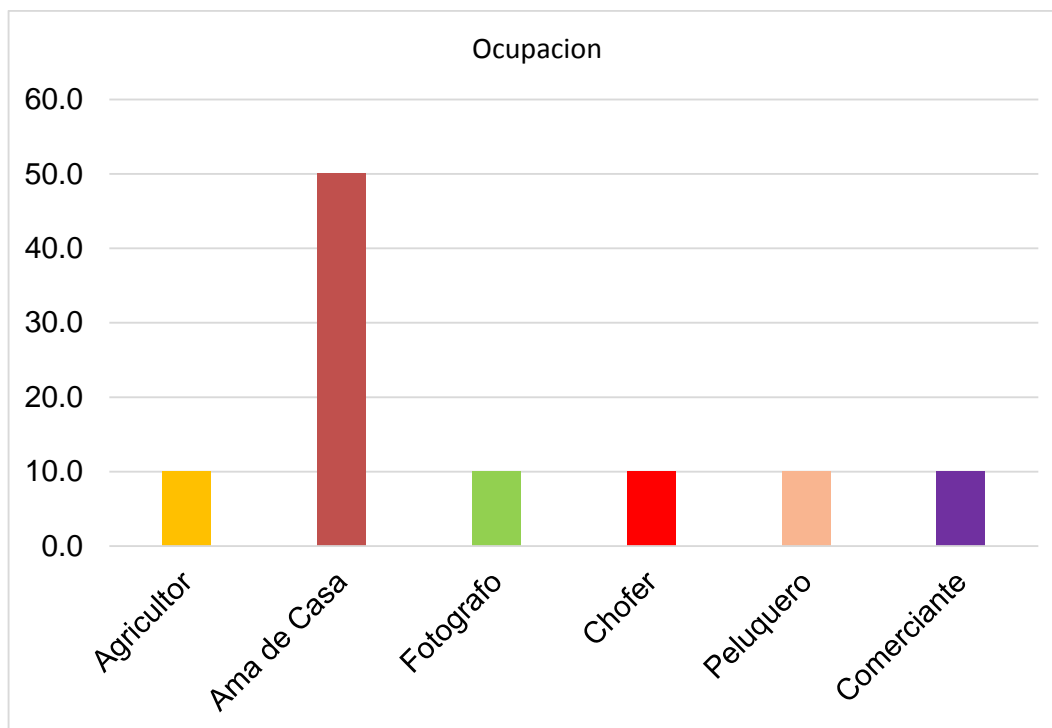
**Tabla 4.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según ocupación.

Ocupación	Casos	%
Agricultor	1	10.0
Ama de Casa	5	50.0
Fotógrafo	1	10.0
Chofer	1	10.0
Peluquero	1	10.0
Comerciante	1	10.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Para la ocupación e encontró 5 casos como ama de casa para un 50.0 por ciento, 1 caso como agricultor, fotógrafo, chofer, peluquero, comerciante para un 10.0 por ciento respectivamente.

**Grafico 4**



Fuente: Tabla 4.



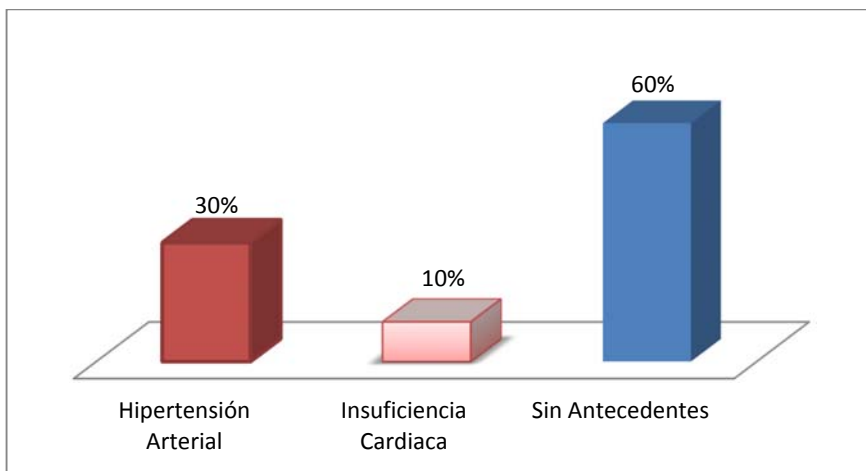
**Tabla 5.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según antecedentes personales.

Antecedentes personales	Casos	%
Hipertension Arterial	3	30.0
Insuficiencia Cardiaca	1	10.0
Sin Antecedentes	6	60.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a los antecedentes personales 6 casos no presentaron para un 60.0 por ciento, seguido de 3 casos con hipertensión arterial para un 30.0 por ciento, 1 caso con insuficiencia cardiaca para un 10.0 por ciento.

**Grafico 5.**



Fuente: Tabla 5.

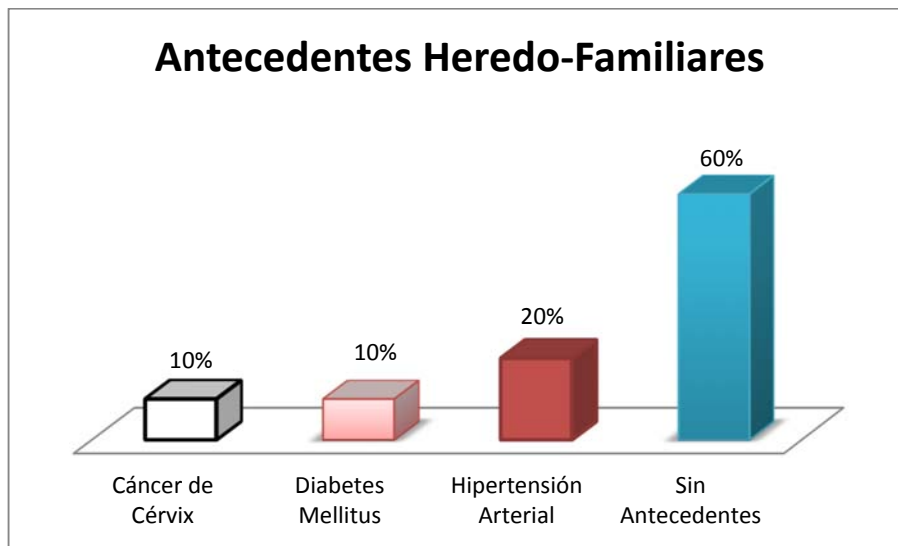
**Tabla 6.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según antecedentes heredo – familiares.

Antecedentes Heredo-Familiares	Casos	%
Cancer de cervix	1	10.0
Diabetes Mellitus	1	10.0
Hipertension Arterial	2	20.0
Sin Antecedentes	6	60.0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto a los antecedentes heredo – familiar 6 casos no tenían antecedentes para un 60.0 por ciento, 2 casos con hipertensión arterial para un 20.0 por ciento, 1 caso en cáncer de cérvix y diabetes mellitus para un 10.0 por ciento respectivamente.

**Grafica 6.**



Fuente: Tabla 6

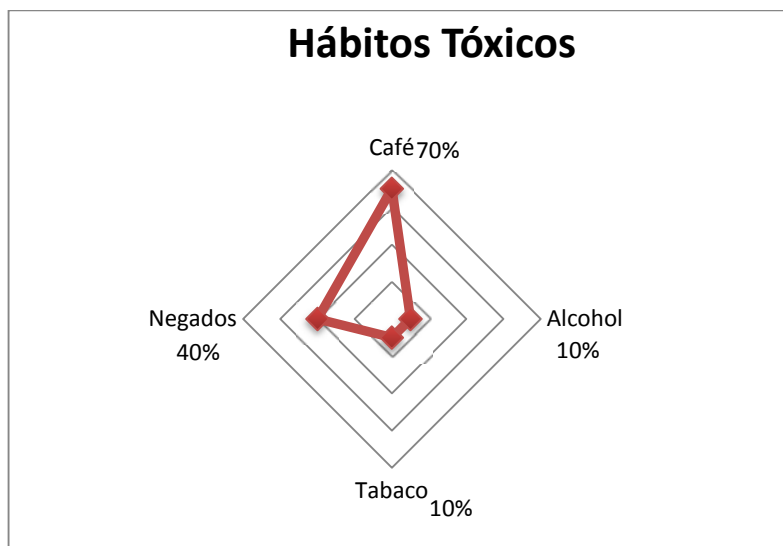
**Tabla 7.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según hábitos tóxicos.

Hábitos tóxicos.	Casos	%
Café	7	70.0
Alcohol	1	10.0
Tabaco	1	10.0
Negados	1	10.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Para los hábitos tóxicos se encontró 7 casos que consumían café para un 70.0 por ciento, seguido de 1 caso en alcohol, tabaco y negados para un 10.0 por ciento respectivamente.

**Grafico 7.**



Fuente: Tabla 7

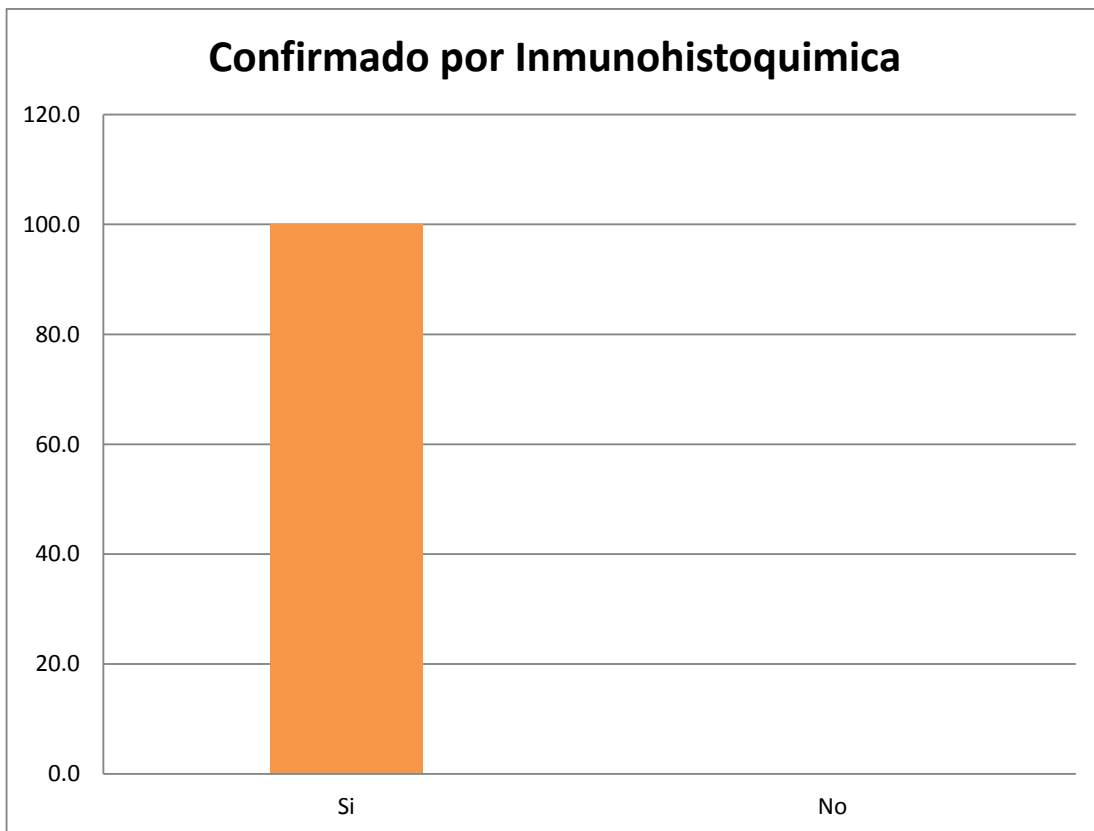
**Tabla 8.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según confirmación por Inmunohistoquímica.

Confirmado por inmunohistoquímica	Casos	%
Si	10	100.0
No	0	0.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto a la confirmación por inmunohistoquímica se encontró 10 casos con confirmación para un 100.0 por ciento.

**Gráfico 8.**



Fuente: Tabla 8.

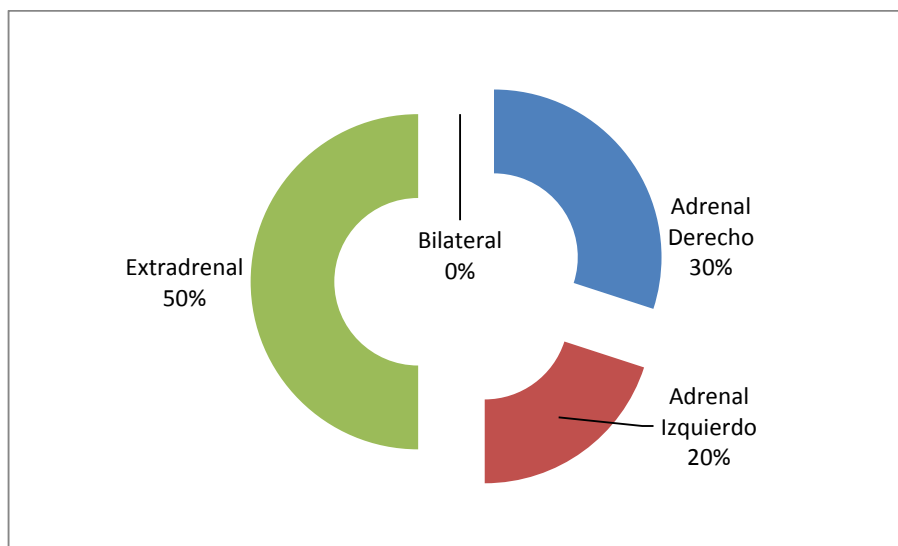
**Tabla 9.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según el tumor y localización.

Tumor	Casos	%	Localización del tumor	Casos	%
Adrenal	5	50.0	Adrenal derecho	3	30.0
Extradrenal	5	50.0	Adrenal izquierdo	2	20.0
Otros	0	0.0	Extradrenal	5	50.0
Total	10	100.0	Bilateral	0	0.0
			Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a tipo de tumor 5 casos se encontraron a nivel adrenal y extradrenal para un 50.0 por ciento en ambos. En cuanto a la localización del tumor 5 casos se encontraron a nivel extradrenal para un 50.0 por ciento, 3 casos a nivel adrenal derecho para un 30.0 por ciento, 2 casos a nivel adrenal izquierdo para un 20.0 por ciento.

**Grafico 9.**



Fuente: Tabla 9.

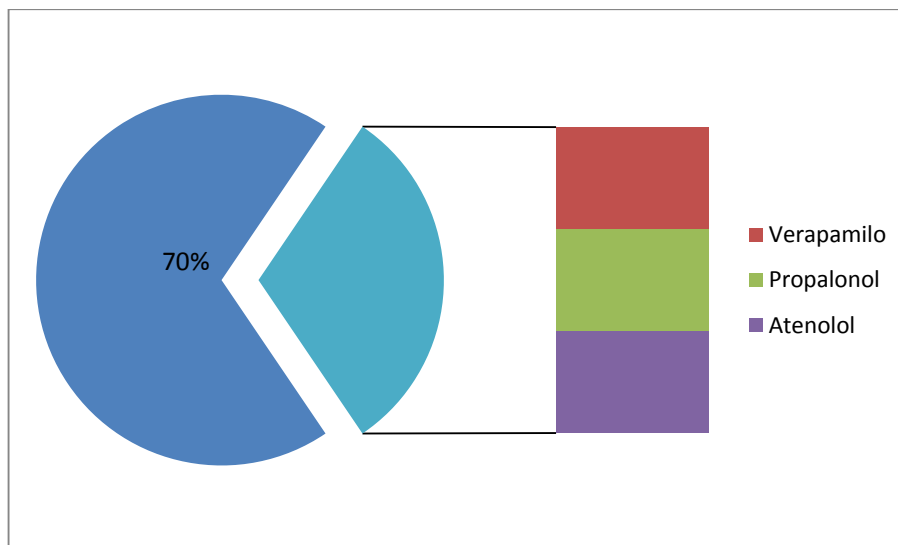
**Tabla 10.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según nivel tensional y uso de antihipertensivos.

Nivel tensional	Casos	%	Tipos de Alfa Bloqueantes	Casos %
Normotenso	7	70.0	Verapamilo	20
Hipertenso	3	30.0	Propalolol	70
Hipotenso	0	0.0	Atenolol	10
Total	10	100.0	Total	100

Fuente: Formulario de recolección de datos

Para el nivel tensional se encontró 7 casos normotenso para un 70.0 por ciento, 3 casos hipertensos para un 30.0 por ciento. De acuerdo al tipo de alfa bloqueantes 7 casos usaban propalolol para un 70.0 por ciento, 2 casos con verapamilo para un 20.0 por ciento, 1 caso con atenolol para un 10.0 por ciento.

**Gráfico 10.**



Fuente: Tabla 10.

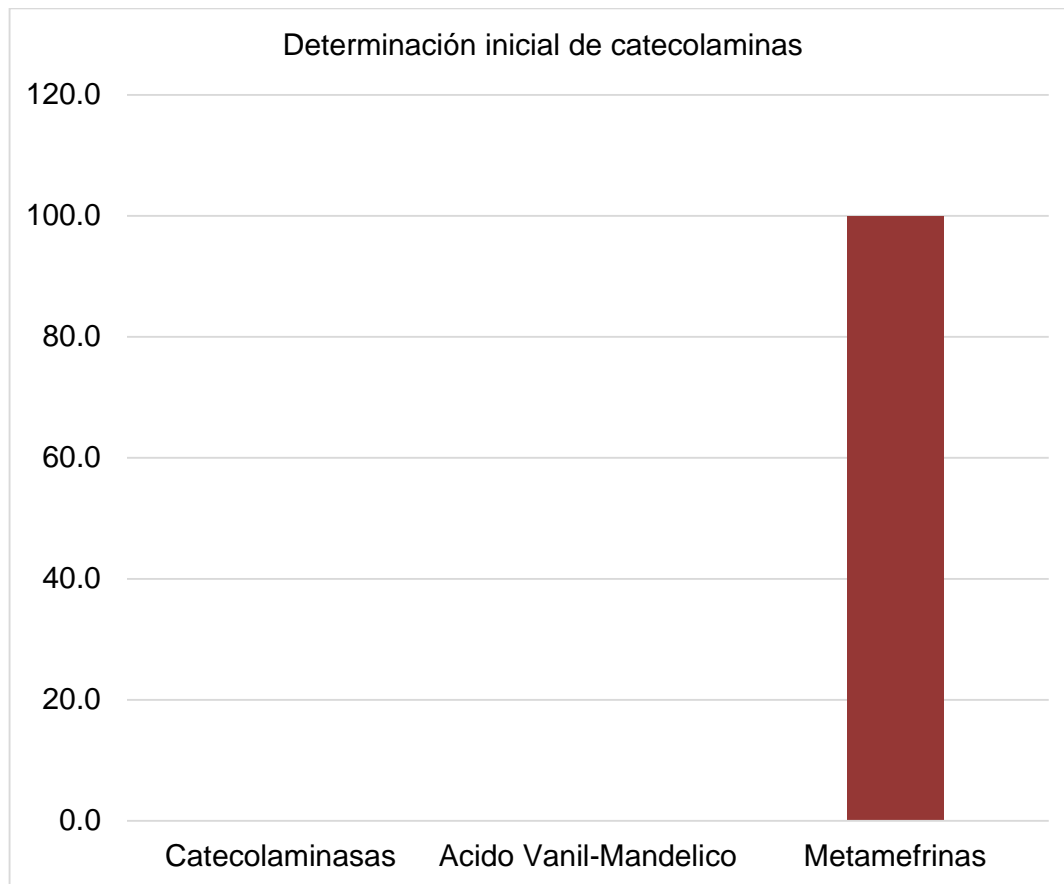
**Tabla 11.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según determinación inicial de Hormonas>

Determinación inicial de Hormonas	Casos	%
Catecolaminas	0	0.0
Acido Vanil-Mandelico	0	0.0
Metamefrinas	10	100.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Para la determinación inicial de catecolaminas 10 casos solo se determinó en la metanefrinas para un 100.0 por ciento.

**Grafico 11.**



Fuente: Tabla 11.

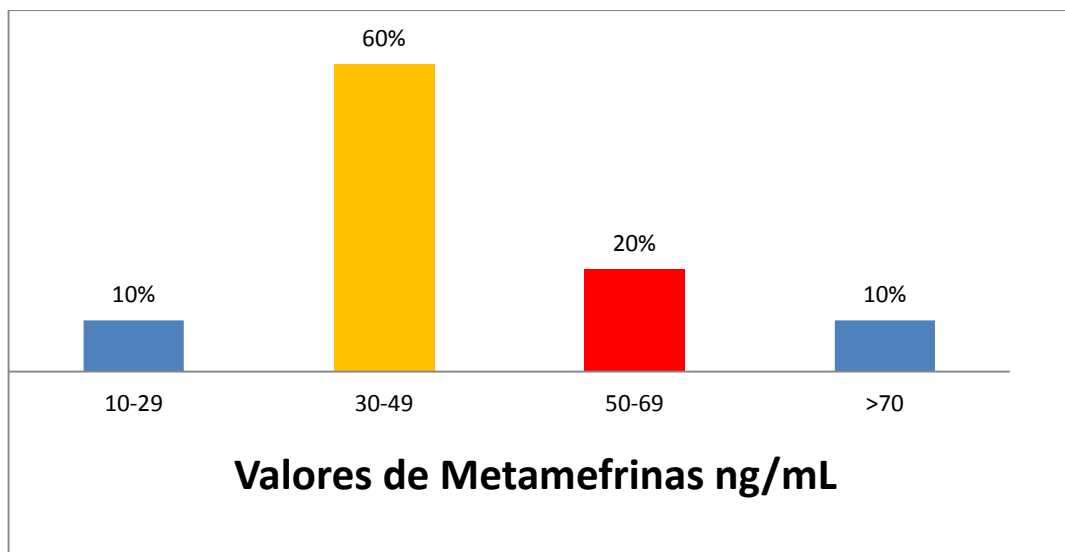
**Tabla 12.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según valores de metamefrinas.

Valores de Metamefrinas ng/mL	Casos	%
10-29	1	10.0
30-49	6	60.0
50-69	2	20.0
>70	1	10.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Los valores de metamefrinas encontrados fueron de 30 – 49 ng/ml con 6 casos para un 60.0 por ciento, 2 casos con valores de 50 – 69 ng/ml para un 30.0 por ciento, 1 casos con valores de 10 – 29 ng/ml y >70 ng/ml para un 10.0 por ciento en ambos.

Grafico 12.



Fuente: Tabla 12.



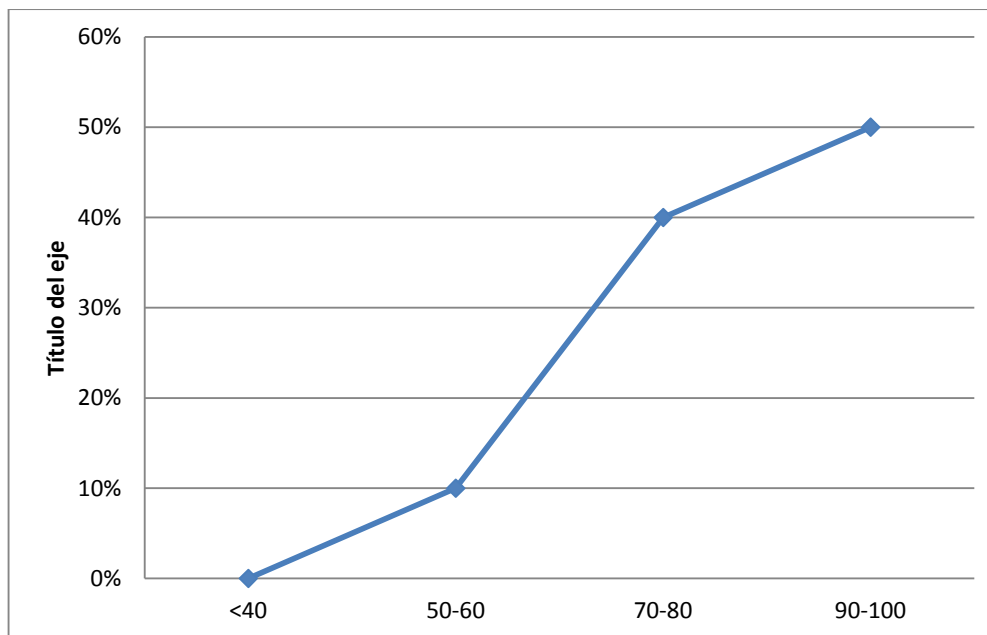
**Tabla 13.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según escala de Karnofsky

Escala de Karnofsky	Casos	%
< 40	0	0.0
50 - 60	1	10.0
70 - 80	4	40.0
90 - 100	5	50.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la escala de Karnofsky 5 casos se reportó en escala de 90 – 100 para un 50.0 por ciento, seguido de 4 casos en escala de 70 – 80 por ciento para un 40.0 por ciento, 1 en escala de 50 – 60 por ciento para un 10.0 por ciento.

**Grafico 13.**



Fuente: Tabla 13.

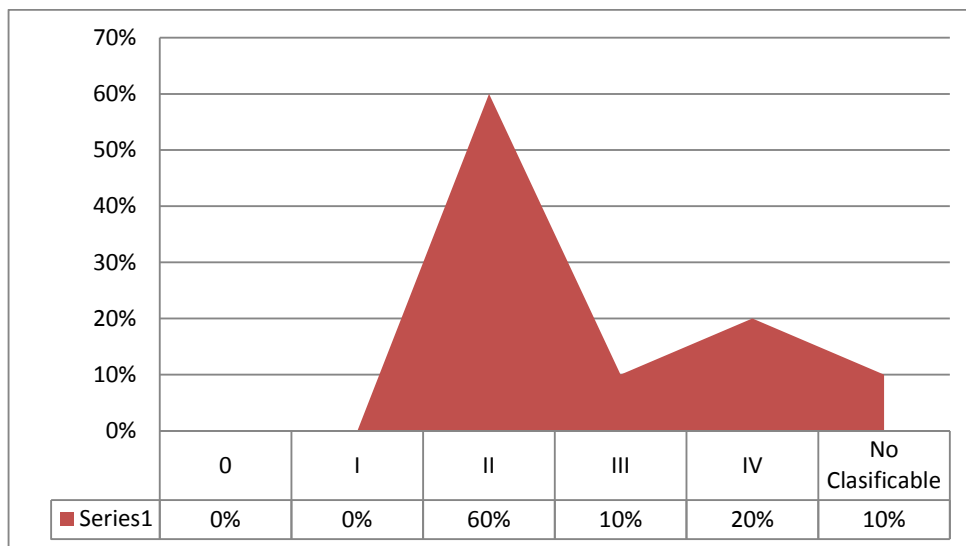
**Tabla 14.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según estado clínico.

Estadio clínico.	Casos	%
0	0	0.0
I	0	0.0
II	6	60.0
III	1	10.0
IV	2	20.0
No clasificable	1	10.0
<b>Total</b>	<b>10</b>	<b>100.0</b>

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto al estadio clínico 6 casos presento estadio II para un 60.0 por ciento, 2 casos en estadio IV para un 20.0 por ciento, seguido de 1 caso en estadios III y no clasificable para un 10.0 por ciento en ambas.

**Grafico 14**



Fuente: Tabla 14.

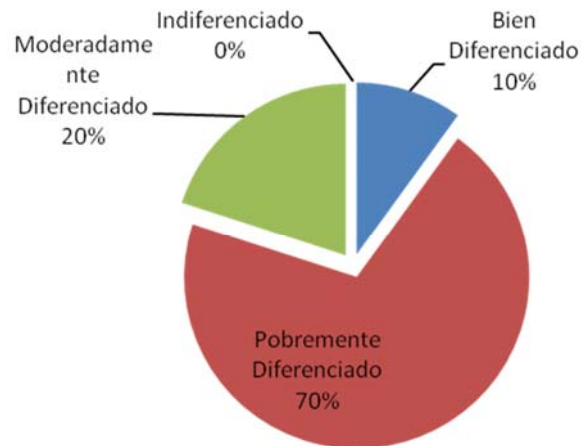
**Tabla 15.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según grado de diferenciación tumoral.

Grado de diferenciación tumoral	Casos	%
Bien diferenciado	1	10.0
Pobremente diferenciado	7	70.0
Moderadamente diferenciado	2	20.0
Indiferenciado	0	0.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto al grado de diferenciación tumoral 7 casos fueron pobremente diferenciado para un 70.0 por ciento, 2 casos moderadamente diferenciado para un 20.0 por ciento, 1 caso bien diferenciado para un 10.0 por ciento.

**Grafico 15.**



Fuente: Tabla 15.

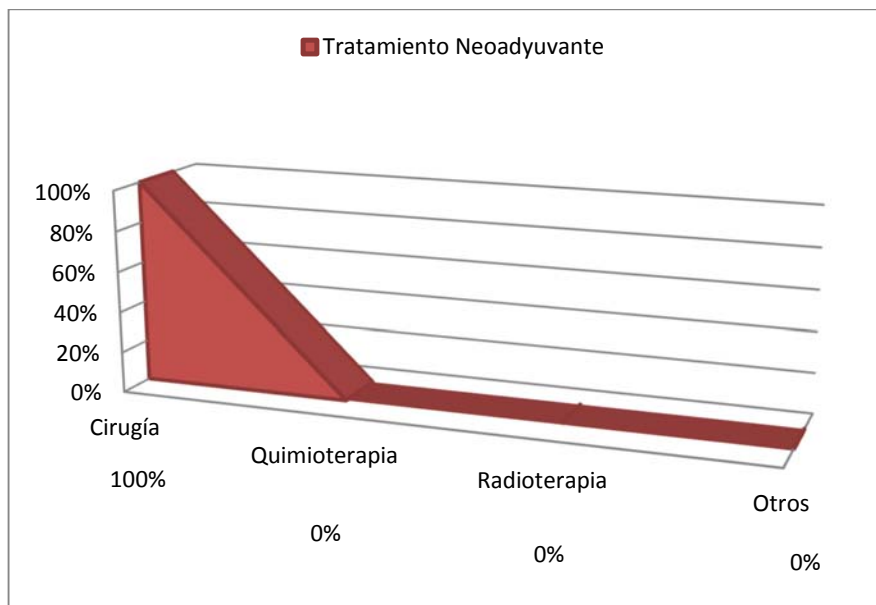
**Tabla 16.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según tratamiento neoadyuvante.

Tratamiento Neoadyuvante	Casos	%
Cirugia	10	100.0
Quimioterapia	0	0.0
Radioterapia	0	0.0
Otros	0	0.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Para el tratamiento neoadyuvante se encontró 10 casos con cirugias para un 100.0 por ciento.

**Grafico 16.**



Fuente: Tabla 16.

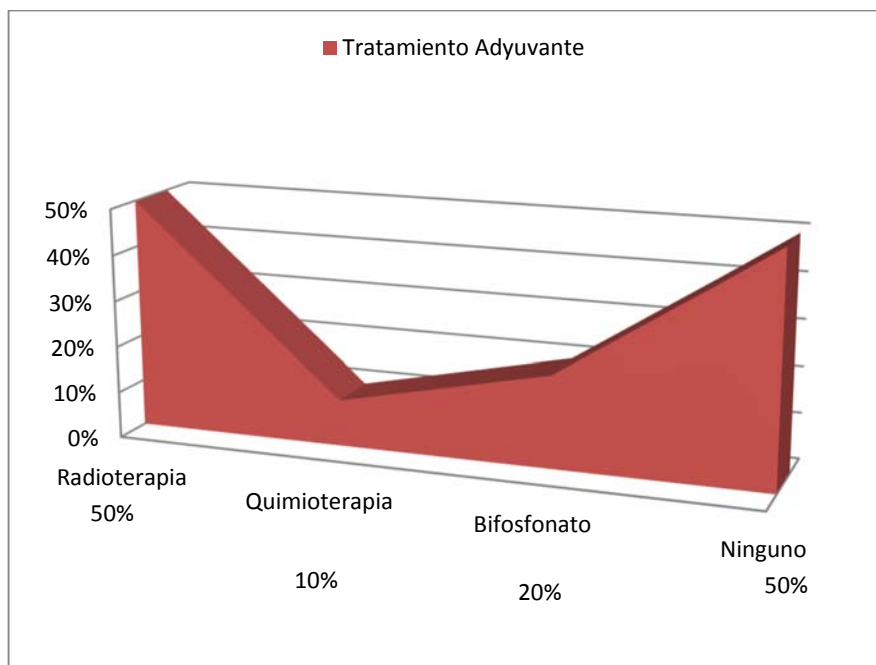
**Tabla 17.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según tratamiento adyuvante.

Tratamiento Adyuvante	Casos	%
Radioterapia	5	50.0
Quimioterapia	1	10.0
Bifosfonato	2	20.0
Ninguno	2	20.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

En cuanto al tratamiento adyuvante 5 casos fueron radioterapia para un 50.0 por ciento, 2 casos fueron bifosfonato y ninguno para un 20.0 por ciento en ambos casos, 1 caso recibió quimioterapia para un 10.0 por ciento.

**Grafico 17.**



Fuente: Tabla 17.

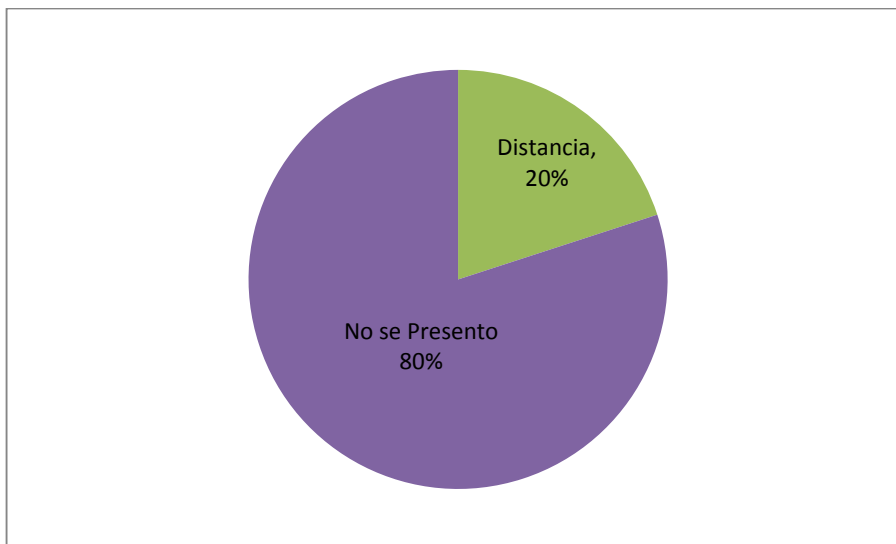
**Tabla 18.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según metástasis.

Metástasis	Casos	%
Local	0	0.0
Regional	0	0.0
A distancia	2	20.0
No se presento	8	80.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la metástasis en 8 casos no se presentó metástasis para un 80.0 por ciento, 2 casos presento metástasis a distancia (ósea) para un 20.0 por ciento.

**Grafico 18.**



Fuente: Tabla 18.

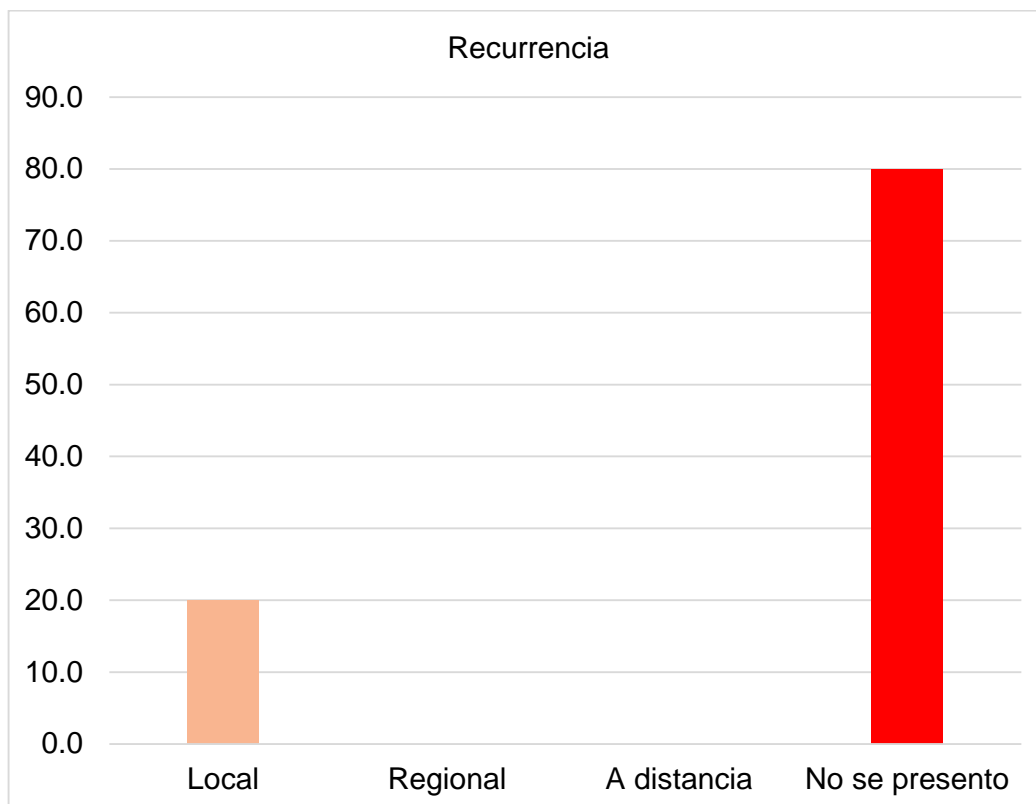
**Tabla 19.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según recurrencia.

Recurrencia	Casos	%
Local	2	20.0
Regional	0	0.0
A distancia	0	0.0
No se presento	8	80.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la recurrencia 8 casos no presentaron para un 80.0 por ciento, 2 casos presento recurrencia de manera local para un 20.0 por ciento.

**Grafico 19.**



Fuente: Tabla 19.

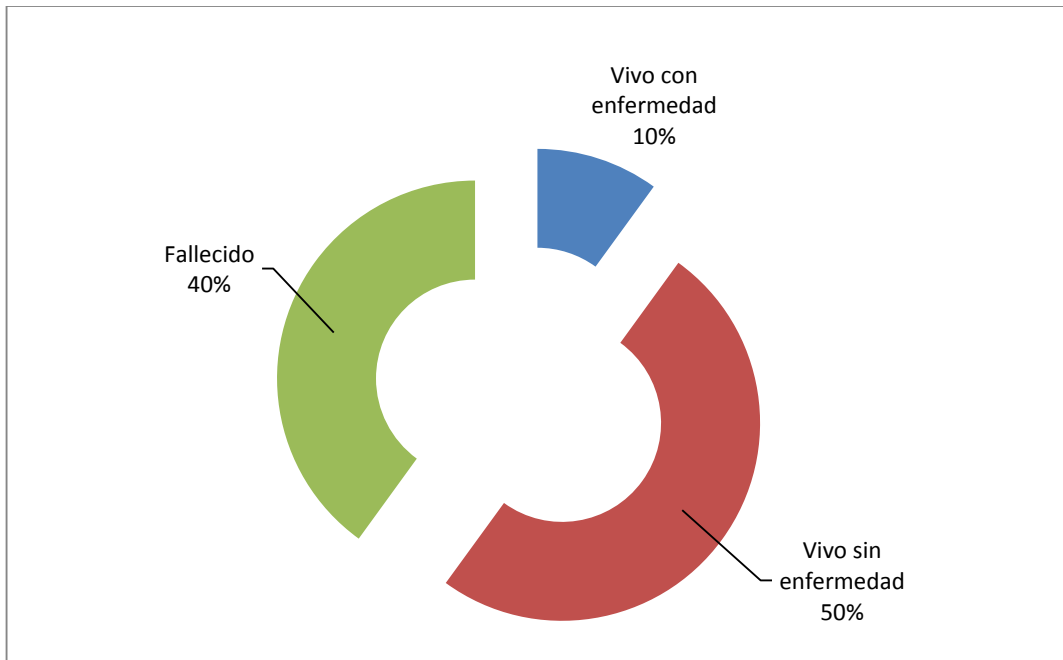
**Tabla 20.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según estatus actual.

<b>Estatus actual</b>	<b>Casos</b>	<b>%</b>
Vivo con enfermedad	1	10.0
Vivo sin enfermedad	5	50.0
Fallecidos	4	40.0
Total	10	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo al estatus actual de los pacientes 4 fallecieron para un 40.0 por ciento, 1 caso vive con la enfermedad (10%) y 5 vivos sin la enfermedad para un 50.0 por ciento.

**Grafico 20.**



Fuente: Tabla 20.



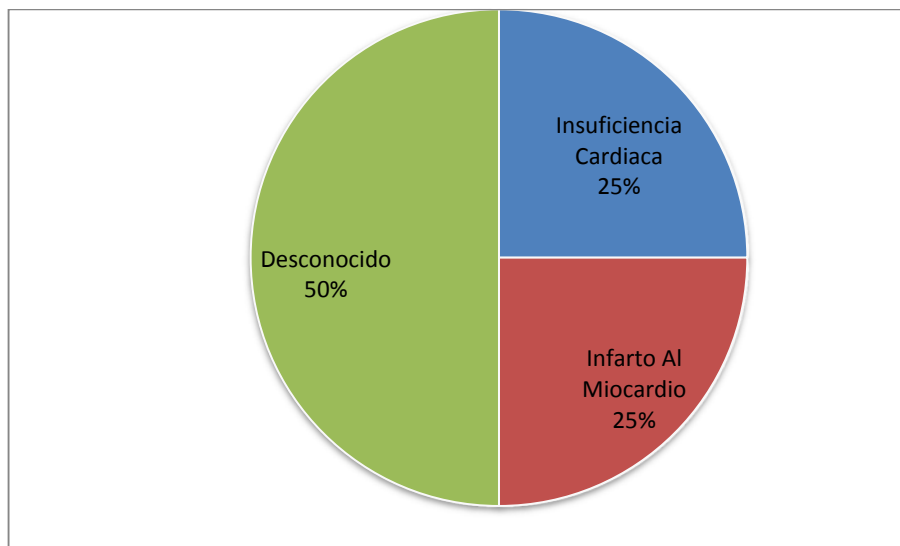
**Tabla 21.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según causas de muerte.

Causas de muertes	Casos	%
Insuficiencia cardiaca	1	25.0
Infarto al miocardio	1	25.0
Desconocido	2	50.0
Total	4	100.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

Para la causas de muertes 4 fueron de manera desconocida para un 50.0 por ciento, 1 falleció de infarto al miocardio para un 25.0 por ciento, 1 caso falleció de insuficiencia cardiaca para un 25.0 por ciento.

**Grafico 21.**



Fuente: Tabla 21

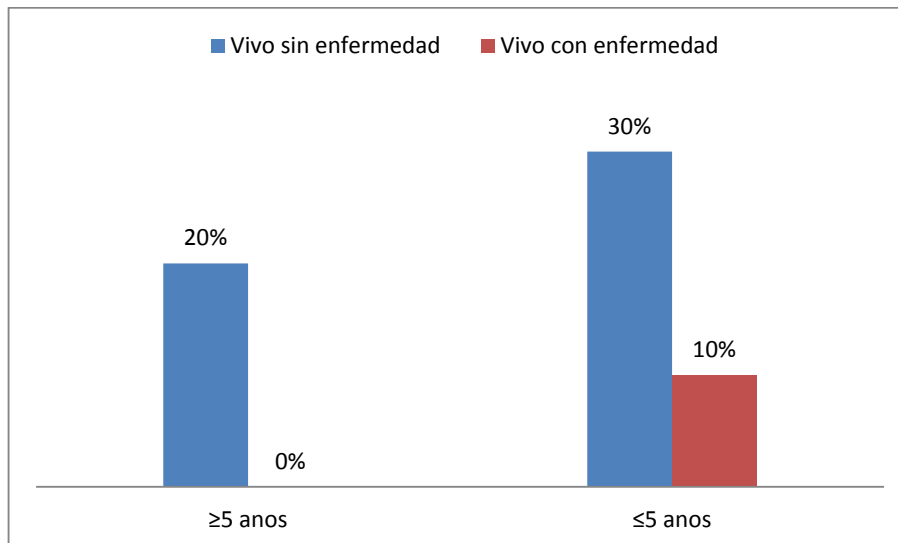
**Tabla 22.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según supervivencia global.

Supervivencia global (años)	Vivo sin enfermedad	%	Vivo con enfermedad	%
≥5	2	20.0	0	20.0
≤5	3	30.0	1	40.0
Total	5	50.0	1	60.0

Fuente: Formulario de recolección de datos

De acuerdo a la supervivencia global 3 casos sobrevivieron ≤5 años vivos sin enfermedad para un 30.0 por ciento, 2 sobrevivieron ≥5 años para un 20.0 por ciento, 1 caso vive con la enfermedad ≤5 años para un 10.0 por ciento.

**Gráfico 22.**



Fuente: Tabla 22

**Tabla 23.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según el estado actual y el tratamiento recibido.

<b>Condición Actual</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>%</b>	<b>RT</b>	<b>QT</b>	<b>Bifosfonatos</b>	<b>Ninguno</b>
Vivo con enfermedad	1	10%	1	1	1	
Vivo sin enfermedad	5	50%	3			2
Fallecido	4	40%	1		1	2
Total	10	100%	5	1	2	4

Fuente: Formulario de recolección de datos

RT: Radioterapia, QT: Quimioterapia.

Según la condición actual y el tratamiento recibido, 1 paciente vive con enfermedad recibió Radioterapia, Quimioterapia y bifosfonatos en un 10%, 5 vivo sin enfermedad recibieron: 3 radioterapia y 2 pacientes no recibieron ningún tratamiento adyuvante para un 50%, 4 paciente fallecidos (1 Radioterapia, 1 Bifosfonatos y 2 ningún tratamiento en el 40%).

**Tabla 24.** Eficacia del tratamiento y Supervivencia de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el Instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter en el período 2001-2019, según el etapa clínica y estatus actual

Etapa Clínica	Frecuencia	Estado Actual
I	0	0
II	6	5 VS/F
III	1	F
IV	2	VC /F
NC	1	F

Fuente: Formulario de recolección de datos

NC: No clasificable, VS: vivo sin enfermedad, VC: vivo con enfermedad, F: fallecido

Los resultados muestran que el 60% de los pacientes en etapa II, 5 viven sin enfermedad y 1 fallecido, en la etapa III, fallecido (10%) , en la etapa IV, 2 pacientes para un 20% (1 vive con enfermedad y 1 fallecido) y No Clasificable constituye un caso para el 10%, el cual falleció.

## IV.2. DISCUSIÓN.

Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS et al. The North American neuroendocrine tumor society Consensus guidelines for the diagnosis and management of Neuroendocrine tumors: pheochromocytoma, paraganglioma and medullary Thyroid cancer. *Pancreas*. 2010; 39: 775-783. Consideraron que la incidencia anual de Feocromocitoma/Paraganglioma es de 500-1600 casos, de los cuales en los EE.UU, 10-15% son malignos y puede alcanzar el 40%. De acuerdo a la frecuencia de nuestros pacientes por año, 2 casos se presentaron en el 2009, 2015 y 2019 para un 20.0 por ciento; 1 casos en 2001, 2010, 2017 y 2018 para un 10.0 por ciento, respectivamente; lo cual corresponde al 0.1% de todos los tumores diagnosticado en nuestro centro.

González Ricardo José, et al. Paragangliomas en 126 pacientes con 162 tumores. España. 2015, presentaron que la edad media al diagnóstico fue de 53,1 años. En este trabajo, el grupo de edad más afectado fue de 40 – 69 años con 6 casos para un 60.0 por ciento, 2 casos en los grupos de 18 – 39 y > 70 años para un 20.0 por ciento respectivamente, con una edad promedio de 54.5%.

Jiménez Cortes, et al. España. Estudio de mutaciones germinales en pacientes con feocromocitomas y paragangliomas atendidos en un hospital universitario de tercer nivel: ¿qué pacientes se estudian y qué resultados se encuentran? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*. 2018. Se incluyó a 39 pacientes (21 mujeres y 18 varones con edad media  $53,9 \pm 17,8$  años). Nuestro estudio el sexo más afectado fue el femenino con 6 casos para un 60.0 por ciento, seguido del sexo masculino con 4 casos para un 40.0 por ciento.

Joseph M Pappachan et al. 2018: El exceso de catecolaminas causa hipertensión crónica o paroxística asociada con sudoración, dolores de cabeza y palpitaciones, las características de presentación de los PPGL, y aumenta la morbilidad y mortalidad cardiovascular. Nuestros resultados muestran que los antecedentes personales (6 casos), no se presentaron para un 60.0 por ciento, seguido de 3 casos con hipertensión arterial para un 30.0 por ciento, 1 caso con insuficiencia cardiaca para un 10.0 por ciento.

Santoro Silvina, et al. Feocromocitomas y paragangliomas: experiencia de un hospital general de Buenos Aires. 2015. Diez pacientes eran portadores de

síndromes familiares.<sup>9</sup>En nuestro estudio los antecedentes heredo – familiar 6 casos no tenían antecedentes para un 60.0 por ciento, 2 casos con hipertensión arterial para un 20.0 por ciento, 1 caso en cáncer de cérvix y diabetes mellitus para un 10.0 por ciento respectivamente.

No encontramos estudio nacionales ni internacionales que hagan referencia a los feocromocitomas/paragangliomas y los hábitos tóxicos, esperamos que nuevos estudio para responder esta variable pero podría corresponder a la exposición a la hipoxia y el dióxido de carbono, relacionada con la misma. Para los hábitos tóxicos se encontró 7 casos que consumían café para un 70.0 por ciento, seguido de 1 caso en alcohol, tabaco y negados para un 10.0 por ciento respectivamente.

Martínez-Morillo, et al. Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. Las pruebas con mayor sensibilidad fueron las metanefrinas fraccionadas en orina (91,7%) y las PMET (82,4%). Cuando se comparó el rendimiento en pacientes con ambas pruebas (n = 243), detectaron el mismo número de tumores (90,9%), pero los PMET mostraron mayor especificidad (93,5% vs 88,8%). Los niveles plasmáticos de normetanefrina mostraron una asociación significativa con la edad ( $\rho = 0,19$ ,  $p < 0,0001$ ).<sup>6</sup>En nuestro estudio la confirmación por inmunohistoquímica se encontró 10 casos con confirmación para un 100.0 por ciento.

Santoro Silvina, et al. Feocromocitomas y paragangliomas: experiencia de un hospital general de Buenos Aires. 2015. Doce pacientes exhibieron localización adrenal única y 5 extraadrenales.<sup>9</sup>En nuestro estudio el tipo de tumor 5 casos se encontraron a nivel adrenal y extradrenal para un 50.0 por ciento en ambos.

Sanchez Turcios et al. Feocromocitoma: diagnóstico y tratamiento. Rev. Mex. Cardiol. 2015. Es una patología caracterizada por múltiples signos y síntomas que constituyen un cuadro clínico heterogéneo, complejo y con alto índice de morbilidad y mortalidad cardiovascular. El tratamiento preoperatorio inicialmente es con antagonistas  $\alpha$  adrenérgicos y agregándose una semana después antagonistas  $\beta$  adrenérgicos. Encontramos en nuestro estudio el uso de alfabloqueantes 7 refirieron no usarlos para un 70.0 por ciento, seguido de 3 que

refieren que si lo usan para un 30.0 por ciento (2 casos con verapamilo para un 20.0 por ciento, 1 caso con atenolol para un 10.0 por ciento) y un paciente utiliza un bloqueador de los canales de calcio como el Verapamilo (10%).

Martínez-Morillo, et al. Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas in the population of Asturias. Las pruebas solicitadas incluyeron: PMET (n = 662), catecolaminas (n = 589), metanefrinas (n = 586) y ácido vanilmandélico (n = 513) en orina y catecolaminas plasmáticas (n = 228).<sup>6</sup>En nuestro estudio la determinación inicial de catecolaminas 10 casos solo se determinó en la metanefrinas para un 100.0 por ciento y los valores de metamefrinas encontrados fueron de 30 – 49 ng/ml con 6 casos para un 60.0 por ciento, 2 casos con valores de 50 – 69 ng/ml para un 30.0 por ciento, 1 casos con valores de 10 – 29 ng/ml y >70 ng/ml para un 10.0 por ciento en ambos.

En nuestro estudio No encontramos estudio nacionales ni internacionales que hagan referencia a los feocromocitomas/paragangliomas y la escala de Karnofsky, la etapa clínica, ni el grado de diferenciación; esperamos que nuevos estudio para responder esta variable. En nuestro estudio la escala de Karnofsky: 5 casos se reportó en escala de 90 – 100 para un 50.0 por ciento, seguido de 4 casos en escala de 70 – 80 por ciento para un 40.0 por ciento, 1 en escala de 50 – 60 por ciento para un 10.0 por ciento. En los estadios clínicos II corresponde un 60.0 por ciento, 2 casos en estadio IV para un 20.0 por ciento, seguido de 1 caso en estadios III y no clasificable para un 10.0 por ciento en ambas. En cuanto al grado de diferenciación tumoral 7 casos fueron pobremente diferenciados para un 70.0 por ciento, 2 casos moderadamente diferenciado para un 20.0 por ciento, 1 caso bien diferenciado para un 10.0 por ciento.

Service d'endocrinologie-maladies métaboliques et de la nutrition, CHU La Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France. Feocromocitoma. 2011. El tratamiento quirúrgico permite la curación de la mayoría de los pacientes. Tras la cirugía, es necesario un seguimiento para la detección de las recidivas, sobre todo en las formas familiares. En las formas malignas (10% de los casos), el tratamiento es más delicado y el pronóstico, más reservado. En nuestro estudio

el tratamiento neoadyuvante se encontró 10 casos con cirugías para un 100.0 por ciento, todos por laparotomía exploratoria.

Sarah Bronson et al. Investigación sobre feocromocitoma y paraganglioma simpático malignos. MD Anderson. 2017. Las tasas de respuesta al tratamiento estándar con quimioterapia o radiofármacos en pacientes con estos cánceres han sido de alrededor de 30%. Averbuch SD et al. Feocromocitoma maligno: tratamiento eficaz con una combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. 1988 15 de agosto; 109 (4): 267-73. Maryland. La quimioterapia combinada con ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina produjo una tasa de respuesta completa y parcial del 57% (duración media, 21 meses; rango, 7 a más de 34). Se observaron respuestas bioquímicas completas y parciales en el 79% de los pacientes (mediana de duración, más de 22 meses; rango, 6 a más de 35). En este estudio en el tratamiento adyuvante, 5 casos recibieron radioterapia para un 50.0 por ciento, 2 casos bifosfonatos y ninguno para un 20.0 por ciento, 1 caso recibió quimioterapia para un 10.0 por ciento.

Oksana Hamidi et al. Resultados de los pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásico: revisión sistemática y metanálisis. Noviembre de 2017; 87 (5): 440-450. Las metástasis sincrónicas (RR 2,43; IC del 95%, 1,01-5,85). Encontramos en este estudio que las metástasis en 8 casos no se presentó, para un 80.0 por ciento, 2 casos presenta metástasis a distancia para un 20.0 por ciento (hueso)

Amelia Oleaga et al. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. España. 2008. Se han descrito recidivas en un 16% de los pacientes en algunas series. La recidiva es más frecuente en pacientes jóvenes, enfermedad familiar, afección bilateral o extra-adrenal, y tumores localizados en la suprarrenal derecha. Denotamos que la recurrencia (8 casos) no presentaron para un 80.0 por ciento, 2 casos presento recurrencia de manera local para un 20.0 por ciento.

Bronson Sarah et al. Investigación sobre feocromocitoma y paraganglioma simpático malignos. MD Anderson Cancer Center. Octubre 2020. En los EE UU, el feocromocitoma y el paraganglioma simpático malignos tienen una tasa de



supervivencia general de solo 60% a 5 años y limitadas opciones de tratamiento eficaz. De acuerdo a la supervivencia global 3 casos sobrevivieron  $\leq 5$  años vivos sin enfermedad para un 30.0 por ciento, 2 sobrevivieron  $\geq 5$  años para un 20.0 por ciento, 1 caso vive con la enfermedad  $\leq 5$  años para un 10.0 por ciento y el estatus actual de los pacientes es el siguiente: 4 fallecieron para un 40.0 por ciento, 1 caso vivo con la enfermedad (10%) y 5 vivos sin la enfermedad para un 50.0 por ciento de los casos.

Oksana Hamidi et al. Resultados de los pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásico: revisión sistemática y metanálisis. Noviembre de 2017; 87 (5): 440-450. Las tasas de mortalidad a cinco años (7 estudios, n = 738) y a 10 años (2 estudios, n = 55) para pacientes con PPGL metastásico fueron del 37% (IC del 95%, 24% -51%) y del 29% (95% IC, 17% -42%), respectivamente. La mayor mortalidad se asoció con el sexo masculino (RR 1,50; IC del 95%, 1,11-2,02). Las causas de muerte en este trabajo: 6 fueron desconocidas para un 60.0 por ciento, 3 fallecieron de infarto al miocardio para un 30.0 por ciento, 1 caso falleció de insuficiencia cardíaca para un 10.0 por ciento; lo cual conlleva a una tasa de mortalidad del 40%, por encima de las literaturas consultadas.

## **CAPITULO V.**

### **V.1. CONCLUSIÓN.**

Las conclusiones que obtiene este estudio son las siguientes:

La incidencia de casos por año en nuestro hospital es baja, alcanza el 0.1% de todos los tumores detectados con una distribución de 1 a 2 casos anualmente desde el 2001 hasta el 2019.

El grupo de edad más afectado fue de 40 – 69 años, lo cual constituye un promedio de 54.9 años aproximadamente, predominando el sexo femenino.

La localización fue dominante fuera de las glándulas suprarrenales y el adrenal derecho prevalece por encima del izquierdo.

Un tercio de los pacientes eran hipertensos y utilizaron alfa bloqueantes como propanolol y el Atenolol; así como, bloqueadores de los canales de calcio como el Verapamilo.

La determinación inicial de catecolaminas como las metanefrinas tiene una alta sensibilidad y especificidad en estos tumores desde el inicio de la enfermedad y toda la vida.

La mayoría de los casos eran estadio clínico estadio II y pobremente diferenciados al momento del diagnóstico inicial.

Todos los pacientes recibieron tratamiento neoadyuvante con cirugía, lo cual tiene su impacto en la supervivencia y tasas de respuesta posteriores.

La mitad de los pacientes recibieron tratamiento adyuvante con radioterapia y en menor cuantía: bifosfonatos y quimioterapia, respectivamente con tasas de respuesta de un 30%.

Las metástasis y recurrencias son pocos frecuentes en este grupo de pacientes por su comportamiento benigno, solo el 20 por ciento malignizaron.

La supervivencia alcanza el 60 por ciento de los pacientes, de los cuales la mayoría están vivos sin enfermedad y con una tasa de mortalidad del 40 por ciento por causas cardiovasculares relacionadas con la misma.

Dada la ausencia de protocolos nacionales, nos guiamos por las pautas internacionales y en nuestra experiencia podemos concluir que a pesar de que carecemos de pruebas diagnosticas, estudios de imagen y tratamientos de última generación; nosotros tenemos una buena supervivencia y evolución de los pacientes con Feocromocitoma/Paraganglioma en el instituto de Oncología Doctor Heriberto Pieter.

## **V.2. RECOMENDACIÓN.**

1. La evaluación pre-operatoria por cardiología se hace imperante en esta población de pacientes ya que se demuestra mediante este estudio la repercusión hemodinámica si no se controlan los niveles tensionales antes, durante y en el post-quirúrgico inmediato.
2. Conformar un equipo multidisciplinario para el manejo de estos pacientes, el cual debe contar con un cardiólogo, endocrinólogo, anestesiólogo, cirujano oncólogo y laparoscopista, oncólogo clínico y radioterapeutas.
3. Realizar un protocolo de manejo institucional, ya que las guías que consensuamos son internacionales y ameritan adecuarse a nuestra realidad.
4. Contar con la disponibilidad de la realización de biomarcadores (Metanefrinas, acido-malonil-mandelico, normonefrinas) en nuestro laboratorio, ya que las mismas tienen que realizarse en otros centros no relacionados.
5. Ofrecer consejería genética y testeo en los casos con síndromes hereditarios inherentes, con la finalidad de detectar nuevos casos en etapas tempranas.
5. Ampliar la gama de tratamientos disponibles como HSA-iobenguane I-131 u Iodine-131-MIBG, PRRT con 177Lu-dotatate o Lanreotide.

### V.3. REFERENCIAS

1. Roman-Gonzalez Alejandro. Nuevos conceptos en feocromocitoma y paraganglioma en el 2017. Revista de la Sociedad Colombiana de Endocrinología. Citada 12 octubre 2020. 4(4):19. Disponible en: [https://www.researchgate.net/publication/322232767\\_Nuevos\\_conceptos\\_en\\_feocromocitoma\\_y\\_paraganglioma\\_en\\_el\\_2017#citations](https://www.researchgate.net/publication/322232767_Nuevos_conceptos_en_feocromocitoma_y_paraganglioma_en_el_2017#citations)
2. García Sanz Íñigo. Factores de riesgo de descarga catecolaminérgica y/o inestabilidad hemodinámica en la cirugía del feocromocitoma/paraganglioma. Tesis. Internet. Citada 12 octubre 2020. Universidad Autónoma de Madrid. 2017. Disponible en: [https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681200/garcia\\_sanz\\_inigo.pdf?sequence=1&isAllowed=y](https://repositorio.uam.es/bitstream/handle/10486/681200/garcia_sanz_inigo.pdf?sequence=1&isAllowed=y)
3. Cano Megías Marta, Rodríguez Puyol Diego, Fernández Rodríguez Loreto, SenciónMartinez Gloria Lisette, Martínez Miguel Patricia. Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético. Nefrología (Madr.) [Internet]. 2016 Oct [citado 2020 Oct 13] ; 36( 5 ): 481-488. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0211-69952016000600481&lng=es](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0211-69952016000600481&lng=es).  
<http://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2016.03.010>.
4. Cerrato Rivera Glenda Xiomara, Fajardo Leitzelar Fernando Arturo. Feocromocitoma: diagnóstico y tratamiento. Rev Med Hondur. Citada 12 octubre 2020. Vol. 85, Nos. 1 y 2, 2017. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RMH/pdf/2017/pdf/Vol85-1-2-2017-16.pdf>
5. Bronson Sarah. Investigación sobre feocromocitoma y paraganglioma simpático malignos. MD Anderson Cancer Center. Internet. Citada 12 octubre 2020. Disponible en: <https://www.mdanderson.org/es/publicaciones/oncolog/agosto-2017/investigacion-sobre-feocromocitoma-y-paraganglioma-simpatico-mal.html>
6. Martínez-Morillo E, Valdés Gallego N, Eguía Ángeles E, Fernández Fernández JC, Prieto García B, Álvarez FV. Performance of plasma free metanephrines in diagnosis of pheochromocytomas and paragangliomas

in the population of Asturias. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2019 May;66(5):312-319. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.08.009. Epub 2018 Nov 1. PMID: 30391255.

7. Jiménez CM, Quílez RP, Gonzalvo C, Pinés P, Olmos M, Lamas C. Study of germline mutations in patients with pheochromocytoma and paraganglioma in a tertiary level university hospital: Which patients have been studied and what results have been found? *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2018 Nov;65(9):508-514. English, Spanish. doi: 10.1016/j.endinu.2018.06.008. Epub 2018 Aug 29. PMID: 30172768.
8. María Jiménez Cortes, et al. Estudio de mutaciones germinales en pacientes con feocromocitomas y paragangliomas atendidos en un hospital universitario de tercer nivel: ¿qué pacientes se estudian y qué resultados se encuentran? *Endocrinología, Diabetes y Nutrición.* Citada 12 octubre 2020. Volume 65, Issue 9, November 2018, Pages 508-514. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S2530016418301733>
9. Santoro Silvina, et al. Feocromocitomas y paragangliomas: experiencia de un hospital general de Buenos Aires. *RevARgentCARDiol.* Citada 12 octubre 2020. 2015; 83: 136-140. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/3053/305339281013.pdf>
10. González Ricardo José, et al. Paragangliomas de cabeza y cuello: experiencia en 126 pacientes con 162 tumores. *Acta Otorrinolaringológica Española.* Citada 12 octubre 2020. Volume 66, Issue 6, November–December 2015, Pages 332-341. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000165191400209X>
11. Service d'endocrinologie-maladies métaboliques et de la nutrition, CHU La Timone, 264, rue Saint-Pierre, 13385 Marseille, France. Feocromocitoma. 2011.
12. Román González, A et al. Impacto de la resección quirúrgica del tumor primario en la supervivencia global de pacientes con feocromocitoma metastásico o paraganglioma simpático. 2000-2015.

13. Averbuch SD et al. Feocromocitoma maligno: tratamiento eficaz con una combinación de ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina. 1988 15 de agosto; 109 (4): 267-73. doi: 10.7326 / 0003-4819-109-4-267.
14. Oksana Hamidi et al. Resultados de los pacientes con feocromocitoma y paraganglioma metastásico: revisión sistemática y metanálisis. 2017.
15. Frederic Castinetti et al. Resultados de la cirugía conservadora de las glándulas suprarrenales o la adrenalectomía total en el feocromocitoma asociado con la neoplasia endocrina múltiple tipo 2: un estudio poblacional retrospectivo internacional. DOI: 10.1016 / S1470-2045 (14) 70154-8
16. Guillín C, et al. Feocromocitoma y paraganglioma. Medicina - Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. Citada 12 octubre 2020. Volumen 12, Número 14 , junio de 2016, páginas 795-801 Junio de 2016. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0304541216301032>
17. Kiernan C, Solórzano C. Pheochromocytoma and Paraganglioma. SurgOncolClin N Am. 2016;25(1):119-38.
18. Acosta-Ramón V, Estíbaliz López de Goicoechea-Saiz M, Pariente-Rodrigo E. A propósito de un caso de paraganglioma. Rev Cuba Endoc. 2016;27(2):149-155.
19. Román González, Alejandro; Suárez Vásquez, Luz Deisser. Med. Lab. Citada 12 octubre 2020. 109-110, mar-abr. 2017. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884052>
20. de Miguel Valeria, et al. Manejo clínico y quirúrgico de los feocromocitomas y paragangliomas. Rev. Hosp. Ital. B.Aires. citada 12 octubre 2020. 2015; 35(3): 76-85. Disponible en: <http://trovare.hospitalitaliano.org.ar/descargas/publicac/20170201103449/rev-hosp-ital-b-aires-2015-35-3.pdf#page=6>
21. Sánchez-Turcios Reinaldo Alberto. Feocromocitomas: diagnóstico y tratamiento. Rev. Mex. Cardiol [revista en la Internet]. 2015 Sep [citado 2020 Oct 12] ; 26( 3 ): 118-124. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0188-21982015000300003&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0188-21982015000300003&lng=es).

22. Rindi, G., Klimstra, D. S., Abedi-Ardekani, B., Asa, S. L., Bosman, F. T., Brambilla, E. Cree, I. A. A common classification framework for neuroendocrine neoplasms: an International Agency for Research on Cancer (IARC) and World Health Organization (WHO) expert consensus proposal. *Modern Pathology*, (2018).31(12), 1770–1786. <https://doi.org/10.1038/s41379-018-0110-y>
23. Fitzgerald, P. Paraganglios. In D. Gardner & D. Shoback (Eds.), *Greenspan. Endocrinología básica y clínica* (9th ed.). (2015). Lange McGraw Hill.
24. Evangelista, E. M., Doiz, E., Rodríguez, M., Craven, A., & Conejero, R. 72 Paraganglioma del órgano de Zuckerkandl. *Cirugía Española*(2016). 94(8), 483–484. <https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2016.04.002>
25. Asa, S. L., Ezzat, S., & Mete, O. The Diagnosis and Clinical Significance of 69 Paragangliomas in Unusual Locations. *Journal of Clinical Medicine*, (2018). 7(9). <https://doi.org/10.3390/JCM7090280>
26. Cobb, A. N., Barkat, A., Daungjaiboon, W., Halandras, P., Crisostomo, P., Kuo, P. C., & Aulivola, B. Carotid Body Tumor Resection: Just as Safe without Preoperative Embolization. *Annals of Vascular Surgery*. (2018). 46, 54–59. <https://doi.org/10.1016/j.avsg.2017.06.149>
27. Remacha, L., Pirman, D., Mahoney, C. E., Coloma, J., Calsina, B., Currás-Freixes, M., ... Cascón, A. Recurrent Germline DLST Mutations in Individuals with Multiple Pheochromocytomas and Paragangliomas. *The American Journal of Human Genetics*.(2019). 104(4), 651–664. <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2019.02.017>
28. Sweeney, A. D., Haynes, D. S., & Carlson, M. L. Contemporary Management of Jugular Paragangliomas. *Otolaryngologic Clinics of North America*. (2015). 48(2), 331–341. <https://doi.org/10.1016/J.OTC.2014.12.007>
29. Forteza, M., Ramos, M., Pérez, M., Almeida, A., Corrales, D., & Frómeta, C. Paciente con tumor de cuerpo carotideo. *Revista Cubana de Cirugía*. (2015)., 54(3), 246–251
30. Dixon, J. L., Atkins, M. D., Bohannon, W. T., Buckley, C. J., & Lairmore, T. C. Surgical management of carotid body tumors: a 15-year single



- institution experience employing an interdisciplinary approach. Proceedings (Baylor University. Medical Center). (2016), 29(1), 16–20.
31. Lozano Sánchez, F. S. Indicaciones quirúrgicas en paragangliomas carotídeos. Cambio del paradigma y propuesta de algoritmos. *Angiología*, (2016). (xx). <https://doi.org/10.1016/j.angio.2016.04.016>
  32. Law, Y., Chan, Y., & Cheng, S. Surgical management of carotid body tumor – Is Shamblin classification sufficient to predict surgical outcome? *Vascular*. (2017). 25(2), 184–189. <https://doi.org/10.1177/1708538116657504>
  33. Das, S. K., Suman, T. P., Sen, K. K., & Siddappa, S. Accuracy of Preoperative Imaging Predictors of Shamblin Grades in Carotid Body Tumors. *International Journal of Scientific Study*. (2016). 4(7), 23–39. <https://doi.org/10.17354/ijss/2016/519>
  34. Chen, T., Shen, Y., & Zhu, J. [The surgical treatment of carotid body tumor and prevention and treatment of complications]. *Lin Chuang Er Bi Yan HouTou Jing Wai KeZaZhi = Journal of Clinical Otorhinolaryngology, Head, and Neck Surgery*. (2018). 32(9), 713–716. <https://doi.org/10.13201/j.issn.1001-1781.2018.09.018>
  35. Feng, Y. R., Chen, X. H., Kou, X. J., Bai, Y. L., Lu, F. Q., Yang, J., & Wang, B. C. [Individualized treatment of bilateral carotid body tumor]. *ZhonghuaEr Bi Yan HouTou Jing Wai KeZaZhi = Chinese Journal of Otorhinolaryngology Head and Neck Surgery*. (2017). 52(1), 37–43. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.1673-0860.2017.01.007>
  36. Dorobisz, K., Dorobisz, T., Temporale, H., Zatonski, T., Kubacka, M., Chabowski, M., ...Janczak, D. Diagnostic and Therapeutic Difficulties in Carotid Body Paragangliomas, Based on Clinical Experience and a Review of the Literature. *Advances in Clinical and Experimental Medicine*. (2016). 25(6), 1173–1177. <https://doi.org/10.17219/acem/61612>
  37. Gál, K., Apanisile, I., Lázár, I., Blaskó, T., & Karosi, T. A glomuscaroticumparagangliomájaézellátása. *OrvosiHetilap*. (2018). 159(36), 1487–1492. <https://doi.org/10.1556/650.2018.31078>
  38. González, R. J., Arístegui Ruiz, M. Á., Da Costa Belisario, J., MartínezGuirado, T., & ScolaYurrita, B. Paragangliomas de cabeza y cuello: experiencia en 126 pacientes con 162 tumores. *Acta*

Otorrinolaringológica Española. (2015). 66(6), 332–341.  
<https://doi.org/10.1016/j.otorri.2014.11.002>

39. Hua, Q., Xu, Z., & Jiang, Y. Diagnosis and surgical treatment of carotid body tumor: A retrospective analysis of 58 patients. *Oncology Letters*. (2017). 14(3), 3628– 3632. <https://doi.org/10.3892/ol.2017.6582>
40. Pacheco, L. Carotid body tumors: Surgical experience in 215 cases. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery*. (2017). 45(9), 1472–1477. <https://doi.org/10.1016/j.jcms.2017.06.007>
41. Zhang, J., Fan, X., Zhen, Y., Chen, J., Zheng, X., Ma, B., ... Liu, P. Impact of preoperative transarterial embolization of carotid body tumor: A single center retrospective cohort experience. *International Journal of Surgery*. (2018). 54(Pt A), 48– 52. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2018.04.032>
42. Bercin, S., Muderris, T., Sevil, E., Gul, F., Kilicarslan, A., &Kiris, M. Efficiency of preoperative embolization of carotid body tumor. *AurisNasus Larynx*. (2015). 42(3), 226–230. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2014.10.013>
43. Mourad, M., Saman, M., Stroman, D., Brown, R., &Ducic, Y. Evaluating the role of embolization and carotid artery sacrifice and reconstruction in the management of carotid body tumors. *The Laryngoscope*. (2016). 126(10), 2282–2287. <https://doi.org/10.1002/lary.26006>
44. Alvo, A. Paraganglioma del cuerpo carotideo: Revisión bibliográfica. *Acta de Otorrinolaringología & Cirugía de Cabeza y Cuello*. (2015). 43(1), 43– 49.
45. Celis, E., Jiménez, L., Arteaga, Y., Verdugo, V., Bermudez, T., & Zazueta, J. Radioterapia estereotáctica como tratamiento primario de glomus yugular\*. *An ORL Mex*. (2017). 62(4), 242–247
46. Mesquita, N., Santos, R., Henrique, R., & Cruz, L. Carotid body tumor (paraganglioma): report of two cases treated surgically. *J VascBras*. (2016). , 15(2), 77 158–164. <https://doi.org/10.1590/1677-5449.007315>
47. Lamblin, E., Atallah, I., Reyt, E., Schmerber, S., Magne, J.-L., &Righini, C. A. Neurovascular complications following carotid body paraganglioma resection. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck Diseases*. (2016). 133(5), 319–324. <https://doi.org/10.1016/J.ANORL.2016.05.006>

48. Kim, G. Y., Lawrence, P. F., Moridzadeh, R. S., Zimmerman, K., Munoz, A., LunaOrtiz, K., ... Farber, A. New predictors of complications in carotid body tumor resection. *Journal of Vascular Surgery*. (2017). 65(6), 1673–1679. <https://doi.org/10.1016/j.jvs.2016.12.124>
49. Pinacho, P., Martin, C., Scola, B., & Friedlander, E. Síndrome del primer mordisco: presentación de 2 casos. *Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial*. (2017). 39(1), 44–45. <https://doi.org/10.1016/j.maxilo.2015.04.007>
50. Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas (CIOMS) en colaboración con la Organización Mundial de la Salud. Ginebra 2002. Citado 19/5/19. Disponible en: [http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas\\_Eticas\\_Internac.pdf](http://www.ub.edu/rceue/archivos/Pautas_Eticas_Internac.pdf)
51. Fernández GO, Abreu PFA, Hernández PA, et al. Caracterización clinicopatológica del melanoma uveal. *Rev Cub Oftal*. 2018;31(4):17-24.
52. De miguel, Valeria & Cuffaro, Paula & Medici, Juan & Cavadas, Demetrio. (2015). Manejo clínico y quirúrgico de los feocromocitomas y paragangliomas. *Rev. Hosp. Ital. B.Aires*. 35. 76.
53. <https://www.ivami.com/es/pruebas-geneticas-mutaciones-de-genes-humanos-enfermedades-neoplasias-y-farmacogenetica/1726-pruebas-geneticas-feocromocitoma-pheochromocytoma-genes-i-vhl-nf1-ret-sdha-sdhb-sdhc-sdhd-i-y-i-tmem127>
54. MEN: neoplasia endocrina múltiple; SDH: succinato deshidrogenasa. Tomado de Jiménez C et al
55. *Revista Cubana de Endocrinología* 2014;25(2):149-162 Update on diagnostic and therapeutic management of paraganglioma. Dr. Manuel Ernesto Hevia Costa Hospital clinicoquirúrgico “Hermanos Ameijeiras”. La Habana, Cuba.

#### V.4. Anexos.

##### V.4.1. Cronograma

Variables	Tiempo: 2001– 2017.	
Selección del tema	2001 - 2017	Enero
Búsqueda de referencias		Enero
Elaboración del anteproyecto		Febrero
Sometimiento y aprobación		Marzo
Ejecución de las encuestas		Abril
Tabulación y análisis de la información		Abril
Redacción del informe		Abril
Revisión del informe		Septiembre
Encuadernación		Septiembre
Presentación		Octubre

V.4.2. Instrumento de recolección de datos

EFICACIA DEL TRATAMIENTO Y SUPERVIVENCIA DE LOS PACIENTES  
CON FEOCROMOCITOMA/PARAGANGLIOMA EN EL INSTITUTO DE  
ONCOLOGÍA DOCTOR HERIBERTO PIETER EN EL PERÍODO 2001-2017.

Código\_\_\_\_\_

1) Rango de Edad. 18-39\_\_\_\_\_ 40-69\_\_\_\_\_ >70 anos\_\_\_\_\_

2) Sexo: Femenino\_\_\_\_\_ Masculino\_\_\_\_\_

3) Ocupación\_\_\_\_\_

4) Antecedentes Anatomopatologicos: HTA\_\_\_\_\_,  
DM\_\_\_\_\_,Cancer\_\_\_\_\_Otr  
os (especifique)\_\_\_\_\_sin antecedentes\_\_\_\_\_

5) Antecedentes Heredo-familiares: HTA\_\_\_\_\_, DM\_\_\_\_\_,  
Cancer\_\_\_\_\_Otr  
os (especifique)\_\_\_\_\_Sin antecedentes\_\_\_\_\_

6) Hábitos tóxicos:

Café\_\_\_\_\_ Te\_\_\_\_\_ Alcohol\_\_\_\_\_ Tabaco\_\_\_\_\_

Drogas\_\_\_\_\_

7) Confirmado por Inmunohistoquímica: Si\_\_\_\_\_ No\_\_\_\_\_

8) Tumor: Adrenal\_\_\_\_\_ Extradrenal\_\_\_\_\_

Otros (especifique)\_\_\_\_\_

10)Localización: Derecho\_\_\_\_\_ Izquierdo\_\_\_\_\_

Bilateral\_\_\_\_\_ No Aplica\_\_\_\_\_

11) Nivel tensional: Normotenso \_\_\_\_\_ Hipertenso \_\_\_\_\_  
Hipotenso \_\_\_\_\_

12) Uso de alfabloqueantes: \_\_\_\_\_ (si es afirmativo,  
especifique) \_\_\_\_\_

13) Determinación Inicial de hormonas: Catecolomanisas \_\_\_\_\_  
Acido Vanil-mandelico \_\_\_\_\_ Metanefrinas \_\_\_\_\_

14) Escala de Karnoski: 50-60 \_\_\_\_\_ 70-80 \_\_\_\_\_ 90-100 \_\_\_\_\_.

15) Estadio Clínico: 0 \_\_\_\_\_ I \_\_\_\_\_ II \_\_\_\_\_ III \_\_\_\_\_ III \_\_\_\_\_  
IV \_\_\_\_\_ No estadiado \_\_\_\_\_

16) Grado de Diferenciación Tumoral:  
Bien diferenciado \_\_\_\_\_ Pobremente diferenciado \_\_\_\_\_  
Moderadamente diferenciado \_\_\_\_\_ Indiferenciado \_\_\_\_\_

17) Tratamiento Neoadyuvante:  
Cirugía \_\_\_\_\_  
Quimioterapia \_\_\_\_\_  
Radioterapia \_\_\_\_\_  
Otros \_\_\_\_\_ Ninguno \_\_\_\_\_

9) Tratamiento Adyuvante.  
Cirugía \_\_\_\_\_  
Quimioterapia \_\_\_\_\_  
Radioterapia \_\_\_\_\_  
Otros \_\_\_\_\_ Ninguno \_\_\_\_\_

19) Metastasis:  
Local \_\_\_\_\_ Regional \_\_\_\_\_ Distancia \_\_\_\_\_ No Aplica \_\_\_\_\_

20) Recurrencia:

Local \_\_\_\_\_ Regional \_\_\_\_\_ Distancia \_\_\_\_\_ No Aplica \_\_\_\_\_

21) Estatus actual: Vivo con enfermedad \_\_\_\_\_ Vivo sin  
enfermedad \_\_\_\_\_ fallecido \_\_\_\_\_

### V.4.3. Costos y recursos

V.4.3.1. Humanos			
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Un sustentante</li> <li>• 1 asesor (metodológico y clínico)</li> <li>• Estadígrafo</li> <li>• Personal de archivo</li> </ul>			
V.4.3.2. Equipos y materiales	Cantidad	Precio	Total
Papel bond 20 (8 1/2 x 11)	1 resmas	80.00	240.00
Papel Mistique	1 resmas	180.00	540.00
Lápices	2 unidades	3.00	36.00
Borras	2 unidades	4.00	24.00
Bolígrafos	2 unidades	3.00	36.00
Sacapuntas	2 unidades	3.00	18.00
Computador Hardware: Pentium III 700 Mhz; 128 MB RAM; 20 GB H.D.;CD-ROM 52x			
Impresora HP 932c			
Scanner: Microteck 3700			
Software: Microsoft Windows XP Microsoft Office XP MSN internet service			
Omnipage Pro 10			
Dragon Naturally Speaking Easy CD Creator 2.0			
Presentación: Sony SVGA VPL-SC2 Digital data projector			
Cartuchos HP 45 A y 78 D	2 unidades	600.00	1,200.00
Calculadoras	2 unidades	75.00	150.00
V.4.3.3. Información			
Adquisición de libros			
Revistas			
Otros documentos			
Referencias bibliográficas			
V.4.3.4. Económicos*			
Papelería (copias )	1200 copias	00.35	420.00
Encuadernación	informes	80.00	960.00
Alimentación			1,200.00
Transporte			5,000.00
Pago de anteproyecto			10,000.00
Antiplagio			3,000.00
Subtotal			22,824.00
Imprevistos (10%)			2,000.00
<b>Total</b>			<b>\$24,824.00</b>

\*Los costos totales de la investigación fueron cubiertos por el sustentante



#### V.4.4. Constancia curso metodología

## V.4.5. Antiplagio

V.4.6. Evaluación

Sustentante

\_\_\_\_\_

Dra.

Asesores:

\_\_\_\_\_

Dra. Claridania Rodríguez/Dra Vilma Núñez Monción

(Metodológico)

(Clínico)

Jurado:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Autoridades:

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Coordinador de la Residencia

Jefe Departamento

\_\_\_\_\_

Jefe de Enseñanza e Investigación

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

Director Escuela de Medicina

Decano Facultad de  
Ciencias de la Salud

Fecha de presentación: \_\_\_\_\_

Calificación: \_\_\_\_\_ puntos.