



**Universidad**  
Zaragoza

## Trabajo Fin de Grado

Abordaje diagnóstico y terapéutico de los feocromocitomas en el embarazo en los últimos 20 años.

Diagnosis and management of pheochromocytoma during pregnancy in last 20 years.

Autor/es

CRISTINA GÓMEZ ROMERO

Director/es

JAVIER DEUS FOMBELLIDA

Facultad de Medicina de Zaragoza

2017

# Índice

<b>1. Resumen y palabras clave.....</b>	<b>3</b>
<b>2. Introducción.....</b>	<b>4</b>
2.1 Epidemiología.....	4
2.2 Localización.....	4
2.3 Catecolaminas y sus metabolitos.....	4
2.4 Formas hereditarias del feocromocitoma.....	5
2.5 Clínica.....	5
2.6 Diagnóstico.....	6
2.7 Tratamiento.....	7
<b>3. Objetivos.....</b>	<b>8</b>
<b>4. Material y métodos.....</b>	<b>8</b>
<b>5. Resultados.....</b>	<b>8</b>
<b>6. Discusión.....</b>	<b>19</b>
<b>7. Conclusiones.....</b>	<b>26</b>
<b>8. Bibliografía.....</b>	<b>27</b>

## 1. Resumen:

**Introducción:** El feocromocitoma es un tumor derivado de las células cromáfinas productor de catecolaminas que suponen el 0'1% de todas las causas de hipertensión, más rara es la asociación encontrada entre feocromocitoma y embarazo, con una incidencia del 0'007%, sin embargo, su reconocimiento es extremadamente importante ya que un error en el diagnóstico puede traer consecuencias fatales tanto para la madre como para el feto.

**Material y métodos:** A través de una búsqueda sistemática en la plataforma Medline Pubmed sobre los casos publicados en lengua inglesa en la literatura en los últimos 20 años (1997-2017), se pretende establecer como es el manejo diagnóstico y terapéutico actual de un feocromocitoma cuando se presenta en el embarazo y demostrar si se sigue estableciendo la línea decreciente de mortalidad materna y fetal de las últimas décadas.

**Resultados:** Un total de 16 casos han sido analizados aplicando una serie de criterios de inclusión, de los cuales un 50% fueron diagnosticados en el primer y segundo trimestre y otro 50% durante el tercer trimestre. La presentación clínica fue extremadamente variada, desde únicamente alteraciones en las cifras tensionales hasta graves episodios de paroxismos. El 81% de los casos estudiados fueron correctamente diagnosticados y se practicó un correcto abordaje terapéutico, sin embargo un 19% fueron erróneamente diagnosticados trayendo consecuencias fatales tanto para la madre como para el bebé. El abordaje terapéutico es diferente según el trimestre gestacional.

**Conclusiones:** La combinación de una inespecífica presentación clínica y una baja prevalencia supone un reto en el diagnóstico del feocromocitoma en el embarazo, siendo un error este de consecuencias fatales tanto para el feto como para la madre. En las últimas décadas, se ha establecido un mejor manejo diagnóstico y terapéutico, disminuyendo potencialmente las muertes fetales y maternas asociadas a este tipo de patología.

**Background:** Pheochromocytoma is a rare disease of chromaffin cells that secretes catecholamines. It represents 0.1% of all the causes of Hypertension, even more, pheochromocytoma is uncommon during pregnancy (0.007%) in spite of its rarity, pheochromocytoma associated with pregnancy deserves attention because this tumor is potentially lethal to fetus and mother.

**Methods:** Articles in English published between 1997 and 2017 were obtained from Medline Pubmed attempting to explain the best management of the diagnosis and the treatment in pheochromocytoma and pregnancy. This review also tries to show if the decreasing line of maternal and fetal mortality of the last decades is still on a downward trend.

**Results:** A total of 16 cases were analysed after applying inclusion criteria. 50% of the cases were diagnosed in the first and second trimesters and the others were diagnosed in the third trimester. The clinical presentation was extremely varied, from just hypertension alterations to severe episodes of paroxysms. 81% of cases studied were correctly diagnosed and a correct therapeutic approach was practiced, however, 19% of cases were mistakenly diagnosed bringing fatal consequences for mother and baby. The therapeutic approach is different according to the gestational trimester.

**Conclusion:** The combination of an unspecific clinical presentation and a low prevalence is a challenge in the diagnosis of pheochromocytoma during pregnancy. A mistake during the diagnosis could bring fatal consequences for fetus and mother. In the last decades, a better diagnostic and therapeutic management has been established, reducing potentially fetal and maternal deaths associated with this type of pathology.

**Keywords:** Pheochromocytoma, Pregnancy, Management

## 2. Introducción

### 2.1 Epidemiología

Los feocromocitomas son tumores de origen neuroectodérmico que producen catecolaminas y se desarrollan a partir de células cromáfines del sistema nervioso simpático.

Son tumores raros, con una incidencia general entre 2-8 casos por millón de habitantes<sup>1</sup>, representando aproximadamente un 0.1%<sup>2</sup> de toda la población hipertensa, diagnosticándose más frecuentemente entre los 40 y 50 años, con prácticamente igual incidencia en mujeres que en hombres<sup>3</sup>, siendo menor si cabe, la incidencia de feocromocitomas en el embarazo, representándose aproximadamente en un 0.01% de las gestaciones<sup>4</sup>.

### 2.2 Localización

Alrededor de un 80% de los feocromocitomas suelen ser unilaterales y localizados en la glándula suprarrenal, otro 10% son bilaterales, y el 10% restante se localizan dentro o alrededor de los ganglios simpáticos, paralelos a la distribución anatómica del tejido cromafin extrasuprarrenal, desde la base del cráneo hasta el suelo pélvico, como el cuerpo carotídeo, órgano de Zuckerkandl, vejiga urinaria y pelvis, denominándose paragangliomas o feocromocitoma extraadrenales.

Tradicionalmente, son llamados los tumores del 10%, ya que alrededor del 10% son paragangliomas, un 10% son bilaterales, un 10% son malignos (con capacidad de invadir y metastatizar a distancia); un 10% se diagnostican en la edad pediátrica; un 10% recidivan tras las extirpación quirúrgica; un 10% son diagnosticados a raíz de una incidentaloma y supone la causa del 0.10% de todos los casos de hipertensión arterial.

### 2.3 Catecolaminas y su metabolismo

La mayoría de los feocromocitomas producen noradrenalina y adrenalina, siendo la secreción de noradrenalina más típica de los de origen extrasuprarrenal y la secreción de adrenalina de los de origen suprarrenal; más raramente los feocromocitomas producen dopamina. El metabolismo de las catecolaminas discurre a través de dos vías enzimáticas (fig. 1), la COMT (catecol-O-metil transferasa) y la MAO (monoaminooxidasa). Su liberación a la sangre a partir del feocromocitoma y no regulada por estimulación neural puede ser continua o intermitente.

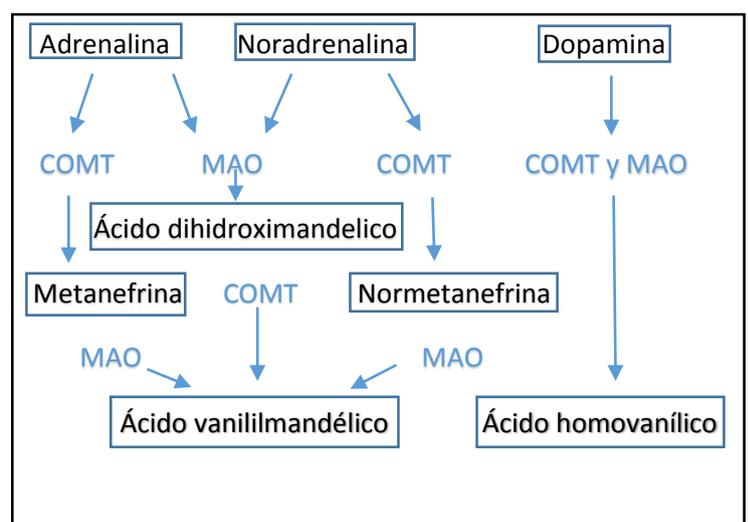


Fig. 1. Metabolismo de las catecolaminas.

## 2.4 Formas hereditarias del feocromocitoma

La mayoría de los feocromocitomas son esporádicos, sin embargo, clásicamente se ha dicho que un 10% viene asociado a formas familiares, aunque bien es cierto, que en los últimos estudios se ha comenzado a sugerir que esta proporción puede llegar al 24%<sup>5,6</sup>. El patrón hereditario es autosómico dominante y no en todos los síndromes se presenta con la misma incidencia ni padecen las mismas alteraciones genéticas (tabla 1). Los síndromes familiares son:

- Neoplasia endocrina múltiple tipo 1
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A (MEN 2A)
- Neoplasia endocrina múltiple tipo 2B (MEN 2B)
- Enfermedad de Von Hippel Lindau (VHL)
- Neurofibromatosis tipo 1 (o enfermedad de Von Recklinghausen)
- Síndrome de paragangliomatosis familiar

**Tabla 1. Síndromes hereditarios asociados a feocromocitomas**

Síndrome	Gen	Cromosoma	Prevalencia
<b>MEN 2A</b>	RET	10q11.2	50%
<b>MEN 2B</b>	RET	10q11.2	50%
<b>VHL</b>	VHL	3p26-p25	10-20%
<b>Paraganglioma</b>	SDHB, SDHD	11q23, 1p36, 1-p35	20%
<b>Neurofibromatosis 1</b>	NF1	17q11.2	1%

MEN 2A, MEN 2B: Neoplasia endocrina múltiple tipo 2A y 2B; VHL: Von Hippel Lindau; RET: Receptor de tirosinasa protooncogén; NF1: Gen supresor tumoral neurofibromatosis tipo 1; SDHB, SDHD: Succinato deshidrogenasa tipo B, D.

Dado el aumento de prevalencia de feocromocitomas asociados a síndromes familiares, se está empezando a recomendar estudios moleculares en pacientes que los presenten de manera esporádica y, además, uno o más de los siguientes datos<sup>7</sup>:

- 1) Antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma.
- 2) Feocromocitomas bilaterales.
- 3) Paragangliomas múltiples (independientemente de la localización)
- 4) Edad de diagnóstico inferior a los 50 años.
- 5) Hallazgos sugestivos de cualquier síndrome anteriormente descrito.

Si se llega a confirmar alguna mutación conocida, los pacientes de primer grado, aunque estén asintomáticos, también deberán someterse a detección genética.

## 2.5 Clínica

El rasgo más común y que se presenta en el 90% de los pacientes que padecen un feocromocitoma es la hipertensión arterial, puede representarse de forma mantenida, intermitente o paroxística.

Los episodios de paroxismos o crisis son la manifestación más característica de los feocromocitomas, produciéndose por la liberación de catecolaminas por el tumor y la consiguiente activación de los receptores adrenérgicos generando una fuerte elevación de

la presión arterial, cefalea, perspiración excesiva, palpitaciones, palidez, náuseas, temblor, ansiedad, debilidad y agotamiento entre los síntomas más característicos. Estos episodios tienen una duración variable, pero lo más común es que cedan antes de los 40 minutos.

La triada formada por cefalea, palpitaciones y sudoración generada en forma paroxística y asociada con un aumento de la presión arterial tiene una sensibilidad para el diagnóstico del 90'9% y una especificidad del 93'8%<sup>8</sup>.

Aunque los paroxismos son la presentación clínica por excelencia, la variabilidad clínica del feocromocitoma es muy extensa desde alteraciones cardíacas o metabólicas a la ausencia completa de síntomas<sup>9</sup>.

## 2.6 Diagnóstico:

### ❖ Diagnóstico bioquímico:

El diagnóstico se confirma típicamente con la determinación de catecolaminas y sus metabolitos en plasma y orina.

Prácticamente todos los pacientes con feocromocitoma presentan elevaciones urinarias de catecolaminas, metanefrinas y ácido vanililmandélico. Bien es cierto que, algunas situaciones o determinados fármacos pueden elevar dicha concentración y crear falsos positivos. Para que las catecolaminas sean estables, es preciso reducir el PH urinario a menos de 3.5<sup>10</sup>, que se consigue añadiendo al recipiente de recogida ácido sulfúrico, acético o clorhídrico, utilizando el método de la cromatografía líquida de alta resolución<sup>11</sup>(HPLC).

Los metabolitos son menos susceptibles, ya que la liberación de catecolaminas por parte del feocromocitoma puede ser paroxística o mínima, pero el metabolismo de estas se lleva a cabo independientemente de su liberación o no, y por lo tanto la liberación de sus metabolitos al plasma tiene lugar casi siempre de una forma continuada. Es por ello que la determinación de metanefrinas en plasma y orina es más sensible que la de catecolaminas.

La eficacia diagnóstica de las distintas determinaciones bioquímicas para la detección de un feocromocitoma se valoró en un estudio multicéntrico con 1003 pacientes que fueron estudiados como sospecha clínica de un feocromocitoma o en el seno del cribado de un síndrome familiar<sup>12</sup> (tabla 2).

	S(%)	S (%)	E(%)	E(%)
	HEREDITARIO	ESPORÁRICO	HEREDITARIO	ESPORÁDICO
<b>Metanefrinas en plasma</b>	97%	99%	96%	82%
<b>Catecolaminas en plasma</b>	69%	92%	89%	72%
<b>Metanefrinas en orina</b>	96%	97%	82%	45%
<b>Catecolaminas en orina</b>	79%	91%	96%	75%
<b>Acido Vanililmandélico</b>	46%	77%	99%	86%

Cuando los resultados de catecolaminas o metanefrinas plasmáticas no son determinantes, puede ser necesario una prueba de supresión con clonidina.

La clonidina es un agonista de los receptores alfa-2-adrenérgicos que inhibe la liberación de noradrenalina neuronal. Para dicha prueba deben suprimirse diuréticos, beta bloqueantes, antidepresivos tricíclicos y no realizarse en pacientes hipovolémicos, con el fin de no originar un cuadro de hipotensión severa<sup>13</sup>.

Las pruebas de provocación, debido a los avances en las técnicas de laboratorio empleadas para la determinación de catecolaminas y de metanefrinas, han quedado obsoletas<sup>14</sup>.

❖ Diagnóstico de localización:

La tomografía axial computarizada es capaz de detectar tumores a partir de medio centímetro de diámetro, el coeficiente de atenuación expresado en unidades Hounsfield (HU), se usa para diferenciar adenomas suprarrenales del resto de tumores de esta localización debido a su contenido citoplasmático en lípidos<sup>15</sup>. Tras la administración de contraste presentan un marcado realce, originando una imagen heterogénea donde no es extraño visualizar imágenes de necrosis o hemorragia (tabla 3).

<b>TABLA 3. CARACTERÍSTICAS DEL FEOCROMOCITOMA EN LAS TÉCNICAS DE IMAGEN</b>						
<b>TUMOR</b>	<b>TAMAÑO</b>	<b>TEXTURA</b>	<b>CONTRASTE</b>	<b>TAC</b>	<b>RM</b>	<b>HALLAZGOS</b>
<b>Feocromocitoma</b>	Variable	Heterogénea	Marcado	>10 UH	Hiperintensidad en T2	Necrosis y hemorragia

La resonancia magnética es una de las pruebas para el diagnóstico de localización utilizada especialmente en situaciones en las que se requiera la mínima radiación (embarazo, niños)<sup>16</sup>.

En determinadas ocasiones, puede ser necesario complementar el diagnóstico con otras pruebas, como son la gammagrafía con metaiodobenzilguanidina (MIBG) y la PET con <sup>18</sup>F-fluorodopamina o con <sup>18</sup>F-fluorodihidroxifenilalanina, que se basan en el transporte de radiofármacos a través de los sistemas de transporte de las catecolaminas localizados en la membrana de la célula<sup>17</sup>.

## 2.7 Tratamiento

La extirpación del tumor es indiscutible; antes de la intervención quirúrgica, se deben tomar medidas para evitar crisis hipertensivas en quirófano ya que la preparación preoperatoria ha sido un factor clave en la reducción de la mortalidad en los feocromocitomas<sup>18</sup>.

El tratamiento clásico consiste en la administración de un bloqueante alfa-adrenérgico que se inicia con una dosis de 10 mg/día y se incrementa progresivamente hasta conseguir la normotensión. Tras el bloqueo alfa, se debe iniciar el tratamiento con un beta bloqueante, nunca antes, ya que, en ausencia del bloqueo alfa, se puede incrementar la vasoconstricción alfa inducida por adrenalina. Si bien el bloqueo alfa se realiza de 10 a 14 días anterior a la intervención quirúrgica, el bloqueo beta se administra 2-3 días anteriores a la cirugía con el fin de normalizar la frecuencia cardíaca, pautados siempre a dosis bajas y con precaución (propranolol).

### **3 OBJETIVOS**

Debido a la escasa información publicada sobre feocromocitomas en el embarazo, al tener una incidencia escasa pero una alta mortalidad relacionada con los errores del diagnóstico, el presente trabajo intenta establecer un mejor manejo diagnóstico y terapéutico del feocromocitoma en el embarazo, así como las pautas que deben seguirse dependiendo de la edad gestacional en el momento del diagnóstico basándose en lo realizado por profesionales en los últimos 20 años.

### **4 MATERIAL Y MÉTODOS**

Se realiza un trabajo de revisión e investigación bibliográfica planteándose la siguiente pregunta: ¿Cómo es el manejo diagnóstico y terapéutico de los feocromocitomas en el embarazo?

Se realiza una búsqueda sistemática en la plataforma Pubmed Medline de todo lo publicado en lengua inglesa en los últimos 20 años (1997-2017) sobre el manejo terapéutico del feocromocitoma en el embarazo utilizando como “Mesh major topic” la palabra *Pheochromocytoma*, como “Mesh terms” la palabra *Pregnancy* y como “all fields” la palabra *management*. Como criterios de exclusión no serán analizados estudios sin datos originales de pacientes, como artículos de ciencia básicos, cartas, revisiones o actualizaciones.

Se aplicarán los siguientes criterios de inclusión que deberán contener los artículos publicados en la búsqueda realizada:

- Edad de la madre.
- Trimestre en el que se diagnostica el feocromocitoma.
- Planteamiento diagnóstico.
- Manejo terapéutico.
- Ausencia de comorbilidades en la madre para evitar errores de interpretación.
- Estado de salud del feto y de la madre tras el tratamiento.

La búsqueda sistemática se realizará teniendo en cuenta la mayor evidencia científica posible: metaanálisis o ensayos clínicos, si no se llega a obtener ningún resultado, se optará por buscar casos-controles, estudios de cohortes o estudios de casos.

### **5 RESULTADOS:**

La búsqueda dio como resultado poca evidencia científica publicada, siendo hasta el momento ningún metaanálisis, ensayo clínico, casos-controles o estudios de cortes publicado. Únicamente se han encontrado en la literatura series de casos, basándose en la experiencia de profesionales sanitarios que se han encontrado con un feocromocitoma durante la gestación.

De los 106 resultados obtenidos en un principio, se descartan 49 por no estar entre los últimos 20 años, de los cuales se descartan 20 por no presentar datos originales de pacientes (revisiones, actualizaciones, cartas, artículos de ciencia básicos) (Fig 2).

De los 39 restantes, se aplica una serie de criterios de inclusión (edad de la madre, trimestre en el que se diagnostica el feocromocitoma, planteamiento diagnóstico, manejo

terapéutico, ausencia de comorbilidades en la madre y estado de salud del feto y de la madre tras la aplicación terapéutica).

De ellos, 10 casos se descartan por presentar la madre comorbilidades (IAM, aneurisma aórtico entre otros), tras los cuales se eliminan 4 por no especificar el manejo terapéutico empleado y 9 por no informar del estado de salud de la madre o del feto tras la aplicación del tratamiento.

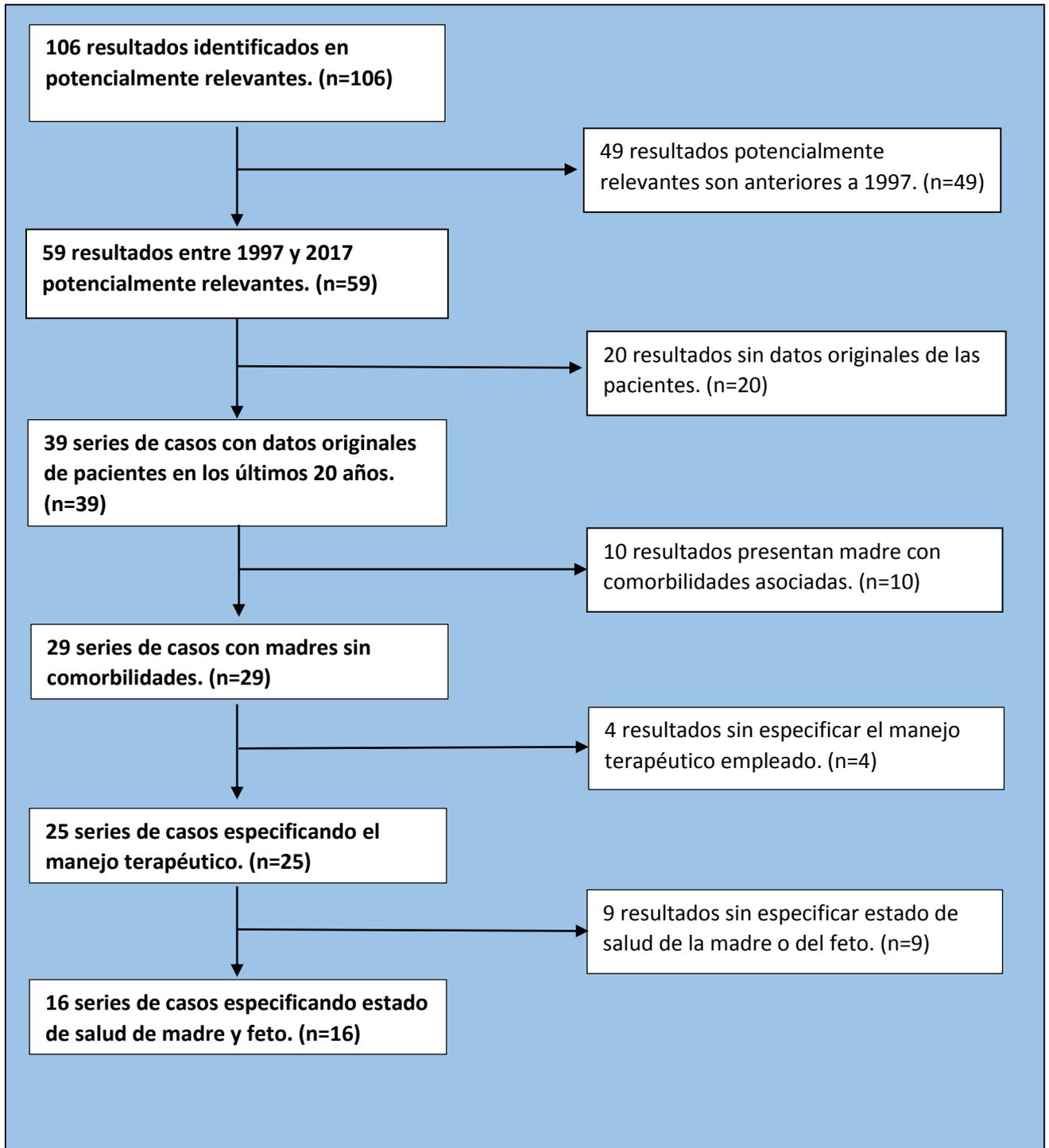


Fig 2. Diagrama de flujo de los datos de la búsqueda sistemática.

Se analizan los resultados de los 16 casos que sí cumplen los criterios citados (n=16), y se obtienen los siguientes resultados:

La edad media materna del diagnóstico del feocromocitoma fue de 29'43 en un rango de edad entre 22 y 40 años, lo que concuerda con la edad típica de presentación de estos tumores, en la tercera, cuarta y quinta década de vida.

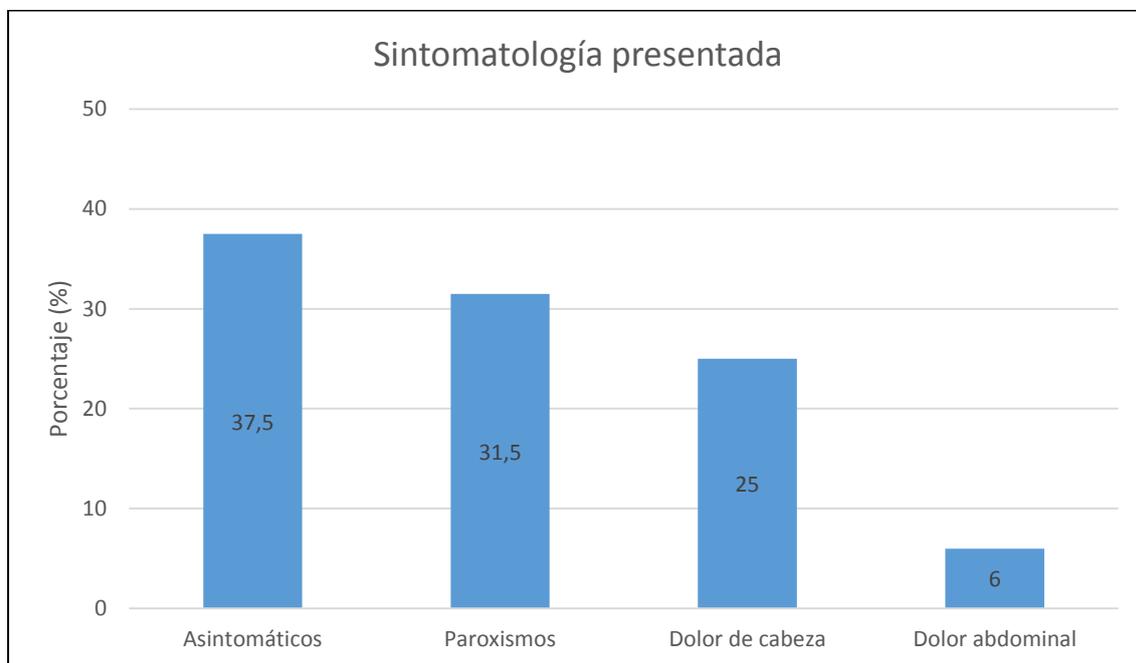
La presentación clínica es extremadamente variada, dentro de las 16 pacientes con feocromocitoma, se han descrito cuadros de ausencia total de síntomas, con la única anomalía de alteración en las cifras de tensión arterial, ligeros dolores de cabeza, hasta graves paroxismos en los que se incluían en la sintomatología: Dolor de cabeza, sudoración, náuseas, vómitos, mareos, ansiedad, alteraciones visuales. (Fig. 3)

Un 37'5% de las pacientes estudiadas permanecían asintomáticas en el momento del diagnóstico, siendo el hallazgo de cifras tensionales muy altas el origen de la alarma.

Un 31'5% de las pacientes estudiadas, presentaron crisis paroxísticas como clínica debutante del feocromocitoma, entre los síntomas más repetidos destacan dolor de cabeza junto con sudoración, náuseas, vómitos, mareos, alteraciones visuales y ansiedad.

Un 25% de las pacientes estudiadas, presentaron en el momento del diagnóstico dolor de cabeza como único síntoma, y tensiones elevadas al ingreso.

Únicamente un 6% de ellas debutó con clínica de malestar abdominal como única sintomatología.



**Fig 3. Sintomatología presentada en los casos estudiados de feocromocitoma.**

La gran mayoría de los diagnósticos se realizaron mediante análisis bioquímicos, seguidos de resonancia magnética, cuya sensibilidad es cercana al 100% y presenta una especificidad

entre el 65 y el 75%, además de tener la ventaja de someter al paciente a la mínima exposición a la radiación.

A la hora de analizar el diagnóstico del feocromocitoma, se dividieron los casos según la edad gestacional de la madre. (Tabla 4 y Tabla 5).

**TABLA 4. DIAGNÓSTICO DEL FEOCROMOCITOMA EN EL PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE.**

CASO	TRIMESTRE	SINTOMATOLOGÍA	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	RM	OTROS
<b>1. GESTANTE DE 22 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras de tensión elevadas. Asintomática	Orina 24 horas: Metanefrinas elevadas	Masa adrenal izquierda	
<b>2. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Malestar abdominal	Orina 24 horas: Metanefrinas y normetanefrina elevadas	Masas suprarrenales bilaterales.	
<b>3. GESTANTE DE 25 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras de tensión elevadas. Asintomática	Orina 24 horas: Catecolaminas elevadas	Masa suprarrenal derecha	Estudio genético mutación gen VHL en infancia
<b>4. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras elevadas de tensión, palpitaciones y ansiedad	Orina 24 horas: Noradrenalina y normetanefrinas elevadas	Paraganglioma en órgano de Zuckerkandl	
<b>5. GESTANTE DE 31 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras elevadas de tensión, vómitos, palpitaciones, paroxismos.	Orina 24 horas: Metanefrinas y VMA elevadas		TC: Masa adrenal derecha
<b>6. GESTANTE DE 28 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Cifras elevadas de tensión y cefalea	Proteinuria y aumento de las transaminasas (Preeclampsia)		Catecolaminas elevadas en orina y RM con hallazgo bilateral posterior
<b>7. GESTANTE DE 38 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Cifras tensionales elevadas y cefalea	Cifras de noradrenalina elevadas en plasma	Masa suprarrenal izquierda	
<b>8. GESTANTE DE 26 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Cifras tensionales elevadas y cefalea	Orina 24 horas: Metanefrina y normetanefrinas elevadas	Masas suprarrenales bilaterales	

RM: Resonancia magnética; VHL: Von Hippel Lindau TC: Taxonomía axial computarizada; VMA: Ácido vanililmandélico.

**TABLA 5. DIAGNÓSTICO DEL FEOCROMOCITOMA EN EL TERCER TRIMESTRE.**

CASO	TRIMESTRE	SINTOMATOLOGÍA	DIAGNÓSTICO BIOQUÍMICO	RM	OTROS
<b>9. GESTANTE DE 24 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Variaciones tensionales durante embarazo y cefalea	Orina 24 horas: Cifras de metanefrinas elevadas		ECO y MIGB con hallazgo de masas suprarrenales bilaterales
<b>10. GESTANTE DE 36 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Sudoración, dolor de cabeza, náuseas, mareos	Orina 24 horas: Cifras de metanefrinas elevadas		ECO: Masa suprarrenal derecha
<b>11. GESTANTE DE 25 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras tensionales elevadas. Asintomática	Orina 24 horas: Cifras de catecolaminas elevadas	Tras aborto, dos masas suprarrenales bilaterales.	Estudio genético mutación gen VHL
<b>12. GESTANTE DE 31 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Asintomática y en postparto cifras tensionales elevadas, fiebre, taquicardia	Sepsis		Orina 24 horas TC posterior bilateral y estudio genético mutación gen MEN 2A
<b>13. GESTANTE DE 27 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras tensionales elevadas. Asintomática	Orina 24 horas: epinefrina, VMA normetanefrinas elevadas	Masa suprarrenal derecha	
<b>14. GESTANTE DE 22 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras tensionales elevadas. Asintomática	Orina 24 horas: Cifras de noradrenalina elevadas	Masa suprarrenal derecha	Mutación gen VHL
<b>15. GESTANTE DE 40 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras elevadas de tensión, vómitos, palpitaciones, dolor cabeza, alteraciones visuales	Proteinuria y glicosuria. No catecolaminas medidas. (Preeclampsia)		Autopsia: Masa suprarrenal derecha
<b>16. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Cifras tensionales elevadas, cefalea, mareo, náuseas, sudor.	Orina 24 horas: metanefrinas y VMA elevadas	Masa suprarrenal derecha	

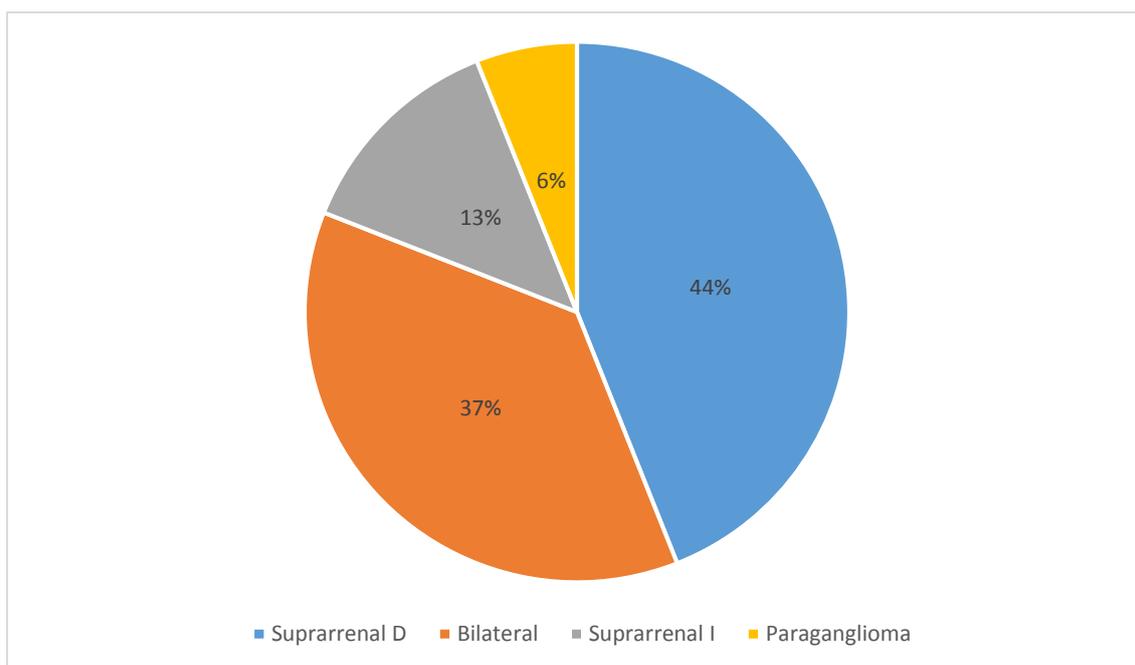
RM: Resonancia magnética; VHL: Von Hippel Lindau; VMA: Ácido vanililmandélico; ECO: Ecografía; MIGB: gammagrafía con metaiodobenzilguanidina; MEN 2<sup>a</sup>: Neoplasia múltiple endocrina 2A.

De los 16 casos estudiados, un 50% fueron hallados en el primer y segundo trimestre, por lo que el otro 50% se realizó en el tercer trimestre de embarazo.

La mayoría de los diagnósticos se realizaron con un análisis bioquímico estudiando las cifras de catecolaminas y/o sus metabolitos en orina de 24 horas. Únicamente un caso de los estudiados usó la determinación de catecolaminas en plasma<sup>19</sup>. Tras el hallazgo de la alteración de las cifras de catecolaminas o metabolitos, se practicó en la mayoría una resonancia magnética, siendo el uso de la ecografía algo muy ocasional.

Otras pruebas como la tomografía axial computarizada (TC) o la gammagrafía con metaiodobenzilguanidina (MIGB) se practicaron cuando la paciente ya no estaba embarazada o bien, desconocía que lo estaba.

De las 16 mujeres estudiadas, solo 1 caso se trataba de un paraganglioma (6%) localizado en el órgano de Zuckerkandl. Los 15 casos restantes (93%) tenían una localización suprarrenal, de los cuales, 7 se encontraban en la glándula suprarrenal derecha, 6 eran de localización bilateral y los 2 restantes eran izquierdos. (Fig. 4)



**Fig 4. Localización en los casos estudiados de feocromocitoma.**

Cuatro casos de los 16 estudiados (25%), presentaron mutaciones genéticas compatibles con síndromes familiares asociados a feocromocitomas, 3 asociados al Síndrome de Von Hippel Lindau (VHL) y uno de ellos asociado a la Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A (MEN 2A).

Por último, un 18% de los casos estudiados, es decir, 3 casos de los 16, no se empleó la técnica bioquímica de determinación de catecolaminas en orina y/o sangre y no fueron

diagnosticados como feocromocitoma, si no como otra patología. Un caso fue diagnosticado como sepsis postparto y los otros dos restantes fueron diagnosticados como preeclampsia.

En cuanto al manejo terapéutico, es importante la edad gestacional; en las gestantes diagnosticadas de feocromocitoma en el primer y segundo trimestre, se estableció en el 100% de los casos un tratamiento médico desde el momento del diagnóstico con alfa-bloqueantes (Fenoxibenzamida, Doxazosina o Prazosina) acompañados o no, de un beta-bloqueante (Atenolol, Labetalol) o un antagonista del calcio (Diltiazem o Amlodipino), practicando aproximadamente 4-5 semanas después del tratamiento médico, una adrenalectomía mediante laparotomía en la inmensa mayoría. (Tabla 6)

<b>TABLA 6. ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS FEOCROMOCITOMAS EN EL PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE</b>					
<b>CASO</b>	<b>TRIMESTRE</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>TIEMPO HASTA INTERVENCIÓN</b>	<b>INTERVENCIÓN</b>
<b>1. GESTANTE DE 22 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	En RM masa adrenal izquierda	Bloqueo alfa con Fenoxibenzamida	2 semanas	Adrenalectomía izquierda por laparotomía
<b>2. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Masas suprarrenales bilaterales	Bloqueo alfa con Doxazosina	3 semanas	Adrenalectomía bilateral por laparotomía
<b>3. GESTANTE DE 25 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	VHL diagnosticado en infancia, catecolaminas elevadas, asintomática	Vigilancia	9 semanas tras parto	Adrenalectomía derecha por laparotomía
<b>4. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Paraganglioma en órgano de Zuckerkandl en RM	Bloqueo alfa con Fenoxibenzamida más Atenolol	3 semanas	Resección tumoral por laparotomía
<b>5. GESTANTE DE 31 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Masa adrenal derecha en TC	Bloqueo alfa con Prazosina más propanolol	2 semanas	Adrenalectomía derecha por laparotomía
<b>6. GESTANTE DE 28 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Proteinuria y aumento de las transaminasas (Preeclampsia)	Nicardipino (Antagonista de los canales de Calcio)		
<b>7. GESTANTE DE 38 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Masa suprarrenal izquierda en RM	Bloqueo alfa con Doxazosina más Labetalol	7 semanas	Cesárea más resección feocromocitoma
<b>8. GESTANTE DE 26 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Masa suprarrenal bilateral en RM	Bloqueo alfa con Doxazosina más Diltiazem y Amlodipino	5 semanas	Adrenalectomía bilateral por laparotomía

RM: Resonancia magnética; VHL: Von Hippel Lindau TC: Taxonomía axial computarizada.

Únicamente en el diagnóstico de un feocromocitoma a finales del segundo trimestre<sup>19</sup>, se practicó tras el tratamiento médico una combinación de cesárea y adrenalectomía en la semana 28 de gestación.

Solo en el caso en el que el feocromocitoma no fue correctamente diagnosticado<sup>20</sup>, no se inició el tratamiento con alfa-bloqueantes, y fue usado en este caso un antagonista del calcio (Nicardipino).

En el caso del abordaje terapéutico en el tercer trimestre, también se pautó desde el momento del diagnóstico un bloqueo alfa (fenoxibenzamida en la mayoría de los casos), acompañado en algunos de beta bloqueantes o antagonistas del calcio. (Tabla 7).

En cambio, tras el tratamiento médico, el abordaje varía en esta edad gestacional: Se vieron dos casos en los que se programó la cesárea y una vez recuperada la madre de esta intervención, se practicó una adrenalectomía vía laparoscopia.

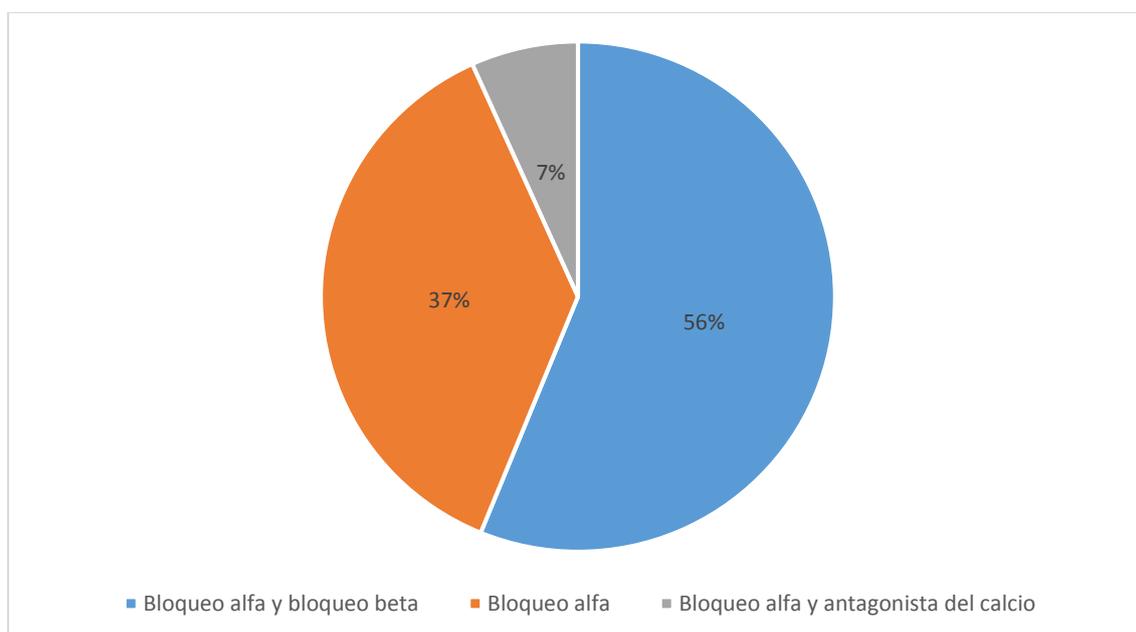
Otros dos casos en los que tras el tratamiento médico, en un periodo de 5-6 semanas se practicó una cesárea programada combinada con una adrenalectomía en la misma intervención.

Un caso en el que tras el tratamiento médico, se produjo un parto natural vía vaginal tras el cual, recuperada la madre se practicó una adrenalectomía vía laparoscopia.

Finalmente, hubo un aborto por complicaciones hipertensivas tras el cual se practicó a las 10 semanas una adrenalectomía laparoscópica y 6 semanas después la contralateral.

En los casos en los que el feocromocitoma no se diagnosticó correctamente, no se pautó un tratamiento con alfa-bloqueantes ni se programó una cesárea electiva.

Doce casos de los 16, pautaron correctamente alfa-bloqueantes para intentar normalizar la tensión arterial y la volemia; 6 casos lo hicieron pautando conjuntamente beta-bloqueantes, 4 únicamente con el alfa-bloqueante y 2 casos prefirieron antagonistas del calcio. (Fig. 5)



**Fig 5. Tratamiento médico de los feocromocitomas.**

<b>TABLA 7. ABORDAJE TERAPÉUTICO DEL FEOCROMOCITOMA EN EL TERCER TRIMESTRE</b>					
<b>CASO</b>	<b>TRIMESTRE</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>TIEMPO HASTA LA INTERVENCIÓN</b>	<b>INTERVENCIÓN</b>
<b>9. GESTANTE DE 24 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	ECO y MIGB con hallazgo de masas suprarrenales bilaterales	Bloqueo alfa con Fenoxibenzamina más Propanolol y cesárea al 2º día por contracciones	5 meses tras cesárea	Adrenalectomía bilateral por laparoscopia
<b>10. GESTANTE DE 36 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha mediante ECO	Bloqueo alfa con Doxazosina	6 semanas	Cesárea electiva con adrenalectomía derecha
<b>11. GESTANTE DE 25 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal bilateral por RM	Bloqueo alfa con Fenoxibenzamida más Nifedipino	Aborto al 3 <sup>er</sup> día del tratamiento	10 semanas postparto adrenalectomía lzq. y 6 semanas después a. dcha.
<b>12. GESTANTE DE 31 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Sepsis por fiebre postparto	Tratamiento de sepsis puerperal y más tarde Doxazosina		
<b>13. GESTANTE DE 27 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha en RM	Bloqueo alfa con Fenoxibenzamida más Propanolol	5 semanas	Cesárea programada con adrenalectomía derecha
<b>14. GESTANTE DE 22 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha en RM	Bloqueo alfa con Fenoxibenzamida y parto vaginal espontáneo	6 semanas con Fenoxibenzamida	Adrenalectomía derecha por laparoscopia
<b>15. GESTANTE DE 40 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Preeclampsia por proteinuria	Cesárea urgente por bradicardia fetal		
<b>16. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha en RM	Bloqueo alfa con Fenoxibenzamida y Metoprolol	3 semanas	Cesárea selectiva y dos semanas postparto adrenalectomía derecha por laparoscopia

En cuanto al desenlace tras el tratamiento (Tabla 8 y Tabla 9):

<b>TABLA 8. ESTADO DE SALUD DE LA MADRE Y DEL BEBÉ EN EL PRIMER Y SEGUNDO TRIMESTRE</b>					
<b>CASO</b>	<b>TRIMESTRE</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>ESTADO DEL BEBÉ</b>	<b>ESTADO DE LA MADRE</b>
<b>1. GESTANTE DE 22 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	En RM masa adrenal izquierda	Fenoxibenzamida + adrenalectomía por laparotomía	Parto vaginal pretérmino con bebé sano	Sana
<b>2. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Masas suprarrenales bilaterales	Doxazosina + adrenalectomía bilateral por laparotomía	Parto vaginal a término con bebé sano	Sana
<b>3. GESTANTE DE 25 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	VHL diagnosticado en infancia, catecolaminas elevadas, asintomática	Vigilancia + adrenalectomía 9 semanas tras parto por laparoscopia	Cesárea a término con bebé sano (VHL+)	Sana (VHL)
<b>4. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Paraganglioma en órgano de Zuckerkandl en RM	Fenoxibenzamida más Atenolol + laparotomía	Parto vaginal a término con bebé sano	Sana
<b>5. GESTANTE DE 31 AÑOS</b>	1 <sup>er</sup> Trimestre	Masa adrenal derecha en TC	Prazosina más propanolol + adrenalectomía por laparotomía	Cesárea pretérmino por CIR con bebé sano	Sana
<b>6. GESTANTE DE 28 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Proteinuria y aumento de las transaminasas (Preeclampsia)	Nicardipino (Antagonista de los canales de Calcio)	Muerte fetal a las 26 semanas de gestación	Sana
<b>7. GESTANTE DE 38 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Masa suprarrenal izquierda en RM	Doxazosina más Labetalol + cesárea y adrenalectomía	Cesárea pretérmino con bebé sano	Sana
<b>8. GESTANTE DE 26 AÑOS</b>	2 <sup>o</sup> Trimestre	Masa suprarrenal bilateral en RM	Doxazosina más Acas + adrenalectomía bilateral por laparotomía	Cesárea pretérmino por CIR con bebé sano	Sana

RM: Resonancia magnética; ECO: Ecografía; MIGB: gammagrafía con metaiodobenzilguanidina; dcha: derecha; izq: izquierda

<b>TABLA 9. ESTADO DE SALUD DE LA MADRE Y DEL BEBÉ</b>					
<b>CASO</b>	<b>TRIMESTRE</b>	<b>DIAGNÓSTICO</b>	<b>TRATAMIENTO</b>	<b>ESTADO DEL BEBÉ</b>	<b>ESTADO DE LA MADRE</b>
<b>9. GESTANTE DE 24 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masas suprarrenales bilaterales	Cesárea a término por contracciones + adrenalectomía 5 meses después	Cesárea a término con bebé sano	Sana
<b>10. GESTANTE DE 36 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha mediante ECO	Cesárea electiva con adrenalectomía derecha	Sano	Sana
<b>11. GESTANTE DE 25 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal bilateral por RM	Fenoxibenzamida Nifedipino + adrenalectomía laparoscópica tras aborto	Aborto al 3 <sup>er</sup> día del tratamiento	Sana (VHL)
<b>12. GESTANTE DE 31 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Sepsis por fiebre postparto	Tratamiento de sepsis puerperal tras cesárea	Sano	Fallecida por FMO (MEN 2A)
<b>13. GESTANTE DE 27 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha en RM	Cesárea programada con adrenalectomía derecha	Sano	Sana
<b>14. GESTANTE DE 22 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha en RM	Parto vaginal a término + adrenalectomía 6 semanas después	Sano	Sana (VHL)
<b>15. GESTANTE DE 40 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Preeclampsia por proteinuria	Cesárea urgente por bradicardia fetal	Fallecido	Fallecida
<b>16. GESTANTE DE 32 AÑOS</b>	3 <sup>er</sup> Trimestre	Masa suprarrenal derecha en RM	Cesárea electiva pretérmino adrenalectomía derecha 2 semanas postparto	Sano	Sana

RM: Resonancia magnética; VHL: Von Hippel Lindau; ECO: Ecografía; MEN 2A: Neoplasia múltiple endocrina 2A.

La supervivencia materna cuando el feocromocitoma se diagnosticó en el primer trimestre fue del 100%:

Se produjeron 3 nacimientos de bebés sanos a término (dos vaginales y una cesárea). Cuatro nacimientos pretérmino de bebés sanos; uno de ellos vaginal y los otros tres cesáreas de las cuales dos de ellas fueron por diagnóstico de CIR.

La única muerte fetal que se produjo en el primer trimestre, fue por un error en el diagnóstico, en la cual se trató a la paciente como una preeclampsia, lo que desencadenó una muerte fetal a las 26 semanas de gestación (3 semanas después del ingreso por cifras elevadas de tensión).<sup>20</sup>

Durante el tercer trimestre, hubo dos madres fallecidas (25%); ambas por error en el diagnóstico. Una de ellas fue diagnosticada de sepsis puerperal<sup>21</sup> y otra de preeclampsia<sup>22</sup>.

Se produjo un aborto por un retraso en el diagnóstico a causa de una hipertensión severa de duración desconocida. Tras el aborto, la madre permaneció sana.<sup>23</sup>

La supervivencia materna total fue del 87'5% y la supervivencia fetal total fue del 81%. El 100% de las muertes maternas fueron debidas a un error en el diagnóstico. De las 3 muertes fetales, dos se debieron a un error en el diagnóstico y una de ellas a un retraso en el tratamiento. (Tabla 10)

<b>TABLA 10. MUERTES FETAL Y MATERNA</b>			
<b>N=16</b>	<b>Total (%)</b>	<b>Error en el diagnóstico (%)</b>	<b>Retraso en el tratamiento</b>
<b>MUERTE FETAL</b>	<b>3 (19%)</b>	<b>2 (67%)</b>	<b>1 (33%)</b>
<b>MUERTE MATERNA</b>	<b>2 (12'5%)</b>	<b>2 (100%)</b>	<b>-</b>

## **6. DISCUSIÓN:**

El feocromocitoma es una causa rara de hipertensión que representa aproximadamente el 0,1% de todas las causas posibles de esta patología.

Si hablamos de la relación entre feocromocitoma y embarazo, la incidencia no deja de ser escasa. Basándonos en un estudio de la Clínica Mayo desde el 1975 y 1996, en el que se analizó a todas las mujeres embarazadas, se encontró la presencia de únicamente 2 casos entre las 30.246 pacientes estudiadas<sup>4</sup> (0,007%) siendo en la literatura un tema poco documentado hasta la fecha y encontrándose escasamente unos 300 casos publicados. La mayoría de ellos se trata de serie de casos publicados por profesionales que se han encontrado un caso como los citados.

Al tratarse de pacientes embarazadas, no hay en el momento actual ningún Ensayo Clínico disponible que hable acerca de dicha patología, así como tampoco estudios observacionales como Casos-contrroles o Cohortes. Únicamente se cuenta, a parte de la serie de casos publicados, con una Revisión sistemática publicada en 2012.<sup>24</sup>

Sin embargo, la presentación de un feocromocitoma durante el embarazo merece atención, ya que un error en el diagnóstico o un desacertado abordaje terapéutico pueden traer fatales consecuencias tanto para la madre como para el feto, ya que, se trata de un tumor potencialmente letal por la liberación de catecolaminas al torrente circulatorio.

La combinación de una inespecífica presentación clínica y una baja prevalencia supone un reto en el diagnóstico. Una revisión de la literatura demuestra que la mortalidad materna ha ido descendiendo a lo largo de las sucesivas décadas gracias a un mejor diagnóstico y manejo terapéutico del feocromocitoma en el embarazo: La mortalidad se encontraba en un 48% de los casos en la década de los 60<sup>25</sup>, en un 26% en la década de los 70<sup>26</sup> y en un 17% en la década de los 80<sup>27</sup>. Finalmente, la mortalidad materna en la década de los 90 pasó a ser de un 19% en aquellas pacientes en las que no se llegó a un diagnóstico correcto.

Experimenta la mortalidad fetal una decaída similar, con un 55% de los casos estudiados en los 60<sup>25</sup>, un 47% de los casos en la década de los 70<sup>26</sup> y un 25% en la década de los 80<sup>27</sup>. De nuevo, el dato más bajo pertenece a la década de los 90, con aproximadamente un 15% de mortalidad relacionada sobre todo con errores en el diagnóstico.

El presente trabajo, a través de una búsqueda sistemática en la plataforma Medline Pubmed sobre los casos publicados en lengua inglesa en la literatura en los últimos 20 años (1997-2017), pretende establecer como es el manejo diagnóstico y terapéutico de un feocromocitoma cuando se presenta en el embarazo y, a su vez, demostrar si se sigue estableciendo la línea decreciente de mortalidad materna y fetal de las últimas décadas.

Para ello, se han analizado los resultados de 16 casos de pacientes embarazadas con feocromocitomas, con unos criterios de inclusión que incluyen:

- Edad de la madre.
- Trimestre en el que se diagnostica el feocromocitoma.
- Planteamiento diagnóstico.
- Manejo terapéutico.
- Ausencia de comorbilidades en la madre para evitar errores de interpretación.
- Estado de salud del feto y de la madre tras el tratamiento.

Llama la atención la presentación clínica, pues en los 16 casos analizados, se puede observar que es extremadamente variada, repitiéndose únicamente las cifras de tensión elevadas como alteración común en ellas.

Aunque la presencia de un útero grávido, contracciones uterinas o el propio movimiento fetal pueden desencadenar una liberación de catecolaminas al torrente sanguíneo, y por lo tanto una crisis hipertensiva, la mayoría de los casos estudiados en este trabajo (37'1%) presentaban únicamente cifras extrañamente elevadas en el momento del diagnóstico. Este hallazgo clínico, estaba seguido de crisis paroxísticas con un 31'5% como presentación

clínica, incluyéndose en este grupo, la triada característica de cefalea, palpitaciones y sudoración entre otros síntomas en los que también se encontraron náuseas, vómitos, alteraciones visuales o ansiedad.

Un 25% restante presentó únicamente alteraciones de sus cifras tensionales acompañadas de dolor de cabeza sin otros síntomas referidos. Únicamente un 6% de los casos, debutó como un malestar abdominal como presentación clínica, por lo que, se puede concluir que existe una gran variabilidad en la presentación clínica de un feocromocitoma gestacional, suponiendo por lo tanto una gran dificultad diagnóstica para el profesional sanitario.

En el embarazo, hay otras patologías que cursan con hipertensión, que pueden llevar a error en el diagnóstico del feocromocitoma; lo son la preeclampsia, la tirotoxicosis, o situaciones como una hemorragia cerebral o la hipertermia maligna.

La existencia de cefalea, edemas, taquicardia e hipertensión, acompañado de proteinuria en los análisis bioquímicos, deben orientarnos más hacia un diagnóstico de preeclampsia, de hecho, algunos autores refieren que la presencia de proteinuria podría establecer un buen diagnóstico diferencial entre ambas patologías<sup>28</sup>.

Sin embargo, la presencia de proteinuria no excluye la presencia de un feocromocitoma en la gestación. Como se ha podido ver en uno de los casos estudiados, la paciente presentaba proteinuria y fue diagnosticada de preeclampsia. Finalmente, una determinación de metanefrinas elevada en orina posterior, junto con la realización de una resonancia magnética, reveló la existencia de un feocromocitoma bilateral<sup>20</sup>. Como resultado de este error en el diagnóstico, se produjo la muerte fetal. Por lo tanto, cifras elevadas de proteínas en orina no deben descartar la posible presencia de un feocromocitoma.

De todo esto, se puede obtener la conclusión, de que el diagnóstico bioquímico por sospecha de un feocromocitoma, debe realizarse a toda mujer embarazada que presente:

- Hipertensión severa o intermitente en cualquier momento de la gestación.
- Hipertensión severa o intermitente asociada con síntomas paroxísticos.
- Mujeres que presenten hipertensión en la primera mitad del embarazo.
- Mujeres con hipertensión y curva de tolerancia a la glucosa patológica o diabetes.
- Mujeres con sospecha de hipertiroidismo.
- Mujeres con cifras altas de proteínas en orina.

De las 16 pacientes estudiadas, un 50% fueron diagnosticadas en el primer y segundo trimestre, mientras que el otro 50% fueron diagnosticadas en el tercer trimestre.

De todas ellas, 13 casos fueron correctamente orientados hacia un diagnóstico de feocromocitoma (82%), haciendo por lo tanto un correcto manejo diagnóstico de la patología.

Para el despistaje inicial del feocromocitoma, se realizó una determinación de catecolaminas y/o sus metabolitos en orina de 24 horas, (predominando la determinación de menefrinas por tener mayor sensibilidad (98%) en el diagnóstico,) siendo únicamente

solo un caso el que se determinó la elevación de catecolaminas en plasma<sup>19</sup>. De todas ellas, las cifras de catecolaminas y/o metabolitos estaban elevadas en el 100% de los casos.

Por lo tanto, el diagnóstico bioquímico mediante la determinación de catecolaminas o sus metabolitos en orina de 24 horas o en plasma es un buen método diagnóstico de feocromocitoma en el embarazo, ya que en una gestación normal las cifras no se elevan<sup>29-30</sup> y es extremadamente ocasional la elevación de estas determinaciones en casos de preeclampsia<sup>31</sup>.

Tras la confirmación de la alteración bioquímica, se realizaron pruebas de imagen para la localización del tumor: La resonancia magnética y la ecografía son los métodos más seguros en el embarazo<sup>32</sup>, de hecho, en la mayoría de los casos se practicó una resonancia magnética, siendo el método de imagen de elección para la localización del tumor. Esto es debido a que la resonancia magnética evita la exposición a la radiación en el feto y proporciona imágenes de gran calidad para determinar la ubicación del tumor, tanto en las glándulas suprarrenales como para el caso de paragangliomas<sup>33</sup>.

Sin embargo, para la localización de paragangliomas, pruebas como la tomografía axial computarizada (TC) o la gammagrafía con metaiodobenzilguanidina (MIBG) pueden tener mayor sensibilidad, pero la gran radiactividad y la exposición a la ionización los desaconsejan en el embarazo.

Las imágenes reveladas gracias a la resonancia magnética establecieron que, de los 16 casos estudiados, la mayoría de los feocromocitomas estaban localizados en la glándula suprarrenal derecha (44%). Un 37% tenían una localización bilateral, otro 13% se encontraban situados en la glándula suprarrenal izquierda y, únicamente uno de ellos (6%), estaba localizado en el órgano de Zuckerkandl. Este último hallazgo concuerda con el dato de que, aproximadamente, el 10% de todos los feocromocitomas diagnosticados, se trata de paragangliomas. Por lo que se puede concluir, que la localización más esperada de los feocromocitomas son en la glándula suprarrenal derecha.

En cuanto al tratamiento, (independientemente del momento del diagnóstico, en todos los casos en los que se determinó una elevación de catecolaminas o sus metabolitos y se localizó el tumor por técnicas de imagen), se pautó un fármaco alfa-bloqueante. La fenoxibenzamida fue el alfa-bloqueante de elección, ya que ha demostrado normalizar las cifras de tensión arterial y la volemia. Aunque bien es cierto que la fenoxibenzamida es capaz de cruzar la placenta y producir hipotensión fetal transitoria,<sup>13</sup> no se ha descrito hasta la fecha ningún efecto teratogénico en el feto por el uso de este fármaco. Aunque la fenoxibenzamida es el fármaco más usado, también hay casos descritos con otros fármacos alfa-bloqueantes, como doxazosina y prazosina con buenos resultados.<sup>19-34-35-36.</sup>

En la mayoría de los casos fue añadido un beta-bloqueante, siendo el propranolol el más usado para mejorar el control de las taquicardias, las arritmias y la presión sanguínea.

Sin embargo, algunos autores afirman que algunos beta-bloqueantes son capaces de producir un retraso en el crecimiento intrauterino, bradicardia fetal, y parto prematuro si se usa de manera prolongada<sup>37-38</sup>.

A pesar de estos hallazgos, en el estudio realizado a las 16 pacientes, no se puede confirmar este hecho, dado que un feto diagnosticado de crecimiento intrauterino retardado carecía

en el tratamiento de beta bloqueantes y sí contaba con un fármaco antagonista del calcio.<sup>36</sup> De todas formas, si se consiguiera la estabilización de la paciente únicamente con el bloqueo alfa, y no existiera taquicardias persistentes, sería conveniente evitar añadir el beta-bloqueante siempre que se pudiera, por los hallazgos encontrados por otros autores.

El uso de antagonistas del calcio en combinación con el bloqueo-alfa no suponen un mal manejo terapéutico en aquellas pacientes que únicamente presentan esporádicas cifras altas de hipertensión, sin ningún otro acontecimiento clínico.<sup>23</sup> (Tabla 11)

<b>TABLA 11. MANEJO FARMACOLÓGICO DEL FEOCROMOCITOMA EN EL EMBARAZO</b>		
<b>MECANISMOS DE ACCIÓN</b>	<b>Nombre del fármaco</b>	<b>Vida media y recomendaciones</b>
<b>ALFA-BLOQUEANTE</b>	<b>Fenoxibenzamida</b>	Fármaco de elección. Vida media larga (24 horas). Suspender 48 horas previas a la intervención.
	<b>Prazosina</b>	Vida media más corta. Disminuye la taquicardia refleja.
	<b>Doxazosina</b>	Vida media 22 horas
<b>BETA-BLOQUEANTE</b>	<b>Labetalol</b>	Usados para mejorar control de taquicardias, arritmias y presión sanguínea. Preferiblemente evitar su uso si se controla a la paciente con el alfa-bloqueante. El labetalol es usado normalmente en el perioperatorio para el control de la taquicardia supraventricular.
	<b>Propranolol</b>	
	<b>Atenolol</b>	
<b>ANTAGONISTAS DEL CALCIO</b>	<b>Nifedipino</b>	Puede ser útil en pacientes con hipertensión esporádica sin otros síntomas.

El único tratamiento efectivo que logra cesar las consecuencias del feocromocitoma es la extirpación quirúrgica; la intervención quirúrgica cambia según la edad gestacional en la que el diagnóstico se establece:

En los feocromocitomas diagnosticados en el primer o segundo trimestre de embarazo, una media de 4-5 semanas después del inicio del tratamiento médico, se establece en la mayoría de casos una adrenalectomía por laparotomía abierta<sup>35-36</sup>. En estos casos, el uso de fármacos

como fentolamina, labetalol, nitroglicerina, fentanilo y magnesio han demostrado ser fármacos que proporcionan buenos resultados en el abordaje terapéutico. El magnesio se usa para controlar la presión sanguínea en mujeres con feocromocitoma, favoreciendo la dilatación de los vasos, inhibiendo la liberación de catecolaminas y potenciando su efecto antiarrítmico.<sup>35</sup>

En un caso estudiado, el feocromocitoma era anteriormente conocido por ser la gestante sometida a pruebas bioquímicas por padecer la enfermedad de Von Hippel Lindau. Dicha paciente, no presentaba clínica hipertensiva ni paroxismos, por lo que la conducta a elegir fue la vigilancia hasta el momento del parto. Posteriormente, se practicó una adrenalectomía laparoscópica 9 semanas postparto sin complicaciones<sup>23</sup>.

El caso del paraganglioma localizado en el órgano de Zuckerkandl fue extirpado en la semana 21 (3 semanas después del inicio del tratamiento farmacológico) con buen resultado. Semanas después de produjo un parto vaginal a término.<sup>33</sup>

Solamente un caso de una embarazada en el segundo trimestre (22 semanas), se decidió un abordaje quirúrgico combinando una cesárea con la resección del feocromocitoma. Se obtuvieron buenos resultados tanto para la madre como para el bebé, sin embargo, acarrearón una mayor dificultad en el manejo operatorio.<sup>19</sup>

Por lo tanto, (aunque el manejo quirúrgico debe ser individualizado según la presentación de los casos), se puede concluir que:

El inicio del tratamiento con alfa-bloqueantes necesario en todos los casos, (con o sin beta bloqueantes o antagonistas del calcio, según la sintomatología presentada). Una vez normalizadas las cifras de tensión, unas 4-5 semanas después, es aconsejable que se realice una extirpación tumoral por laparotomía, ya que este abordaje terapéutico en el primer y segundo trimestre de embarazo es el que mejores resultados ha obtenido tanto para la madre como para el feto tras estudiar todos los casos.

El manejo terapéutico en el tercer trimestre de embarazo es diferente respecto al primer y segundo trimestre. Por norma general, pasadas las 26 semanas de gestación, la mayoría de cirujanos establecen que se prefiere practicar una cesárea electiva en combinación con una adrenalectomía, siempre y cuando la paciente sea capaz de tolerar la intervención.

Sin embargo, como hemos podido observar en el estudio de nuestras pacientes, a dos de ellas se les practicó una cesárea electiva y meses después, tras la recuperación materna, se produjo la intervención para la extirpación del feocromocitoma vía laparoscopia, con buenos resultados.

Por lo que se concluye que: En el tercer trimestre de embarazo, tras un óptimo control farmacológico de la tensión arterial y, si la madre es capaz de soportar la intervención, el método de elección será la práctica de una cesárea electiva en combinación con una adrenalectomía, observando buenos resultados tanto para la madre como para el feto<sup>39</sup>.

Por otro lado, si existen complicaciones, riesgo de muerte materna o fetal, o escaso control clínico, puede procederse a programar una cesárea, tras la cual, pasadas unas semanas de recuperación materna, puede establecerse una intervención vía laparoscópica. Con este manejo terapéutico se observan en el estudio también buenos resultados<sup>33-40-41</sup>. Una de las

ventajas de esta aplicación terapéutica es que pruebas de imagen desaconsejadas durante el embarazo pueden realizarse con seguridad, como la TC o MIBG.

Según los autores, la cesárea es más segura que el parto vaginal en los casos diagnosticados en el tercer trimestre, ya que, el manejo de un aumento de las cifras de catecolaminas, se hace mucho mejor en una cesárea que en un parto vía vaginal.

En cuanto a la muerte fetal, se produjeron 3 muertes fetales en los 16 casos estudiados, representando un 19%.

Una muerte fetal se produjo en el primer trimestre de gestación y las otras dos en el tercer trimestre.

Dos muertes fetales fueron provocadas por un error en el diagnóstico, abordando el caso como una preeclampsia, lo que llevó a no determinar en un primer momento las catecolaminas y/o sus metabolitos en orina y a un fatal desenlace<sup>20-22</sup>.

El tercer caso de muerte fetal, se debió a retraso en el tratamiento, pues la gestante presentó crisis hipertensivas de duración desconocida y disminución del movimiento fetal, y se estableció un diagnóstico primario a través de la determinación de catecolaminas urinarias, sin embargo, al tercer día del tratamiento el feto falleció, siendo la madre intervenida de un feocromocitoma bilateral derecho e izquierdo vía laparoscopia 10 y 16 semanas después respectivamente<sup>23</sup>.

Estos resultados concuerdan con el descenso documentado por algunos autores de la muerte fetal relacionada con feocromocitomas en el embarazo, debido como se puede observar, a una gran mejoría en el manejo diagnóstico de los mismos.

En cuanto a las muertes maternas, las dos muertes que se produjeron en el estudio, el 100% se debieron a un error en el diagnóstico. Ambas se produjeron en el tercer trimestre de embarazo; una de ellas fue diagnosticada de preeclampsia, y por lo tanto tuvo un mal manejo terapéutico que llevó a su posterior fallecimiento<sup>22</sup>. El otro caso fue tratado inicialmente como una sepsis puerperal, ya que presentaba hipertensión, fiebre y disnea 24 horas tras la cesárea, sin embargo una TC posterior reveló dos masas bilaterales suprarrenales. La paciente falleció dos semanas después a causa de un fallo multiorgánico<sup>21</sup>.

Tras analizar estos datos, al igual que en el caso de la mortalidad fetal, se puede concluir que la mortalidad materna ha experimentado un gran descenso en los últimos 20 años, representando únicamente un (12'5%) de todos los casos de feocromocitomas en el embarazo, siendo el 100% de ellos, debido a un error diagnóstico.

Estas cifras, nos llevan a concluir que, el descenso de la mortalidad tanto materna como fetal es un hecho que se sigue repitiendo en la última década, debido a un mejor manejo diagnóstico y terapéutico en el abordaje del feocromocitoma en el embarazo.

Por último, es preciso mencionar que 4 de los 16 casos estudiados, estaban asociados a síndromes familiares (3 casos al Síndrome de Von Hippel Lindau y 1 caso al Síndrome de Neoplasia Endocrina Múltiple tipo 2A), esto quiere decir, que representan un 24% de todos los casos presentes en el estudio.

Aunque clásicamente los feocromocitomas suprarrenales se han denominado los tumores del 10%, por presentar como característica, entre otras, estar asociados a síndromes familiares, estudios recientes han llegado a encontrar la presencia de mutaciones en un 24% de todos ellos<sup>5</sup>, por lo que el resultado del estudio concuerda con los nuevos hallazgos; estamos ante un incremento de incidencia de feocromocitomas asociados a síndromes familiares y sugiere una nueva línea de investigación, que recomiende estudios moleculares a pacientes que presenten feocromocitomas esporádicos, sobre todo a aquellos que presenten estas características:

- Antecedentes familiares de feocromocitoma o paraganglioma.
- Feocromocitomas bilaterales.
- Paragangliomas múltiples (independientemente de la localización)
- Edad de diagnóstico inferior a los 50 años, como es el caso de las 16 pacientes estudiadas.
- Hallazgos sugestivos de cualquier síndrome familiar.

## **7. CONCLUSIONES**

Según el estudio realizado basándose en lo descubierto analizando los 16 casos de feocromocitomas en el embarazo se pueden sacar las siguientes conclusiones:

1. El feocromocitoma en el embarazo es una patología extremadamente rara pero que merece atención por el alto peligro que puede desencadenar.
2. Su clínica es extremadamente variada, lo que supone un reto para el médico, por lo que se debería realizar para su despistaje una determinación de catecolaminas o metabolitos en orina a toda paciente con las alteraciones anteriormente mencionadas.
3. Independientemente del momento del diagnóstico se requiere un abordaje terapéutico con alfa-bloqueantes desde el principio, y si es posible, evitar los fármacos beta-bloqueantes por los hallazgos perjudiciales encontrados para el feto.
4. El único tratamiento curativo es la extirpación quirúrgica, siendo diferente según el trimestre en el que se diagnostica la patología. En el primer y segundo trimestre, se prefiere la laparotomía unas 4-5 semanas tras el inicio del alfa bloqueo. En el tercer trimestre, la combinación de la cesárea con la adrenalectomía ha tenido buenos resultados.
5. Un error en el diagnóstico o un tardío manejo terapéutico pueden traer consecuencias fatales tanto para la madre como para el feto.
6. Las mejoras en el diagnóstico ha reducido el porcentaje de fallecimientos maternos y fetales las últimas décadas.
7. El porcentaje de feocromocitomas relacionados con síndromes familiares ha incrementado a un 24% por lo que se sugiere la aplicación de estudios genéticos sobre este aspecto.

## **Bibliografía**

1. Sheps SG, Diagnosis of pheochromocytoma. *Lancet*. 1990; 336:882.
2. Omura M, Saito J, Yamaguchi K, Kakuta Y, Nishikawa T. Prospective study on the prevalence of secondary hypertension among hypertensive patients visiting a general outpatient clinic in Japan.
3. Beard CM, Sep SG, Kurland LT, Carney JA, Lie JT. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc*. 1983;58:802-4.
4. Harrington JR, Farley DL, van Heerden JA, Ramin KD. Adrenal tumors and pregnancy. *World J Surg* 1999; 23: 182-186.
5. Neuman HPH, Baush B, McWhinney SR, Bender BV, Gimm O, Franke G, et al. Germ-line mutations in nonsyndromic pheochromocytoma. *N Engl J Med* 2002;346:1459-66.
6. Dhuly RG. Pheochromocytoma. Death of an axiom. Editorial. *N Engl J Med* 2002;346:1486-8.
7. Bryant J, Farmer J, Kessler LJ, Townsend RR, Nathanson KL. Pheochromocytoma: the expanding genetic differential diagnosis. *J Natl Cancer Inst*. 2003;95:1196-204.
8. Bravo EL, Tagle R. Pheochromocytomas: State of the art and future prospects. *Endocr Rev*. 2003;24:539-53.
9. Mcneil AR, Block BH, Koelmeyer TD, Burke MP, Milton JM. Pheochromocytomas discovered during coronal autopsies in Sidney, Melbourne and Auckland. *Aust N Z Med*. 2000;30:648-52.
10. Weinkove C. ACP Broadsheet No 127. April 1991. Measurement of catecholamines and their metabolites in urine. *J. Clin Pathol*. 1991;44:269-75.
11. C. Bernal, J. Alcázar. Feocromocitoma: presentación clínica. Diagnóstico y tratamiento. *Hipertensión (Madr.)*. 2006;23(6):173-83.
12. Lenders JW, Pacak K, Walter MM, Linchan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which is the best? *JAMA*. 2002;287:1427-34.
13. Oleaga et al. Feocromocitoma: actualización diagnóstica y terapéutica. *Endocrinol Nutr*. 2008;55(5):202-16.

14. Sawka AM, Prebtani APH, Thabanc L, Gafni A, Levine M, Young WF Jr. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocr Disord*. 2004;4:2.
15. Dunnick NR, Korobkin M. Imaging of adrenal incidentalomas: current status. *AJR Am J Roentgenol*. 2002; 179:559-68.
16. Wittcles RM, Kaplan EL, Roizen MF. Sensitivity of diagnostic and localization test for pheochromocytoma in clinical practice. *Arch Intern Med*. 2000;160:2521-4.
17. Cano Megías M, et al. Feocromocitoma-paraganglioma: del diagnóstico bioquímico al genético. *Nefrología*. 2016.
18. Kinney MA, Warner ME, Van Heerden JA, Horlocker TT, Young WF Jr, Schroeder DR, et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg*. 2000;91:1118-23.
19. Nobutaka Kariya MD, et al. Cesarean section at 28 weeks gestation with resection of pheochromocytoma: perioperative antihypertensive management. *Journal of Clinical Anesthesia*. 2005;17:296-299.
20. Oger P, Raiffort C, Plouin P-F, Mandelbrot L. Phéochromocytome et grossesse. À propos d'un cas Pheochromocytoma and pregnancy. *Case Report. Gynécologie Obstétrique & Fertilité*. 2006;34:323-325.
21. Wattanachanya L, et al. Bilateral pheochromocytoma during the postpartum period. *Arch Gynecol Obstet*. 2009;280:1055-1058.
22. Hudsmith JG, Thomas CE, Browne DA. Undiagnosed phaeochromocytoma mimicking severe preeclampsia in a pregnant woman at term. *International Journal of Obstetric Anesthesia*. 2006;15:240-245.
23. Nonna Kolomeyevskaya MD, et al. Pheochromocytoma and Von Hippel-Lindau in Pregnancy. *Am J Perinatol*. 2010;27:257-264.
24. Biggar M.A, Lennard T.W.J. Systematic review of phaeochromocytoma in pregnancy. *British Journal of Surgery*. 2013;100:182-190.
25. Schenker J.G, Chowers I. Pheochromocytoma and pregnancy. Review of 89 cases. *Obstet Gynaecol Surv*. 1971;26:739-747.
26. Schenker J.G, Granat M. Pheochromocytoma and pregnancy. An updated appraisal. *Aus N Z J Obstet Gynaecol*. 1982;22: 1-10.

27. Harper MA, Murnaghan GA, Kennedy L, Hadden D.R, Atkinson A.B. Pheochromocytoma in pregnancy. Five cases and a review of the literature. *Br J Obstet. Gynaecol.* 1989;96: 594-606.
28. Botchan A, Hauser R, Kupfermine M, Grisaru D, Peyser MR, Lessing JB. Pheochromocytoma in pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv* 1995;50:321-7.
29. Ahlawat SK, Jain S, Kumari S, Varma S, Sharma BK. Pheochromocytoma associated with pregnancy: case report and review of the literature. *Obstet Gynecol Surv.* 1999;54:728-37.
30. Natrajan PG, McGarrigle HH, Lawrence DM, Lachelin GC. Plasma noradrenaline and adrenaline levels in normal pregnancy and in pregnancy-induced hypertension. *Br F Obstet Gynaecol.* 1982;89:1041-1045.
31. Shah BR, Gandhi S, Asa SL, Ezzat S. Pseudopheochromocytoma of pregnancy. *Endocr Prac.* 2003;9:376-379.
32. Freier DT, Thompson NW. Pheochromocytoma and pregnancy: the epitome of high risk. *Surgery.* 1993;114:1148-52.
33. Junglee N, et al. Pheochromocytoma in Pregnancy: When is operative intervention indicated? *Journal of women's health.* 2007;16:1362-1365.
34. Kitayama K, et al. A case of bilateral pheochromocytoma during pregnancy. *BMC.* 2015;15:55.
35. Hamilton A, Sirrs S, Schmidt N, Onrot J. Anaesthesia for phaeochromocytoma in pregnancy. *Can J Anaesth.* 1997;44:654-657.
36. Phupong V, Witoonpanich P, Snaboon T, Tharavej C, Pornthip U. Bilateral pheochromocytoma during pregnancy. *Arch Ginecol Obstet.* 2005;271:276-279.
37. Ellison GT, Mansberger JA, Mansberger AR. Malignant recurrent pheochromocytoma during pregnancy: case report and review of the literature. *Surgery.* 1988;103:484-9.
38. Butters L, Kennedy S, Rubin PC. Atenolol in essential hypertension during pregnancy. *BMF.* 1990;301:587-589.
39. Ghayee HK, Wyne KL, Yau FS, Snyder WH, Holt S, Tunc Gokaslan S. The many faces of pheochromocytoma. *J Endocrinol Invest.* 2008;31:450-458.
40. Weingarten M, Rao S, Lincoln K. Successful management of phaeochromocytoma in the third trimester of pregnancy with the use of rapid sequential alpha-adrenergic blockade. *European Journal of Obst & Ginecol and Reproductive Biology.* 2016;198:156-178.

41. Dugas G, et al. Pheochromocytoma and pregnancy: a case report and review of anesthetic management. 2003;51:134-138.
42. Grodski S, Jung C, Kertes P, Davies M, Banting S. Pheochromocytoma in pregnancy. Intern Med J. 2006;36:604-6.