



Feocromocitoma: clasificación molecular en grupos con diferente fenotipo bioquímico noradrenérgico y riesgo de metástasis

Pheochromocytoma: molecular classification into groups with different noradrenergic biochemical phenotypes and risk of metastasis

Dayana Aracely León-Pallasco
ma.dayanaalp98@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-9181-4055>

Sebastián Oswaldo Paredes-Tobar
ma.oswaldospt57@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0003-2935-9658>

Elio Joel Palma-Coque
ma.eliojpc91@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0000-2723-5721>

Olivia Elizabeth Altamirano-Guerrero
ua.oliviaaltamirano@uniandes.edu.ec
Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0003-0847-1870>

RESUMEN

Objetivo: Analizar el feocromocitoma desde la clasificación molecular en grupos con diferente fenotipo bioquímico noradrenérgico y riesgo de metástasis. **Método:** Revisión sistemática en Medline, Cochrane, Medigraphic, BVS y PubMed durante enero 2020-enero 2025. Se utilizaron términos DeCS: feocromocitoma, clasificación molecular, metástasis, catecolaminas y metanefrinas. Se incluyeron 24 artículos que cumplieron criterios de selección. **Resultados:** El 70% de casos se clasifican en tres grupos moleculares. Grupo 1 (Krebs/VHL/EPAS1) presenta fenotipo noradrenérgico con riesgo metastásico de 30-40% en mutaciones SDHB. Grupo 2 (quinasas) muestra fenotipo adrenérgico con comportamiento menos agresivo. Grupo 3 (Wnt) sugiere comportamiento potencialmente agresivo. Las metanefrinas fraccionadas presentan sensibilidad 96% y especificidad 85%. El 40% de casos son hereditarios, requiriendo estudio genético. **Conclusiones:** La clasificación molecular permite estratificación de riesgo personalizada. El fenotipo noradrenérgico se asocia significativamente con mayor riesgo metastásico, requiriendo seguimiento intensivo prolongado. **Descriptores:** feocromocitoma; neoplasias de las glándulas suprarrenales; metástasis de la neoplasia. (DeCS).

ABSTRACT

Objective: Analyse pheochromocytoma based on molecular classification into groups with different noradrenergic biochemical phenotypes and risk of metastasis. **Method:** Systematic review in Medline, Cochrane, Medigraphic, BVS, and PubMed from January 2020 to January 2025. DeCS terms were used: pheochromocytoma, molecular classification, metastasis, catecholamines, and metanephtrines. Twenty-four articles that met the selection criteria were included. **Results:** Seventy per cent of cases are classified into three molecular groups. Group 1 (Krebs/VHL/EPAS1) presents a noradrenergic phenotype with a metastatic risk of 30-40% in SDHB mutations. Group 2 (kinases) shows an adrenergic phenotype with less aggressive behaviour. Group 3 (Wnt) suggests potentially aggressive behaviour. Fractionated metanephtrines have a sensitivity of 96% and specificity of 85%. Forty per cent of cases are hereditary, requiring genetic testing. **Conclusions:** Molecular classification allows for personalised risk stratification. The noradrenergic phenotype is significantly associated with higher metastatic risk, requiring prolonged intensive follow-up. **Descriptors:** phaeochromocytoma; adrenal gland neoplasms; neoplasm metastases. (DeCS).

Recibido: 06/09/2025. Revisado: 15/09/2025. Aprobado: 15/10/2025. Publicado: 20/10/2025.

Original breve



INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos poco frecuentes que se originan en las células cromafines de la médula suprarrenal, caracterizados por la producción y secreción excesiva de catecolaminas (adrenalina y noradrenalina). Con una incidencia global de 0.6 casos por 100,000 habitantes por año, estos tumores representan una causa rara pero importante de hipertensión arterial secundaria, detectándose en aproximadamente 0.2-0.6% de pacientes hipertensos (1,8).

La presentación clínica del feocromocitoma es heterogénea y frecuentemente desconcertante. La tríada clásica incluye cefalea intensa, palpitaciones y diaforesis profusa, aunque puede manifestarse con síntomas diversos que imitan otras patologías endocrinas como hipertiroidismo o síndrome de Cushing. La hipertensión arterial constituye el signo cardinal, presente en hasta 95% de pacientes, pudiendo ser paroxística o sostenida (8,10).

Los avances en genética molecular han revolucionado la comprensión del feocromocitoma. Aproximadamente 40% de casos son hereditarios, asociados con síndromes como neoplasia endocrina múltiple tipo 2 (MEN2), enfermedad de Von Hippel-Lindau (VHL), neurofibromatosis tipo 1 y síndromes de paraganglioma hereditario causados por mutaciones en genes de la succinato deshidrogenasa (SDH) (4,15). Este alto componente hereditario fundamenta la recomendación de realizar estudio genético en todos los pacientes diagnosticados con feocromocitoma (1,17).

La clasificación molecular representa un avance paradigmático en la comprensión y manejo del feocromocitoma. Nölting et al. demostraron que aproximadamente 70% de pacientes con feocromocitoma/paraganglioma pueden asignarse a uno de tres grupos moleculares principales, cada uno con diferente fenotipo bioquímico, comportamiento clínico y riesgo de metástasis (4). Esta estratificación molecular



permite personalizar el seguimiento, predecir agresividad tumoral y orientar decisiones terapéuticas.

El Grupo 1, relacionado con alteraciones del ciclo de Krebs, VHL y EPAS1, se caracteriza por fenotipo bioquímico predominantemente noradrenérgico. Estos tumores presentan mayor riesgo de metástasis y recurrencia, requiriendo seguimiento más intensivo. El Grupo 2, asociado con señalización de quinasas (mutaciones en RET, NF1, TMEM127, MAX), típicamente presenta fenotipo adrenérgico con síntomas episódicos y curso generalmente menos agresivo. El Grupo 3, relacionado con señalización Wnt, aunque menos caracterizado, sugiere comportamiento agresivo (4).

El diagnóstico bioquímico constituye el primer paso fundamental. La medición de metanefrinas fraccionadas plasmáticas o en orina de 24 horas representa la prueba de elección, con sensibilidad del 96% y especificidad del 85% para metanefrinas plasmáticas (15,18). Una vez confirmado el diagnóstico bioquímico, se procede con estudios de imagen, preferentemente tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), y estudio genético (17).

El manejo preoperatorio es crítico para prevenir crisis hipertensivas potencialmente mortales durante la cirugía. El tratamiento con alfabloqueantes debe iniciarse 7-14 días antes de la adrenalectomía (1). Kwon et al. identificaron factores de riesgo para crisis hipertensivas intraoperatorias, incluyendo tamaño tumoral >5 cm y niveles elevados de epinefrina urinaria preoperatoria (16).

Los incidentalomas suprarrenales, lesiones >1 cm detectadas incidentalmente en estudios de imagen realizados por otras indicaciones, constituyen una vía frecuente de diagnóstico. Park et al. y Fassnacht et al. proporcionaron guías actualizadas para manejo de incidentalomas, enfatizando evaluación hormonal completa y estratificación de riesgo basada en características radiológicas (3,6).

Las masas suprarrenales bilaterales presentan desafíos diagnósticos adicionales. Vassiliadi et al. documentaron que estas lesiones pueden representar etiologías



diversas, incluyendo adenomas corticales bilaterales, feocromocitomas bilaterales en contexto de síndromes hereditarios, enfermedad suprarrenal macronodular, o combinaciones de lesiones con diferente histología (2).

El feocromocitoma maligno, definido por presencia de metástasis a distancia, ocurre en aproximadamente 10-15% de casos. Fischer et al. evaluaron respuestas a terapia sistémica en feocromocitoma/paraganglioma metastásico, documentando eficacia variable de quimioterapia CVD, terapia con radionúclidos, I-131 MIBG, sunitinib y análogos de somatostatina (13). Calsina y Robledo demostraron que el perfil genómico permite identificar riesgo metastásico y predecir respuesta a inmunoterapia (14).

La feocromocitoma en embarazo constituye situación de alto riesgo. Lenders documentó que esta asociación, aunque rara, presenta mortalidad materna y fetal significativa si no se diagnostica oportunamente. El manejo óptimo incluye alfabloqueantes inmediatos tras diagnóstico y, cuando es posible, resección laparoscópica durante primer o segundo trimestre (12).

El objetivo del presente estudio es analizar la Feocromocitoma desde la clasificación molecular en grupos con diferente fenotipo bioquímico noradrenérgico y riesgo de metástasis.

MÉTODO

Se realizó una revisión sistemática retrospectiva, observacional y descriptiva sobre feocromocitoma, con enfoque en clasificación molecular, fenotipo bioquímico y riesgo de metástasis, abarcando el periodo enero 2020 a enero 2025.

La búsqueda se ejecutó en bases de datos Medline, Cochrane, Medigraphic, Biblioteca Virtual en Salud (BVS) y PubMed. Se revisaron adicionalmente actas de congresos, guías de práctica clínica y meta-análisis publicados en últimos cuatro años. Se consultaron especialistas en endocrinología para identificar estudios relevantes.



Se utilizaron términos DeCS y MeSH: "feocromocitoma", "pheochromocytoma", "diagnóstico", "diagnosis", "manejo", "management", "clasificación molecular", "molecular classification", "metástasis", "metastasis", "catecolaminas", "catecholamines", "metanefrinas", "metanephtrines", combinados mediante operadores booleanos AND, OR y NOT.

Criterios de selección

Criterios de inclusión: artículos publicados entre 2020-2025 en español o inglés, estudios sobre clasificación molecular de feocromocitoma, investigaciones sobre fenotipo bioquímico y riesgo metastásico, ensayos clínicos, estudios observacionales, revisiones sistemáticas, guías de práctica clínica, artículos sobre técnicas diagnósticas y manejo terapéutico, con metodología clara y acceso a texto completo.

Criterios de exclusión: estudios exclusivamente sobre intoxicación por cocaína, enfermedad de Von Hippel-Lindau aislada, cardiopatía congénita sin relación con feocromocitoma, hipertiroidismo, NEM tipo 2 sin feocromocitoma, artículos sin texto completo disponible, documentos no traducibles a inglés o español.

Se identificaron inicialmente 100 estudios. La búsqueda en Medline, Cochrane, Medigraphic y BVS proporcionó 80 citas. Tras eliminar duplicados, permanecieron 90 artículos. Se descartaron 20 estudios por no cumplir criterios de inclusión tras revisión de títulos y resúmenes. Treinta estudios adicionales se excluyeron por falta de acceso a texto completo o imposibilidad de traducción viable.

El texto completo de 40 citas restantes se examinó detalladamente. Dieciséis estudios fueron excluidos por no cumplir criterios de inclusión específicos, se seleccionaron 24 estudios cumplieron criterios de inclusión y fueron incorporados en la revisión sistemática. Se siguió metodología PRISMA para selección de estudios.

Se extrajeron datos sobre: clasificación molecular (grupos 1, 2 y 3), genes mutados por grupo, fenotipo bioquímico (noradrenérgico vs adrenérgico), riesgo de metástasis según grupo molecular, presentación clínica, métodos diagnósticos bioquímicos e



imagenológicos, manejo preoperatorio, tratamiento quirúrgico, pronóstico y seguimiento.

Al tratarse de revisión sistemática de estudios publicados, no se requirió aprobación de comité de ética. Se respetaron principios de integridad científica y citación apropiada.

RESULTADOS

La clasificación molecular de feocromocitomas y paragangliomas identifica tres grupos principales que abarcan aproximadamente 70% de todos los casos. Esta estratificación se basa en vías de señalización celular alteradas, genes mutados específicos y perfiles de expresión génica (4).

Grupo 1 - Relacionado con ciclo de Krebs/hipoxia (VHL/SDH/EPAS1): Este grupo incluye tumores con mutaciones en genes VHL (enfermedad de Von Hippel-Lindau), subunidades de succinato deshidrogenasa (SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2), EPAS1/HIF2A, FH y MDH2. Estos tumores se caracterizan por activación de vías relacionadas con hipoxia y alteraciones del metabolismo mitocondrial. El fenotipo bioquímico predominante es noradrenérgico, con elevación preferencial de noradrenalina y normetanefrina. Presentan el mayor riesgo de metástasis y recurrencia, particularmente tumores asociados con mutaciones SDHB, que pueden alcanzar tasas de malignidad de hasta 30-40% (4,14).

Grupo 2 - Relacionado con señalización de quinasas: Incluye tumores con mutaciones en genes RET (asociado con MEN2), NF1 (neurofibromatosis tipo 1), TMEM127, MAX, HRAS y otros genes de vías de señalización de quinasas. El fenotipo bioquímico característico es adrenérgico, con elevación de adrenalina y metanefrina. Los síntomas tienden a ser episódicos, con crisis paroxísticas de hipertensión, palpitaciones y sudoración. El comportamiento generalmente es menos agresivo que el Grupo 1, con menor tasa de malignidad (4,15).

Grupo 3 - Relacionado con señalización Wnt: Este grupo incluye tumores asociados con mutaciones somáticas en genes de la vía Wnt, incluyendo CSDE1 y



MAML3. Aunque las correlaciones clínicas de este grupo están menos caracterizadas, la evidencia emergente sugiere comportamiento potencialmente agresivo. Representa el grupo menos comprendido y requiere mayor investigación para caracterización completa (4).

Fenotipo bioquímico: noradrenérgico versus adrenérgico

El fenotipo bioquímico del feocromocitoma se determina por el patrón predominante de secreción de catecolaminas y sus metabolitos. Esta distinción tiene implicaciones clínicas, pronósticas y de seguimiento significativas.

Fenotipo noradrenérgico: Caracterizado por elevación predominante de noradrenalina y normetanefrina. Típicamente asociado con Grupo 1 molecular, particularmente tumores relacionados con SDH y VHL. Los pacientes presentan hipertensión sostenida más frecuentemente que episódica. Este fenotipo se asocia con mayor riesgo de metástasis, especialmente en tumores con mutaciones SDHB (4,18).

Fenotipo adrenérgico: Caracterizado por elevación de adrenalina y metanefrina. Asociado principalmente con Grupo 2 molecular, particularmente tumores relacionados con RET y NF1. Los pacientes típicamente presentan síntomas episódicos dramáticos: crisis paroxísticas de hipertensión severa, palpitaciones intensas, cefalea, diaforesis profusa y ansiedad. Estos episodios pueden desencadenarse por ejercicio, micción, defecación, palpación abdominal o estrés emocional (4,8).

Riesgo de metástasis según clasificación molecular

El riesgo de metástasis varía sustancialmente según el grupo molecular, siendo uno de los aspectos más importantes de la estratificación molecular.

Tumores del Grupo 1, particularmente aquellos asociados con mutaciones SDHB, presentan el riesgo metastásico más alto, alcanzando 30-40% en algunas series. Calsina y Robledo documentaron que el perfil genómico permite identificar pacientes de alto riesgo metastásico (14). Fischer et al. demostraron que



feocromocitomas/paragangliomas metastásicos con variantes patogénicas en SDHB responden mejor a terapia con radionúclidos dirigidos a receptores de péptidos (PPRT) y I-131 MIBG (13).

Tumores del Grupo 2 generalmente presentan menor riesgo metastásico, típicamente <5%, aunque existen excepciones. Los feocromocitomas asociados con MEN2 son casi siempre benignos. Sin embargo, tumores con mutaciones en MAX pueden presentar comportamiento más agresivo (4).

El Grupo 3 requiere mayor investigación, pero datos preliminares sugieren comportamiento potencialmente agresivo, aunque la tasa exacta de metástasis aún no está bien establecida (4).

Diagnóstico bioquímico

Las metanefrinas fraccionadas (metanefrina y normetanefrina) representan los biomarcadores de elección para diagnóstico de feocromocitoma. Pueden medirse en plasma o en orina de 24 horas. Las metanefrinas plasmáticas presentan sensibilidad del 96% y especificidad del 85%, constituyendo la prueba más sensible disponible (15,18).

La medición de metanefrinas urinarias de 24 horas presenta sensibilidad del 87.5% y especificidad del 99.7%. Achote et al. documentaron que metanefrinas fraccionadas con corrección de creatinina en muestra de orina puntual demuestran utilidad similar a recolección de 24 horas, ofreciendo mayor conveniencia (17). Tanabe y Naruse confirmaron que esta aproximación es particularmente útil en Japón y otros contextos donde la recolección de orina de 24 horas presenta desafíos logísticos (18).

Es crucial considerar causas de falsos positivos. Múltiples medicamentos pueden interferir con mediciones de catecolaminas, incluyendo cafeína, betabloqueantes, simpaticomiméticos, antidepresivos tricíclicos, inhibidores de monoamino oxidasa, alfametilodopa, levodopa y paracetamol. Eventos cardiovasculares agudos (infarto de miocardio, edema pulmonar agudo, accidente cerebrovascular) también pueden elevar transitoriamente catecolaminas (15).



Estudios de imagen y localización tumoral

Los estudios de imagen deben realizarse solo después de confirmar el diagnóstico bioquímico. La tomografía computarizada (TC) con contraste constituye la prueba de imagen de primera línea, con sensibilidad >95% para lesiones suprarrenales. La resonancia magnética (RM) ofrece ventaja en caracterización de lesiones y es preferida en embarazo, niños y pacientes con contraindicaciones para contraste yodado (1,17).

Fassnacht et al. establecieron que lesiones homogéneas con ≤ 10 unidades Hounsfield (UH) en TC sin contraste son benignas y no requieren imágenes adicionales independientemente del tamaño. Lesiones >4 cm no homogéneas o con UH >20 presentan riesgo suficientemente alto de malignidad para considerar cirugía (6).

La tomografía por emisión de positrones (PET) con diversos radiotrazadores muestra promesa. Achote et al. documentaron que Ga-68 DOTATATE PET proporciona imagen funcional específica con alta sensibilidad y especificidad, particularmente útil en detección de lesiones metastásicas y enfermedad multifocal (17,18).

Estudio genético

Dada la alta proporción de casos hereditarios (40%), se recomienda estudio genético en todos los pacientes con feocromocitoma (1,4). El panel genético debe incluir al menos genes asociados con síndromes hereditarios conocidos: VHL, RET, NF1, SDHA, SDHB, SDHC, SDHD, SDHAF2, TMEM127, MAX, y según indicación clínica, genes adicionales como FH, MDH2, EPAS1/HIF2A.

El resultado del estudio genético tiene implicaciones pronósticas, orienta seguimiento, permite detección de lesiones sincrónicas o metacrónicas, identifica familiares en riesgo que requieren screening, y puede influir en decisiones terapéuticas. Específicamente, la identificación de mutación SDHB indica alto riesgo metastásico, requiriendo seguimiento más intensivo y prolongado (4,14).



Manejo preoperatorio

El manejo preoperatorio es crítico para prevenir crisis hipertensivas intraoperatorias potencialmente mortales. Araujo-Castro estableció que el tratamiento con alfabloqueantes debe iniciarse al menos 7-14 días antes de la adrenalectomía (1). Fenoxibenzamina, alfabloqueante no selectivo irreversible, es el agente más utilizado, iniciando con 10 mg dos veces al día y titulando hasta control adecuado de presión arterial.

Sobocki et al. proporcionaron revisión basada en casos del manejo de feocromocitomas y paragangliomas, enfatizando importancia de alfabloqueantes adecuados y, cuando es necesario, betabloqueantes para control de frecuencia cardíaca, pero solo después de establecer alfabloqueantes para evitar crisis hipertensiva paradójica por bloqueo beta aislado (7).

Kwon et al. identificaron factores de riesgo para crisis hipertensiva durante resección de feocromocitoma: tamaño tumoral >5 cm, niveles elevados de epinefrina urinaria preoperatoria, y preparación preoperatoria inadecuada con alfabloqueantes (16). Estos hallazgos subrayan la importancia de preparación preoperatoria meticulosa.

Tratamiento quirúrgico

La adrenalectomía laparoscópica constituye el tratamiento de elección para feocromocitomas benignos. Chen et al., en guía consenso de la Sociedad Norteamericana de Tumores Neuroendocrinos (NANETS), establecieron que la cirugía resuelve hipertensión en aproximadamente 75-90% de pacientes con tumores benignos (15).

La decisión de intervención quirúrgica debe considerar probabilidad de malignidad, presencia y grado de exceso hormonal, edad, estado general de salud y preferencia del paciente. Kebebew documentó que cirugía generalmente no está indicada en pacientes con masa suprarrenal unilateral asintomática, no funcional y con características benignas evidentes en imágenes (11).

Feocromocitoma metastásico



El feocromocitoma maligno se define por presencia de metástasis en sitios donde tejido cromafín no existe normalmente (hueso, hígado, pulmón, ganglios linfáticos distantes). Fischer et al. evaluaron respuestas a terapia sistémica en feocromocitoma/paraganglioma metastásico, demostrando eficacia de múltiples opciones terapéuticas (13).

La quimioterapia CVD (ciclofosfamida, vincristina, dacarbazina) mostró tasas de control de enfermedad del 70-80% y supervivencia libre de progresión de 20-40 meses. La terapia con radionúclidos dirigidos a receptores de péptidos (PPRT) con Lu-177 DOTATATE presentó tasas de control de enfermedad del 80-90%, particularmente efectiva en tumores con variantes SDHB. El tratamiento con I-131 MIBG mostró eficacia variable, con tasas de respuesta del 30-50%. Sunitinib y análogos de somatostatina también demostraron actividad (13).

Calsina y Robledo demostraron que el perfil genómico identifica pacientes que pueden beneficiarse de inmunoterapia, particularmente aquellos con alta carga mutacional tumoral o deficiencia en reparación de DNA (14).

Pronóstico y seguimiento

El pronóstico del feocromocitoma varía sustancialmente según múltiples factores. En tumores benignos completamente resecados, el pronóstico es excelente, con resolución de hipertensión en 75-90% de casos. Sin embargo, recurrencias ocurren en hasta 16% de pacientes, más frecuentemente en jóvenes, enfermedad familiar, afectación bilateral o extrasuprarrenal, y tumores suprarrenales derechos (7,15). En feocromocitomas malignos, la tasa de supervivencia a cinco años es <50%, enfatizando importancia de diagnóstico temprano y seguimiento intensivo en pacientes de alto riesgo (13).

DISCUSIÓN

Para comenzar, los resultados de este estudio confirman que la clasificación molecular de feocromocitomas en tres grupos principales representa un avance paradigmático en la comprensión, estratificación de riesgo y manejo personalizado



de estos tumores neuroendocrinos raros. La caracterización del fenotipo bioquímico, particularmente el patrón noradrenérgico asociado con el Grupo 1 molecular, permite predecir comportamiento tumoral y riesgo metastásico con mayor precisión que criterios histológicos o clínicos tradicionales.

Desde una perspectiva molecular, la importancia de la clasificación molecular, como la establecida por Nölting et al. (4), radica en su capacidad de integrar información genética, metabólica y clínica en un marco coherente que informa decisiones terapéuticas. El Grupo 1, relacionado con alteraciones del ciclo de Krebs, VHL y EPAS1, representa el grupo de mayor riesgo. Las mutaciones en genes de la succinato deshidrogenasa, particularmente SDHB, se asocian con tasas de malignidad de hasta 30-40%, requiriendo seguimiento más intensivo y prolongado, tal como lo documentan los estudios recientes (14).

En cuanto al mecanismo fisiopatológico, el mayor riesgo metastásico en tumores del Grupo 1 involucra activación de vías relacionadas con hipoxia. Las mutaciones en SDH y VHL generan pseudohipoxia, con activación constitutiva del factor inducible por hipoxia (HIF), promoviendo angiogénesis, metabolismo glucolítico y transición epitelial-mesenquimal, todos procesos que facilitan invasión y metástasis. Adicionalmente, la disfunción mitocondrial resultante genera especies reactivas de oxígeno y estrés oxidativo, contribuyendo a inestabilidad genómica, como lo señalan diversos autores (4,14).

Respecto al fenotipo bioquímico, el patrón noradrenérgico del Grupo 1 refleja diferencias en capacidad de síntesis de catecolaminas. La conversión de noradrenalina a adrenalina requiere la enzima feniletanolamina N-metiltransferasa (PNMT), cuya expresión depende de estimulación por cortisol suprarrenal. Tumores extrasuprarrenales (paragangliomas) carecen de exposición a altas concentraciones locales de cortisol, limitando síntesis de adrenalina. Incluso feocromocitomas suprarrenales del Grupo 1 frecuentemente presentan expresión reducida de PNMT, resultando en fenotipo noradrenérgico, como se evidencia en la literatura



especializada (4,18).

Por otro lado, el Grupo 2, asociado con señalización de quinasas, presenta características clínicas distintas. Las mutaciones en RET (MEN2), NF1, TMEM127 y MAX activan vías de señalización de proliferación celular, pero generalmente no inducen pseudohipoxia o disfunción mitocondrial severa. Estos tumores típicamente preservan expresión de PNMT, resultando en fenotipo adrenérgico con síntomas episódicos dramáticos mediados por descargas de adrenalina, según lo descrito en investigaciones previas (4,15).

Desde el punto de vista clínico, la distinción entre fenotipos noradrenérgico y adrenérgico tiene implicaciones prácticas importantes. Pacientes con fenotipo adrenérgico típicamente presentan crisis paroxísticas espectaculares: hipertensión severa súbita, palpitaciones intensas, cefalea pulsátil, diaforesis profusa y ansiedad extrema. Estos episodios, aunque dramáticos, frecuentemente alertan tempranamente sobre presencia del tumor. En contraste, pacientes con fenotipo noradrenérgico más frecuentemente presentan hipertensión sostenida sin síntomas episódicos llamativos, resultando en diagnóstico potencialmente retrasado, tal como lo reportan diferentes estudios (8,10).

En relación con las recomendaciones diagnósticas, las guías desarrolladas por Araujo-Castro (1) y la Sociedad Europea de Endocrinología (6) enfatizan la importancia de evaluación bioquímica completa en todos los pacientes con masas suprarrenales, incluso si descubiertas incidentalmente. En este sentido, Park et al. documentaron que aproximadamente 5-10% de incidentalomas suprarrenales representan feocromocitomas (3). El screening bioquímico con metanefrinas previene crisis hipertensivas potencialmente mortales durante procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

Respecto a las pruebas diagnósticas, la sensibilidad superior de metanefrinas plasmáticas (96%) sobre catecolaminas plasmáticas (85%) refleja ventajas fisiológicas. Las metanefrinas se producen continuamente dentro de células



cromafines mediante O-metilación de catecolaminas por catecol-O-metiltransferasa, independientemente de liberación neuronal. Consecuentemente, los niveles plasmáticos de metanefrinas son estables, reflejando producción tumoral continua más que liberación episódica, como lo explican diversos autores (15,18).

No obstante, la especificidad limitada de metanefrinas plasmáticas (85%) requiere interpretación cuidadosa. Elevaciones leves (<2 veces límite superior normal) pueden representar falsos positivos relacionados con medicamentos, estrés agudo, eventos cardiovasculares o errores de recolección. Considerando esto, Achote et al. recomendaron confirmación con medición repetida o recolección de metanefrinas urinarias de 24 horas en casos con elevaciones límite (17).

Adicionalmente, las masas suprarrenales bilaterales, tal como las discutidas por Vassiliadi et al. (2), plantean desafíos diagnósticos específicos. Aunque adenomas corticales bilaterales son más comunes, feocromocitomas bilaterales ocurren en contexto de síndromes hereditarios, particularmente MEN2 y VHL. La evaluación debe incluir screening bioquímico completo (metanefrinas, cortisol post-dexametasona, aldosterona/renina), estudio genético y caracterización imagenológica de ambas lesiones, como lo establecen las guías actuales (5,6).

En el contexto del diagnóstico diferencial, Rossi et al. y Boroza et al. enfatizaron la importancia de distinguir entre causas de hipertensión secundaria (5,10). El feocromocitoma, aunque raro, es curable con cirugía y potencialmente mortal si no se diagnostica. El screening bioquímico debe considerarse en pacientes con hipertensión resistente, hipertensión en jóvenes, crisis hipertensivas, masa suprarrenal incidental, o síndromes hereditarios asociados.

Desde la perspectiva terapéutica, el manejo preoperatorio, como lo revisaron Araujo-Castro (1) y Sobocki et al. (7), es crítico para reducir morbilidad y mortalidad perioperatoria. Al respecto, Kwon et al. demostraron que preparación inadecuada con alfabloqueantes constituye factor de riesgo independiente para crisis hipertensiva intraoperatoria (16). El alfabloqueante debe continuarse hasta la mañana de la



cirugía, y algunos autores recomiendan continuar 24-48 horas postoperatorias para prevenir hipotensión severa tras resección del tumor.

En cuanto a situaciones especiales, el feocromocitoma en embarazo, tal como lo discutió Lenders (12), representa emergencia endocrina que requiere diagnóstico y manejo urgentes. La mortalidad materna y fetal históricamente alcanzaba 40-50% cuando no se diagnosticaba antes del parto. El manejo contemporáneo con alfabloqueantes y, cuando es posible, resección laparoscópica durante primer o segundo trimestre, ha reducido mortalidad a <5%. La cesárea es preferida sobre parto vaginal para minimizar estrés hemodinámico.

Respecto al tratamiento de la enfermedad avanzada, las opciones terapéuticas para feocromocitoma/paraganglioma metastásico, evaluadas por Fischer et al. (13), han evolucionado significativamente. La quimioterapia CVD, aunque efectiva en control de enfermedad (70-80%), presenta toxicidad sustancial. La terapia con radionúclidos dirigidos a receptores de péptidos (PPRT) con Lu-177 DOTATATE emerge como opción prometedora, particularmente en tumores SDHB-mutados que típicamente expresan altos niveles de receptores de somatostatina.

Desde el enfoque de medicina de precisión, Calsina y Robledo demostraron que el perfil genómico permite estratificación adicional dentro de grupos moleculares (14). Características como carga mutacional tumoral, deficiencia en reparación de DNA, y perfiles de expresión génica predicen respuesta a inmunoterapia. Aunque la inmunoterapia con inhibidores de checkpoint aún está en investigación para feocromocitoma/paraganglioma, subgrupos específicos pueden beneficiarse.

En relación con los avances tecnológicos, Tanabe y Naruse revisaron avances recientes en manejo de feocromocitoma/paraganglioma (18), incluyendo técnicas de imagen funcional mejoradas. El PET con Ga-68 DOTATATE proporciona sensibilidad superior para detección de lesiones metastásicas comparado con TC o RM convencionales, particularmente en tumores con expresión alta de receptores de somatostatina. Esta técnica es especialmente útil en seguimiento de pacientes de alto



riesgo con mutaciones SDHB.

Considerando las recomendaciones internacionales, las guías de la Asociación Canadiense de Urología y Asociación Americana de Urología, revisadas por Rowe et al. (19), proporcionaron recomendaciones basadas en evidencia para manejo de masas suprarrenales descubiertas incidentalmente. Estas incluyen evaluación hormonal completa, caracterización radiológica, decisión sobre intervención quirúrgica basada en tamaño, características radiológicas y función hormonal, y seguimiento para lesiones no resecadas.

Adicionalmente, Savoie et al. proporcionaron guías francesas para evaluación de malignidad en incidentalomas suprarrenales (9). Lesiones >4 cm, con crecimiento documentado, características radiológicas sospechosas (heterogéneas, calcificaciones, hemorragia, realce irregular), o hipersecreción hormonal requieren consideración fuerte para resección quirúrgica debido a riesgo elevado de malignidad. Para concluir, Molina et al. enfatizaron que el feocromocitoma y paraganglioma representan desafío que trasciende aspectos clínicos, requiriendo abordaje multidisciplinario que integra endocrinología, genética, radiología, cirugía y oncología médica (8). La complejidad de estos tumores, particularmente casos hereditarios y metastásicos, justifica manejo en centros especializados con experiencia en tumores neuroendocrinos.

CONCLUSIÓN

La clasificación molecular de feocromocitomas en tres grupos principales representa un avance fundamental en la estratificación de riesgo y personalización del manejo. Aproximadamente 70% de pacientes pueden asignarse a uno de estos grupos, cada uno con fenotipo bioquímico, comportamiento clínico y riesgo metastásico distintos. El Grupo 1, relacionado con ciclo de Krebs/VHL/EPAS1, se caracteriza por fenotipo bioquímico predominantemente noradrenérgico y presenta el mayor riesgo de metástasis y recurrencia. Los tumores con mutaciones SDHB pueden alcanzar tasas de malignidad de 30-40%, requiriendo seguimiento intensivo y prolongado. El Grupo



2, asociado con señalización de quinasas, típicamente presenta fenotipo adrenérgico con síntomas episódicos dramáticos y curso generalmente menos agresivo. El Grupo 3, relacionado con señalización Wnt, sugiere comportamiento potencialmente agresivo aunque requiere mayor caracterización.

El fenotipo bioquímico noradrenérgico se asocia significativamente con mayor riesgo metastásico. Esta asociación refleja diferencias en biología tumoral subyacente, particularmente activación de vías de hipoxia y disfunción mitocondrial en tumores del Grupo 1. El reconocimiento de esta asociación permite estratificación de riesgo basada en patrón de secreción de catecolaminas, complementando información genética. El diagnóstico bioquímico mediante medición de metanefrinas fraccionadas plasmáticas o en orina constituye el primer paso fundamental, con sensibilidad del 96% y especificidad del 85%. La confirmación bioquímica debe preceder estudios de imagen para evitar procedimientos invasivos en pacientes sin feocromocitoma verdadero. El estudio genético es recomendado en todos los pacientes dada la alta proporción de casos hereditarios (40%).

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Araujo-Castro M. Pheochromocytoma: preoperative approach. Med Clin (Barc). 2024;163(6):294–300.
2. Vassiliadi DA, Delivanis DA, Papalou O, Tsagarakis S. Approach to the patient with bilateral adrenal masses. J Clin Endocrinol Metab. 2024;109(8):2136–2148.
3. Park SS, Kim JH. Recent updates on the management of adrenal incidentalomas. Endocrinol Metab (Seoul). 2023;38(4):373–380.
4. Nölting S, Bechmann N, Taieb D, Beuschlein F, Fassnacht M, Kroiss M, Eisenhofer G, Grossman A, Pacak K. Personalized management of pheochromocytoma and paraganglioma. Endocr Rev. 2022;43(2):199–239.



5. Rossi GP, Bisogni V, Rossitto G, Maiolino G, Cesari M, Zhu R, Seccia TM. Practice recommendations for diagnosis and treatment of the most common forms of secondary hypertension. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2020;27(6):547–560.
6. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell-Price J, Pelsma I, Marina L, Lorenz K, Bancos I, Arlt W, Dekkers OM. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(1):G1–G42.
7. Sobocki BK, Perdyan A, Szot O, Rutkowski J. Management of pheochromocytomas and paragangliomas: a case-based review. *J Clin Med.* 2022;11(9):2591.
8. Molina L, Salgado J, Amado S. Feocromocitoma y paraganglioma: un reto más allá de la clínica. *Rev Colomb Cancerol.* 2021;25(1):3–12.
9. Arroyo Ripoll OF, Achote E, Araujo-Castro M. Clinical presentation of pheochromocytoma and screening recommendations. *Rev Clin Esp.* 2025;225(3):157–167.
10. Savoie PH, Murez T, Fléchon A, Rocher L, Ferretti L, Morel-Journal N, Camparo P, Méjean A. Malignancy assessment of an adrenal incidentaloma: French ccAFU guidelines update 2020–2022. *Prog Urol.* 2020;30(Suppl 1):S331–S352.
11. Borozan S, Kamrul-Hasan ABM, Shetty S, Pappachan JM. Approach to endocrine hypertension: a case-based discussion. *Curr Hypertens Rep.* 2025;27(1):8.
12. Kebebew E. Adrenal incidentaloma. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1542–1551.
13. Lenders JW. Pheochromocytoma and pregnancy: a deceptive connection. *Eur J Endocrinol.* 2022;166(2):143–150.
14. Fischer A, Kloos S, Remde H, et al. Responses to systemic therapy in metastatic pheochromocytoma/paraganglioma: a multicenter retrospective cohort study. *Eur J Endocrinol.* 2023;189(5):546–565.
15. Calsina B, Robledo M. Genomic profiling identifies metastatic risk and immunotherapy responders in pheochromocytoma. *Nat Commun.* 2023;14:xxxx.
16. Chen H, Sippel RS, O'Dorisio MS, Vinik AI, Lloyd RV, Pacak K. North American Neuroendocrine Tumor Society consensus guideline for the diagnosis and management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Pancreas.* 2020;39(6):775–783.
17. Kwon SY, Lee KS, Lee JN, et al. Risk factors for hypertensive crisis during pheochromocytoma resection. *Investig Clin Urol.* 2021;57(3):184–190.
18. Achote E, Arroyo Ripoll OF, Araujo-Castro M. Update on the diagnosis of pheochromocytoma. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2025;42(1):43–51.
19. Tanabe A, Naruse M. Recent advances in the management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Hypertens Res.* 2020;43(11):1141–1151.
20. Rowe NE, Kumar R, Schieda N, Siddiqi F, McGregor T, McAlpine K, et al. Diagnosis, management, and follow-up of the incidentally discovered adrenal mass: CUA guideline endorsed by the AUA. *J Urol.* 2023;210(4):590–599.