



DOI: <https://doi.org/10.5554/22562087.e958>

Manejo perioperatorio del feocromocitoma/ paraganglioma: una revisión exhaustiva

Perioperative management of pheochromocytoma/paraganglioma: a comprehensive review

Alejandro Román-González^{a,b} , Huber Padilla-Zambrano^c , Luis Felipe Vásquez Jiménez^d

^a Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

^b Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

^c Centro de Investigaciones Biomédicas (CIB), Facultad de Medicina, Universidad de Cartagena. Cartagena, Colombia.

^d Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Antioquia.

Correspondencia: Calle 64 No. 51D – 154, Hospital Universitario San Vicente Fundación. Medellín, Colombia.

Email: alejandro.roman@udea.edu.co

Cómo citar este artículo: Román-González A, Padilla-Zambrano H, Vásquez Jiménez LF. Perioperative management of pheochromocytoma/paraganglioma: a comprehensive review. Colombian Journal of Anesthesiology. 2021;49:e958.

Resumen

Los feocromocitomas son neoplasias neuroendocrinas poco frecuentes que requieren una evaluación preoperatoria adecuada, con el fin de prevenir y disminuir las complicaciones graves de la hipersecreción de catecolaminas. El manejo preoperatorio contribuye a disminuir las tasas de morbimortalidad en los pacientes que no han sido diagnosticados con esta entidad y son sometidos a cualquier cirugía. Sin embargo, la mortalidad actual parece ser más baja, hecho atribuido a un manejo preoperatorio con α -bloqueadores.

Palabras clave

Feocromocitoma; periodo preoperatorio; periodo intraoperatorio; tratamiento farmacológico; cuidados postoperatorios.

Abstract

Pheochromocytomas are rare neuroendocrine neoplasms that require adequate preoperative evaluation in order to prevent and lessen the serious complications of catecholamine hypersecretion. Preoperative management contributes to reducing morbidity and mortality rates in patients who have not been diagnosed with this condition and undergo any surgery. However, current mortality seems to be lower, a fact attributed to preoperative management with alpha blockers.

Keywords

Pheochromocytoma; preoperative care; intraoperative care; drug therapy; postoperative care.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son neoplasias neuroendocrinas, poco frecuentes, que surgen de las células cromafines de la médula suprarrenal, derivadas de la cresta neural (1,2). Se caracterizan por la producción de catecolaminas (3) y pueden ser funcionales o no funcionantes (2); tienen un componente hereditario importante, y son considerados la neoplasia con mayor carga genética. Entre los síndromes genéticos asociados se han descrito la neurofibromatosis tipo 1 (NF1), la neoplasia endocrina múltiple (NEM 1 y 2) (MEN, del inglés multiple endocrine neoplasia), la enfermedad de von Hippel-Lindau (VHL) y los síndromes de feocromocitoma paraganglioma familiar (4). Aunque esta entidad generalmente es benigna, se ha asociado con alta morbilidad secundaria a la hipersecreción de catecolaminas, con riesgo de metástasis entre un 10-20 % (5-7).

Son más frecuentes entre la cuarta y quinta década de la vida, con igual distribución en ambos sexos (3). La incidencia de feocromocitoma/paraganglioma es de 1 a 3 casos por cada 100.000 (7) y son una causa poco frecuente de hipertensión secundaria, con una prevalencia que varía de 0,1 % a 0,6 % (4). Sin embargo, esta incidencia está subestimada, debido a que más del 50 % de estas neoplasias son hallazgos en autopsias (8).

Entre el 30-40 % de los pacientes con feocromocitoma (6) presentan la triada clásica de cefalea, diaforesis y palpaciones (9). Se han asociado con menor frecuencia otros síntomas inespecíficos como náuseas, vómitos, palidez, diarrea, temblor, disnea, poliuria, polidipsia, ansiedad y ataque de pánico (3,5,6) y otros menos frecuentes como estreñimiento (10) e íleo. Usualmente, la hipertensión es la presentación inicial (8). Se debe sospechar si cumple con las características descritas en el Cuadro 1 (11). Se han descrito otras manifestaciones asociadas con secreción ectópica de hormonas, como se describe en la Tabla 1 (2,4).

El diagnóstico bioquímico se realiza

CUADRO 1. Contraindicaciones del bloqueo neuroaxial en pacientes obstétricos.

1. Paroxismos de HTA, HTA resistente o de inicio joven (< 20 años)
2. Respuesta paradójica de la presión arterial a pesar de la terapia (especialmente durante el tratamiento con β -bloqueadores).
3. Nuevo inicio o empeoramiento de la HTA con antidepresivos tricíclicos y otros medicamentos.
4. Hipotensión sintomática grave cuando se inicia la terapia con α -bloqueadores.
5. Hipertensión grave o crisis hipertensivas después de cualquier procedimiento (por ejemplo, anestesia, endoscopias, cirugía o angiografía).
6. En pacientes embarazadas con hipertensión no típica de la hipertensión inducida por el embarazo.

HTA: Hipertensión arterial. **FUENTE.** Adaptada por autores, a partir de Gunawardane y Grossman (11).

TABLA 1. Secreción hormonal posible por el feocromocitoma.

Hormona	Manifestación clínica
Adrenocorticotropina (ACTH)	Hipercortisolemia y síndrome de Cushing
Péptido relacionado con la hormona paratiroidea (PTHrP)	Hipercalcemia
Vasopresina	Síndrome de secreción inadecuada de hormona antidiurética
Péptido intestinal vasoactivo (VIP)	Diarrea acuosa
Hormona liberadora de la hormona de crecimiento	Acromegalia

FUENTE. Adaptado por autores, a partir de Turchini et al., (2); Tsirlin et al., (4); Zhou y Ding (12) y Edafe et al. (13).

mediante el análisis de las metanefrinas fraccionadas en plasma (sensibilidad entre 97-100 % y especificidad entre 85-93 %) o en orina de 24 horas (una sensibilidad hasta del 97 % y una especificidad hasta del 91 %) (4,9,14). El retraso promedio en el diagnóstico de esta entidad es de aproximadamente 3 años (15). Se estima que entre el 1,5-14,0 % de las masas suprarrenales descubiertas incidentalmente en la tomografía (TAC) o resonancia (RM) son feocromocitomas (6). El presente artículo de revisión describe de forma amplia el manejo preoperatorio, intraoperatorio y postoperatorio de los pacientes con feocromocitoma.

MANEJO PREOPERATORIO

La intervención quirúrgica mínimamente invasiva laparoscópica con abordaje retroperitoneal es el tratamiento de elección para la resección del feocromocitoma (15,16). Antes del procedimiento quirúrgico es fundamental realizar una evaluación preoperatoria adecuada, con el fin de prevenir y disminuir las complicaciones graves de la hipersecreción de catecolaminas (15,17), incluyendo los pacientes asintomáticos y normotensos (15). Esta evaluación incluye la administración de fármacos antihipertensivos para el control de la presión arterial, la frecuencia cardíaca y evitar

TABLA 2. Manejo farmacológico preoperatorio.

Antagonistas α -no selectivos				
	Vida media	Dosis	Administración	Efectos secundarios
Fenoxibenzamina	Vida media 24 horas (14,23)	Dosis diaria de 1 mg/kg y se titula cada 4 días	Administrar de 7 a 21 días antes de la intervención (4,14,16). Suspender de 24 a 48 horas antes de la cirugía (23).	Puede provocar hipotensión refractaria postoperatoria y taquicardia refleja (14,24).
Antagonistas selectivos del receptor α -1				
	Vida media	Dosis	Administración	
Prazosina	Vida media 2-3 horas (25)	Dosis inicial es de 0,5 a 1 mg cada 4-6 h y se titula a un máximo de 20-24 mg/día (9,20)	Si la última dosis es administrada la noche anterior a la intervención, su concentración en sangre disminuye a niveles ineficaces (20).	
Doxazosina	Vida media 16-30 horas (24,25)	Dosis inicial de 1 a 2 mg/día y se titula para controlar la presión arterial hasta una dosis máxima de 16 mg/día (9).	No causa taquicardia, ni sedación (23,25) por su poca capacidad para atravesar la barrera hematoencefálica (14)	
Terazosina	Duración de acción corta (26)	Dosis inicial de 1 mg/día y puede aumentarse hasta 20 mg/día dependiendo del objetivo de control de la presión arterial (9)		
Inhibidor de la tirosina hidroxilasa				
	Dosis	Administración	Uso	Efectos secundarios
Metirosina	La dosis inicial es de 250 mg cada 6 horas y se incrementa gradualmente hasta la dosis máxima de 4 g/día (9,24)	Administrar de 2 a 3 días antes de la intervención (4)	Se utiliza cuando no se logra un control de la presión arterial con antagonistas α y β o se presenta hipertensión refractaria (4,14,24). Es útil en pacientes con tumores metastásico (25-27), con tumores inoperables (9) o con tumores bioquímicamente activos (27)	En monoterapia provoca un agotamiento incompleto de las reservas de catecolaminas (27)
Antagonistas β -adrenérgicos				
Propranolol	Se inicia con dosis de 10-40 mg cada 6-8 horas (4)	Iniciar entre 3-4 días después del inicio del bloqueo α (16)		
Atenolol	Dosis de 100 mg/día (20)	Iniciar entre 3-4 días después del inicio del bloqueo α (16)	Se usa para minimizar efectos secundarios indeseables en bronquios y vasculatura periférica (20)	
Metoprolol	Dosis de 50-200 mg/día (20)			
Antagonistas de los canales de calcio				
Amlodipino	Dosis de 5 a 20 mg (9,23,27)			
Nicardipino	Dosis de 60 a 90 mg por día (9,23,27)	La infusión de nicardipino se realiza a partir de 5 mg/hora, aumentando en 2,5 mg/hora cada 5 minutos hasta un máximo de 15 mg/hora (16)	Se usa en pacientes normotensos o con hipertensión leve debido a que carecen de las limitaciones de los α -bloqueadores (15)	
Nifedipina	Dosis de 30 a 90 mg (9,20,27)			
Verapamilo	Dosis de 180 a 540 mg por día (17,27)			
Diltiazem	Dosis de 90-240 mg/día (9)	Se usa en pacientes normotensos o con hipertensión leve debido a que carecen de las limitaciones de los α -bloqueadores (9)		

FUENTE. Autores.

aparición de arritmias (18,19); historia clínica, exámenes de laboratorio y evaluación cardiovascular (18). Además, se debe restablecer el volumen sanguíneo que se ve disminuido por la vasoconstricción crónica (19) mediante el uso de solución salina y liberar el consumo de sal.

El manejo preoperatorio disminuye las tasas de mortalidad y morbilidad en los pacientes que no han sido diagnosticados con esta entidad y son sometidos a cualquier cirugía (16,17,19). La tasa de mortalidad en pacientes no controlados se encuentra entre el 30-45 % (9). Esto ocurre por el riesgo elevado de crisis hipertensivas, arritmias malignas e insuficiencia multiorgánica intraoperatoria (16,17). Sin embargo, la mortalidad actual parece ser más baja, hecho atribuido a un manejo preoperatorio con α -bloqueadores.

Se sugiere el uso de α -bloqueadores como primera elección para la premedicación (9,16,20) con una duración de 10 a 14 días (19-21). Generalmente, se requiere el uso de β -bloqueadores como terapia complementaria (19). Independientemente del régimen farmacológico utilizado, el objetivo de la presión arterial sentada es <130/80 mm Hg, y evitar la presión sanguínea sistólica vertical de <90 mm Hg (15,16,20). Se recomienda una frecuencia cardíaca de 60-70 lpm sentado y entre 70-80 lpm de pie (16,20).

El manejo farmacológico incluye α -bloqueadores, β -bloqueadores, bloqueadores de canales de calcio e inhibidores de la tiroxina hidroxilasa (9,17,18), como se describirán en la tabla 2.

Antagonistas α -no selectivos: Fenoxibenzamina

La fenoxibenzamina tiene como objetivo reducir la vasoconstricción, crisis hipertensiva intraoperatoria (18) y lograr parámetros hemodinámicos normales (20). La limitante de este medicamento es la poca disponibilidad en la mayoría de países.

Antagonistas selectivos del receptor α -1

Disminuyen el riesgo de presentar hipotensión postoperatoria (3). La prazosina, doxazosina y terazosina tienen el potencial de hipotensión postural grave inmediatamente después de la primera dosis (22). Requieren monitorización por el riesgo de hipotensión ortostática. Además, se recomienda la ingesta de líquidos (4,14,20) y el aumento en la ingesta de sal (9,19) para disminuir la inestabilidad hemodinámica intraoperatoria (20). Los factores de riesgo para inestabilidad hemodinámica se describen en el Cuadro 2.

CUADRO 2. Factores de riesgo para la inestabilidad hemodinámica.

1. Tumores grandes > 3 a 4 cm
2. Niveles más altos de catecolaminas
3. Presión arterial no controlada
4. Hipotensión ortostática preoperatoria

FUENTE. Adaptada por autores, a partir de Fishbein et al. (17).

Antagonistas β -adrenérgicos

Se recomienda su uso después de un bloqueo α exitoso debido a que empeora los episodios hipertensivos cuando se usa como monoterapia (22). El propranolol es el fármaco más utilizado (4).

Los bloqueadores no selectivos están contraindicados en pacientes con enfermedad broncoespástica de las vías respiratorias y con insuficiencia cardíaca congestiva y se prefiere el uso de β -bloqueadores cardioselectivos (4). Estos medicamentos pueden administrarse de 1 a 3 veces al día y las dosis se ajustan para lograr una frecuencia cardíaca entre 60-80 lpm (18). En pacientes con miocardiopatías puede aparecer edema pulmonar por la retirada del estímulo β , y el bloqueo β en estos

pacientes puede producir hipotensión grave, bradicardia y paro asistólico (19).

El labetalol se ha usado para el bloqueo preoperatorio, pero no debe usarse como primera opción y no se recomienda su uso (4,22), debido a que puede precipitar la aparición de crisis hipertensivas (20,28) o hipertensión paradójica, por su acción α -antagonista más débil y una acción β -antagonista más fuerte (20). Su menor capacidad α -bloqueante no permite un adecuado control de la presión arterial en la mayoría de los pacientes (28). Además, su uso se ha asociado con reducción de la absorción de ¹³¹I-MIBG y debe suspenderse 2 semanas antes de la gammagrafía con ¹³¹I-MIBG para evitar resultados falsos negativos (22). En términos prácticos, el labetalol se considera un β -bloqueador puro en el manejo preoperatorio del feocromocitoma.

Antagonistas de los canales de calcio

El objetivo de su uso es complementar el tratamiento con α -bloqueadores en presiones que no han sido controladas (4,14,15,22). Se usan como fármacos de segunda línea en pacientes con hipertensión leve o hipotensión ortostática grave inducida por α -bloqueadores (20), en pacientes normotensos, pacientes con hipertensión paroxística sin elevación de la presión arterial basal (25) y son efectivos en el manejo de las fluctuaciones hemodinámicas intraoperatorias, particularmente en tumores más pequeños (27).

Controversias en el manejo preoperatorio

La mortalidad asociada a resección del feocromocitoma ha disminuido en el tiempo. La comparación de cohortes históricas demostró una reducción en eventos cardiovasculares y mortalidad en pacientes que recibieron bloqueo α vs. los que no, convirtiéndolo en el estándar de manejo preoperatorio. Sin embargo, no existe evidencia que provenga de estudios aleatorizados.

Cuatro estudios retrospectivos plantean que la mortalidad, complicaciones cardiovascular y presiones arteriales no difieren en pacientes con o sin bloqueo α . Eso ha generado una controversia mundial con respecto al uso rutinario de α -bloqueadores y plantea la necesidad de estudios aleatorizados controlados para responder si el uso de α -bloqueadores rutinarios es beneficioso en feocromocitoma (26,29-32).

MANEJO INTRAOPERATORIO DEL FEOCROMOCITOMA

El comportamiento intraoperatorio del paciente con feocromocitoma depende de muchos factores, dados por el tumor, el estado basal y comorbilidades del paciente, el adecuado bloqueo α único o combinado con β previo a la cirugía y los sucesos intraoperatorios esperados y no esperados (como el momento de la desvascularización del tumor). Por esto, es de gran importancia que todo el equipo esté preparado para una cirugía mayor, estableciendo listas de chequeo que incluyan los insumos necesarios, los medicamentos que no se deben usar o que son para uso con precaución, los pasos críticos intra y postoperatorios, haciendo énfasis en comunicación asertiva y en aserción para evitar errores. La manipulación constante de medicamentos de alto riesgo podría llevar a desenlaces fatales.

Evaluación del paciente al ingreso a cirugía

En la evaluación del paciente el día de la cirugía es indispensable verificar si este ingresó con un adecuado α -bloqueo, ya que ello cambia de forma significativa la morbimortalidad en el intra y el postoperatorio. La forma más utilizada para determinarlo fue descrita por Roizen et al. en 1982 (Cuadro 3) (33) quien, a su vez, en un estudio 5 años después (34) informó una disminución de la mortalidad superior al 50 % cuando se cumplían estos criterios. No obstante, algunos autores sugieren que estos parámetros

deberían ser revisados ya que es probable que se requiera un mejor control de cifras tensionales y que no sea necesaria la inducción de hipotensión ortostática (21). Dentro de esta evaluación general se debe considerar minimizar el estrés, el dolor, el temblor, la hipoxia, la hiperventilación, la hipotermia, entre otros, y controlarlos antes de proceder con la cirugía, dado que se podría desencadenar una crisis catecolaminérgica que requeriría posponer el procedimiento. Una crisis por feocromocitoma es más una emergencia médica que quirúrgica (35), aunque hay reportes de caso de manejo quirúrgico ante crisis refractarias al manejo médico (18). Se aconseja, entonces, en la mayoría de los casos, la utilización de un ansiolítico preoperatorio tipo benzodiazepina (36), o de medidas no farmacológicas para disminuir el estrés, como la compañía de familiares, el uso de música según el gusto del paciente y el acompañamiento permanente para resolver interrogantes y explicar el plan anestésico. Así mismo, se recomienda un adecuado precalentamiento, monitoreo y control de la temperatura antes y durante el acto quirúrgico.

Otro aspecto importante es evaluar el estado de volemia del paciente al ingreso a salas de cirugía. Se considera que estos pacientes mantienen una hipovolemia relativa, secundaria a la vasoconstricción crónica por el influjo catecolaminérgico prolongado.

CUADRO 3. Criterios de Roizen para evaluar el bloqueo adrenérgico α adecuado.

1. Ninguna lectura de presión arterial > 160/90 mm Hg durante 24 horas antes de la cirugía.
2. Debe haber hipotensión ortostática, con lecturas de > 80/45 mm Hg.
3. El electrocardiograma debe estar libre de cambios ST-T durante al menos 1 semana.
4. No más de 1 contracción ventricular prematura cada 5 minutos.

FUENTE. Adaptada por autores a partir de Roizen et al. (34).

do. Para esto, en la consulta preanestésica se debe dar una recomendación clara sobre la ingesta de líquidos, evitar los ayunos mayores de 8 horas y sugerir un consumo de agua hasta dos horas antes de la cirugía; además, se debe iniciar reposición hídrica intravenosa temprana desde la preparación para la entrada al quirófano para mantener la normovolemia (21). Sin embargo, varios autores no comparten la idea de la carga de líquidos previa a la cirugía, por lo cual aún es motivo de controversia, como se verá más adelante.

Por otro lado, Jiang y colaboradores publicaron un estudio con 134 pacientes en 2018, en el que mencionan tres factores de riesgo para inestabilidad hemodinámica intraoperatoria: diámetro del tumor \geq de 5 cm (OR: 2,5), fluctuación de la presión arterial sistólica mayor de 50 mm Hg (OR: 3,1) y diabetes preoperatoria (OR: 2,2), con una incidencia de inestabilidad hasta del 60 % cuando se reúnen los 3 factores (37). También se han descrito otros factores de riesgo como: niveles altos de norepinefrina, ortostatismo profundo luego de inicio del α -bloqueo y presión arterial media mayor de 100 mm Hg previa a la inducción (38). Además, es usual subestimar las complicaciones perioperatorias de los feocromocitomas normotensivos, pero se ha visto que estos tienen igual número de episodios de inestabilidad intraoperatoria que los que cursan con hipertensión antes de la cirugía (39).

Dentro de la evaluación el día de la cirugía se aconseja siempre tener un EKG preoperatorio para determinar arritmias, signos de isquemia, bloqueo de rama o hipertrofia ventricular izquierda ya establecida (40).

Técnica quirúrgica

Actualmente, la laparoscopia es el estándar de oro en la mayoría de los centros del mundo para la resección de las masas menores de 6 cm y de menos de 100 gramos (41,42), dada su asociación con menor liberación de catecolaminas, menos dolor postopera-

torio, movilización más temprana, menos incidencia de complicaciones pulmonares tromboembólicas y menos estancia hospitalaria en comparación con la técnica abierta (43,44). El tipo de abordaje (transperitoneal vs. retroperitoneal) debe ser determinado por la experticia del centro y del cirujano, así como la necesidad de resección bilateral o el tipo de neoplasia endocrina asociada (45,46). Desde el punto de vista anestésico, se debe tener en cuenta que la técnica transabdominal se realiza en decúbito supino o lateral y la retroperitoneal, en posición prona o decúbito lateral (47).

La recomendación actual es realizar adrenalectomía total en tumores funcionales unilaterales y solo se considera resección adrenal parcial cuando se pueda asegurar que se remueve todo el tejido funcionalmente activo (45) y en casos de feocromocitoma hereditario en los cuales el paciente ya haya requerido adrenalectomía del lado contrario (40).

Monitorización intraoperatoria

Las recomendaciones sobre el tipo de monitorización varían en cada centro; sin embargo, hay lineamientos generales sobre el uso de dos buenos accesos venosos periféricos, preferiblemente calibre 18G o menor, catéter arterial (40), idealmente colocarlo con el paciente despierto para un adecuado control de las cifras tensionales durante la inducción e intubación, teniendo en cuenta infiltrar el sitio de punción para evitar dolor intenso, y un acceso venoso central para uso de vasoactivos (48), el cual se debe canalizar bajo anestesia general.

Con respecto al método ideal de medición intraoperatoria de la volemia y el gasto cardiaco, existen diferentes recomendaciones en cirugía mayor. Hay un acuerdo general en que el uso de medidas estáticas, como la presión venosa central (PVC), no tienen cabida en esta cirugía, dada su baja relación con la presión de llenado del ventrículo izquierdo y su pobre utilidad para guiar la reanimación intraoperatoria, por lo que se desaconseja su uso. Por su parte,

y antes de que cayera en desuso, algunos autores intentaron determinar el adecuado manejo del volumen a infundir en el intraoperatorio con el uso del catéter de la arteria pulmonar, con resultados muy alentadores (49). Sin embargo, es ampliamente conocido, que en la actualidad, el catéter de Swan-Ganz tiene amplias limitaciones (50) y su uso se restringe probablemente para algunos casos de hipertensión pulmonar grave. Por lo tanto, hoy en día, se han propuesto otros métodos menos invasivos con este mismo fin. A finales de 2019 se dieron a conocer los resultados preliminares de un interesante estudio prospectivo que evaluó el uso de líquidos endovenosos en pacientes sometidos a cirugía laparoscópica para resección de feocromocitomas y tumores adrenales no activos hormonalmente, guiado con el uso de Doppler esofágico (51). Los autores encontraron que se podrían lograr adecuados índices cardiacos con el uso restrictivo de líquidos endovenosos y refieren que se demostró vasoplejía, pero no hipovolemia, después de la resección del tumor, lo cual muestra la necesidad de una monitoría del gasto cardiaco para el transoperatorio e incluso después de este. Lo anterior demuestra la importancia de la utilización de algún dispositivo de medición dinámica del gasto cardiaco, para guiar el manejo del volumen a infundir y del uso de vasoactivos en el intraoperatorio. Existen múltiples equipos, algunos ya avalados en cirugía mayor, que utilizan estrategias de medición del gasto cardiaco, unas más invasivas que otras, pero con menor número de reportes de eventos adversos que el catéter de la arteria pulmonar, y que utilizan variables como el contorno de la onda de pulso, la variabilidad de volumen sistólico, la reinalación de CO₂, la bioimpedancia, la bio-reactancia y hasta termodilución transpulmonar. Buscan dar una guía más precisa que los métodos clínicos convencionales (gasto urinario, llenado capilar, signos vitales, etc.) y más segura que el Swan-Ganz. Sin embargo, no carecen de complicaciones ni de limitantes (arritmias, necesidad de calibración constante, de accesos vasculares y más estudios que validen su uso en este

tipo de cirugía). Por lo anterior, cada vez más se ha abierto campo a la ecocardiografía transesofágica para guiar la reanimación intraoperatoria (52), principalmente en pacientes con enfermedad cardiaca grave de base o tumores muy activos (53). Este método proporciona grandes ventajas sobre los ya mencionados, dado que además de aportar casi todas las variables de interés hemodinámico en tiempo real, muestra trastornos anatómicos y de contractilidad locales sugestivos de infartos o alteraciones estructurales que cambiarían el manejo intraoperatorio; además, en comparaciones directas contra la presión de cuña de la arteria pulmonar (PAOC), ha demostrado que muchos valores considerados aceptables de la PAOC tenían llenado inadecuado del ventrículo izquierdo (54). Su gran limitante actual es la falta de disponibilidad del equipo y del personal entrenado para realizarla en el transoperatorio.

Otro aspecto importante es la monitorización intraoperatoria de la glucemia, principalmente luego de algún episodio de liberación de catecolaminas o luego de ligar el drenaje venoso de la lesión (40), haciendo una adecuada corrección de esta, como se explicará más adelante; así como el seguimiento de los cambios de temperatura, para esto sería ideal tener termómetro central y periférico intentando mantener siempre normotermia y la diferencia (o gap) lo más cerrada posible, haciendo especial énfasis en evitar la hipertermia.

Tipo de anestesia y medicamentos

Desde el punto de vista anestésico, el principal objetivo intraoperatorio es mantener la estabilidad hemodinámica durante toda la cirugía, por ello se deben tener muy presentes (algunos sugieren anotarlos en la lista de chequeo) los momentos críticos como la laringoscopia, el posicionamiento del paciente, la incisión quirúrgica, el inicio del neumoperitoneo, la manipulación de la lesión y el momento de ligar el drenaje venoso del tumor. Esto se logra manteniendo una adecuada profundidad anestésica y

utilizando los medicamentos adecuados en cada paso crítico de la cirugía. Por ejemplo, podría considerarse el uso de videolaringoscopia para la intubación, puesto que, como se ha demostrado en otro tipo de cirugías (55), en manos entrenadas, se consigue una disminución de la respuesta simpática. Por otro lado, durante la insuflación del neumoperitoneo, se deben controlar de forma progresiva y lenta la presión de llenado y la velocidad de inyección del CO₂, para evitar estímulos inapropiados que desencadenen una respuesta simpática.

Dado que son pocos los estudios comparativos entre los diferentes tipos de agentes inhalados, son escasas las recomendaciones contundentes en este aspecto. Sin embargo, está claro que el halotano aumenta las complicaciones (56), y que el desflurane causa estimulación simpática (57). Aunque existen algunos reportes de los años 80 con el uso de enflurano e isoflurane con éxito (58), en los centros de referencia actual (59) se prefiere el uso de sevoflurane sobre los demás agentes, por su estabilidad hemodinámica, amplia disponibilidad y seguridad (57).

Los anestésicos intravenosos tampoco han sido motivo de grandes estudios en pacientes para cirugía de feocromocitoma. Hay algunos reportes en la literatura del uso de todos los inductores disponibles en nuestro medio, con especial énfasis en el propofol por su farmacocinética y efectos cardiovasculares. Incluso para el mantenimiento intraoperatorio, el propofol ha sido combinado con un opioide potente por medio de anestesia total intravenosa (TIVA) (60) con el uso infusiones controladas por objetivo (TCI, por sus siglas en inglés de target controlled infusion). Cabe siempre recordar la importancia de monitorización de la profundidad anestésica con Índice Bispectral (IBE) (BIS, por sus siglas en inglés) o con monitor de entropía para lograr un control adecuado de la situación. Por su parte, el etomidato es otro inductor recomendado por su gran estabilidad hemodinámica; no obstante, no se debe olvidar la inhibición de la 11 β -hidroxilasa que podría derivar en insuficiencia suprarrenal relativa, lo que

conlleva la necesidad de uso de esteroides para su resolución. En la última década se han documentado buenos desenlaces con el uso de dexmedetomidina (61) en infusión durante el transoperatorio, teniendo presente que puede producir bradicardias profundas. Así mismo, otros inductores, como la ketamina, se deben utilizar con cautela, dada la posibilidad teórica de aumentar la liberación de catecolaminas, así como todos los medicamentos que potencialmente liberen histamina.

Los relajantes neuromusculares más usados en nuestro medio (cisatracurio, rocuronio y vecuronio) han mostrado producir menos liberación de histamina en comparación con la mayoría de los otros relajantes neuromusculares (62), lo cual los hace ideales para su uso en este contexto. El atracurio (63) y el pancuronio (64) se asocian con aumento de la actividad simpática y posibles arritmias en esta población; por lo que algunos autores tienden a recomendar el uso de cisatracurio sobre otros relajantes (33). Por su parte, la succinilcolina se debe usar con precaución, ya que la estimulación autonómica y las fasciculaciones podrían causar un estímulo mecánico del tumor y producir liberación de catecolaminas (65). Por esto se debe hacer énfasis en el uso de rocuronio en situaciones en las que se requiera secuencia rápida de intubación, en las dosis indicadas para este uso (1,2 mg/kg), contando con disponibilidad de sugammadex para su reversión en caso de ser necesario.

En paciente con predictores de vía aérea difícil o antecedente de esta, en quienes se decida realizar intubación despierto, se debe tener especial cuidado de evitar crisis hipertensivas durante la inducción. Para ello, se recomienda adaptarse a las guías de intubación despierto propuestas por la Sociedad de Vía Aérea Difícil (DAS, por sus siglas en inglés) recientemente actualizadas (66), en las que proponen cuatro pasos por seguir, haciendo énfasis en el segundo y cuarto pasos, que son los de topicalización adecuada (utilizando 20 a 30 pulverizaciones de lidocaína al 10 %, verificando una adecuada zona anestésica y reforzando la

región en caso de ser necesario) y el de sedación, en el que sugieren utilizar remifentanilo mediante TCI en dosis de 1 a 3 ng/mL.

Por otro lado, si bien en el mundo ha crecido la implementación de la anestesia libre de opioides, hasta hoy, su uso es fundamental en este tipo de cirugía, para obtener un manejo estricto del dolor intraoperatorio y evitar picos de descargas adrenérgicas. Cualquiera de ellos está aceptado como buena práctica clínica, pero cada vez hay más informes de la utilidad del remifentanilo por su perfil farmacológico, el cual le da una fácil y rápida titulación comparado con los demás (67). Se aconseja su uso por medio de TCI y uso de BIS para lograr un control adecuado de la situación. Así mismo, se debe tener especial cuidado con la morfina, por la posibilidad de liberar histamina, y la meperidina, por su potencial estimulación simpática

Existen otros medicamentos que se deben evitar, como la metoclopramida, debido a que se han documentado crisis hipertensivas secundarias a su uso en pacientes con feocromocitoma. Algunos autores sugieren rotular a los pacientes alérgicos a este medicamento, si se ha confirmado que tienen un feocromocitoma productor de catecolaminas (68), o al menos agregarlo a la lista de chequeo para evitar su uso.

Aunque no hay estudios comparativos entre técnica neuroaxial sola y anestesia general, esta última ha sido el estándar al momento de resección de feocromocitomas. La labilidad hemodinámica intraoperatoria que requiere correcciones ligeras (tanto de crisis hipertensivas como de hipotensión) durante la ligadura del drenaje venoso del tumor, es más difícil de manejar si el paciente está bajo anestesia espinal. Así mismo, no es recomendable realizar un bloqueo simpático total con una anestesia raquídea dado el difícil control hemodinámico intraoperatorio. Por ello, la mayoría de reportes de uso satisfactorio de técnicas neuroaxiales son con analgesia epidural combinada con anestesia general (69), principalmente en población obstétrica (70).

Cambios hemodinámicos intraoperatorios

Tanto los estímulos dolorosos como la manipulación del tumor son las principales causas de respuestas hipertensivas intraoperatorias. Los primeros se pueden manejar con analgesia y adecuada profundidad anestésica, los segundos se deben contrarrestar con infusiones rápidas de vasodilatadores, motivo por el cual es indispensable tener preparado y listo en el quirófano algún vasoactivo potente. Los más usados en nuestro medio son los moduladores del óxido nítrico (nitroprusiato o nitroglicerina) (71). Sin embargo, también se usan mucho otras opciones, como β -bloqueadores tipo labetalol o esmolol (preferidos en tumores secretores de adrenalina) (72), bloqueadores de canales de calcio tipo nicardipina (tener en cuenta su larga vida media) o incluso sulfato de magnesio, el cual es un inhibidor de la liberación de catecolaminas al actuar directamente sobre su receptor y juega un papel importante sobre todo cuando hay arritmias concomitantes, en dosis de 50 mg/kg con posterior infusión de 1 a 2 g/h (73). En ocasiones es necesaria la combinación de dos o más antihipertensivos, los más descritos son nitroprusiato y esmolol o labetalol con o sin sulfato de magnesio (74). Así mismo, los aumentos excesivos de catecolaminas, especialmente adrenalina, podrían desencadenar eventos isquémicos. Aunque inicialmente se manifiesten como crisis hipertensivas, podrían terminar en episodios de grave inestabilidad causada por choque cardiogénico secundario a cardiopatía de estrés (tako-tsubo) o de origen isquémico. El manejo en estos casos es la corrección rápida de dichas crisis intentando mantener un adecuado gasto cardiaco. En caso de necesitar inotrópico, se propone el uso de milrinone por encima de dobutamina y levosimendan, dado su mecanismo de acción y la posibilidad de ser fácilmente titulable. Las típicas crisis hemodinámicas en este contexto dependen de cuál catecolamina secreta el tumor y pueden expresarse como bradicardia con hipertensión grave o como taquiarritmia con o sin compromiso del gasto cardiaco (75).

Tradicionalmente se ha considerado que estos pacientes llegan a cirugía con una hipovolemia relativa, generada por la vasoconstricción crónica secundaria al estímulo permanente de las catecolaminas del tumor. Por este motivo, al suspender el influjo masivo de catecolaminas se disminuye la vasoconstricción y esto produce hipotensión arterial; esta hipotensión en ocasiones se ve agravada por el efecto residual del bloqueo α y β preoperatorio, lo cual puede llevar a choque refractario (76). Por este motivo se recomienda mantener un estado de normovolemia o leve hipervolemia (preferiblemente guiado por algún método de monitorización dinámico) al momento de ligarse el drenaje venoso de la lesión y tener disponibilidad inmediata de algún vasopresor de inicio rápido y fácil de titular, como la norepinefrina. Hay que tener claro que puede presentarse una refractariedad a dosis usuales por la regulación a la baja de los receptores α y β causado por el estímulo prolongado de catecolaminas endógenas, por lo que algunos autores recomiendan el uso concomitante de vasopresina dado su mecanismo de acción en receptores V1. Hoy se pone en duda el concepto de hipovolemia relativa en estos pacientes y se aconseja objetivar su medición con el uso de algún método de monitorización dinámico del gasto cardiaco, para guiar el aporte hídrico y considerar el inicio más rápido de vasopresores al momento del clipaje del drenaje venoso del tumor.

Alteraciones glucémicas transoperatorias

El 10 al 15 % de los pacientes pueden llegar con hiperglucemia, debido al exceso de catecolaminas circulantes, que producen fenómenos como glucogenólisis mediada por receptores α -1, inhibición de la liberación de insulina (α -2), lipólisis (β -1), y aumento de liberación de glucagón. Se aconseja una monitorización periódica intraoperatoria, principalmente al inicio del procedimiento, luego de alguna crisis de liberación de catecolaminas y después de

desvascularizar el tumor. Este último momento por el fuerte riesgo de hipoglucemia al suspender el alto influjo de catecolaminas. Sin embargo, dada la alta incidencia de alteraciones glucémicas, se recomienda hacer monitoreo seriado intraoperatorio e incluso desde el preoperatorio. Aunque las recomendaciones del manejo glucémico intraoperatorio vienen principalmente de estudios en cirugía cardiovascular o unidad de cuidados intensivos (77), se recomienda corregir valores de hiperglucemia solo cuando esta sea superior a 180 mg/dL (78) y de hipoglucemia cuando estén por debajo de 70 mg/dL.

MANEJO POSTOPERATORIO

El manejo postoperatorio es fundamental para realizar una intervención oportuna en casos de recurrencia tumoral, cirugía incompleta, aparición de metástasis; complicaciones como hipertensión (79), hipotensión o hipoglucemia presentes en las primeras 24 horas del postoperatorio (15), disminución del nivel de cortisol, y tratamiento del dolor (79). Se recomienda la vigilancia de estos pacientes en unidades de cuidados especiales en el postoperatorio.

Se debe realizar una medición de metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas, alrededor de 1 a 2 semanas después de la resección. Los niveles elevados se relacionan con enfermedad suprarrenal residual, aparición de metástasis o resección incompleta y se debe continuar la terapia antiadrenérgica para el control de los síntomas (4). Las imágenes diagnósticas no están indicadas de forma rutinaria, solo cuando se presente elevación en las metanefrinas (8) o para el seguimiento en pacientes con riesgo de metástasis (16).

Se ha sugerido la medición de metanefrinas fraccionadas de forma anual durante toda la vida (4,16), incluso en pacientes con niveles normales (16), debido a que estos valores no excluyen enfermedad microscópica residual (80). Esto permite la identificación oportuna de enfermedad metastásica, recurrencia tumoral y aparición tardía

de tumores primarios (16). En pacientes con enfermedad familiar/hereditaria (especialmente los pacientes con mutaciones SDHB), paragangliomas o neoplasias mayores a 5 cm se debe realizar un seguimiento clínico y bioquímico 6 meses después de la cirugía y anualmente de por vida por el riesgo elevado de recurrencia (8).

En aproximadamente el 50 % de los pacientes se puede observar hipertensión persistente debido a que los niveles elevados de catecolaminas continúan durante 7 a 10 días después de la cirugía, por una neoplasia residual (81), inestabilidad autonómica, dolor y sobrecarga de volumen (80). La suspensión abrupta de la medicación puede provocar una hipertensión de rebote grave (4). Alrededor del 25-50 % de los pacientes pueden permanecer hipertensos después de la cirugía (75,80).

Debe descartarse hiponatremia e hipoglucemia en pacientes somnolientos (75). Esto se presenta aproximadamente en el 4 a 17 % de los pacientes dentro de las cuatro primeras horas postoperatorias, por lo que es recomendable medir niveles de glucemia y administrar líquidos con dextrosa hasta que el paciente tolere vía oral (8).

La hipotensión postoperatoria se produce por una caída brusca de las catecolaminas después de la resección quirúrgica, contracción del volumen preoperatorio, pérdida de sangre intraoperatoria (8,80), administración de fenoxibenzamina y metirosina (79). Después de la reanimación de volumen (8,80), si persiste, se debe descartar administración inadecuada de líquidos, hemorragia o vasodilatación residual inducida por anestesia (75).

El tratamiento del dolor agudo postoperatorio es esencial y reduce los eventos pulmonares y tromboembólicos, además, mejora la hipertensión residual y la calidad de vida postoperatoria temprana (79). Hay diferentes métodos para el manejo del dolor postoperatorio. Las técnicas neuroaxiales se han utilizado con éxito durante décadas, especialmente la epidural (69), la cual podría ayudar de forma significativa a balancear la analgesia durante el transoperatorio. No obstante, algunos autores

desaconsejan su uso dado el riesgo de hipotensión profunda por la simpatectomía farmacológica con las técnicas neuroaxiales, lo cual se ha relacionado con aumento de uso de líquidos endovenosos y vasopresores en el intraoperatorio y luego en las unidades de alta dependencia. Por ello, la anestesia regional cada vez tiene mayor cabida en el contexto de cirugía abdominal mayor tanto abierta como laparoscópica. Si bien no hay estudios comparativos en resección de feocromocitomas, se podría deducir que un bloqueo del erector de la espina (ESP, por sus siglas en inglés), idealmente dejando un catéter del lado que se va a operar, podría ser de gran ayuda para disminuir el consumo de opioides y acelerar el proceso de recuperación, principalmente en el contexto de cirugía abierta. Otros bloqueos, como el paravertebral y el del plano transversal abdominal, tienen poca cabida en este ámbito, dado que el primero tiene la posibilidad de producir bloqueo simpático con las consecuencias ya conocidas especialmente en estos pacientes y el segundo no logra un control adecuado del dolor visceral, aunque podría ser efectivo para el manejo del dolor de la herida quirúrgica. Se debe recordar acompañar siempre estas técnicas con un manejo oral o intravenoso multimodal del dolor. En caso de no poderse realizar ninguna técnica regional, y teniendo en cuenta la importancia del control del dolor en el postoperatorio, se recomienda incluir en el manejo multimodal el uso de anestesia controlada por el paciente (PCA), utilizando algún opioide de baja liberación de histamina y fácilmente titulable, con la hidromorfona, el fentanilo o incluso remifentanilo.

Vale la pena no olvidar que se han encontrado recurrencias locales o metastásicas en aproximadamente el 5 % de los pacientes en 5 años de seguimiento posterior a la resección tumoral completa (8). El riesgo de recurrencia es mayor en pacientes jóvenes (< 20 años), en aquellos con presentaciones sindrómicas, paragangliomas y con neoplasias de mayor tamaño (15).

RECONOCIMIENTOS

Contribución para autores

ARG, HPZ, LFVJ: Participó en el diseño de la propuesta, revisión de la literatura, redacción y aprobación del manuscrito.

Asistencia para el estudio

Ninguna declarada.

Apoyo financiero y patrocinio

Ninguno declarado.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Presentaciones

Ninguna declarada.

Agradecimientos

Ninguno declarado.

REFERENCIAS

1. Erlic Z, Beuschlein F. Metabolic alterations in patients with pheochromocytoma. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(02/03):129–36. doi: <http://www.doi.org/10.1055/a-0649-0960>
2. Turchini J, Cheung VKY, Tischler AS, De Krijger RR, Gill AJ. Pathology and genetics of pheochromocytoma and paraganglioma. *Histopathology*. 2018;72(1):97–105. doi: <http://www.doi.org/10.1111/his.13402>
3. Farrugia F, Martikos G, Tzanetis P, Charalampopoulos A, Misiakos E, Zavras N, et al. Pheochromocytoma, diagnosis and treatment: Review of the literature. *Endocr Regul*. 2017;51(3):168–81. doi: <http://www.doi.org/10.1515/enr-2017-0018>

4. Tsirlin A, Oo Y, Sharma R, Kansara A, Gliwa A, Banerji MA. Pheochromocytoma: A review. *Maturitas*. 2014;77(3):229–38. doi: <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2013.12.009>
5. Mercado-Asis LB, Wolf KI, Jochmanova I, Taieb D. Pheochromocytoma: a genetic and diagnostic update. *Endocr Pract*. 2018;24(1):78–90. doi: <http://www.doi.org/10.4158/EP-2017-0057>
6. Davison AS, Jones DM, Ruthven S, Helliwell T, Shore SL. Clinical evaluation and treatment of phaeochromocytoma. *Ann Clin Biochem Int J Lab Med*. 2018;55(1):34–48. doi: <http://www.doi.org/10.1177/0004563217739931>
7. Kimura N, Takekoshi K, Naruse M. Risk Stratification on pheochromocytoma and paraganglioma from laboratory and clinical medicine. *J Clin Med*. 2018;7(9):242. doi: <http://www.doi.org/10.3390/jcm7090242>
8. Kiernan CM, Solorzano C. Phaeochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, and treatment. *Surg Oncol Clin N Am*. 2016;119–138. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.soc.2015.08.006>
9. Fishbein L. Pheochromocytoma and paraganglioma: Genetics, diagnosis, and treatment. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2016;30(1):135–50. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.hoc.2015.09.006>
10. Thosani S, Ayala-Ramírez M, Román-González A, Zhou S, Thosani N, Bisanz A, et al. Constipation: an overlooked, unmanaged symptom of patients with pheochromocytoma and sympathetic paraganglioma. *Eur J Endocrinol*. 2015;173(3):377–87. doi: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0456>
11. Gunawardane PTK, Grossman A. Phaeochromocytoma and Paraganglioma. *Adv Exp Med Biol*. 2016;239–59. doi: http://www.doi.org/10.1007/5584_2016_76
12. Zhou W, Ding SF. Concurrent pheochromocytoma, ventricular tachycardia, left ventricular thrombus, and systemic embolization. *Intern Med*. 2009;48(12):1015–9. doi: <http://www.doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2022>
13. Edafe O, Webster J, Fernando M, Vinayagam R, Balasubramanian SP. Phaeochromocytoma with hypercortisolism and hypercalcaemia. *BMJ Case Rep*. 2015;2015. doi: <http://www.doi.org/10.1136/bcr-2014-208657>
14. Jain A, Baracco R, Kapur G. Pheochromocytoma and paraganglioma—an update on diagnosis, evaluation, and management. *Pediatr Nephrol*. 2019; doi: <http://www.doi.org/10.1007/s00467-018-4181-2>
15. Lenders JWM, Eisenhofer G. Update on modern management of pheochromocytoma and paraganglioma. *Endocrinol Metab*. 2017;32(2):152. doi: <http://www.doi.org/10.3803/EnM.2017.32.2.152>
16. Neumann HPH, Young WF, Eng C. Pheochromocytoma and paraganglioma. *N Engl J Med*. 2019;381:552–65. doi: <http://www.doi.org/10.1056/NEJMra1806651>
17. Fishbein L, Orlowski R, Cohen D. Pheochromocytoma/paraganglioma: Review of perioperative management of blood pressure and update on genetic mutations associated with pheochromocytoma. *J Clin Hypertens*. 2013;15(6):428–34. doi: <http://www.doi.org/10.1111/jch.12084>
18. Naranjo J, Dodd S, Martin YN. Perioperative Management of Pheochromocytoma. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017 Aug;31(4):1427–39. doi: <http://www.doi.org/10.1053/j.jvca.2017.02.023>
19. Ahmed A. Perioperative management of pheochromocytoma: Anaesthetic implications. *J Pak Med Assoc*. 2007;57(3):140–6.
20. Schreiner F, Anand G, Beuschlein F. Perioperative management of endocrine active adrenal tumors. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2019;127(02/03):137–46. doi: <http://www.doi.org/10.1055/a-0654-5251>
21. Connor D, Boumphrey S. Perioperative care of phaeochromocytoma. *BJA Educ*. 2016;16(5):153–8. doi: <http://www.doi.org/10.1093/bjaed/mkv033>
22. Pacak K. Preoperative management of the pheochromocytoma patient. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007;92(11):4069–79. doi: <http://www.doi.org/10.1210/jc.2007-1720>
23. Kerstens MN, Wolffenbuttel BHR. Preoperative pharmacological management of phaeochromocytoma. *J Med*. 2006;64(8):290–5.
24. Lentschener C, Gaujoux S, Tesniere A, Dousset B. Point of controversy: perioperative care of patients undergoing pheochromocytoma removal—time for a reappraisal? *Eur J Endocrinol*. 2011;165(3):365–73. doi: <http://www.doi.org/10.1530/EJE-11-0162>
25. Ramachandran R, Rewari V. Current perioperative management of pheochromocytomas. *Indian J Urol*. 2016;(1):19–25. doi: <http://www.doi.org/10.4103/0970-1591.194781>.
26. Groeben H, Walz MK, Nottebaum BJ, Alesina PF, Greenwald A, Schumann R, et al. International multicentre review of perioperative management and outcome for catecholamine-producing tumours. *Br J Surg*. 2020;107(2):e170–8. doi: <http://www.doi.org/10.1002/bjs.11378>
27. Goldstein DP, Voigt MR, Ruan D. Current preoperative preparation of pheochromocytoma /paraganglioma syndrome. *Clin Surg - Endocr Surg*. 2017;2:1–5.
28. Martucci VL, Pacak K. Pheochromocytoma and paraganglioma: diagnosis, genetics, management, and treatment. *Curr Probl Cancer*. 2014/01/15. 2014;38(1):7–41. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.crrproblcancer.2014.01.001>
29. Schimmack S, Kaiser J, Probst P, Kalkum E, Diener MK, Strobel O. Meta-analysis of alpha-blockade versus no blockade before adrenalectomy for phaeochromocytoma. *Br J Surg*. 2020;107(2):e102–8. doi: <http://www.doi.org/10.1002/bjs.11348>
30. Santos JRU, Wolf KI, Pacak K. A necessity, not a second thought: pre-operative alpha-adrenoceptor blockade in pheochromocytoma patients. *Endocr Pract*. 2019;25(2):200–1. doi: <http://www.doi.org/10.4158/1934-2403-25.2.200>
31. Lentschener C, Baillard C, Dousset B, Gaujoux S. Dogma is made to be broken. why are we postponing curative surgery to administer ineffective alpha adrenoreceptor blockade in most patients undergoing pheochromocytoma removal? *Endocr Pract*. 2019;25(2):199. doi: <http://www.doi.org/10.4158/1934-2403-25.2.199>
32. Isaacs M, Lee P. Preoperative alpha-blockade in phaeochromocytoma and paraganglioma: is it always necessary? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2017;86(3):309–14. doi: <http://www.doi.org/10.1111/cen.13284>
33. Doenicke A, Soukup J, Hoernecke R, Moss J. The lack of histamine release with cisatracurium: A double-blind comparison with vecuronium. *Anesth Analg*. 1997;84(3):623–8. doi: <http://www.doi.org/10.1097/00000539-199703000-00030>

34. Roizen M, Schreider B, Hassan S. Anesthesia for patients with pheochromocytoma. *Anesth Clin North Am.* 1987;5:269–75.
35. Scholten A, Cisco RM, Vriens MR, Cohen JK, Mitmaker EJ, Liu C, et al. Pheochromocytoma crisis is not a surgical emergency. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(2):581–91. doi: <http://www.doi.org/10.1210/jc.2012-3020>
36. Salinas CL, Gómez Beltran OD, Sánchez-Hidalgo JM, Bru RC, Padillo FJ, Rufián S. Emergency adrenalectomy due to acute heart failure secondary to complicated pheochromocytoma: a case report. *World J Surg Oncol.* 2011;9:49. doi: <http://www.doi.org/10.1186/1477-7819-9-49>
37. Jiang M, Ding H, Liang Y, Tang J, Lin Y, Xiang K, et al. Preoperative risk factors for haemodynamic instability during pheochromocytoma surgery in Chinese patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2018;88(3):498–505. doi: <http://www.doi.org/10.1111/cen.13544>
38. Bruynzeel H, Feelders RA, Groenland THN, van den Meiracker AH, van Eijck CHJ, Lange JF, et al. Risk Factors for Hemodynamic Instability during Surgery for Pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2):678–85. doi: <http://www.doi.org/10.1210/jc.2009-1051>
39. Lafont M, Fagour C, Haissaguerre M, Darancette G, Wagner T, Corcuff JB, et al. Perioperative hemodynamic instability in normotensive patients with incidentally discovered pheochromocytomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015;100(2):417–21. doi: <http://www.doi.org/10.1210/jc.2014-2998>
40. Gu YW, Poste J, Kunal M, Schwarcz M, Weiss I. Cardiovascular Manifestations of Pheochromocytoma. *Cardiol Rev.* 2017;25(5):215–22. doi: <http://www.doi.org/10.1097/CRD.0000000000000141>
41. Lenders JWM, Duh Q-Y, Eisenhofer G, Gimenez-Roqueplo A-P, Grebe SKG, Murad MH, et al. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99(6):1915–42. doi: <http://www.doi.org/10.1210/jc.2014-1498>
42. Shen WT, Sturgeon C, Clark OH, Duh Q-Y, Kebebew E. Should pheochromocytoma size influence surgical approach? A comparison of 90 malignant and 60 benign pheochromocytomas. *Surgery.* 2004;136(6):1129–37. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.surg.2004.05.058>
43. Conzo G, Musella M, Corcione F, De Palma M, Ferraro F, Palazzo A, et al. Laparoscopic adrenalectomy, a safe procedure for pheochromocytoma. A retrospective review of clinical series. *Int J Surg.* 2013;11(2):152–6. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.ijssu.2012.12.007>
44. Kulis T, Knezevic N, Pekez M, Kastelan D, Grkovic M, Kastelan Z. Laparoscopic adrenalectomy: lessons learned from 306 cases. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2012;22(1):22–6. doi: <http://www.doi.org/10.1089/lap.2011.0376>
45. Lorenz K, Langer P, Niederle B, Alesina P, Holzer K, Nies C, et al. Surgical therapy of adrenal tumors: guidelines from the German Association of Endocrine Surgeons (CAEK). *Langenbeck's Arch Surg.* 2019;404(4):385–401. doi: <http://www.doi.org/10.1007/s00423-019-01768-z>
46. Gumbs AA, Gagner M. Laparoscopic adrenalectomy. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2006;20(3):483–99. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.beem.2006.07.010>
47. Callender GG, Kenamer DL, Grubbs EG, Lee JE, Evans DB, Perrier ND. Posterior retroperitoneoscopic adrenalectomy. *Adv Surg.* 2009;43:147–57. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.jyasu.2009.02.017>
48. Prys-Roberts C. Phaeochromocytoma—recent progress in its management. *Br J Anaesth.* 2000;85(1):44–57. doi: <https://doi.org/10.1093/bja/85.1.44>
49. Pinaud M, Desjars P, Cozian A, Nicolas F. [Fluid loading in the surgical care of pheochromocytoma. Hemodynamic study]. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1982;1(1):53–8. doi: [http://www.doi.org/10.1016/s0750-7658\(82\)80076-2](http://www.doi.org/10.1016/s0750-7658(82)80076-2)
50. De Backer D, Bakker J, Cecconi M, Hajjar L, Liu DW, Lobo S, et al. Alternatives to the Swan-Ganz catheter. *Intensive Care Med.* 2018;44(6):730–41. doi: <http://www.doi.org/10.1007/s00134-018-5187-8>
51. Niederle MB, Fleischmann E, Kabon B, Niederle B. The determination of real fluid requirements in laparoscopic resection of pheochromocytoma using minimally invasive hemodynamic monitoring: a prospectively designed trial. *Surg Endosc.* 2020;34(1):368–76. doi: <http://www.doi.org/10.1007/s00464-019-06777-z>
52. Matsuura T, Kashimoto S, Okuyama K, Oguchi T, Kumazawa T. [Anesthesia with transesophageal echocardiography for removal of pheochromocytoma]. *Masui.* 1995;44(10):1388–90.
53. Matsuda Y, Kawate H, Shimada S, Matsuzaki C, Nagata H, Adachi M, et al. Perioperative sequential monitoring of hemodynamic parameters in patients with pheochromocytoma using the Non-Invasive Cardiac System (NICaS). *Endocr J.* 2014;61:571–5. doi: <http://www.doi.org/10.1507/endocrj.ej13-0471>
54. Burns JM, Sing RF, Mostafa G, Huynh TT, Jacobs DG, Miles WS, et al. The role of transthoracic echocardiography in optimizing resuscitation in acutely injured patients. *J Trauma.* 2005;59(1):32–6. doi: <http://www.doi.org/10.1097/01.ta.0000171460.56972.42>
55. Kanchi M, Nair HC, Banakal S, Murthy K, Murugesan C. Haemodynamic response to endotracheal intubation in coronary artery disease: Direct versus video laryngoscopy. *Indian J Anaesth.* 2011;55(3):260–5. doi: <http://www.doi.org/10.4103/0019-5049.82673>
56. Maze M, Smith CM. Identification of receptor mechanism mediating epinephrine-induced arrhythmias during halothane anesthesia in the dog. *Anesthesiology.* 1983;59(4):322–6. doi: <http://www.doi.org/10.1097/0000542-198310000-00009>
57. Lippmann M, Ford M, Lee C, Ginsburg R, Foran W, Raum W, et al. Use of desflurane during resection of phaeochromocytoma. *Br J Anaesth.* 1994;72:707–9. doi: <http://www.doi.org/10.1093/bja/72.6.707>
58. Janeczko GF, Ivankovich AD, Glisson SN, Heyman HJ, El-Etr AA, Albrecht RF. Enflurane anesthesia for surgical removal of pheochromocytoma. *Anesth Analg.* 1977;56(1):62–7. doi: <http://www.doi.org/10.1213/00000539-197701000-00016>
59. Kinney MA, Warner ME, vanHeerden JA, Horlocker TT, Young WJ, Schroeder DR, et al. Perianesthetic risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg.* 2000;91(5):1118–23. doi: <http://www.doi.org/10.1097/00000539-200011000-00013>
60. Castillo OA, Vitagliano G, Olivares R, Soffia P, Contreras M. Laparoscopic Resection of an Extra-adrenal Pheochromocytoma. *Surg Laparosc Endosc Percutaneous Tech.* 2007;17(4):351–3. doi: <http://www.doi.org/10.1097/SLE.ob013e318059b9d4>

61. Jung J-W, Park JK, Jeon SY, Kim YH, Nam S-H, Choi Y-C, et al. Dexmedetomidine and remifentanyl in the perioperative management of an adolescent undergoing resection of pheochromocytoma -A case report-. *Korean J Anesthesiol.* 2012;63(6):555–8. doi: <http://www.doi.org/10.4097/kjae.2012.63.6.555>
62. Naguib M, Samarkandi AH, Bakhamees HS, Magboul MA, el-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. *Br J Anaesth.* 1995;75(5):588–92. doi: <http://www.doi.org/10.1093/bja/75.5.588>
63. Amaranath L, Zanettin GC, Bravo EL, Barnes A, Estafanous FG. Atracurium and pheochromocytoma: a report of three cases. *Anesth Analg.* 1988;67(11):1127–30.
64. Solares G, Ramos F, Blanco J, Blanco E. Alcuronium, pancuronium and phaeochromocytoma. *Anaesthesia.* 1987;42:77–8. doi: <http://www.doi.org/10.1111/j.1365-2044.1987.tb02951.x>
65. Stoner TRJ, Urbach KF. Cardiac arrhythmias associated with succinylcholine in a patient with pheochromocytoma. *Anesthesiology.* 1968;29(6):1228–9. doi: <http://www.doi.org/10.1097/00000542-196811000-00025>
66. Ahmad I, El-Boghdadly K, Bhagrath R, Hodzovic I, McNarry AF, Mir F, et al. Difficult Airway Society guidelines for awake tracheal intubation (ATI) in adults. *Anaesthesia.* 2020;75(4):509–28. doi: <https://doi.org/10.1111/anae.14904>
67. Breslin DS, Farling PA, Mirakhur RK. The use of remifentanyl in the anaesthetic management of patients undergoing adrenalectomy: a report of three cases. *Anaesthesia.* 2003;58(4):358–62. doi: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2044.2003.03080.x>
68. Leonard JB, Munir KM, Kim HK. Metoclopramide induced pheochromocytoma crisis. *Am J Emerg Med.* 2018;36(6):1124.e1-1124.e2. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.ajem.2018.03.009>
69. Nizamoglu A, Salihoglu Z, Bolayrl M. Effects of epidural-and-general anesthesia combined versus general anesthesia during laparoscopic adrenalectomy. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech.* 2011;21(5):372–9. doi: <http://www.doi.org/10.1097/SLE.0b013e31822dd5e1>.
70. Jayatilaka G, Abayadeera A, Wijayaratna C, Senanayake H, Wijayaratna M. Phaeochromocytoma during pregnancy: anaesthetic management for a caesarean section combined with bilateral adrenalectomy. *Ceylon Med J.* 2013;58(4):173–4. doi: <http://www.doi.org/10.4038/cmj.v58i4.6310>
71. Lipson A, Hsu T-H, Sherwin B, Geelhoed GW. Nitroprusside Therapy for a Patient With a Pheochromocytoma. *JAMA.* 1978;239(5):427–8. doi: <http://www.doi.org/10.1001/jama.1978.03280320043018>
72. Zakowski M, Kaufman B, Berguson P, Tissot M, Yarmush L, Turndorf H. Esmolol use during resection of pheochromocytoma: report of three cases. *Anesthesiology.* 1989;70(5):875–7. doi: <http://www.doi.org/10.1097/00000542-198905000-00030>
73. James MF, Cronjé L. Pheochromocytoma Crisis: The Use of Magnesium Sulfate. *Anesth Analg.* 2004;99(3). doi: <http://www.doi.org/10.1213/01.ANE.0000133136.01381.52>
74. Erdoğan MA, Uçar M, Özkan AS, Özgül Ü, Durmuş M. Perioperative Management of Severe Hypertension during Laparoscopic Surgery for Pheochromocytoma. *Turkish J Anaesthesiology Reanimation.* 2016;44:47–9. doi: <http://www.doi.org/10.5152/TJAR.2016.25993>
75. Ramakrishna H. Pheochromocytoma resection: Current concepts in anesthetic management. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2015;31(3):317. doi: <http://www.doi.org/10.4103/0970-9185.161665>
76. Namekawa T, Utsumi T, Kawamura K, Kamiya N, Imamoto T, Takiguchi T, et al. Clinical predictors of prolonged postresection hypotension after laparoscopic adrenalectomy for pheochromocytoma. *Surgery.* 2016;159(3):763–70. doi: <http://www.doi.org/10.1016/j.surg.2015.09.016>
77. Hua J, Chen G, Li H, Fu S, Zhang L-M, Scott M, et al. Intensive intraoperative insulin therapy versus conventional insulin therapy during cardiac surgery: a meta-analysis. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2012;26(5):829–34. doi: <http://www.doi.org/10.1053/j.jvca.2011.12.016>
78. Duggan EW, Carlson K, Umpierrez GE. Perioperative Hyperglycemia Management: An Update. *Anesthesiology.* 2017;126(3):547–60. doi: <http://www.doi.org/10.1097/ALN.0000000000001515>
79. Domi R, Sula H. Pheochromocytoma, the Challenge to Anesthesiologists. *J Endocrinol Metab.* 2011;1(3):97–100. doi: <https://doi.org/10.4021/jem27w>
80. Garg M, Brar K, Mittal R, Kharb S, Gundgurthi A. Medical management of pheochromocytoma: Role of the endocrinologist. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(8):329. doi: <http://www.doi.org/10.4103/2230-8210.86976>
81. Bajwa S, Bajwa S. Implications and considerations during pheochromocytoma resection: A challenge to the anesthesiologist. *Indian J Endocrinol Metab.* 2011;15(8):337. doi: <http://www.doi.org/10.4103/2230-8210.86977>