

## REVISIÓN

# HIPERTENSIÓN PAROXÍSTICA ¿POR QUÉ, CUÁNDO Y COMO PERSEGUIR AL FEOCROMOCITOMA?\*

Dr. Ignacio MacKinnon

### ¿POR QUÉ?

Ante un paciente con hipertensión paroxística en el consultorio, el fantasma que surge en primer lugar es el rarísimo feocromocitoma.

¿Por qué buscarlo siendo su frecuencia de aparición tan baja?. ¿Sólo por qué es una forma de hipertensión curable?. En ese caso, también las situaciones que lo simulan lo son (tabla 1).

Existen distintas posturas; en un extremo se encuentran quienes sostienen que debe considerarse al feocromocitoma en todo hipertenso, por su potencial de crisis hipertensiva en la anestesia<sup>1,2</sup>, su asociación con isquemia de miocardio<sup>3</sup>, miocardiopatía con insuficiencia cardíaca aguda<sup>4</sup> arritmias<sup>5</sup> y por las muertes asociadas a la necrosis hemorrágica aguda del tumor<sup>6</sup>. Además, Manger enfatiza que las consecuencias cardiovasculares son fatales en casi todos los casos no tratados<sup>7</sup>. Se ha reportado que pueden detectarse metástasis en 8 a 13% con la centellografía con metaiodobenzilguanidina 131<sup>8,9</sup>. Sutton y col. reportan una alta tasa de diagnóstico *post-mortem*. Sólo 13 de 54 autopsias tenían el diagnóstico en vida. Y en 30 de los 41 casos no reconocidos en vida, la muerte estuvo relacionada a las manifestaciones del tumor<sup>10,11</sup>. Estos datos contrastan con la sobrevida similar a la de la población normal, en los 138 pacientes con un feocromocitoma benigno<sup>12</sup> y con la baja mortalidad perioperatoria en 143 pacientes intervenidos en ese mismo centro<sup>13</sup>. Tampoco la postura acerca de la fatalidad del feocromocitoma es apoyada por los 30 años de registro de tumores en Suecia, en donde 184 de 439 feocromocitomas fueron hallados en la necropsia. De aquellos, 124 tenían síntomas previos al diagnóstico<sup>14</sup>. Años después Khorram-Manesh y col. mostraron que en esta serie, reducida a los pacientes con diagnóstico en vida, el leve incremento en la muerte de los pacientes con feocromocitoma [razón de riesgo (RR) 1,28 (intervalo de confianza (IC) 1,10-1,47)] no fue a través de las muertes de causa cardiovascular [RR 0,73 (IC 0,53-0,98)] sino a expensas de las muer-

tes asociadas a segundos tumores [RR 3,63 (IC 2,94-4,44)]. En los varones, del tracto hepatobiliar y sistema nervioso central y en las mujeres, eran melanoma y tumores del cuello uterino<sup>15</sup>. Tal vez por esto último sea justificable buscar al feocromocitoma.

### ¿CUÁNDO?

Registros de centros terciarios como la Clínica Mayo muestran una incidencia de 7,6 a 11,6 casos por millón de personas por año<sup>16</sup>, mientras que para los registros poblacionales la incidencia varía entre 0,96 y 2,1<sup>17-19</sup>.

La pesquisa de feocromocitoma para todo hipertenso está desaconsejada<sup>20</sup>.

La prevalencia de feocromocitoma en presencia de hipertensión severa es de cerca de 1 en 1000 casos. Cuando ésta agrega además paroxismos sobreimpuestos la prevalencia de feocromocitoma asciende a aproximadamente a 1 en 300<sup>21</sup>. Cuando esta situación se acompaña de alguno de los clásicos síntomas<sup>22</sup> (cefalea, palpitaciones, sudoración exagerada, palidez, temblores, ansiedad extrema) o hiperglucemia, situaciones que lo simulan (tabla 1) todavía explican 99 de 100 casos<sup>7</sup>. Otras manifestaciones clínicas están bien descritas en algunos libros de hipertensión<sup>20,23</sup>. Una situación especial, con síntomas parecidos a éstos y paroxismos de hipertensión puede ser vista con reacciones emocionales y ataques de pánico (pseudofeocromocitoma), los mismos no son evidentes hasta que son minuciosamente buscados por un especialista y los paroxismos resuelven con el tratamiento<sup>24</sup>. Sólo si la hipertensión paroxística y los

**Tabla 1.** Situaciones frecuentes con síntomas o signos similares al feocromocitoma.

Crisis de pánico
Pseudofeocromocitoma <sup>24</sup>
Ansiedad
Migrañosos con ergótidol
Arritmias paroxísticas
Hipertiroidismo
Hipertensión renovascular
Climaterio
Psicoestimulantes (cocaína, amfetaminas, tricíclicos, IMAOs)
Síndrome metabólico

<sup>1</sup> Servicio de Clínica Médica. Hospital Privado de Comunidad. Córdoba 4545. (B7602CBM) Mar del Plata. Argentina. E-mail: imack@hpc.org.ar

\* Presentado en las Primeras Jornadas de la Sociedad Argentina de Hipertensión, distrito Atlántico. El 19 de noviembre de 2004.

síntomas clásicos se combinan con síntomas estereotipados (siempre los mismos en el mismo paciente), duran minutos u horas y dejan exhausto al individuo la prevalencia del feocromocitoma dará sentido a su búsqueda, ya que casi 1 de cada 30 casos será poseedor de la variante esporádica del mismo<sup>7</sup>. Tal vez aquí sea útil perseguir al feocromocitoma.

¿CÓMO?

Las primeras etapas del diagnóstico de feocromocitoma en su variante esporádica, desde la pesquisa hasta la certificación deben estar basadas en métodos bioquímicos. Los mismos deberían minimizar los falsos negativos aún a expensas de tolerar algunos falsos positivos<sup>25</sup>. Sólo deberían reservarse las imágenes para la localización anatómica del tumor dada la pobre especificidad de éstas<sup>26</sup>.

Las recomendaciones del siglo pasado estaban basadas en la experiencia de cada institución con sus métodos. Las discusiones se centraban en la utilidad de las catecolaminas urinarias vs. las plasmáticas<sup>27</sup>. La evidencia emergente reconoce la pobre sensibilidad de las catecolaminas recolectadas entre episodios<sup>28</sup> y agrega al arsenal de diagnóstico a las metanefrinas fraccionadas<sup>29</sup>.

La mejor estrategia entonces, surge de la combinación de varios test bioquímicos conociendo el rendimiento y las limitaciones de cada uno de ellos<sup>25,30</sup>.

Los test disponibles y su límite superior de referencia se describen en la tabla 2. Debemos notar que

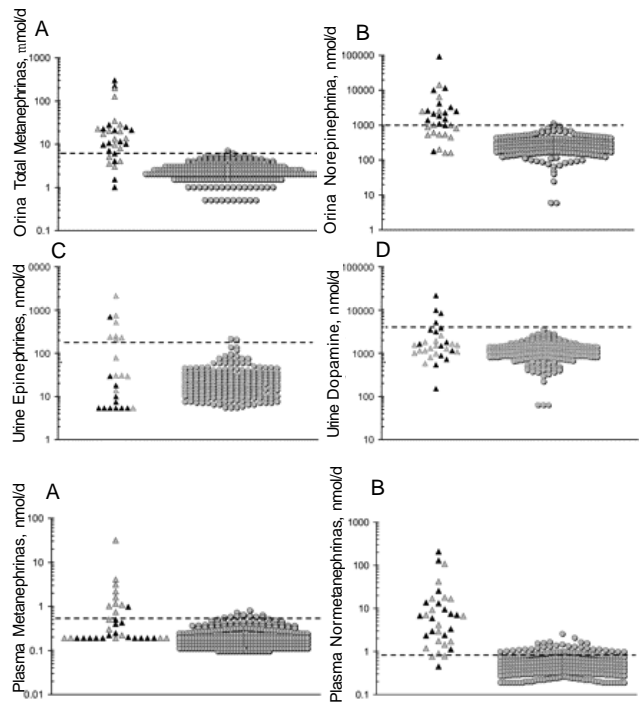
**Tabla 2.** Determinaciones bioquímicas útiles para el diagnóstico de feocromocitoma, valores de corte en el límite superior, sensibilidad y especificidad para la variante esporádica Lenders jama 2002.

Determinación	Valor límite superior	Sensibilidad %	Especificidad %
Plasma, nMol/l			
Metanefrinas libres (MPL)		99	82
Normetanefrina	0,6		
Metanefrina	0,3		
Catecolaminas		92	72
Noradrenalina	2,9		
Adrenalina	0,5		
Orina, mMol/l			
Metanefrinas fraccionadas		97	45
Normetanefrina	1,7-3		
Metanefrina	0,7-2		
Catecolaminas		91	75
Noradrenalina	0,5		
Adrenalina	0,1		
Metanefrinas totales	6	88	89
Acido vainillil mandélico	40	77	86

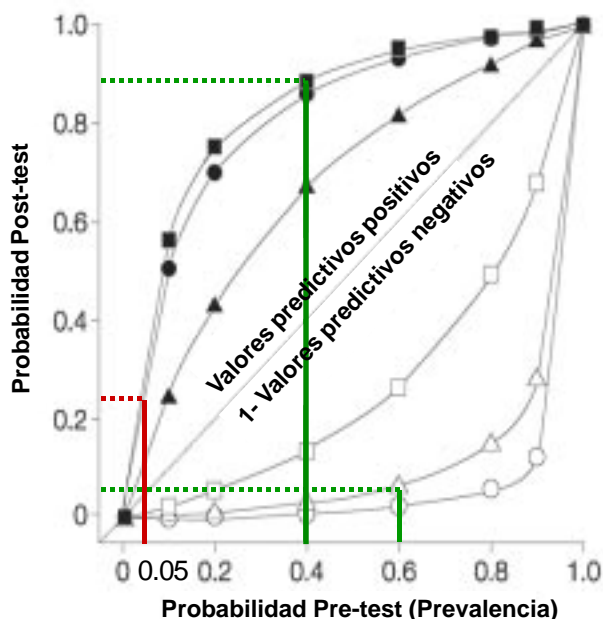
*Likelihood ratio* positivo (LR+) para MPL: 5,82 (4,81-7,05).  
*Likelihood ratio* negativo (LR-) para MPL: 0,02 (0,01-0,07).  
 Sawka 2004 repetido

las determinaciones en plasma poseen concentraciones 1000 veces menores que las de orina y esto hace que los detectores para las primeras deban ser mucho más sensibles que para las últimas<sup>31</sup>. Las catecolaminas y metanefrinas fraccionadas se procesan bajo la técnica de cromatografía líquida de alta performance (acrónimo en inglés *HPLC*) con detectores electroquímicos para las metanefrinas plasmáticas libres (MPL)<sup>32-34</sup>, y si bien esta técnica no está disponible en el país, pueden referirse las muestras al Instituto Nacional de Salud de los Estados Unidos (*NIH*, Washington) asumiendo sólo el costo del envío y siguiendo los pasos recomendados en [www.catecolamines.org](http://www.catecolamines.org). Las metanefrinas urinarias totales ya en desuso se analizan con espectrofotometría y el ácido vainillil mandélico (AVM) bajo cromatografía simple<sup>33,35</sup>. En general, los test en plasma son altamente sensibles por lo que detectan casi todos los casos pero, , arrastran como falsos positivos a un número importante de sanos<sup>36</sup>. Al revés, los test en orina, altamente específicos, identifican bien los verdaderos sanos pero dejan escapar algunos casos por debajo de su valor de referencia<sup>33</sup> (fig.1).

Los niveles de catecolaminas son alterados por estados de ansiedad y cambios posturales, mientras que las metanefrinas son mucho menos afectadas por estas situaciones<sup>37,38</sup>. Distintas drogas también modifican los valores de catecolaminas y sus metabolitos<sup>39</sup>.



**Figura 1.** Distribución de determinaciones bioquímicas en poblaciones con y sin feocromocitoma y sus valores de referencia. Sawka et al. J Clin Endocrinol Metab 2003;88:553.



**Figura 2.** Rendimiento de los test. Problemas con los resultados positivos. Ante probabilidades pretest elevadas (líneas verdes continuas) resultados negativos y positivos definen o descartan casi con certeza el diagnóstico de feocromocitoma (líneas verdes punteadas). Ante probabilidades pretest bajas (línea roja continua) como ocurre cuando se sospecha la variante no hereditaria del feocromocitoma, los resultados falsos positivos todavía son más que los verdaderos feocromocitomas (línea roja punteada). Adaptado de Lenders et al. JAMA 2002;287:1427

La recolección debe ser retrasada por 5 a 7 días si estas situaciones estuvieron presentes<sup>20</sup>.

Cuando los resultados son positivos debe ser tenida en cuenta la alta tasa de falsos positivos ante probabilidades clínicas bajas (fig. 2)<sup>31,40</sup>, excepto para valores elevados en más de 5 veces el límite superior normal, en los cuales la determinación es casi diagnóstica<sup>32</sup>.

## CONCLUSIONES

Ante la presencia de hipertensión paroxística debería buscarse explicación primero en situaciones frecuentes (tabla 1).

El feocromocitoma debería ser buscado siempre ante la aparición simultánea de hipertensión, síntomas característicos y estereotipados, que duren minutos u horas con extenuación posterior del individuo.

La combinación de varios test bioquímicos conociendo el rendimiento y las limitaciones de cada uno de ellos es la mejor estrategia diagnóstica. Para nuestro medio, en la primera línea deberían estar el AVM y las catecolaminas en plasma y en orina (Barontini

M, comunicación personal). En un segundo paso si estas fueran marginalmente positivas, pueden ser usadas las metanefrinas fraccionadas en orina y por último para definir situaciones de muy alta probabilidad clínica y hasta que se encuentre ampliamente disponible, la determinación de metanefrinas plasmáticas libres en NIH.

Ante resultados positivos, deben ser tenidos en cuenta los falsos positivos por medicación, por inadecuada recolección y por limitaciones de las determinaciones (especificidad baja en las catecolaminas en sangre).

El estudio bioquímico debe preceder a los métodos por imágenes, ya que los mismos no tienen lugar aún en el diagnóstico de la variante esporádica de este tumor.

Una editorial de Krakoff en 1995 expresa tal vez la mejor conclusión respecto de la búsqueda del feocromocitoma<sup>41</sup>.

“Buscar al *feo*, no es como buscar una aguja en un pajar. Eso sería una tarea simple con un imán muy potente. Se parece más a buscar una aguja en un costurero. Hay tantas cosas que se parecen que un solo test debería tener una certeza perfecta. Sin esa perfección, la combinación de test se hace necesaria para torcer la chance de encontrarlo”

## BIBLIOGRAFÍA

1. Prys-Roberts C. *Phaeochromocytoma - recent progress in its management.* Br J Anaesth 2000;85:44
2. Lie JT, Olney BA, Spittel JA. *Perioperative hypertensive crisis and hemorrhagic diathesis: fatal complication of clinically unsuspected pheochromocytoma.* Am Heart J 1980;100:716
3. De Backer TL, De Buyzere ML, Taeymans Y, et al. *Cardiac involvement in pheochromocytoma.* J Hum Hypertens 2000;14:469-71
4. Sardesai SH, Mourant AJ, Sivathandon Y, et al. *Phaeochromocytoma and catecholamine induced cardiomyopathy presenting as heart failure.* Br Heart J 1990;63:234-7
5. Shiimitzu K, Miura Y, Meguro Y, et al. *QT prolongation with torsades de pointes in pheochromocytoma.* Am Heart J 1992;124:235-9
6. van Way CE, Faracci RP, Cleveland HC, et al. *Hemorrhagic necrosis of pheochromocytoma associated with phentolamine administration.* Ann Surg 1976;184:26-30
7. Manger WM. *Editorial: In search of pheochromocytomas.* J Clin Hypertens 2002;4:62
8. Plouin PF, Chatellier G, Fofol I, Corvol P. *Tumor recurrence and hypertension persistence after successful pheochromocytoma operation.* Hypertension 1997;29:1133
9. Goldstein RE, O'Neill JA, Holcomb GW, et al. *Clinical experience over 48 years with pheochromocytoma.* Ann Surg 1999; 229:755
10. Sutton MG, Sheps SG, Lie JT. *Prevalence of clinically unsuspected pheochromocytoma. Review of a 50-year autopsy series.* Mayo Clin Proc 1981;56:354-60
11. Lie JT, Olney BA, Spittel JA. *Perioperative hypertensive crisis and hemorrhagic diathesis: fatal complication of clinically unsuspected pheochromocytoma.* Am Heart J 1980;100:716
12. Sheps SG, Jiang N-S, Klee GG, van Herden JA. *Recent development in*

- the diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Mayo Clin Proc* 1990;65:88
13. Kinney MAO, Warner ME, van Herden JA, et al. Perianestheti risks and outcomes of pheochromocytoma and paraganglioma resection. *Anesth Analg* 2000;91:1118.
  14. Stenstrom G, Svardsudd K: Pheochromocytoma in Sweden 1958–1981. An analysis of the National Cancer Registry Data. *Acta Medica Scandinavica* 1986, 220(3):225-232.
  15. Khorram-Manesh A, Ahlman H, Nilsson O, Oden A, Jansson S. Mortality associated with pheochromocytoma in a large Swedish cohort. *Eur J Surg Onc* 2004; 30:556–9
  16. Beard CM, Sheps SG, Kurland LT, et al. Occurrence of pheochromocytoma in Rochester, Minnesota, 1950 through 1979. *Mayo Clin Proc* 1983;58:802-4
  17. The annual official reports of the Swedish National Central Bureau of Statistics. Cancer incidence in Sweden. 1996:1998-42-8
  18. Andersen GS, Toftdahl DB, Lund JO, Strandgaard S, Nielsen PE: The incidence rate of phaeochromocytoma and Conn's syndrome in Denmark, 1977–1981. *J Hum Hyperten* 1988, 2:187-189,
  19. Fernandez-Calvet L, Garcia-Mayor RV. Incidence of pheochromocytoma in South Galicia, Spain. *J Internal Med* 1994,236:675-7
  20. Kaplan NM. Pheochromocytoma: with a preface about incidental adrenal masses. Kaplan's clinical hypertension. 8th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia. 2002;12:590 .
  21. Fogarty J, Engel C, Russo J, et al. Hypertension and pheochromocytoma testing: The association with anxiety disorders. *Arch Fam Med* 1994 3:55
  22. Bravo, EL. Pheochromocytoma: New concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40:544
  23. Bravo EL. The adrenal cortex. In Oparil S, Weber MA, eds. Hypertension: A companion to Brenner and Rector's the kidney. Philadelphia: WB Saunders Co, 2000;674-685
  24. Mann SJ. Severe paroxysmal hypertension (pseudopheochromocytoma). *Arch Intern Med* 1999;159:670-4
  25. Pacak K, Linehan WM, Eisenhofer G, et al. Recent advances in genetics, diagnosis, localization and treatment of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001b;134:315-29
  26. Pacak K, Goldstein DS, Doppman JL, et al. A „phéo“ lurks: novel approaches for locating occult pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3641-6
  27. Plouin PF, Duclos JM, Menard J, Comoy E, Bohuon C, Alexandre JM. Biochemical tests for diagnosis of phaeochromocytoma: Urinary versus plasma determinations. *Br Med J* 1981, 282:853-4
  28. Ito Y, Obara T, Okamoto T, et al. Efficacy of single-voided urine metanephrine and normetanephrine assay for diagnosing pheochromocytoma. *World J Surg* 1998;22:684-8
  29. Eisenhofer G. Editorial: biochemical diagnosis of pheochromocytoma— is it time to switch to plasma-free metanephrines?. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:550-2
  30. Young WF. Pheochromocytoma: 1926–1993. *Trends Endocrinol Metab* 1993;4:122-7
  31. Lenders JW, Pacak K, Walther MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: which test is best? *JAMA* 2002; 287:1427-34
  32. Eisenhofer G. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 2001;134:317-20
  33. Eisenhofer G, Lenders JWM, Linehan WM, et al. Plasma normetanephrine and metanephrine for detecting pheochromocytoma in von Hippel-Lindau disease and multiple endocrine neoplasia type 2. *N Engl J Med* 1999;340:1872-9
  34. Lenders JWM, Eisenhofer G, Armando I, et al. Determination of metanephrines in plasma by liquid chromatography with electrochemical detection. *Clin Chem* 1993;39:97-103
  35. Sawka AM, Jaeschke R, Singh RJ, Young WF. A comparison of biochemical tests for pheochromocytoma: measurement of fractionated plasma metanephrines compared with the combination of 24-hour urinary metanephrines and catecholamines. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:553
  36. Sawka A, Prebtani A, Thabane L, Gafni A, Levine M, Young WM. A systematic review of the literature examining the diagnostic efficacy of measurement of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma. *BMC Endocrine Disorders* 2004;4:2. <http://www.biomedcentral.com/1472-6823/4/2>
  37. Lenders JW, Keiser HR, Goldstein DS, Willemsen JJ, Friberg P, Jacobs MC, et al.: Plasma metanephrines in the diagnosis of pheochromocytoma. *Annals of Internal Medicine* 1995; 123:101-9.
  38. Raber W, Rafflesberg W, Bischod M, et al. Diagnostic efficacy of unconjugated plasma metanephrines for the detection of pheochromocytoma. *Arch Intern Med* 2000a;160:2957-63
  39. Young WF. Pheochromocytoma and primary aldosteronism: diagnostic approaches. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997a;26:801-27
  40. Eisenhofer G, Goldstein DS, Walther MM, Friberg P. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: how to distinguish true- from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88:2656
  41. Krakoff LR. Searching for pheochromocytoma: a new and better test?. *Ann Intern Med* 1995 15;123:150-1

