

CASO CLÍNICO

Hipotensión ortostática: una manifestación sugerente de feocromocitoma

Rodrigo Tagle V, Pamela Acosta V, Gloria Valdés S.

Orthostatic hypotension as an unusual manifestation of pheochromocytoma. Report of one case

Pheochromocytoma, though an uncommon cause of hipertension, can be a lethal condition. Because of this it is mandatory to diagnose it or rule it out in presence of suggestive symptoms. Typical symptoms are palpitations, sweating, severe headaches and hypertension. However, there are other suggestive symptoms of this dangerous endocrine entity, one of which is the orthostatic hypotension. We report the case of a 65 years old female patient with long standing hypertension in whom the pheochromocytoma was suspected after episodes of orthostatic hypotension. Although this manifestation was described almost fifty years ago, its frequency and pathophysiology has not yet been well established and fully elucidated. Moreover, it has meaningful implications in relation to preoperative management and the timing of surgery (Rev Méd Chile 2003; 131: 1429-33).

(Key Words: *Hypotension; Orthostatic; Pheochromocytoma)*

Recibido el 20 de mayo, 2003. Aceptado el 16 de septiembre, 2003.
Departamento de Nefrología, Pontificia Universidad Católica de Chile.

El feocromocitoma es un tumor de las células cromafines, que puede localizarse en los territorios derivados de la cresta neural o en el trayecto que estas células realizan hasta su localización definitiva. Estos tumores se ubican en 90% en la región abdominal, particularmente en las glándulas adrenales y órgano de Zuckerkandl. Pueden causar una amplia variedad de síntomas, dado su capacidad de secretar catecolaminas, particularmente noradrenalina y adrenalina, en cantidades variables e intermitentes¹. Aunque son bien conocidas sus manifestaciones clásicas tales como hipertensión

arterial paroxística o permanente, asociada a la tríada de cefalea, sudoración y palpitaciones, comúnmente no se presenta inicialmente como tal². La hipotensión ortostática es una manifestación altamente sugerente de feocromocitoma en un paciente hipertenso, que tiene interesantes connotaciones fisiopatológicas y terapéuticas^{3,4}.

Presentamos el caso de una paciente portadora de feocromocitoma, sospechado a raíz de hipotensión ortostática.

CASO CLÍNICO

Correspondencia a: Rodrigo Tagle. Departamento de Nefrología. Pontificia Universidad Católica de Chile. Marcoleta 354, Santiago. Fono: 3543715. Fax: 6397377. E mail: rtagle@med.puc.cl

Mujer de 65 años con hipertensión arterial desde hacía 15 años e hipotiroidismo, en tratamiento con atenolol 50 mg/día y levotiroxina 100 mcg/día.

Un mes previo a su ingreso, consultó por cefalea frontal frecuente, palpitaciones, disnea y labilidad emocional. Se diagnosticó síndrome depresivo y se inició terapia con imipramina 25 mg/12 h. Posteriormente, los síntomas se agudizaron, particularmente las palpitaciones aumentaron en intensidad y frecuencia. El estudio cardiológico reveló sólo taquicardia sinusal y quedó en tratamiento con carvedilol 25 mg/día, enalapril 10 mg/día e hidroclorotiazida 25 mg/día.

Persistió sintomática e ingresó por cefalea frontal intensa que aumentaba al ponerse de pie y disminuía con el decúbito, asociada a mareos y náuseas. La evaluación neurológica clínica y por imágenes resultó normal. Al tercer día de hospitalización presentó, al incorporarse de la cama, súbita hipotensión de 70/30 mmHg y taquicardia sinusal de 160 por min, piel fría, sudoración profusa y piloerección; estos episodios se repitieron y alternaban con presiones arteriales de hasta 200/110 mmHg en decúbito supino.

Ante la sospecha de feocromocitoma, se inició infusión de cristaloides y se suspendieron los fármacos especialmente imipramina, carvedilol e hidroclorotiazida, por la interferencia en la interpretación y medición de metanefrinas urinarias y catecolaminas plasmáticas. Estas últimas se midieron en reposo y durante una crisis hipertensiva (Tablas 1 y 2).

Se realizó TAC de abdomen y pelvis sin contraste, y resonancia nuclear magnética que confirmaron el diagnóstico, detectando una masa de 30 por 35 mm en la glándula suprarrenal izquierda.

izquierda de estructura heterogénea con signo del anillo y refuerzo de señal en T2, compatibles con feocromocitoma (Figuras 1 y 2). El cintigrama con metaiodobencilguanidina (MIBG) confirmó la captación en la masa descrita y no mostró metástasis.

Se preparó para la intervención quirúrgica con aporte oral de sal y solución fisiológica, y bloqueo α y β -adrenérgico escalonado con doxazocina 1 mg cada 12 h y propranolol 10 mg cada 8 h. En la Tabla 3 se muestran los cambios en diversas variables durante la preparación preoperatoria, que demostraron la expansión del volumen.

La adrenalectomía izquierda se realizó 14 días después, sin presentar complicaciones hemodinámicas significativas. El postoperatorio fue favorable y a las 24 h presentaba presiones arteriales de



FIGURA 1. TAC de abdomen y pelvis sin contraste con nódulo suprarrenal izquierdo.

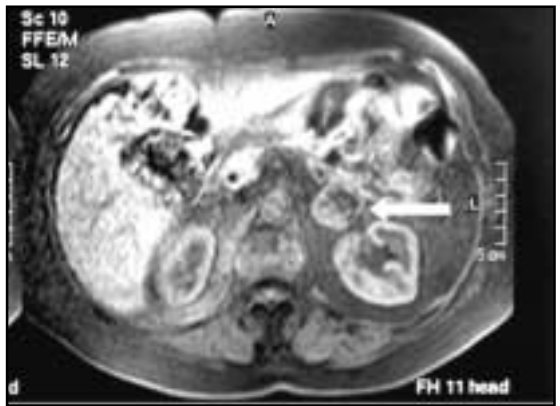


FIGURA 2. Resonancia nuclear magnética con hiperintensidad en T2.

Tabla 1. Catecolaminas Plasmáticas

	Basal	Crisis	Valores normales
Adrenalina	181 pg/ml	209 pg/ml	20-82 pg/ml
Noradrenalina	2.486 pg/ml	3.127 pg/ml	41-773 pg/ml

Tabla 2. Metanefrinas urinarias 24 h

	Valor	Valores normales
Metanefrinas	982 ug/24 h	52-341 ug/24 h
Normetanefrinas	2.920 ug/24 h	88-444 ug/24 h

Tabla 3. Cambios durante el preoperatorio

Variable	Inicio	Pre-operatorio inmediato
Peso	79,00 kg	83,500 kg
Presión arterial de pie	70/30 mmHg	100/60 mmHg
Frecuencia cardíaca de pie	130 por min	93 por min
Hematocrito	46 %	34 %
BUN	30 mg/dl	9 mg/dl
Acido úrico	7 mg/dl	3,9 mg/dl
Albúmina	4,5 gr/dl	3,4 gr/dl
Sodio	146 mEq/L	136 mEq/L

120/70 mmHg, con frecuencia cardíaca de 70 por min. Fue dada de alta 5 días después, sin medicamentos antihipertensivos.

DISCUSIÓN

En la normotensión postural participan múltiples factores, como el funcionamiento cardíaco, volumen sanguíneo, estimulación simpática de las arteriolas periféricas y espláncnicas, reflejos originados en los barorreceptores, reflejo venoarteriolar, sistema renina-angiotensina y la acción propulsora de los músculos esqueléticos de las extremidades inferiores. Sin embargo, las fases iniciales de la ortostasis, primeros 1 a 2 min, dependen primordialmente de la volemia intratorácica y de la vasoconstricción arteriolar y venosa. En sujetos sanos no se produce un cambio significativo en la presión sistólica ni diastólica frente al cambio postural, más aún la presión diastólica tiende a aumentar. Por otro lado, se define hipotensión ortostática al descenso ≥ 20 mmHg de la presión sistólica o ≥ 10 mmHg de la presión diastólica en los primeros 3 min del cambio postural. Por lo tanto, el desarrollo de hipotensión ortostática se debe al trastorno de alguno de los factores o mecanismos mencionados previamente⁵.

La hipotensión ortostática se ha descrito en un porcentaje de hasta 40% de los sujetos portadores de feocromocitoma, manifestándose desde descensos leves de la presión arterial en posición de

pie, pasando por una prueba de *tilt* positiva, hasta cuadros de colapso cardiovascular⁶.

Con la única excepción de hipertensos diabéticos de larga data, esta manifestación es altamente sugerente de este diagnóstico en un paciente hipertenso no tratado como ya fue descrito en 1947 por Bruce⁷. La diferenciación con trastornos que suelen acompañarse de hipertensión e hipotensión ortostática como la falla de los barorreflejos y la insuficiencia autonómica generalizada, puede realizarse, ya que en el feocromocitoma la hipotensión ortostática se acompaña de taquicardia y estos pacientes tienen niveles de catecolaminas plasmáticas y urinarias de 24 h elevados, tanto en sus momentos de hipertensión como de hipotensión, y que no disminuyen con clonidina. Además en el feocromocitoma, su aparición no tiene relación a intervenciones médicas o quirúrgicas en los territorios de los nervios glossofaríngeos o vagos, como ocurre en la falla de los barorreceptores⁸.

Por otro lado, la hipertensión supina asociada a hipotensión ortostática del adulto mayor o diabético de larga data, se debe a varios factores como una marcada reducción de la distensibilidad de los grandes vasos arteriales, asociada a depleción parcial de volumen intravascular, acentuación de la estasia venosa en las extremidades inferiores (*venous pooling*) y grados variables de disfunción de barorreceptores. Estos pacientes tienen niveles normales o bajos de catecolaminas en posición supina y no desarrollan una taquicardia compensadora frente al descenso de presión en posición de pie⁹.

Aunque esta manifestación de feocromocitoma fue tempranamente descrita, sus mecanismos fisiopatológicos no están aún totalmente dilucidados. Los mecanismos propuestos han sido:

- a) *Hipovolemia*: que se desarrolla a consecuencia de la intensa vasoconstricción que desplaza volumen desde el intravascular al extravascular, que no es compensada por los mecanismos retenedores de sodio¹⁰, y por el estado hipercatabólico de estos sujetos. Aunque se ha demostrado hipovolemia en un número significativo de los pacientes con feocromocitoma e hipotensión, no todos presentan hipovolemia y no todos aquellos con hipovolemia han presentado esta manifestación³.

- b) *Secreción de epinefrina*: existen feocromocitomas que secretan epinefrina como catecolamina predominante, manifestándose el efecto vasodilatador sobre los receptores β -adrenérgicos en los vasos sanguíneos de músculos esqueléticos¹⁰. Sin embargo, sólo una minoría de los feocromocitomas tienen este patrón de secreción catecolaminérgica.
- c) *Desensibilización de los receptores adrenérgicos*: debido a un fenómeno de *down-regulation* de estos receptores por las altas concentraciones de catecolaminas. Ya que la secreción tumoral es episódica, existirían períodos de una respuesta insuficiente para mantener la normotensión ortostática. En relación a este fenómeno, se ha descrito en estos pacientes una respuesta suprimida en la fase IV de la maniobra de Valsalva, cuya respuesta depende de la activación de α y β -receptores. En contraste con ello, se ha demostrado que en estos pacientes se produce una elevación de las catecolaminas plasmáticas frente a cambios posturales. Interesantemente, es ampliamente conocido que no existe correlación entre los valores de catecolaminas plasmáticas y los valores de presión arterial, lo que puede fácilmente observarse por la inmediata caída de la presión arterial después de la extirpación de un tumor único, persistiendo niveles plasmáticos elevados de estas hormonas por varios días¹¹.
- d) *Alteración del sistema simpático*: en que se produciría una respuesta tardía frente a la señal de los barorreceptores, basado en que se ha demostrado en algunos sujetos con esta entidad una disminución de la velocidad de conducción nerviosa a nivel simpática¹². En aquellos que desarrollan descenso de la presión en posición de pie, la presión sistólica disminuye pero la presión diastólica no cambia significativamente, reduciéndose el débito cardíaco, en ausencia de vasoconstricción compensatoria³.

En síntesis, no todos los sujetos con feocromocitoma presentan un mismo y claro mecanismo de hipotensión ortostática, participando la volemia o el sistema simpático como los factores primordiales.

En nuestra paciente, planteamos que el mecanismo fundamental involucrado fue la hipovolemia, basado en su examen físico y en los niveles de BUN, creatinina, relación BUN/creatinina, uricemia y proteinemia. Más aún, por los cambios observados con el aporte abundante de sal y agua en el período preoperatorio tanto en los exámenes sanguíneos mencionados y en el peso corporal, concomitantes con la desaparición de la hipotensión postural.

En concordancia con lo observado en el período preoperatorio y postoperatorio inmediato, la corrección de la hipovolemia es mandataria previo a la intervención quirúrgica, ya que la morbilidad y mortalidad de esta cirugía está dada en la actualidad por hipotensión arterial inmanejable y no por la hipertensión, debido a los avances anestésicos y quirúrgicos⁴. La corrección de la hipotensión ortostática es un excelente indicador para evaluar la efectividad del tratamiento preoperatorio y definir el momento de la cirugía¹³.

Interesantemente en esta paciente, los cambios hemodinámicos y metabólicos se expresaron notoriamente después del inicio de los antidepresivos tricíclicos, indicados por las alteraciones del ánimo, frecuentes en el feocromocitoma, y en ella interpretados como síntomas depresivos. La acentuación de los síntomas del feocromocitoma se debe al bloqueo de la recaptación de noradrenalina desde las terminales nerviosas, lo que ocasiona una marcada elevación de los niveles plasmáticos de noradrenalina. Debe tenerse presente que la aparición o agravamiento de una hipertensión en asociación a estos agentes farmacológicos, debe hacer sospechar interacciones farmacológicas o la presencia de un feocromocitoma¹⁴.

REFERENCIAS

1. MANGER W, GIFFORD R. *The Clinical and experimental Pheochromocytoma*. Second edition. Blackwell Science, Malden MA, 1998.
2. WERBEL SS, OBER KP. Pheochromocytoma: update on diagnosis, localization and management. *Med Clin North Am* 1995; 79: 131-53.
3. BRAVO E. Pheochromocytoma: new concepts and future trends. *Kidney Int* 1991; 40: 544-56.
4. BRAVO E, TAGLE R. Pheochromocytoma: State of the art and future prospects. *Endocrine Reviews*. 2003; 24: 539-53.
5. MATHIAS CJ. Orthostatic hypotension: causes, mechanisms, and influencing factors. *Neurology* 1995; 45 (4 Suppl 5): S6-11.
6. BERGLAND BE. Pheochromocytoma presenting as shock. *Am J Emerg Med* 1989; 7: 44-8.
7. BRUCE GM. The ocular fundus in pheochromocytoma of adrenal gland: report of three cases. *Trans Am Ophthalmol* 1947; 45: 201-28.
8. MANGER W. Baroreflex failure a diagnostic challenge. *NEJM* 1993; 329: 1494-5.
9. SCHUTZMAN J, JAEGER F, MALONEY J, FOUAD-TARAZI F. Head up tilt and hemodynamic changes during orthostatic hypotension in patients with supine hypertension. *JACC* 1994; 24: 454-61.
10. DUSTAN HP, TARAZI RC, BRAVO EL, DART RA. Plasma and extracellular fluid volumes in hypertension. *Circulation Res* 1973; 32 (Suppl 1): 73-83.
11. BRAVO E. Evolving concepts in the pathophysiology, diagnosis and treatment of pheochromocytoma. *Endocrine Reviews*. 1994; 15: 365-8.
12. BRAVO E, TARAZI RC, GIFFORD RW, STEWART DH. Circulating and urinary catecholamines in pheochromocytoma. Diagnostic and pathophysiologic implications. *N Engl J Med* 1979; 301: 682-6.
13. MUNAKATA M, AIHARA A, IMAI Y, NOSHIRO T, ITO S, YOSHINAGA K. Altered sympathetic and vagal modulations of the cardiovascular system in patients with pheochromocytoma: their relations to orthostatic hypotension. *Am J Hypertens* 1999; 12: 572-80.
14. FURINO A, DAMBROSIO M, FIORE T, DE BLASI S. Difference between arterial pressure in clinorthostatism. A method for evaluating preparation for pheochromocytoma. *Minerva Anestesiologica* 1989; 55: 17-22.
15. KAUFMANN JS. Pheochromocytoma and tricyclic antidepressant. *JAMA* 1974; 229: 1282.