

presenta, entonces, una alta incidencia, semejante a las descritas en otros trabajos. Las acciones para objetivarlas son de fácil manejo; sin embargo, no se encuentran introducidos de forma sistemática ni los métodos de evaluación, como la VGS, ni otras mediciones sencillas, como las mediciones de peso y altura en el momento del ingreso, la determinación del índice de masa corporal o, al menos, un impresión subjetiva simple del estado nutricional de los pacientes internados.

Ya se ha señalado previamente la relación de la desnutrición con factores socioeconómicos, particularmente en el ámbito latinoamericano, relacionado, entre otros, con políticas gubernamentales de salud, recursos, etc., cuestión que va más allá de los alcances del presente trabajo.

Pero este tema también se puede relacionar con un déficit serio en los currículos de pregrado y posgrado sobre la importancia y la significación de la desnutrición en la población en general y su impacto en pacientes con diferentes enfermedades.

Es posible pensar que si se revirtiera esta cuestión, podrían lograrse programas adecuados de atención primaria para reducir el impacto de la desnutrición, así como identificar este problema en el período inicial del ingreso.

Según algunos autores, se define "enfermedad común" aquella con una prevalencia mayor del 10%. En los albores del tercer milenio, la desnutrición es una de las enfermedades más comunes en el ámbito hospitalario. Como esto, a su vez, determina las condiciones del alta, la resultante final es un problema que debe preocupar al equipo de salud²³.

Las consecuencias de la falta de aplicación de medidas económicas sencillas para conocer el estado nutricional de la población internada contrasta con los altos costes que se derivan de su consecuencia²⁴⁻²⁵.

BIBLIOGRAFÍA

- Chandra RK, Imbach A, Moore C, Skelton D, Woolcott D. Nutrition of the elderly. *Can Med Assoc J.* 1991;145:1475-8.
- McWhirter JP, Pennington CR. Incidence and recognition of malnutrition in hospital. *BMJ.* 1994;308:945-9.
- Levine GM, Goldstein M, Robinson G. Impact of nutritional status on DRG length of stay. *J Parent Enter Nutr.* 1987;11:49-53.
- Waitzberg DL, Caiaffa WT, Correia MITD. Hospital malnutrition: the Brazilian national survey (IBRANUTRI): a study of 4000 patients. *Nutrition.* 2001;17:573-6.
- Kehr J, Aguayo B: Chilean survey of hospital nutrition status. *J Parent Enter Nutr.* 2000;24:S14.
- Wyszynski DF, Perman M, Crivelli A. Prevalence of hospital malnutrition in Argentina: preliminary results of a population-based study. *Nutrition.* 2003;19:115-9.
- Detsky AS, Baker JP, Mendelson RA, Wolman SL, Wesson DE, Jeejeebhoy KN. Evaluating the accuracy of nutritional assessment techniques applied to hospitalized patients: methodology and comparisons. *J Parent Enter Nutr.* 1984;8:153-8.
- Tucker H, Stanley MG. Cost containment through nutrition intervention. *Nutr Rev.* 1996;54:111-5.
- Allison SP. Malnutrition, disease, and outcome. *Nutrition.* 2000;16:590-3.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, Johnston N, Whittaker S, Mendelson RA, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parent Enter Nutr.* 1987;11:8-13.
- Jeejeebhoy KN. Nutritional assessment. *Gastroenterol Clin North Am.* 1998;27:347-69.
- Detsky AS, McLaughlin JR, Baker JP, et al. What is subjective global assessment of nutritional status? *J Parent Enter Nutr.* 1987;11:8-12.
- Fiaccadori E, Lombardi M, Leonardi S, et al. Prevalence and clinical outcome associated with preexisting malnutrition in acute renal failure: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol.* 1999;10:581-93.
- Jelliffe DB. The assessment of the nutritional status of the community: with special reference to field surveys in developing regions of the world. Geneva: World Health Organization; 1966.
- Frisancho AR. New norms of upper limb fat and muscle areas for assessment of nutritional status. *Am J Clin Nutr.* 1981;34:2540-5.
- Thuluvath PJ, Triger DR. How valid are our reference standards of nutrition. *Nutrition.* 1995;11:731-3.
- Correia MITD, Waitzberg DL. The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clin Nutr.* 2003;22:235-9.
- Putwatana P, Reodecha P, Sirapo-Ngam Y, Lertsithichai P, Sumboonnanon K. Nutrition screening tools and the prediction of postoperative infectious and wound complications: comparison of methods in presence of risk adjustment. *Nutrition.* 2005;21:691-7.
- Nursal TZ, Noyan T, Atalay BG, Koz N, Karakayali H. Simple two-part tool for screening of malnutrition. *Nutrition.* 2005;21:659-65.
- Weekes CE, Elia M, Emery PW. Weekes CE, Elia M, Emery PW. The development, validation and reliability of a nutrition screening tool based on the recommendations of the British Association for Parenteral and Enteral Nutrition (BAPEN). *Clin Nutr.* 2004;23:1104-12.
- Ferguson M, Capra S, Bauer J, Banks M. Development of a valid and reliable malnutrition screening tool for adult acute hospital patients. *Nutrition.* 1999;15:458-67.
- Rocandio Pablo AM, Arroyo Izaga M, Anotegui Alday L. Assessment of nutritional status on hospital admission: nutritional scores. *Eur J Clin Nutr.* 2003;57:824-31.
- Correia MITD, Waitzberg DL. Nutritional assessment in the hospitalized patient. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2003;6:531-8.
- Persson MD, Brismar KE, Katzarski KS, Nordenstrom J, Cederholm TE. Nutritional status using mini nutritional assessment and subjective global assessment predict mortality in geriatric patients. *J Am Geriatr Soc.* 2002;50:1996-2002.
- Heimbürger DC, Intersociety Professional Nutrition Education Consortium. Physician-nutrition-specialist track: if we build it, will they come? *Am J Clin Nutr.* 2000;71:1048-53.

Metanefrinas plasmáticas: mayor eficacia en el diagnóstico bioquímico del feocromocitoma

 G. CASALS^a, E. CALVO^a, C. FERRAN^a, I. HALPERIN^b Y W. JIMÉNEZ^a
^a*Servicio de Bioquímica y Genética Molecular. Laboratorio de Hormonas. Centro de Diagnóstico Biomédico. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.*
^b*Servicio de Endocrinología. Hospital Clínic i Provincial. Barcelona. España.*

PLASMA METANEPHRINES: IMPROVED ACCURACY IN THE BIOCHEMICAL DIAGNOSIS OF PHEOCHROMOCYTOMA

Introduction: The optimal approach to the biochemical diagnosis of pheochromocytoma is currently being debated, due to the possibility of determining plasma free metanephrines, which show high diagnostic accuracy. In addition, evaluation of this parameter in plasma samples would overcome the problems associated with collecting 24-hour urine samples. The aim of this study was to assess the diagnostic efficacy of fractionated plasma free metanephrines in the biochemical diagnosis of pheochromocytoma.

Material and methods: In all patients evaluated for pheochromocytoma over a 1-year-period in our hospital (n = 137), urinary excretion of total metanephrines and catecholamines was determined in parallel with plasma free metanephrine concentrations through immunoassay.

Results: Five histologically confirmed pheochromocytomas were diagnosed. Plasma metanephrines gave no false negative results and only one false-positive result. Urinary catecholamines and metanephrines gave no false-negative results but produced 12 and 13 false positive results, respectively. Thus their specificity was significantly lower than that of plasma free metanephrine determination.

Conclusion: Determination of plasma free metanephrines concentrations through immunoassay is a highly effective technique for the diagnosis of pheochromocytoma that can be used in most laboratories. Consequently, it is a valid alternative to urinary determinations.

Key words: Pheochromocytoma. Metanephrines. Immunoassay. Catecholamines.

Introducción: La aproximación óptima al diagnóstico bioquímico del feocromocitoma es tema de debate debido a la posibilidad de determinar las metanefrinas plasmáticas libres, que muestran un elevado poder diagnóstico. Además, presentan la ventaja de eliminar los inconvenientes relacionados con las muestras de orina de 24 h. El objetivo del estudio es analizar la eficacia en el diagnóstico de feocromocitoma de las metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas.

Material y métodos: A todos los individuos evaluados para la detección de feocromocitoma durante un año en nuestro hospital (n = 137) se les determinaron las concentraciones de metanefrinas y catecolaminas totales en orina y, paralelamente, de las metanefrinas plasmáticas libres mediante inmunoensayo.

Resultados: Se diagnosticaron 5 feocromocitomas, confirmados histológicamente. Las metanefrinas plasmáticas no presentaron ningún resultado falso negativo y sólo un falso positivo. Las catecolaminas y las metanefrinas en orina no ofrecieron ningún falso negativo, aunque mostraron, respectivamente, 12 y 13 falsos positivos, lo que dio como resultado una especificidad significativamente inferior a las metanefrinas plasmáticas.

Conclusión: La determinación de las metanefrinas plasmáticas libres mediante técnicas de inmunoensayo supone la incorporación de una prueba de gran eficacia para el diagnóstico del feocromocitoma asequible para una gran mayoría de laboratorios; por tanto, es una alternativa válida a las determinaciones urinarias.

Palabras clave: Feocromocitoma. Metanefrinas. Inmunoensayo. Catecolaminas.

INTRODUCCIÓN

Los feocromocitomas son tumores que producen, almacenan y secretan catecolaminas. Derivan generalmente de la médula suprarrenal, pero también pueden desarrollarse a partir de las células cromafines de los ganglios simpáticos (feocromocitomas extrasuprarrenales o paragangliomas).

Se trata de tumores poco frecuentes, con una incidencia anual aproximada de 2 a 8 casos por millón de habitantes^{1,2}. Sin embargo, la ausencia de diagnóstico y tratamiento puede comportar graves consecuencias, mientras que el diagnóstico y la posterior resección del tumor revierten los síntomas y consiguen la normalización de la presión sanguínea en muchos casos.

Correspondencia: Dr. G. Casals.
 Laboratorio de Hormonas. Centro de Diagnóstico Biomédico.
 Villarroel, 170, esc. 7.^a, planta 5.^a. 08036 Barcelona. España.
 Correo electrónico: casals@clinic.ub.es

Manuscrito recibido el 1-6-2005; aceptado para su publicación el 18-7-2005.

Por ello, su diagnóstico es importante y debe considerarse ante una hipertensión mantenida o intermitente, asociada a menudo a paroxismos, así como ante hipertensión lábil, hipertensión resistente a tratamiento antihipertensivo y paroxismos o crisis hipertensivas.

Las pruebas utilizadas en el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma pueden variar en diferentes laboratorios. En algunos centros se realiza la medición de catecolaminas plasmáticas, mientras que otros autores son partidarios de las determinaciones urinarias. El hecho de que los feocromocitomas puedan secretar catecolaminas de forma intermitente o en cantidades pequeñas ha llevado a la combinación de varias pruebas bioquímicas entre las que se incluye la medición de las metanefrinas en orina, metabolitos O-metilados de las catecolaminas, que pueden determinarse mediante métodos espectrofotométricos.

Sin embargo, la aproximación al diagnóstico bioquímico del feocromocitoma presenta actualmente un replanteamiento debido a la posibilidad de determinar las metanefrinas plasmáticas libres. Éstas han demostrado un poder diagnóstico superior a las demás pruebas, y han sido recomendadas como prueba de elección única para el diagnóstico de feocromocitoma por varios autores³⁻⁵.

En el presente estudio se comparó la utilidad diagnóstica de las metanefrinas plasmáticas libres con la de la determinación de las metanefrinas y catecolaminas totales en orina. Se estudió a todos los individuos referidos a nuestro hospital que presentaban características clínicas compatibles con el diagnóstico de feocromocitoma. También valoramos las ventajas y los inconvenientes derivados del uso de uno u otro procedimiento.

MATERIAL Y MÉTODOS

Sujetos

El estudio se realizó en un total de 137 individuos evaluados para la detección de feocromocitoma de marzo del 2004 a febrero del 2005 en el Hospital Clínic de Barcelona. Los sujetos estudiados presentaban síntomas o hipertensión arterial con características indicativas de tumor productor de catecolaminas, imagen radiológica anormal en la glándula suprarrenal, historia previa de tumor o estudio de feocromocitoma hereditario. El estudio se realizó siguiendo las normas del Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Clínic de Barcelona.

Determinaciones bioquímicas

Se determinaron las concentraciones de metanefrinas y catecolaminas totales en orina de 24 h como parte del protocolo para el diagnóstico de feocromocitoma. Paralelamente, se determinó la concentración de las metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas, cuyos resultados no se utilizaron en el proceso diagnóstico.

Metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas

Las muestras sanguíneas para la determinación de las metanefrinas plasmáticas (metanefrina y normetanefrina) se

obtuvieron en un tubo de 10 ml, con EDTA como anticoagulante, tras 20 min de reposo en posición de decúbito supino. Las determinaciones se efectuaron mediante un inmunoensayo enzimático competitivo que permite la cuantificación, por separado, de normetanefrina y metanefrina libres en suero/plasma (Labor Diagnostika Nord GmbH & Co. KG® Nordhorn, Alemania). En este inmunoensayo, las metanefrinas de la muestra son inicialmente transformadas en sus correspondientes derivados N-acil. En las placas de microtitulación se encuentran ligadas moléculas de metanefrinas, que compiten con las metanefrinas aciladas de la muestra por un número fijo de sitios de unión a un anticuerpo no ligado a la placa. Tras un lavado que elimina las metanefrinas aciladas libres y unidas al anticuerpo, los anticuerpos que se han unido a las metanefrinas de la placa son detectados por un segundo anticuerpo que usa tetrametilbenzidina como sustrato. La reacción se monitoriza a 450 nm, y la cantidad de anticuerpo unido a las metanefrinas de la fase sólida es inversamente proporcional a la concentración de metanefrinas de la muestra.

Catecolaminas y metanefrinas totales en orina de 24 h

Las muestras de orina de 24 h fueron recogidas en frascos de plástico que contenían 15 ml de ácido clorhídrico, que proporciona un pH urinario ácido adecuado para la estabilidad de las catecolaminas. Se midió el volumen total de orina para calcular la cantidad de catecolaminas y metanefrinas presentes en la orina de 24 h. Para evitar interferencias con las determinaciones, se comunicó a los pacientes la necesidad de abstenerse de tomar café el día antes de la recogida de la orina de 24 h. Asimismo, se evitó, siempre que fue posible, el uso de antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la monoaminoxidasa, bloqueadores beta y contrastes radiográficos durante los 3 días previos a la toma de la muestra.

La determinación de las catecolaminas y metanefrinas en orina se realizó mediante un kit (Bio-Rad Laboratories GMBH® Múnich, Alemania) que permite su cuantificación mediante el uso de columnas de intercambio iónico. Las catecolaminas adsorbidas en la columna son eluidas con una solución ácida y oxidadas para formar compuestos fluorescentes. Éstos se estabilizan mediante una solución alcalina de ácido ascórbico y son subsiguientemente medidos en un fluorímetro. Las metanefrinas son eluidas de la columna mediante una solución de hidróxido de amonio, oxidadas a vainillín y medidas por espectrofotometría.

Análisis estadístico de los resultados

Se consideró como resultado positivo, en el caso de la metanefrina plasmática, una concentración superior a 90 pg/ml (457 pmol/l) y en la normetanefrina plasmática un valor superior a 200 pg/ml (1.087 pmol/l), valores proporcionados por el fabricante. También se analizó su poder diagnóstico tomando como *cut-off* el doble del límite superior del intervalo de referencia de los pacientes sin feocromocitoma de la muestra. En las catecolaminas y las metanefrinas totales en orina se consideró resultado positivo las concentraciones superiores a 100 µg/día y 1 mg/día (5,1 µmol/día), valores obtenidos a partir de series anteriormente evaluadas en nuestro centro.

En las pruebas bioquímicas que implicaron parejas de determinaciones (metanefrina-normetanefrina plasmáticas y catecolaminas-normetanefrinas urinarias), se consideró un resultado como verdadero positivo cuando uno o ambos re-

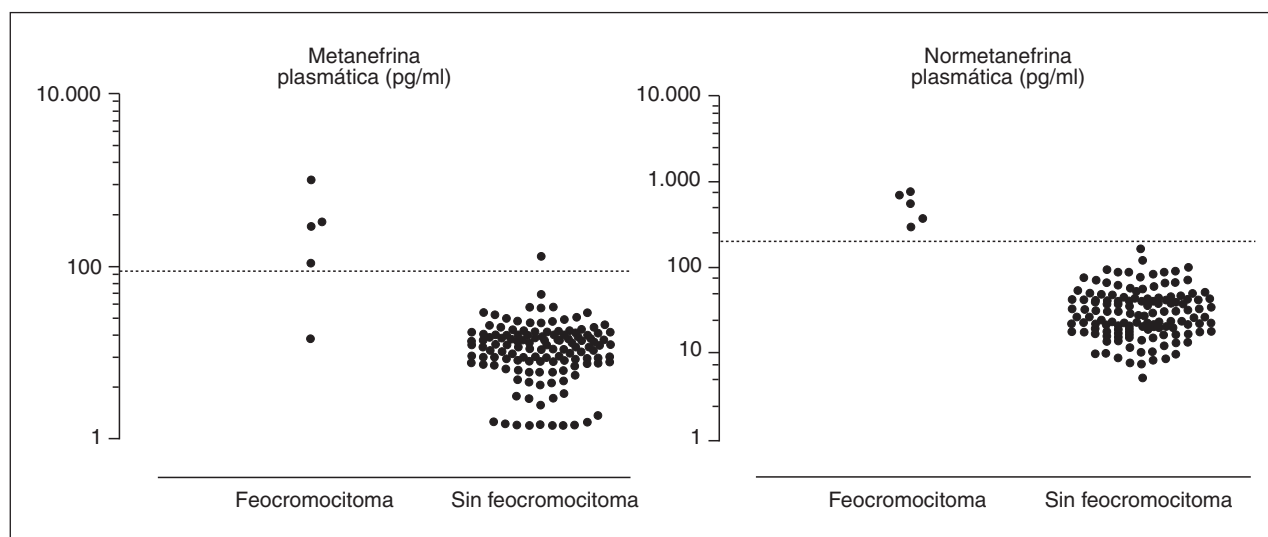


Fig. 1. Valores de metanefrina y normetanefrina plasmáticas en individuos con y sin feocromocitoma. La línea discontinua señala el cut-off diagnóstico.

sultados fueron positivos y existió confirmación de feocromocitoma; falso positivo cuando uno o ambos resultados fueron positivos en ausencia de feocromocitoma; verdadero negativo cuando ambos resultados fueron negativos en ausencia de feocromocitoma, y falso negativo cuando ambas pruebas presentaron un resultado negativo y se confirmó la presencia de feocromocitoma.

Se determinaron la sensibilidad y la especificidad de las metanefrinas plasmáticas libres, las catecolaminas totales en orina, las metanefrinas totales en orina y las catecolaminas junto con metanefrinas totales en orina. La sensibilidad se calculó como el porcentaje de verdaderos positivos sobre el total de pacientes con feocromocitoma. La especificidad se calculó como el porcentaje de verdaderos negativos sobre el total de pacientes sin feocromocitoma. Se compararon las especificidades diagnósticas mediante test de McNemar⁶.

RESULTADOS

En 16 de los 137 pacientes estudiados para el diagnóstico de feocromocitoma no fue posible la determinación simultánea de los parámetros bioquímicos plasmáticos y urinarios, a causa de una recogida de la orina en condiciones incorrectas. Además, en 3 individuos no fue posible descartar o confirmar la presencia de feocromocitoma, por lo que se les excluyó del análisis final. Por ello, la muestra estudiada se compuso de 118 individuos, 60 varones y 58 mujeres, cuya edad media fue de 51,7 años (rango, 19-82 años). No hubo diferencias significativas en la edad entre varones y mujeres. La valoración de la clínica y las pruebas radiológicas y bioquímicas (metanefrinas y catecolaminas totales en orina) condujo al diagnóstico de feocromocitoma, confirmado histológicamente tras cirugía, en 5 individuos, 4 varones y 1 mujer. Sólo 1 de los 5 casos de feocromocitoma fue de localización extrasuprarrenal (paraganglioma abdominal), mientras

que los 4 restantes fueron tumores suprarrenales. Ninguno de los feocromocitomas estuvo asociado con síndromes familiares como la enfermedad de Von Hippel-Lindau o neoplasia endocrina múltiple.

En los pacientes sin feocromocitoma se obtuvo un valor medio de la concentración de metanefrina plasmática de $13,8 \pm 13,2$ pg/ml y en la normetanefrina plasmática de $35,6 \pm 24,6$ pg/ml. En los 5 casos de feocromocitoma tanto la metanefrina como la normetanefrina plasmáticas sobrepasaron el límite superior establecido, excepto en el caso de paraganglioma abdominal, donde sólo la normetanefrina estaba elevada. No se encontró ningún resultado falso negativo en las metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas, que sí presentaron un falso positivo. Sin embargo, las catecolaminas y las metanefrinas totales en orina presentaron, respectivamente, 12 y 13 resultados falsos positivos (figs. 1 y 2).

La sensibilidad de las metanefrinas plasmáticas libres fraccionadas fue del 100%, al igual que la sensibilidad combinada de metanefrinas y catecolaminas totales en orina (los 5 pacientes con feocromocitoma presentaron concentraciones elevadas). La especificidad de las metanefrinas plasmáticas fue del 99,1%. Sin embargo, las especificidades de las catecolaminas y metanefrinas totales en orina fueron, respectivamente, del 89,4 y el 88,5%, significativamente menores ($p < 0,05$) que las metanefrinas plasmáticas. La valoración conjunta de metanefrinas y catecolaminas totales en orina no pudo aumentar la sensibilidad, que en ambos casos ya era del 100%, pero disminuyó la especificidad hasta un 82,3% (tabla 1).

El límite superior del intervalo de referencia, calculado como la media más 2 desviaciones estándar, en la población sin feocromocitoma fue de 40,2 y 84,8 pg/ml, respectivamente, para la metanefrina y la normetanefrina plasmática. Sin embargo, el valor basado