

FEOCROMOCITOMA COMO CAUSA DE HIPERTENSIÓN SECUNDARIA EN ADULTOS: REVISIÓN SISTEMÁTICA EXPLORATORIA DE LA EVIDENCIA RECIENTE (2024-2025)

PHEOCHROMOCYTOMA AS A CAUSE OF SECONDARY HYPERTENSION IN ADULTS:
SCOPING SYSTEMATIC REVIEW OF RECENT EVIDENCE (2024-2025)

FEOCROMOCITOMA COMO CAUSA DE HIPERTENSÃO SECUNDÁRIA EM ADULTOS:
REVISÃO SISTEMÁTICA EXPLORATÓRIA DA EVIDÊNCIA RECENTE (2024-2025)

Andrea Paola Britos Gomez¹
Vitória Sauthier Monteiro²
Maiza Vitória Aguiar Silva Oliveira³
Eneildes Batista de Carvalho⁴
Alessandro Buron⁵
Cecília Batista de Queiroz⁶
Alan Junior Beilke⁷
Eric Leonardo Farias Ribeiro Moraes⁸
Alcides Chaux⁹

RESUMEN: Este artículo es una revisión sistemática exploratoria de la evidencia reciente (2024-2025) sobre el feocromocitoma/paraganglioma (PPGL) como causa de hipertensión secundaria en adultos. Destaca que, aunque infrecuente, el PPGL es una causa relevante de HTA. Se observa un cambio de paradigma en su detección, pasando de la presentación sintomática a ser un hallazgo incidental en estudios de imagen. La hipertensión sigue siendo la manifestación clínica predominante (presente en 80-90 % de los casos), mientras que la tríada clásica de cefalea, palpitaciones y diaforesis es cada vez menos frecuente. Un subgrupo de pacientes incluso es normotenso, siendo su diagnóstico un hallazgo radiológico. Los métodos diagnósticos estándar, como la medición de metanefrinas plasmáticas o urinarias y las técnicas de imagen (TC/RM), se mantienen vigentes. Sin embargo, se identifican brechas en la práctica clínica, con tasas de cribado subóptimas para incidentalomas. Se exploran innovaciones prometedoras como la radiómica para predecir crisis hipertensivas intraoperatorias y los perfiles de microARN combinados con aprendizaje automático para discriminar subtipos de hipertensión. El estudio también subraya la importancia de la evaluación genética, dado que casi un tercio de los casos tienen un componente hereditario, y la necesidad de un seguimiento longitudinal por las tasas de recurrencia y metástasis. Se concluye que una mayor sospecha clínica, protocolos de cribado estandarizados y registros multicéntricos son clave para mejorar el diagnóstico y la seguridad del paciente.

378

Palabras clave: Feocromocitoma. Hipertensión secundaria. Incidentaloma adrenal. Diagnóstico PPGL. Cribado. Radiómica. MicroARN.

¹Professora Tutora, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

²Discente Universitária, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

³Discente Universitária, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

⁴Discente Universitária, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

⁵Discente Universitário, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

⁶Discente Universitária, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

⁷Discente Universitário, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

⁸Discente Universitário, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

⁹Professor Orientador, Universidad Privada del Este - Filial Ciudad del Este.

ABSTRACT: This article is an exploratory systematic review of recent evidence (2024-2025) on pheochromocytoma/paraganglioma (PPGL) as a cause of secondary hypertension in adults. It highlights that, although infrequent, PPGL is a relevant cause of HTA. A paradigm shift is observed in its detection, moving from symptomatic presentation to an incidental finding in imaging studies. Hypertension remains the predominant clinical manifestation (present in 80-90% of cases), while the classic triad of headache, palpitations, and diaphoresis is increasingly less frequent. A subgroup of patients is even normotensive, with their diagnosis being a radiological finding. Standard diagnostic methods, such as the measurement of plasma or urinary metanephrenes and imaging techniques (CT/MRI), remain in force. However, gaps are identified in clinical practice, with suboptimal screening rates for incidentalomas. Promising innovations are explored, such as radiomics to predict intraoperative hypertensive crises and microRNA profiles combined with machine learning to discriminate subtypes of hypertension. The study also underscores the importance of genetic evaluation, given that almost a third of cases have a hereditary component, and the need for longitudinal follow-up due to recurrence and metastasis rates. It is concluded that increased clinical suspicion, standardized screening protocols, and multicenter registries are key to improving diagnosis and patient safety.

Keywords: Pheochromocytoma. Secondary hypertension. Adrenal incidentaloma. Ppgl diagnosis. Screening. Radiomics. Microrna.

RESUMO: Este artigo é uma revisão sistemática exploratória das evidências recentes (2024-2025) sobre feocromocitoma/paraganglioma (PPGL) como causa de hipertensão secundária em adultos. Destaca que, embora infrequente, o PPGL é uma causa relevante de HTA. Observa-se uma mudança de paradigma em sua detecção, passando da apresentação sintomática para ser um achado incidental em estudos de imagem. A hipertensão continua sendo a manifestação clínica predominante (presente em 80-90% dos casos), enquanto a tríade clássica de cefaleia, palpitações e diaforese é cada vez menos frequente. Um subgrupo de pacientes é até normotensivo, sendo seu diagnóstico um achado radiológico. Os métodos diagnósticos padrão, como a medição de metanefrinas plasmáticas ou urinárias e as técnicas de imagem (TC/RM), permanecem válidos. No entanto, são identificadas lacunas na prática clínica, com taxas de rastreamento subótimas para incidentalomas. São exploradas inovações promissoras como a radiômica para prever crises hipertensivas intraoperatórias e os perfis de microRNA combinados com aprendizado de máquina para discriminar subtipos de hipertensão. O estudo também ressalta a importância da avaliação genética, dado que quase um terço dos casos tem um componente hereditário, e a necessidade de acompanhamento longitudinal pelas taxas de recorrência e metástase. Conclui-se que uma maior suspeita clínica, protocolos de rastreamento padronizados e registros multicêntricos são chave para melhorar o diagnóstico e a segurança do paciente.

379

Palavras-chave: Feocromocitoma. Hipertensão secundária. Incidentaloma adrenal. Diagnóstico de ppgl. Rastreamento. Radiômica. Micro-rna.

INTRODUÇÃO

El feocromocitoma y el paraganglioma (PPGL) son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas que, pese a su baja frecuencia, representan una causa

potencialmente letal de hipertensión arterial (HTA) secundaria si no se diagnostican y tratan oportunamente. La incidencia estimada de PPGL oscila entre 2 y 8 casos por millón de personas/año, con un reconocimiento creciente de su heterogeneidad clínica y genética (Neumann; Young; Eng, 2019). Tradicionalmente, la sospecha diagnóstica se sustentaba en la tríada «clásica» de cefalea, palpitaciones y diaforesis, y en formas de HTA paroxística o resistente; sin embargo, este patrón se ha vuelto minoritario en la práctica contemporánea (Neumann; Young; Eng, 2019).

En las últimas décadas, se produjo un cambio de paradigma: el uso extendido de la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM) incrementó la detección de masas adrenales asintomáticas (incidentalomas), modificando la vía de descubrimiento del PPGL. Series y revisiones de referencia sitúan la proporción de feocromocitomas entre los incidentalomas adrenales en torno al 4-7 %, con variaciones según el contexto clínico y radiológico (Bovio et al., 2006; Fassnacht et al., 2016; Young, 2007). Este desplazamiento desde la presentación «sintomática» hacia el hallazgo «radiológico» exige actualizar la comprensión de su frecuencia real como causa de HTA secundaria y de sus manifestaciones clínicas en escenarios diversos.

Las guías de práctica clínica han consolidado estándares diagnósticos y de manejo: la medición de metanefrinas libres en plasma o fraccionadas en orina de 24 horas es la prueba bioquímica de primera línea; la imagen (TC/RM) debe realizarse tras la confirmación bioquímica, y las pruebas genéticas deben considerarse ampliamente dada la elevada proporción de mutaciones germinales (Lenders et al., 2014; Neumann; Young; Eng, 2019). De forma complementaria, las guías europeas sobre incidentalomas recomiendan descartar sistemáticamente PPGL en toda masa adrenal, con algoritmos de imagen y bioquímica bien definidos (Fassnacht et al., 2016). No obstante, evaluaciones críticas han señalado variabilidad en la calidad de la evaluación de incidentalomas y posibles brechas entre la recomendación y la práctica (Cawood et al., 2009).

Paralelamente, han emergido innovaciones diagnósticas que podrían optimizar el cribado y la estratificación de riesgo: enfoques de radiómica en TC para estimar complicaciones perioperatorias y biomarcadores moleculares (p. ej., perfiles de microARN) apoyados en aprendizaje automático para diferenciar PPGL de HTA esencial. En este contexto, resulta pertinente integrar la evidencia más reciente para valorar cuánto han cambiado la frecuencia de

PPGL como causa de HTA secundaria, su fenotipo clínico (incluida la normotensión) y las rutas diagnósticas empleadas en la práctica.

Dada la transición hacia diagnósticos incidentales, la consolidación de estándares bioquímicos y de imagen, y la aparición de herramientas emergentes, se hace necesaria una síntesis actualizada y focalizada. Esta revisión sistemática exploratoria tiene como objetivo integrar la evidencia publicada entre 2024 y 2025 sobre: (a) la frecuencia y el contexto de presentación del PPGL como causa de HTA secundaria en adultos; (b) sus manifestaciones clínicas predominantes en la práctica contemporánea, y (c) los enfoques diagnósticos empleados —estándar e innovadores—, contextualizando estos hallazgos con literatura de referencia y guías vigentes (Bovio et al., 2006; Eisenhofer; Pamporaki; Lenders, 2023; Fassnacht et al., 2016; Lenders et al., 2014; Neumann; Young; Eng, 2019; Young, 2007).

Las preguntas de investigación incluyen: ¿Cuál es la frecuencia y el contexto actual de detección del PPGL (p. ej., incidentaloma vs. presentación sintomática) en adultos con HTA? ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas más frecuentes y qué proporción de pacientes presenta la tríada «clásica» o permanece normotensa? ¿Qué estrategias diagnósticas se utilizan en la práctica reciente (bioquímica, imagen, algoritmos) y cuáles son las barreras y oportunidades para su implementación, incluyendo tecnologías emergentes?

381

MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño y guía de reporte

Realizamos una revisión sistemática exploratoria con síntesis narrativa para integrar la evidencia reciente sobre feocromocitoma/paraganglioma (PPGL) como causa de hipertensión secundaria en adultos. El manuscrito se redacta conforme a la declaración PRISMA 2020 (Page et al., 2021).

Criterios de elegibilidad

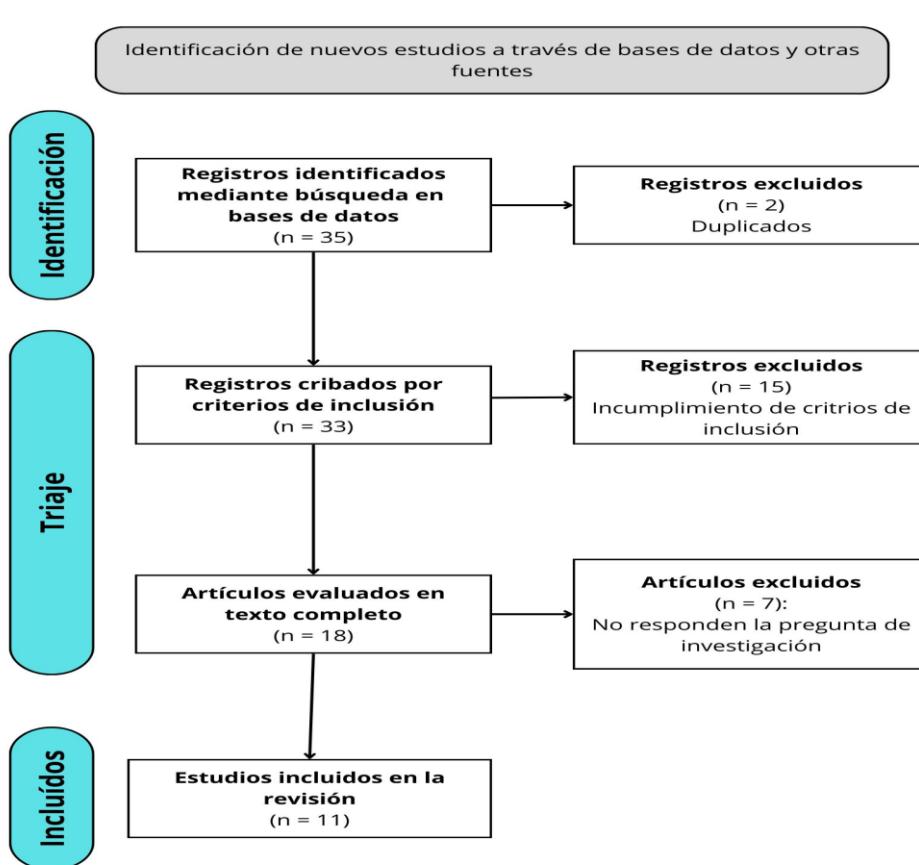
Fueron elegibles estudios publicados entre el 1 de enero de 2024 y el 1 de marzo de 2025, en inglés o español, que incluyeran población adulta (≥ 18 años) y abordaran PPGL en el contexto de hipertensión secundaria, su frecuencia y contexto de detección, manifestaciones clínicas o estrategias diagnósticas. Se consideraron todos los diseños observacionales pertinentes (cohorte, series de casos, estudios transversales o encuestas) y trabajos de práctica/posicionamiento o métodos diagnósticos con aplicabilidad clínica. Se excluyeron

estudios exclusivamente pediátricos; investigaciones enfocadas de manera exclusiva en tratamiento sin resultados clínico-diagnósticos relevantes para nuestros objetivos; estudios preclínicos; editoriales y cartas sin datos, y duplicados.

Fuentes de información y estrategia de búsqueda

Las búsquedas electrónicas se efectuaron en PubMed/MEDLINE y en la Biblioteca Virtual en Salud (BVS), incluyendo SciELO. Empleamos combinaciones de términos MeSH/DeCS y texto libre: («pheochromocytoma» OR «paraganglioma») AND («hypertension» OR «secondary hypertension»), aplicando filtros para humanos, adultos y fechas de publicación dentro del período objetivo. Para BVS/SciELO, adaptamos los términos a español/portugués (feocromocitoma, paraganglioma, hipertensión, hipertensión secundaria) y los filtros disponibles. La última búsqueda se realizó en marzo de 2025. Como complemento, aplicamos encadenamiento de citas hacia atrás y hacia delante sobre los estudios incluidos, con el propósito de identificar guías, metaanálisis y revisiones seminales para contextualizar los hallazgos.

Figura 1. Diagrama PRISMA para la selección de estudios incluidos en la revisión.



Selección de estudios

Los registros se gestionaron en un gestor bibliográfico y se depuraron duplicados por título/DOI/PMID. El cribado se realizó en dos fases por dos revisores independientes: evaluación de títulos y resúmenes para preselección, seguida de lectura a texto completo para confirmar elegibilidad. Las discrepancias se resolvieron por consenso. El diagrama PRISMA documenta el flujo del proceso, incluyendo números de registros identificados, excluidos y motivos de exclusión a texto completo (Figura 1). En síntesis, de 35 registros iniciales se incluyeron 11 estudios en la síntesis final.

Extracción de datos y definiciones operativas

La extracción se efectuó con un formulario estandarizado que capturó: metadatos (autor, año, país/ámbito, diseño, tamaño muestral), frecuencia y contexto de detección (incidentaloma vs. presentación sintomática), manifestaciones clínicas (prevalencias de HTA, tríada completa y síntomas individuales, normotensión, hipotensión ortostática), estrategias diagnósticas (tipo de metanefrinas y matriz; modalidad de imagen) y resultados secundarios (patrones de MAPA, tiempos al diagnóstico, barreras reportadas, y tecnologías emergentes como radiómica o biomarcadores). Un segundo revisor verificó la consistencia de los datos extraídos. Operativamente, definimos incidentaloma como aquella masa adrenal detectada en estudios de imagen solicitados por motivos no relacionados con la sospecha de PPGL (Fassnacht et al., 2016; Young, 2007); tríada clásica como la coexistencia de cefalea, palpitaciones y diaforesis; normotensión como ausencia de diagnóstico de HTA o cifras tensionales en rango normal al momento del diagnóstico, y estándar bioquímico como la medición de metanefrinas plasmáticas libres o metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas, de acuerdo con las guías vigentes (Eisenhofer; Pamporaki; Lenders, 2023; Lenders et al., 2014).

383

Evaluación del riesgo de sesgo

Dada la heterogeneidad de diseños, realizamos una apreciación cualitativa del riesgo de sesgo por dominios. Para series y cohortes retrospectivas consideramos los riesgos de selección (representatividad de la cohorte) y de información (calidad de los registros y definiciones de variables); para estudios transversales/encuestas, el sesgo de respuesta y la cobertura, y para investigaciones metodológicas en diagnóstico (radiómica/biomarcadores), el riesgo de sobreajuste, la necesidad de validación externa y el cegamiento de la evaluación. Por esta

diversidad, no aplicamos una herramienta única a todos los estudios (p. ej., QUADAS-2 o ROBINS-I), y en su lugar describimos las limitaciones específicas de cada cuerpo de evidencia en la sección de Resultados y la Discusión.

Síntesis de la evidencia

Anticipando heterogeneidad clínica y metodológica, no planificamos metaanálisis cuantitativo. Optamos por una síntesis narrativa estructurada en tres ejes: (a) frecuencia y contexto de detección (incidentaloma vs. presentación sintomática); (b) manifestaciones clínicas (prevalencia de HTA, tríada, normotensión e hipotensión ortostática, patrones de MAPA, y (c) estrategias diagnósticas (estándar bioquímico e imagen) y tecnologías emergentes (radiómica, biomarcadores). Cuando fue posible, armonizamos y presentamos proporciones y rangos reportados por los estudios, sin estimaciones combinadas. Para la contextualización y triangulación, contrastamos los hallazgos con guías y revisiones de alto nivel (Eisenhofer; Pamporaki; Lenders, 2023; Fassnacht et al., 2016; Lenders et al., 2014; Neumann; Young; Eng, 2019).

Certeza de la evidencia y sesgo de publicación

384

No evaluamos de forma formal el sesgo de publicación mediante métodos estadísticos (p. ej., gráficos de embudo) debido al número limitado de estudios y a la heterogeneidad de diseños. La certeza se apreció cualitativamente con base en la consistencia interestudios, la plausibilidad biológica y la coherencia con guías y revisiones de referencia (Fassnacht et al., 2016; Lenders et al., 2014; Neumann; Young; Eng, 2019).

Consideraciones éticas y disponibilidad de materiales

Al tratarse de una síntesis de literatura publicada, no se requirió aprobación ética. Las estrategias de búsqueda completas, el diagrama PRISMA 2020, las planillas de extracción y la tabla de características de los estudios incluidos estarán disponibles como material suplementario y se compartirán en un repositorio abierto tras la aceptación del manuscrito.

RESULTADOS

Selección de estudios y características generales

La búsqueda identificó 35 registros; tras eliminar 2 duplicados, se cribaron 33 títulos/resúmenes. Se evaluaron 18 textos completos y se incluyeron 11 estudios en la síntesis

cualitativa. Los diseños incluyeron series/cohortes clínicas retrospectivas o prospectivas en centros terciarios (Brasil, Sudáfrica, Filipinas), un registro multicéntrico nacional (Argentina, FRENAR), un estudio observacional con MAPA (Norteamérica), una encuesta nacional (Italia), dos trabajos de posicionamiento/revisión (España y Polonia), y dos estudios metodológicos (radiómica en TC y miRNA/IA) (Arroyo Ripoll; Achote; Araujo-Castro, 2025; Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024; Cohen et al., 2025; De Miguel et al., 2024; Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024; Łebek-Szatańska et al., 2025; Lima et al., 2025; Monticone et al., 2025; Prasert et al., 2025; Reel et al., 2025; Zhang et al., 2025).

En conjunto, estos estudios ofrecieron una visión contemporánea de la frecuencia y contexto de detección del PPGL, sus manifestaciones clínicas predominantes y los enfoques diagnósticos utilizados en la práctica de 2024–2025 (Tabla 1).

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (2024–2025)

Tabla 1. Características de los estudios incluidos (2024–2025)

Estudio (primer autor, año)	País/ámbito	Diseño	n	Vía de detección (incidentaloma vs. sintomática)	Clínica (HTA, tríada, normotensión, HO)	Diagnóstico (metanefrinas, imagen)	Hallazgos clave	Limitaciones
De Miguel (FRENAR), 2024	Argentina; 97 centros	Multi centríco retrospectivo (base de datos)	486	Incidentaloma 3.9 % (1953–2000) → 21.8 % (2001–2022)	HTA 80.9 %	Elevación urinaria catecolaminas /metabolitos 87 %	Tendencia a mayor detección incidental; 30.4 % síndromes hereditarios	Mezcla pediátrico-adulto (15.2 % pediátricos); heterogeneidad temporal
Lima, 2025	Brasil; centro de referencia	Cohorte prospectiva	116	Incidentaloma 25 %	HTA 81 %; pre-HTA 9.5 %; normotensos 9.5 %; HO 65 %	Orina 24 h (MN fraccionadas ↑ 94 %); puntos de corte urinario 885 mcg/24 h y plasmático 1.5 nmol/L; TC/RM	Validó puntos de corte; correlación tamaño-MN	Monocéntrico
Hernández , 2024	Filipinas; hospital general	Serie retrospectiva	30	≈1/3 incidentaloma; resto sintomática	HTA 90 %; «características clásicas» ~2/3; recurrencia	Metanefrinas + imagen	Variabilidad clínica; parte de casos incidentales	Tamaño; unicéntrico

					17 %; metástasis 10 %			
Bombil, 2024	Sudáfrica; terciario	Serie descriptiva	44	Mixto	65.9 % tumores secretores de catecolaminas; lead time 5–12 años	Estándar + cirugía (laparoscopia 43.1 %)	Demora diagnóstica relevante; mortalidad 30 días 4.5 %	Retrospectivo; selección
Monticone , 2025	Italia; red de centros de HTA	Encuesta nacional	82	No aplica	No aplica	Prácticas de cribado	PHEO: evaluación por síntomas, crisis; solo 37.8 % cribado en todos los incidentalomas	Respuesta, cobertura; autorreporte
Arroyo Ripoll, 2025	España; Rev Clin Esp	Revisión, posición	—	—	—	Enfatiza metanefrinas; imagen escalonada	Indicaciones de cribado; HU >10 en TC sin contraste	Narrativo
Łebek-Szatańska, 2025	Polonia; Pol Arch Intern Med	Revisión, guía práctica	—	—	—	Algoritmos ESE 2023 para incidentaloma	Descartar PPGL en toda masa adrenal	Narrativo
Cohen, 2025	Norte América, terciario	Observacional con MAPA (pre/pos)	34	—	↓ PA 24 h (mayor descenso nocturno); ↓ variabilidad; — fármaco	MAPA complementaria al estándar	MAPA útil para riesgo residual postcirugía	Tamaño; exclusión metastásicos
Prasert, 2025	Tailandia; multicéntrico	Cohorte retrospectiva (jóvenes <40 años)	207	—	HTA secundaria 3.4 % (PPGL muy raro); predictores: mujer, PAS>160, K+<3.5	Algoritmo diagnóstico habitual	Selección de candidatos a estudio	Espectro; aplicabilidad

Zhang, 2025	China ; multi hospital	Radiómica en TC (desarrolló, validación)	212	—	—	Nomograma para crisis intraoperatoria	AUC 0.91/0.93/0.85; utilidad clínica	Retrospectivo; validación limitada
Reel, 2025	Europa/EE. UU.; consorcio	Biomarcadores miRNA + ML	—	—	—	Clasificación EHT (PPGL/CS/PA) vs. HTA primaria	AUC ~0.9 para PPGL/EHT	Preanalítica; validación externa

Características de la evidencia y población

El registro FRENAR de Argentina describió 486 casos confirmados a lo largo de siete décadas y 97 centros, con predominio de adultos y una edad media de 38.3 años. Este panorama aporta tendencias temporales y carga genética poblacional. Las series clínicas complementan con marcos asistenciales diversos: una cohorte prospectiva brasileña con 116 PPGL evaluados de forma estandarizada, una serie filipina de 30 casos con énfasis en presentación y desenlaces, y una serie sudafricana de 44 pacientes operados por hipertensión endocrina que ilustra tiempos de acceso y resultados quirúrgicos (Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024; De Miguel et al., 2024; Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024; Lima et al., 2025).

387

Vías de detección

Se observó una transición sostenida hacia el diagnóstico por hallazgo radiológico. En FRENAR, la presentación como incidentaloma aumentó del 3.9 % en 1953–2000 al 21.8 % en 2001–2022, con hipertensión en el 80.9 % de los casos (De Miguel et al., 2024). En la cohorte brasileña, 25% de los tumores se detectaron de forma incidental, y en Filipinas aproximadamente un tercio emergió como hallazgo radiológico, en concordancia con la expansión del acceso a imagen (Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024; Lima et al., 2025). Esta evolución contrasta con la práctica reportada por la encuesta italiana, donde solo el 37.8 % de los centros criban sistemáticamente PPGL en todos los incidentalomas adrenales, lo que sugiere una brecha guía-práctica (Monticone et al., 2025). En el entorno sudafricano, los tiempos desde el inicio de síntomas hasta el diagnóstico oscilaron entre 5 y 12 años, reflejando infrasospecha y barreras de acceso (Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024). Los posicionamientos de España y Polonia convergen en recomendar el descarte de PPGL en masas adrenales no claramente benignas por

imagen, especialmente en pacientes con fenotipos hipertensivos de riesgo (Arroyo Ripoll; Achote; Araujo-Castro, 2025; Łebek-Szatańska et al., 2025).

Manifestaciones clínicas

La hipertensión arterial fue el rasgo clínico predominante. Además del 80.9 % en FRENAR, la cohorte brasileña reportó un 81 % y la serie filipina un 90 %, con variaciones atribuibles al espectro clínico y al contexto asistencial (De Miguel et al., 2024; Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024; Lima et al., 2025). La tríada clásica completa fue infrecuente, aunque sus componentes individuales persistieron con frecuencia variable. En Brasil, un 32.9 % presentó paroxismos y la hipotensión ortostática alcanzó el 65 % en subgrupos, mientras que el 9.5 % de los pacientes fueron normotensos, evidenciando formas clínicamente discretas que suelen detectarse por imagen (Lima et al., 2025). En Sudáfrica, el 65.9 % de los casos operados correspondieron a tumores secretores de catecolaminas, con una mortalidad a 30 días de; 4.5 % y demoras diagnósticas clínicamente relevantes (Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024). El estudio con monitoreo ambulatorio de presión arterial mostró tras la resección disminuciones en presión arterial de 24 horas —especialmente nocturna—, reducción de la variabilidad tensional y menor necesidad de fármacos, con persistencia de patrones anómalos en subgrupos, lo que respalda el valor del MAPA para el seguimiento (Cohen et al., 2025). 388

Diagnóstico bioquímico e imagenológico

El enfoque diagnóstico se apoyó consistentemente en metanefrinas plasmáticas libres o urinarias de 24 horas y en tomografía computarizada o resonancia magnética para localización. En la cohorte brasileña, las metanefrinas urinarias fraccionadas estuvieron elevadas en el 94 % y se propusieron puntos de corte operativos con alto desempeño diagnóstico, además de demostrarse una correlación positiva entre tamaño tumoral y metanefrinas urinarias totales (Lima et al., 2025). En FRENAR, el 87 % de los pacientes presentó elevación urinaria de catecolaminas o metabolitos; la mayoría de los tumores se localizaron en la glándula adrenal y la mediana de tamaño fue de 4.8 cm (De Miguel et al., 2024). La serie filipina se ajustó al estándar combinando metanefrinas e imagen seccional (Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024). Los documentos de posicionamiento refuerzan algoritmos para el manejo del incidentaloma en el paciente hipertenso, incluyendo criterios radiológicos como la atenuación en TC sin contraste (Arroyo Ripoll; Achote; Araujo-Castro, 2025; Łebek-Szatańska et al., 2025).

Genética, recurrencias y metástasis

La base FRENAR informó una carga hereditaria del 30.4 %, principalmente asociada a MEN₂, VHL y SDHx, con recurrencias en un 10.9 % y metástasis en un 12.2 %, lo que subraya la necesidad de estrategias de seguimiento longitudinal y de acceso a genética clínica (De Miguel et al., 2024). En Filipinas, la recurrencia fue del 17 %, asociada a mayor bilateralidad y menor edad, con metástasis en el 10 % (Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024).

Prácticas de cribado y brecha guía-práctica

La encuesta italiana mostró que el cribado de PPGL se concentra en cuadros con síntomas clásicos o crisis, con menor implementación entre cardiólogos respecto de otros especialistas, y barreras relacionadas con la interpretación del cociente aldosterona/renina bajo medicación interferente y la transición a fármacos no interferentes. Menos de cuatro de cada diez centros reportaron cribado universal en incidentalomas, lo que ayuda a explicar demoras y sub diagnóstico observados en diversos entornos (Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024; Monticone et al., 2025).

Subpoblaciones: adultos jóvenes con hipertensión

389

En adultos menores de 40 años con hipertensión no seleccionada, la prevalencia de causas secundarias fue del 3.4 % y el PPGL resultó extraordinariamente infrecuente. Los predictores de hipertensión secundaria incluyeron sexo femenino, presión arterial sistólica al diagnóstico mayor de 160 mmHg e hipokalemia, hallazgos que apoyan un cribado más dirigido y contextualizado en este grupo (Prasert et al., 2025).

Innovación diagnóstica

Dos líneas de innovación ofrecieron señales prometedoras. Un nomograma de radiómica basado en tomografía computarizada predijo la crisis hipertensiva intraoperatoria con alto rendimiento y adecuada calibración en validaciones internas y una prueba externa limitada, proponiéndose como herramienta de estratificación preoperatoria del riesgo (Zhang et al., 2025). En paralelo, una firma plasmática de microARN combinada con aprendizaje automático discriminó hipertensión endocrina —incluidos PPGL, síndrome de Cushing y aldosteronismo primario— frente a hipertensión primaria con áreas bajo la curva cercanas a 0.9, planteando la viabilidad futura de estrategias de “biopsia líquida” para cribado o triaje (Reel et al., 2025).

Síntesis de hallazgos

En conjunto, los estudios convergen en que la hipertensión sigue siendo la manifestación clínica predominante, que la detección por incidentaloma se ha incrementado de forma sostenida en la práctica contemporánea y que la tríada clásica completa es infrecuente, coexistiendo un subgrupo normotenso que suele identificarse por hallazgo radiológico. La heterogeneidad metodológica —con predominio de series retrospectivas unicéntricas, un registro multicéntrico con mezcla etaria y heterogeneidad temporal, y una encuesta susceptible a sesgo de respuesta— justifica la síntesis narrativa y señala la necesidad de validación externa robusta para las herramientas emergentes. La consistencia de estos patrones a través de contextos geográficos diversos refuerza su aplicabilidad a la práctica clínica actual (Arroyo Ripoll; Achote; Araujo-Castro, 2025; Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024; Cohen et al., 2025; De Miguel et al., 2024; Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024; Łebek-Szatańska et al., 2025; Lima et al., 2025; Monticone et al., 2025; Prasert et al., 2025; Reel et al., 2025; Zhang et al., 2025)

DISCUSIÓN

La evidencia reciente confirma que el feocromocitoma/paraganglioma (PPGL) sigue siendo una causa infrecuente de hipertensión secundaria en adultos, pero con un patrón de detección que se desplaza progresivamente hacia el hallazgo incidental por imagen. El registro FRENAR en Argentina aporta señales robustas y contemporáneas: la proporción de presentación como incidentaloma aumentó del 3.9 % al 21.8 % en las últimas décadas y la hipertensión arterial se mantuvo como el rasgo clínico predominante, presente en el 80.9 % de los casos (De Miguel et al., 2024). Este panorama se replica en series clínicas actuales de Brasil y Filipinas, donde se documentan tasas de HTA del 81 % y el 90 %, respectivamente, y proporciones de incidentalomas entre un cuarto y un tercio de los casos, lo que consolida la transición hacia rutas diagnósticas iniciadas por la imagen más que por la sintomatología clásica (Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024; Lima et al., 2025).

La convergencia de resultados en ambientes asistenciales diversos sugiere que los cambios en la disponibilidad y el uso de técnicas de imagen han reconfigurado el mapa clínico del PPGL. La serie sudafricana muestra, sin embargo, que en contextos con barreras de acceso persisten demoras sustanciales desde el inicio de los síntomas hasta el diagnóstico, con consecuencias clínicas y quirúrgicas tangibles, incluida mortalidad posoperatoria no

despreciable (Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024). La encuesta italiana expone que la brecha entre guías y práctica se extiende también a sistemas con alta capacidad diagnóstica, donde menos de cuatro de cada diez centros criban sistemáticamente PPGL ante todo incidentaloma, un hallazgo que ayuda a explicar la infra-sospecha y la variabilidad en los tiempos diagnósticos (Monticone et al., 2025). En este marco, los posicionamientos recientes de España y Polonia insisten en la necesidad de no omitir el descarte de PPGL en masas adrenales con características no benignas y en fenotipos hipertensivos de mayor riesgo, reforzando la alineación con recomendaciones vigentes (Arroyo Ripoll; Achote; Araujo-Castro, 2025; Łebek-Szatańska et al., 2025).

Más allá de la centralidad de la hipertensión, los estudios refuerzan que la tríada clásica completa es minoritaria en la práctica actual, aunque sus componentes individuales persisten con frecuencia variable. La cohorte brasileña ilustra un perfil hemodinámico complejo con paroxismos en aproximadamente un tercio de los pacientes y una prevalencia elevada de hipotensión ortostática en subgrupos, al tiempo que confirma la existencia de un contingente normotenso cercano al 10 % que sueleemerger por rutas radiológicas (Lima et al., 2025). En Filipinas, la variabilidad de presentación y la presencia de recurrencia y metástasis en proporciones no triviales subrayan la necesidad de sospecha clínica sostenida y seguimiento a largo plazo (Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024). La evaluación con monitoreo ambulatorio de presión arterial antes y después de la resección aporta un matiz fisiopatológico y práctico: la reducción de la PA de 24 horas, particularmente nocturna, y de la variabilidad tensional, junto con menor necesidad farmacológica, sugieren que el MAPA puede contribuir a caracterizar el fenotipo tensional y a identificar riesgo residual posoperatorio (Cohen et al., 2025).

Los estándares diagnósticos —metanefrinas plasmáticas libres o urinarias de 24 horas y localización por tomografía o resonancia— se sostienen con solidez en la evidencia sintetizada. La cohorte brasileña aporta, además, puntos de corte operativos con alto desempeño para metanefrinas y una correlación positiva entre el tamaño tumoral y la carga catecolaminérgica, hallazgos que refinan la toma de decisiones diagnósticas y preoperatorias (Lima et al., 2025). En el registro argentino, la gran mayoría de los pacientes mostró elevación de catecolaminas/metabolitos en orina, lo que reafirma la utilidad de la vía bioquímica clásica en entornos reales heterogéneos (De Miguel et al., 2024). Pese a ello, las barreras operativas persisten: la encuesta italiana describe dificultades recurrentes para implementar cribados estandarizados, interpretar biomarcadores bajo medicaciones interferentes y establecer

procedimientos operativos en centros no especializados, con impacto medible en las tasas de detección (Monticone et al., 2025).

Dos líneas de innovación despuntan con potencial translacional. La radiómica basada en tomografía propone un nomograma capaz de anticipar crisis hipertensiva intraoperatoria con desempeño alto y señales de utilidad clínica, una promesa especialmente relevante para la planificación anestésico-quirúrgica y la seguridad del paciente (Zhang et al., 2025). En paralelo, los perfiles de microARN combinados con aprendizaje automático demuestran una discriminación elevada de la hipertensión endocrina —incluidos PPGL, síndrome de Cushing y aldosteronismo primario— frente a la hipertensión esencial, abriendo la puerta a estrategias de «biopsia líquida» para cribado o triaje en escenarios de baja sospecha clínica (Reel et al., 2025). Ambos enfoques, sin embargo, requieren validación externa robusta, estandarización preanalítica y evaluación multicéntrica antes de su incorporación rutinaria.

La baja prevalencia de PPGL en adultos jóvenes con hipertensión no seleccionada respalda estrategias de sospecha clínica dirigida más que cribados universales en este grupo, en particular guiados por predictores clínicos y bioquímicos sencillos que optimicen el rendimiento de las pruebas (Prasert et al., 2025). La confirmación de un subgrupo normotenso en series contemporáneas recuerda, además, que la ausencia de hipertensión no excluye PPGL y que las rutas por imagen tienen un papel creciente en su detección temprana (Lima et al., 2025).

La carga hereditaria cercana a un tercio de los casos en el registro argentino, con predominio de MEN₂, VHL y SDHx, subraya el imperativo de integrar evaluación genética y asesoramiento familiar en la ruta diagnóstica, especialmente en pacientes jóvenes o con bilateralidad (De Miguel et al., 2024). La presencia de recurrencias y metástasis en proporciones de dos dígitos en FRENAR y en la serie filipina justifica estrategias de seguimiento longitudinal estructuradas e interdisciplinarias (De Miguel et al., 2024; Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024).

Los hallazgos invitan a fortalecer la sospecha clínica en fenotipos de hipertensión paroxística/resistente y a institucionalizar el cribado en incidentalomas adrenales con características no benignas. La adopción de procedimientos operativos estandarizados —incluida la gestión de fármacos interferentes— y la educación continua en especialidades de primer contacto podrían mejorar las tasas de detección y reducir demoras, como sugieren los déficits señalados en la encuesta italiana y las demoras observadas en Sudáfrica (Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024; Monticone et al., 2025). El uso selectivo de MAPA tras la

resección podría apoyar el control de riesgo residual y la racionalización del tratamiento antihipertensivo (Cohen et al., 2025). En paralelo, la consolidación de registros multicéntricos nacionales o regionales, a imagen de FRENAR, puede acelerar el aprendizaje colectivo y facilitar la implementación de métricas de calidad y auditoría (De Miguel et al., 2024).

La validación externa de modelos radiómicos y firmas de microARN en cohortes multicéntricas y poblaciones diversas es prioritaria antes de su adopción rutinaria (Reel et al., 2025; Zhang et al., 2025). Se requieren estudios pragmáticos que evalúen estrategias de cribado escalonado en atención primaria y en unidades de hipertensión, medidos con desenlaces clínicos y de proceso, incluyendo tiempos a diagnóstico y seguridad perioperatoria (Monticone et al., 2025). En población joven y en normotensos, son necesarios diseños que definan umbrales y combinaciones de predictores clínicos y bioquímicos que optimicen el rendimiento diagnóstico sin sobrediagnóstico (Lima et al., 2025; Prasert et al., 2025).

La evidencia sintetizada está dominada por series retrospectivas unicéntricas y un registro multicéntrico con heterogeneidad temporal y mezcla etaria, lo que introduce sesgos de selección e información y limita inferencias causales (Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024; De Miguel et al., 2024; Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024). La encuesta italiana es susceptible a sesgo de respuesta y cobertura (Monticone et al., 2025), mientras que los estudios de innovación enfrentan riesgos de sobreajuste y reproducibilidad (Reel et al., 2025; Zhang et al., 2025). En términos metodológicos, nuestra revisión se circunscribió a un periodo reciente (enero de 2024 a marzo de 2025), integró tres idiomas y aplicó cadenas de citación para capturar literatura fundacional, pero la heterogeneidad de diseños y desenlaces justificó una síntesis narrativa y desaconsejó el metaanálisis. Aunque se minimizó, no puede descartarse del todo el sesgo de publicación ni la omisión de comunicaciones no indexadas.

393

CONCLUSIÓN

La evidencia reciente refuerza que el PPGL, aunque infrecuente, continúa siendo una causa clínicamente relevante de hipertensión secundaria, con hipertensión como rasgo cardinal, tríada clásica poco frecuente y un subgrupo normotenso que emerge por hallazgos radiológicos. La detección por incidentaloma ha aumentado de forma sostenida, en contraste con tasas de cribado todavía subóptimas en la práctica real, lo que revela una brecha de implementación que debe cerrarse. Los estándares bioquímicos e imagenológicos permanecen vigentes, mientras que la radiómica y las firmas de microARN ofrecen una promesa que requiere validación rigurosa.

La combinación de sospecha clínica dirigida, protocolos de cribado estandarizados, uso selectivo de MAPA posquirúrgico y fortalecimiento de registros multicéntricos aporta un camino pragmático para mejorar el diagnóstico oportuno y la seguridad del paciente en distintos contextos asistenciales (Arroyo Ripoll; Achote; Araujo-Castro, 2025; Bombil; Muganza; Netshamutsindo, 2024; Cohen et al., 2025; De Miguel et al., 2024; Hernandez; Jimeno; Paz-Pacheco, 2024; Łebek-Szatańska et al., 2025; Lima et al., 2025; Monticone et al., 2025; Prasert et al., 2025; Reel et al., 2025; Zhang et al., 2025).

REFERENCIAS

ARROYO RIPOLL, O. F.; ACHOTE, E.; ARAUJO-CASTRO, M. Clinical presentation of pheochromocytoma and screening recommendations. *Revista Clinica Espanola*, v. 225, n. 3, p. 157–167, mar. 2025.

BOMBIL, I.; MUGANZA, R. A.; NETSHAMUTSINDO, R. Experience of a tertiary/quaternary unit with surgery for endocrine hypertension. *South African journal of surgery. Suid-Afrikaanse tydskrif vir chirurgie*, v. 62, n. 4, p. 20–23, dez. 2024.

BOVIO, S. et al. Prevalence of adrenal incidentaloma in a contemporary computerized tomography series. *Journal of Endocrinological Investigation*, v. 29, n. 4, p. 298–302, abr. 2006.

CAWOOD, T. J. et al. Recommended evaluation of adrenal incidentalomas is costly, has high false-positive rates and confers a risk of fatal cancer that is similar to the risk of the adrenal lesion becoming malignant; time for a rethink? *European Journal of Endocrinology*, v. 161, n. 4, p. 513–527, out. 2009. 394

COHEN, Jordana B. et al. Ambulatory blood pressure monitoring before and after resection of catecholamine-secreting pheochromocytoma or paraganglioma. *Journal of human hypertension*, v. 39, n. 5, p. 369–375, maio 2025.

DE MIGUEL, V. C. et al. Seventy years of pheochromocytomas and paragangliomas in Argentina. The FRENAR database. *Hipertension y riesgo vascular*, v. 41, n. 3, p. 170–178, set. 2024.

EISENHOFER, Graeme; PAMPORAKI, Christina; LENDERS, Jacques W. M. Biochemical Assessment of Pheochromocytoma and Paraganglioma. *Endocrine Reviews*, v. 44, n. 5, p. 862–909, 15 set. 2023.

FASSNACHT, Martin et al. Management of adrenal incidentalomas: European Society of Endocrinology Clinical Practice Guideline in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. *European Journal of Endocrinology*, v. 175, n. 2, p. G1–G34, ago. 2016.

HERNANDEZ, Edrome; JIMENO, Cecilia; PAZ-PACHECO, Elizabeth. Epidemiologic Profile and Clinical Outcomes of Patients with Pheochromocytoma at the University of the Philippines Philippine General Hospital (UP-PGH). *Journal of the ASEAN Federation of Endocrine Societies*, v. 39, n. 2, p. 41–47, 2024.

ŁEBEK-SZATAŃSKA, Agnieszka et al. How to manage adrenal incidentaloma in a hypertensive patient? Polish Archives of Internal Medicine, v. 135, n. 2, p. 169-179, 27 fev. 2025.

LENDERS, Jacques W. M. et al. Pheochromocytoma and Paraganglioma: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, v. 99, n. 6, p. 1915-1942, 1 jun. 2014.

LIMA, José Viana et al. Portrait of a Series of Patients with Pheochromocytoma/Paraganglioma from a Reference Center in Brazil: Relevance of Prior Background Features. International Braz J Urol: Official Journal of the Brazilian Society of Urology, v. 51, n. 6, p. e20250094, 2025.

MONTICONE, Silvia et al. Screening of primary aldosteronism and pheochromocytoma among patients with hypertension: an Italian nationwide survey. Journal of endocrinological investigation, v. 48, n. 5, p. 1197-1205, maio 2025.

NEUMANN, Hartmut P. H.; YOUNG, William F.; ENG, Charis. Pheochromocytoma and Paraganglioma. New England Journal of Medicine, v. 381, n. 6, p. 552-565, 8 ago. 2019.

PAGE, Matthew J. et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. BMJ, v. 372, p. n71, 29 mar. 2021.

PRASERT, Nicha et al. Factors predicting secondary hypertension in young adults with hypertension: a retrospective study. BMC cardiovascular disorders, v. 25, n. 1, p. 57, 27 jan. 2025.

REEL, Smarti et al. Identification of hypertension subtypes using microRNA profiles and machine learning. European journal of endocrinology, v. 192, n. 4, p. 418-428, 27 mar. 2025. 395

YOUNG, William F. The Incidentally Discovered Adrenal Mass. New England Journal of Medicine, v. 356, n. 6, p. 601-610, 8 fev. 2007.

ZHANG, Qianru et al. Computed Tomography Radiomics Nomogram to Predict the Intraoperative Hypertensive Crisis of Abdominal Pheochromocytoma and Paraganglioma. Current medical imaging, v. 21, p. e15734056320071, 2025.