

# HTA ¿¿ESENCIAL??

**Paula Dopico Lorenzo**  
**C. S. Sárdoma**  
**26-01-2016**

# CASO CLÍNICO

- Alfonso, 62 años
- AP: Dislipemia, fumador, HTA desde 2006 con buen control, cefaleas persistentes, colecistecomía en 2011.
- Antecedentes familiares: padre Ca próstata.
- TAC 2011: nódulo suprarrenal derecho de 1,4 cm.
- Tratamiento domiciliario: Valsartán 160 mg.



# CASO CLÍNICO

- MAPA: TA con buen control, patrón no dipper.
- POX nocturna: descarta SAOS.
- IC a Endocrino: describe el incidentaloma como variante de la normalidad. ALTA
- Por nuestra parte, controles tensionales habituales, vigilancia incidentaloma.



# CASO CLÍNICO

- Exploración física normal.
- Buen control tensional.
- Analítica de control con Metanefrinas en orina 24 horas.
- Interconsulta a endocrino para valorar prueba de imagen de control de incidentaloma.



# CASO CLÍNICO

- Laboratorio: elevación moderada de la concentración de Normetanefrina y 3-metoxitiramina, resto normal.
- RM Abdominal: Adenoma adrenal derecho sin cambios con respecto a previo.
- Teleconsulta a Endocrino: Alta probabilidad de feocromocitoma, repetir metanefrinas en orina.

# FEOCROMOCITOMA

# CONCEPTO

- Considerado un tumor neuroendocrino.
- Es un tumor que se asienta sobre la médula suprarrenal (80-85%) aunque también puede ser extra adrenal(15%- 20%), también llamado paraganglioma.
- Produce y secreta catecolaminas en cantidades muy superiores a lo normal.
- Originado por el crecimiento anómalo de células cromafines del sistema nervioso simpático.
- En el 90% de los casos es benigno.

# CONCEPTO

El paraganglioma puede originarse en cualquier lugar donde exista tejido cromafín derivado de la cresta neural:

- cadena ganglionar simpática paraaórtica.
- Órgano de Zuckerkandl.
- Unión de la vena cava con la vena renal izquierda.
- Pared de vejiga urinaria.
- Cadena ganglionar simpática de cuello o mediastino



# CONCEPTO

- Incidencia anual en torno a 0,8 por 100.000 habitantes
- Prevalencia en pacientes hipertensos menor del 0,5%.
- Las características histológicas y bioquímicas del tumor son las mismas, pero los malignos producen invasión local de otros órganos y, sobre todo, metástasis a distancia.

# REGLA DEL 10%

- 10% son familiares.
- 10% son extraadrenales.
- 10% de los no familiares son bilaterales, 70% de los familiares son bilaterales.
- 10% son malignos. 20% paragangliomas son malignos.
- 10% aparecen en niños, habitualmente los subtipos familiares. Los no familiares aparecen en adultos entre 40-60 años, con predominio en mujeres.

# ETIOLOGÍA

FEOCROMOCITOMA FAMILIAR

FEOCROMOCITOMA ESPORÁDICO

# FEOCROMOCITOMA FAMILIAR

- 15-25% de los casos
- Herencia autosómica dominante.
- Son más frecuentes en pacientes con feocromocitomas bilaterales o multicéntricos y en los casos diagnosticados en jóvenes.
- Puede aparecer solo o asociado a neoplasia endocrina:
  - Neoplasia endocrina múltiple(MEN 2A, 2B)
  - Enf. Von Hippel Lindau
  - Neurofibromatosis tipo 1

# FEOCROMOCITOMA FAMILIAR

## MEN I

- Hiperparatiroidismo
- Adenoma hipofisario
- insulinoma
- Localizacion adrenal bilateral

## MEN II

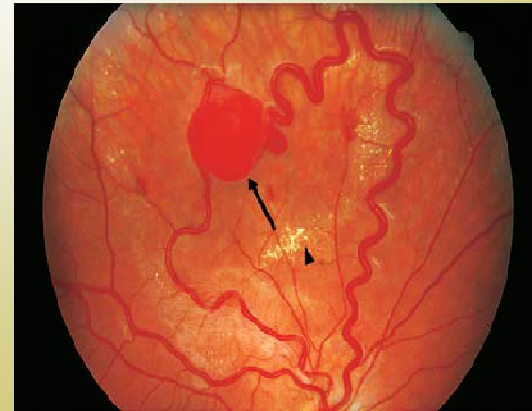
- MEN2 A
- Carcinoma medular
- Hiperparatiroidismo
- Localizacion multicentrica; adrenal bilateral, hiperplasia adrenal
- Hipertension paroxistica

## MEN III

- MEN2 B
- Neuromas mucosos
- Carcinoma medular de tiroides
- Constitucion morfologica marfanoide

# FEOCROMOCITOMA FAMILIAR

- NEUROFIBROMATOSIS: La asociación es del 1%. Puede presentarse con manchas café con leche, cifoescoliosis y deformidades vertebrales.
- HIPPERL-LINDAU: asociado con hemangioblastoma retiniano-cerebeloso.



# FEOCROMOCITOMA FAMILIAR

Ante un paciente diagnosticado de feocromocitoma, debe considerarse su estudio genético para descartar estas enfermedades, especialmente:

- Feocromocitoma bilateral.
- Paraganglioma.
- Historia familiar o personal sugestiva.
- Edad menor de 45 años .

De confirmarse una mutación, debe ofrecerse el estudio genético a los familiares asintomáticos.

# FEOCROMOCITOMA ESPORÁDICO

- Etiología desconocida
- Se presentan espontáneamente y sin causa aparente.
- Se presentan como primer caso en la familia.
- Algunos presentan alteraciones genéticas
- Feocromocitomas malignos: alta incidencia de mutaciones de p53



# FISIOPATOLOGÍA

- Hiperproducción de catecolaminas.
- Las catecolaminas producidas se almacenan en gránulos mediante transportadores de amidas.
- Las catecolaminas actúan uniéndose a receptores adrenérgicos:
  - ALFA: Vasoconstricción.
  - BETA: Vasodilatación.

# FISIOPATOLOGÍA

- **ADRENALINA:** se produce más frecuentemente en los tumores adrenales pequeños. Causa taquicardia, intolerancia hidrocárbónica e hipertensión arterial sistólica.
- **NORADRENALINA:** se secreta más frecuentemente en los tumores extraadrenales, paragangliomas y tumores adrenales de gran tamaño, causando hipotensión ortostática, bradicardia e HTA S y D.
- **DOPAMINA:** secretada por los tumores grandes y malignos que se descubren por la masa abdominal, sin clínica asociada.

# SOSPECHA DIAGNÓSTICA

- Aparición de síntomas compatibles.
- El hallazgo casual de una masa adrenal o incidentaloma en una prueba de imagen.
- Por la búsqueda activa del caso en pacientes asintomáticos con historia familiar de feocromocitoma o enfermedades genéticas asociadas.

# SÍNTOMAS

- HTA: 50% de pacientes presentan hipertensión paroxística, más del 30% hipertensión persistente, un 5-15% de pacientes son normotensos.
- La tríada clínica clásica: cefalea (presente en el 80% de los pacientes), palpitaciones (en el 64%) y diaforesis (en el 57%).
- Gran variedad de signos y síntomas, lo que dificulta su diagnóstico: temblor, ataques de pánico, debilidad, disnea, hipotensión ortostática, visión borrosa, fiebre, hiperglucemia, hipercalcemia, poliglobulia, pérdida de peso, dolor abdominal, vómitos e incluso muerte súbita.

# SÍNTOMAS

- Manifestaciones cardíacas : miocarditis, arritmias cardíacas, miocardiopatía dilatada, angina o infarto en ausencia de coronariopatía, edema pulmonar
- Pueden desencadenarse crisis hipertensivas o arritmias en relación con procedimientos diagnósticos (como una colonoscopia), inducción de anestesia, intervenciones quirúrgicas, ciertos fármacos como los inhibidores de la MAO, ingesta de alimentos con tiramina.

# INCIDENTALOMA

- Los incidentalomas son masas suprarrenales descubiertas de forma accidental.
- Se calcula que entre el 0,35 al 4,36% de las exploraciones abdominales realizadas mediante ecografía, TAC o resonancia magnética demuestran una lesión suprarrenal previamente no sospechada.
- Etiológicamente la mayoría (> 90%) son benignos y no secretores (adenomas, quistes, lipomas, miolipomas, etc.) y aproximadamente un 4% son malignos (carcinomas primarios o metastásicos, neuroblastomas)
- Hay dos aspectos claves en el manejo de estas masas, por una parte, descartar malignidad, y por otra parte descartar producción hormonal ectológica

# INCIDENTALOMA

- En el estudio de la función hormonal tendremos en cuenta los siguientes aspectos:
  - Hipercortisolismo: test supresión con 1 mg de dexametasona.
  - Actividad mineralocorticoide: determinar inicialmente el sodio y el potasio en orina y, en aquellos casos en que haya hipertensión arterial o alteraciones hidroelectrolíticas se completará el estudio con la determinación de la aldosterona y actividad de renina plasmáticas.
  - Actividad androgénica: (DHEA-S) es un buen marcador de la producción suprarrenal de andrógenos.

# INCIDENTALOMA

- La probabilidad de que en ausencia de hipertensión arterial una masa suprarrenal no sea un feocromocitoma es del 96,5%, no obstante dada la gravedad del cuadro se recomienda la determinación de catecolaminas urinarias en 24 horas.
- Para el estudio de su naturaleza las pruebas de imagen como la TAC o la RM son muy útiles para diferenciar una lesión benigna de una maligna.
- En pacientes con neoplasias extraadrenales y riesgo de metástasis suprarrenales y en el diagnóstico diferencial de un quiste, es útil la punción citológica con aguja fina (PAAF) guiada por ecografía o TAC.



# INCIDENTALOMA

En cuanto al manejo de este tipo de masas también hay aspectos controvertidos.

- Los tumores funcionantes, independientemente de su tamaño, requieren tratamiento quirúrgico.
- En el caso de masas no funcionantes se recomienda el tratamiento quirúrgico en las masas sólidas mayores de 6 cm. En los menores de 6 cm la actitud más aceptada es su seguimiento evolutivo.
- En estudios de seguimiento realizados en incidentalomas menores de 6 cm, parece que el tamaño de la masa mayor de 3 cm en el momento del diagnóstico es un factor de riesgo para el desarrollo de hiperfunción adrenal.

# INCIDENTALOMA

- Entre un 4% y un 7% de los incidentalomas adrenales corresponden a un feocromocitoma, habitualmente asintomático.
- Siempre debe hacerse el diagnóstico diferencial previo a la resección quirúrgica, con objeto de efectuar el tratamiento médico previo.

# DIAGNÓSTICO

- Las catecolaminas se metabolizan intratumoralmente, transformándose en sustancias inactivas que aparecen en la orina: la norepinefrina se convierte en normetanefrina y ácido vanilmandélico (AVM), la epinefrina en metanefrina y AVM, y la dopamina en ácido homovanílico.
- Para el diagnóstico de feocromocitoma es imprescindible demostrar niveles elevados de catecolaminas y/o de sus metabolitos en sangre u orina.
- Estos niveles pueden ser normales en los periodos intercrisis.

# DIAGNÓSTICO

**Cuadro IV. Fármacos que producen falsos positivos en plasma y orina de las catecolaminas y metanefrinas.**

---

Antidepresivos tricíclicos: Amitriptilina, imipramina, nortriptilina

$\alpha$  bloqueadores no selectivo: Fenoxibenzamina

Bloqueadores  $\alpha$ 1 selectivos: Prazosina, doxazosina y terazosina

Bloqueadores  $\beta$  atenolol, metoprolol, propranolol, labetalol

Antagonistas de canales de calcio: Nifedipina, amlodipino, diltiazem, verapamilo

Vasodilatadores: Hidralazina, isosorbide, minoxidil.

Inhibidores de la monoaminoxidasa: Fenzina, selegiline, trancipromina

Simpatomiméticos: Efedrina, pseudoefedrina, anfetaminas y albuterol.

Estimulantes: Cafeína, té, nicotina, teofilina

Misceláneas: Levodopa, cocaína y medios de contraste radiográficos

C  
o

A

$\alpha$

B

B

A

z

V

In

lc

S

al

E

M

fi

# DIAGNÓSTICO

Se debe llevar a cabo una dieta 5 días antes de la prueba.

- Plátanos, naranjas, limones.
- Caramelos, dulces, pasteles, helados...
- Vainilla
- Café, té, chocolate.
- Bebida gaseosas en general.
- Cereales envasados

# Determinación de catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 horas

- Debe incluirse la determinación de creatinina en orina, para confirmar que la recogida ha sido adecuada.
- La recogida se realiza en recipientes con aditivos ácidos especiales para evitar su degradación.

**Catecolaminas urinarias.**

**Metanefrinas urinarias totales.**

**Metanefrinas urinarias fraccionadas (metanefrina y normetanefrina).**

**Ácido vanilmandélico (AVM) en orina de 24h.**

# Determinación de catecolaminas y metanefrinas plasmáticas

- La concentración de metanefrinas plasmáticas se mantiene elevada de forma permanente en presencia del tumor, aunque la liberación de catecolaminas sea paroxística.
- Para su determinación, se aconseja realizar la extracción con el paciente en reposo en decúbito supino.

**Catecolaminas plasmáticas.**

**Metanefrinas fraccionadas libres en plasma (metanefrina y normetanefrina).**

# SOSPECHA DIAGNÓSTICA

- Alto índice de sospecha: determinación inicial de metanefrinas fraccionadas en plasma. La elevación de estos niveles cuatro veces el rango de referencia para la edad del sujeto, se asocia a una probabilidad próxima al 100%. Si el valor está ligeramente elevado deben realizarse los tests urinarios de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas para descartar falsos positivos y también pruebas de imagen.
- Bajo índice de sospecha: lo recomendable como prueba inicial es la determinación de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 horas.



# LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

- **TAC abdomino-pélvico:** más eficaz. Riesgo de crisis con la administración de contraste.
- **RNM abdominal:** permite diferenciar feocromocitomas de otras masas. Muy útil para localizar tumores en pacientes con antecedentes de alergia al yodo, y es de elección en niños o en mujeres embarazadas.
- **PET con administración de 2-fluor-2-desoxi-d-glucosa:** útil en la detección de feocromocitomas múltiples malignos y para la localización de metástasis.

# LOCALIZACIÓN DEL TUMOR

- **Gammagrafía con metayodobencilguanidina (MIBG) marcada con yodo 123:** Es la prueba indicada cuando no se localiza el tumor con las técnicas anteriores en pacientes con sospecha bioquímica de feocromocitoma, sobre todo en tumores extrasuprarrenales. Útil para el rastreo de feocromocitoma residual o maligno y de paragangliomas múltiples.
- **Ecografía abdominal:** casos en los que no pueda realizarse TAC o RMN.
- **Cistoscopia:** sospecha de feocromocitoma y con todos los estudios previos negativos

# TRATAMIENTO QX

- La cirugía es el tratamiento de elección, consiguiendo la curación de los casos esporádicos.
- Equipo formado por endocrino, anestesista y cirujano.
- Se realiza bloqueo alfa-adrenérgico previo a la intervención.
- Durante las crisis hipertensivas intraoperatorias: fentolamina IV, nitroprusiato sódico IV.

# TRATAMIENTO MÉDICO

Fármacos y dosis utilizadas oralmente en el tratamiento de la hipertensión del feocromocitoma	
Fármaco	Dosis (mg/día)
•Fenoxibenzamina (alfabloqueante)	10-100
•Propranolol (betabloqueante)	40-160
•Labetalol (alfa + betabloqueante)	300-2400
•Carvedilol (alfa+ betabloqueante)	25-50
•Prazosina (bloqueante alfa 1)	2-20
•Doxazosina (bloqueante alfa 1)	2-8
•Nifedipino (calcioantagonista)	30-60
•Nicardipino (calcioantagonista)	20-40
•Verapamilo (calcioantagonista)	120-140
•Metirosina (inhibidor de la síntesis de catecolamina)	250-1000

# TRATAMIENTO MÉDICO

- En el caso de los tumores malignos se puede administrar tratamiento coadyuvante con quimioterapia y radioterapia.
- La quimioterapia incrementa la supervivencia, produce remisiones parciales y mejoría sintomática en más de un 50% de los pacientes, y con una mediana de duración de la respuesta de 20 meses.
- La radioterapia con  $^{131}\text{I}$ -MIBG es otra alternativa terapéutica, hay estudios que refieren remisiones en el 30% de los pacientes y estabilización de la enfermedad en un 45% adicional.
- Pese a todo tienen mal pronóstico y la supervivencia es

# ATENCIÓN EN AP

Debemos tener en cuenta en presencia de una o más de las siguientes características:

- Crisis de cefalea, palpitaciones y sudoración, generalmente seguidas de importante debilidad y poliuria, presenten o no hipertensión.
- Crisis de hipertensión paroxística grave.
- Hipertensión arterial resistente.
- Hipertensión en jóvenes.
- Respuesta hipertensiva severa durante la inducción de la anestesia, cirugía o angiografía.

# ATENCIÓN EN AP

Debemos tener en cuenta en presencia de una o más de las siguientes características:

- Hipertensión asociada a diabetes de nuevo comienzo o atípica.
- Pacientes con miocardiopatía dilatada idiopática.
- Antecedentes familiares de feocromocitoma o de síndromes que predisponen a él (MEN2, NF1, VHL).
- Hallazgo de incidentaloma adrenal.

# CASO CLÍNICO 2

- Ramón, 53 años.
- Antecedentes personales: dislipidemia, hiperuricemia, esteatosis hepática, Ex-fumador hace 12 años, reflujo gastroesofágico y disfunción sexual.
- AF: sin interés.
- HTA de 5 años de evolución mal controlada con losartán 100 mg/día, amlodipino 10 mg/día, carvedilol 50 mg/día. En los últimos 10 días presentó episodios de «opresión precordial» en reposo asociados con HTA (190/110 mmHg).





# CASO CLÍNICO 2

- Examen físico: peso: 123 kg; talla: 181 cm; IMC: 32,26; perímetro de cintura: 132 cm; TA: 160/100 mm Hg, bilateral; FC: 70 lpm, con extrasístoles. Cabeza y cuello: no se detectan bocio ni soplos carotídeos.
- ECG: ritmo sinusal. FC: 70 lpm. . Hipertrofia del VI.
- Ecografía abdominal: esteatosis hepática. Aorta de tamaño normal y con placas calcificadas. Riñones de forma y tamaño normal, sin dilatación de vías urinarias.

# CASO CLÍNICO 2

- Cambio losartán 100 mg/día a irbesartán 300 mg/día y se añade espironolactona 25 mg.
  - Metanefrinas en orina de 24 horas.
  - MAPA
  - POX nocturna.
- 
- Continúa en los controles ambulatorios y en consulta con HTA (hasta 190/100 mm Hg).

# CASO CLÍNICO 2

- Metanefrinas en orina de 24 horas con parámetros normales.
- MAPA: se registró un promedio de presión arterial diurna de 163/98 mm Hg y presión arterial nocturna de 161/93 mm Hg, con un patrón non-dipper.
- POX nocturna: El análisis del registro muestra la presencia de apneas obstructivas con una duración media de 20 segundos. El índice de apnea-hipopnea fue de 32. La aparición de apneas obstructivas coincidió con períodos de desaturación de oxígeno pronunciada, de hasta el 60%.

# CASO CLÍNICO 2

## **SOSPECHA DIAGNÓSTICA: HTA SECUNDARIA A SAOS.**

- Interconsulta a Neumología. Se comenzó el tratamiento con CPAP nocturno (8 cmH<sub>2</sub>O) durante 5 horas.
- A las dos semanas, el paciente presentó un descenso de sus cifras de TA y mejoría significativa de sus síntomas. Se suspendió la espironolactona.
- Se solicitó MAPA de control, al mes de comenzado el tratamiento con CPAP, el cual mostró un promedio de presión arterial diurna de 138/86 mm Hg y presión arterial nocturna de 124/82 mm Hg, con patrón dipper.
- El paciente continuó en los controles con cifras tensionales normales. Se suspendieron el carvedilol y el amlodipino y se continuó con irbesartán 300 mg/día.
- Actualmente, el paciente se mantiene con cifras tensionales estables y sin eventos cardiovasculares.

Sospecha clínica de feocromocitoma

**Alta:**

- Incidentaloma suprarrenal.
- Ant. Fam. de feocromocitoma o paraganglioma.
- Predisposición genética conocida.
- Feocromocitoma previo.

**Baja:**

- Tríada clínica clásica.
- HTA resistente, HTA paroxística, HTA en jóvenes.

Metanefrinas frac. en plasma  
Metanefrinas frac. en orina de 24 horas  
Catecolaminas en orina de 24 horas

Elevación (x 2):  
Alta probabilidad de tumor

Metanefrinas frac. en orina de 24 horas  
Catecolaminas en orina de 24 horas

Normal:  
Descarta tumor

Normal o algo elevadas

Reevaluar durante la crisis

Normal:  
Buscar otras causas

Localización tumor:  
RMN/TAC abdominal

Elevadas

No concluyente  
Localización

131 I-MIBG  
Ostreoscam  
RMN corporal total  
PET

Tratamiento médico:  
Bloqueo alfa-beta

Resección quirúrgica

**MUCHAS  
GRACIAS  
POR  
VUESTRA  
ATENCIÓN**