



CARTAS CIENTÍFICAS

Interacción farmacológica de venlafaxina en el diagnóstico de feocromocitoma



Venlafaxine drug interaction in the diagnosis of pheochromocytoma

Los feocromocitomas son tumores neuroendocrinos productores de catecolaminas, procedentes principalmente de las células cromafines de la médula adrenal. La primera prueba a realizar en un paciente con sospecha de feocromocitoma es la determinación en sangre o en orina de 24 h de los metabolitos de las catecolaminas (metanefrina y normetanefrina), más sensible y específica que la determinación de catecolaminas libres. No obstante, la elevación de estos metabolitos no siempre estará ligada a la presencia de feocromocitoma, dado que hay interferencia farmacocinética y farmacodinámica con algunos medicamentos habitualmente usados en la práctica clínica. Presentamos el caso de una mujer de 71 años de edad, en seguimiento habitual en la consulta de endocrinología por patología nodular tiroidea. Como antecedentes médicos de interés destacaba: hipertensión arterial (HTA), dislipemia, artritis reumatoide y depresión. La paciente estaba en tratamiento habitual con: simvastatina 40 mg/día, enalapril 5 mg/día, prednisona 5 mg/día, tramadol a demanda, paroxetina 20 mg/día y venlafaxina 150 mg/día. En una de las revisiones de control en la consulta la paciente refiere episodios de sudoración profusa de 4 meses de evolución, no acompañada de palpitaciones. No había mediciones de la presión arterial durante los episodios, pero la paciente aportaba mediciones domiciliarias de la presión arterial en torno a 130/80 mmHg. Además, describe desde la aparición de la clínica una modificación de su hábito intestinal, con alternancia de diarrea y estreñimiento, presentando dolor en hemiabdomen inferior y fosa ilíaca izquierda durante los episodios de sudoración. En la analítica general no había alteraciones destacables, con función tiroidea normal (TSH = 1,11 mIU/l). Se le había realizado una colonoscopia los meses previos, sin hallazgos significativos. Se solicitaron 5-OH-indolacético en orina de 24 h, y catecolaminas y metanefrinas en orina de 24 h para descartar síndrome carcinoide y feocromocitoma, respectivamente. Los niveles de 5-OH-indolacético fueron normales (5,1 mg/24 h; normal: < 10 mg/24 h). Los niveles de normetanefrina en orina de 24 h fueron claramente

elevados (1.179 $\mu\text{g}/24\text{h}$; normal: < 444 $\mu\text{g}/24\text{h}$), con los restantes parámetros dentro del rango de normalidad: metanefrina = 193 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (normal: < 341 $\mu\text{g}/24\text{h}$), adrenalina = 3,4 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (normal: < 20 $\mu\text{g}/24\text{h}$), noradrenalina = 47 $\mu\text{g}/24\text{h}$ (normal: < 76 $\mu\text{g}/24\text{h}$). Se repitieron las determinaciones un mes más tarde, persistiendo la elevación de normetanefrina (1.119 $\mu\text{g}/24\text{h}$). La elevación de normetanefrina de casi 3 veces el límite superior de la normalidad en 2 ocasiones separadas en el tiempo, alertó sobre la posible existencia de un feocromocitoma. No obstante, se revisó la medicación habitual de la paciente y se detectó una posible interacción farmacológica con la determinación de metanefrinas. El tratamiento con venlafaxina fue suspendido durante 3 semanas y se repitió la determinación de hormonas en orina de 24 h. Esta vez la determinación de normetanefrina estuvo dentro del rango de normalidad (237 $\mu\text{g}/24\text{h}$; normal: < 444 $\mu\text{g}/24\text{h}$). Una TAC adrenal descartó la presencia de feocromocitoma.

La venlafaxina es un fármaco comúnmente utilizado en la práctica clínica diaria para el tratamiento de episodios depresivos mayores, trastorno de ansiedad generalizada y fobia social. Su principal mecanismo de acción se basa en la inhibición de la recaptación de serotonina y noradrenalina, sin afectar la función de la enzima monoamino-oxidasa (MAO). Es estructuralmente diferente a los antidepresivos tricíclicos (ADT), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la MAO (IMAO). Debido a su mecanismo de acción puede producir elevaciones de las catecolaminas y de sus metabolitos en orina y plasma similares a los hallados en presencia de feocromocitoma¹. Los ADT se deberían evitar totalmente en los pacientes sometidos a evaluación de feocromocitoma, dado que ha sido descrito hasta un 45% de falsos positivos². Al igual que venlafaxina, los ADT inhiben la recaptación de noradrenalina y serotonina. Los IMAO son inhibidores de la oxidación de las moléculas adrenalina y noradrenalina a ácido 3,4-dihidroxi-mandélico llevada a cabo por la enzima MAO, dando así lugar a una importante elevación de las mismas. Los ISRS serían una medicación alternativa a utilizar en pacientes en tratamiento crónico con otros antidepresivos durante la evaluación de feocromocitoma. Inhiben parcialmente la recaptación de noradrenalina y no constituyen una fuente significativa de falsos positivos. Los fármacos empleados para el tratamiento de la HTA requieren especial atención en el paciente con sospecha de feocromocitoma. Fármacos como la fenoxibenzamina bloquean los

Tabla 1 Interferencia medicamentosa en la determinación de metanefrinas plasmática y urinaria

Fármaco	Efecto en determinación de catecolaminas y metanefrinas			
	Plasma		Orina	
	Normetanefrina	Metanefrina	Normetanefrina	Metanefrina
Venlafaxina	++	=	++	=
Antidepresivos tricíclicos	++	=	++	=
Inhibidores de la MAO	++	++	++	++
Inhibidores selectivos recaptación de serotonina	+	=	=	=
Fenoxibenzamina	++	=	++	=
α 1-bloqueantes selectivos (doxazosina)	=	=	=	=
β -bloqueantes	=	+	++	++
Bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos	=	=	=	=
IECAs, ARA-II	=	=	=	=

+ incremento ligero; ++ incremento; = no interacción.

receptores α 2-adrenérgicos presinápticos de la célula de la médula adrenal, sin inhibición de la liberación de nora-drenalina. Este grupo de fármacos está asociado con una alta frecuencia de valores falsos positivos, por lo que se debe evitar, al igual que el de los ADT. Otras alternativas que se podrían utilizar para tratamiento de la HTA serían los diuréticos, IECA o ARA-II, no asociados con ninguna interferencia en el metabolismo de las catecolaminas³. Los β -bloqueantes están asociados a un 12,5% de los falsos positivos de la elevación de metanefrina en plasma, por lo que se podrían mantener y retirar solo en el caso de resultados no concluyentes². La doxazosina (bloqueador selectivo α 1-adrenérgico), los β -bloqueantes y los bloqueantes de los canales de calcio dihidropiridínicos están asociados con una menor frecuencia de falsos positivos respecto a fenoxibenzamina y clonidina, con elevación, a veces, de un único metabolito en sangre y/o orina, pero siguen produciendo interferencias. No obstante, se podrían mantener en algunos casos. Las diferentes guías^{4,5} incluyen dentro de la lista de fármacos que interfieren en la determinación de catecolaminas y sus metabolitos en orina y sangre a los ADT, fenoxibenzamina, IMAO, levodopa y α -metildopa⁴. Sin embargo, debemos de alertar sobre las interferencias que se producen entre la venlafaxina y la determinación de normetanefrina, tanto en orina de 24h como en plasma, a la vista de los resultados obtenidos en nuestra paciente y en otra publicación¹. Antes de proceder a la realización de cualquier prueba de imagen, se debería interrumpir todas las medicaciones que claramente son susceptibles de producir interferencia en el diagnóstico bioquímico de feocromocitoma (tabla 1)^{4,5}. Posteriormente se tendría que proceder a la repetición de la determinación

bioquímica al menos 2 semanas después de la retirada del fármaco¹.

Bibliografía

1. Neary NM, King KS, Pacak K. Drugs and pheochromocytoma. Don't be fooled by every elevated metanephrine. *N Engl J Med.* 2011;364:2268–70.
2. Eisenhofer G, Goldstein DS, MacClellan MW, Friberg P, Lenders JWM, Keiser HR, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma: How to distinguish true-from false-positive test results. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:2656–66.
3. Osinga TE, Kema IP, Kerstens MN, de Jong WH, van Faassen M, Dullaart RP, et al. No influence of antihypertensive agents on plasma free metanephrines. *Clin Biochem.* 2016, pii: S0009-9120(16)30100-X.
4. Lenders JW, Duh QY, Eisenhofer G, Giménez-Roqueplo AP, Grebe SK, Murad MH. Pheochromocytoma and paraganglioma: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014;99:1915–42.
5. Galati SJ, Said M, Gospin R, Babic N, Brown K, Geer EB, et al. The Mount Sinai pathway for the management of pheochromocytoma. *Endocr Pract.* 2015;21:368–83.

Ana Belén Mañas-Martínez*, Alicia Aragoneses-Calvo, Ana Matei, Sylvie Ojeda-Rodríguez y Pilar García-Durruti

Servicio de Endocrinología y Nutrición, Hospital HM Montepríncipe, Boadilla del Monte, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anab.manas@gmail.com

(A.B. Mañas-Martínez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.endonu.2016.08.006>