

Diagnóstico del feocromocitoma y metabolismo de las catecolaminas

por el Dr. ROBERT L. WOLF

Del Mount Sinai Hospital, Nueva York

El diagnóstico de feocromocitoma por medio de la medición urinaria de compuestos provenientes del metabolismo de las catecolaminas fue facilitado por Armstrong y McMillan en 1957 al detectar la presencia de 3-metoxi-4-hidroxi-ácido vainillilmandélico en cantidades superiores a lo normal.

Estudios posteriores completaron el conocimiento de los caminos metabólicos que se siguen en la degradación de la epinefrina y norepinefrina, y que se encuentran detallados en la fig. 1. Como se puede apreciar, la epinefrina y norepinefrina son en gran parte metabolizadas y convertidas en metanefrina (M) y normetanefrina (NM) por metilación a nivel del carbono 3. Por modificaciones en la cadena lateral, ambos compuestos se transforman en 3-metoxi-4-hidroxi-aldehidomandélico, el que a su vez puede ser oxidado, dando origen al 3-metoxi-4-hidroxi-ácido mandélico, o reducido, generando el 3-metoxi-4-hidroxi-fenilglicol (G). Las cantidades de M y NM presentes en la orina en condiciones normales son aproximadamente iguales a las de ácido vainillilmandélico (VMA).

Como las diferentes técnicas para el dosaje de VMA son laboriosas, largas y relativamente poco exactas, hemos decidido explorar las posibilidades de desarrollar una técnica rápida y simple destinada a medir la eliminación de M y NM, de tal manera que pueda ser utilizada sin inconvenientes para el diagnóstico de feocromocitoma.

Mediante un procedimiento denominado cromatoelectroforesis se obtiene la separación de los distintos metabolitos de las catecolaminas presentes en la orina humana. Se aprovechan de manera combinada las distintas propiedades cromatográficas y electroforéticas de estos compuestos para obtener su separación en una banda de papel. El instrumento utilizado es simplemente un aparato de electroforesis, modificado de tal manera que la parte media de las bandas de papel se encuentra más elevada que los extremos, y sin ser cubierto se seca más rápidamente en el centro, sumándose así a las propiedades electroforéticas las cromatográficas, con lo que se logra una separación bien definida. Un volumen de orina equivalente a 0,2 mg de creatinina se aplica en la proximidad del cátodo; utiliza un voltaje de 600 voltios y un pH de 8,6 con buffer de barbiturato.

Al cabo de 3 horas, y previa tinción con p-anilina diazotada, se puede apreciar una primera banda aproximadamente a 10,7 cm. del origen y que corresponde a la suma de M y NM, más distante se encuentra G y, por último, a unos 15 cm. aproximadamente se detecta la presencia de VMA. Afortunadamente, no hay sustancias en la orina que interfieran con el dosaje de M y NM, y lo mismo sucede con G, pero sí hay muchas otras de origen dietético y drogas que sí inter-

* Conferencia pronunciada en agosto de 1966, en la Sociedad Argentina de Cardiología.

METABOLIC PATHWAYS OF NOREPINEPHRINE AND EPINEPHRINE DEGRADATION

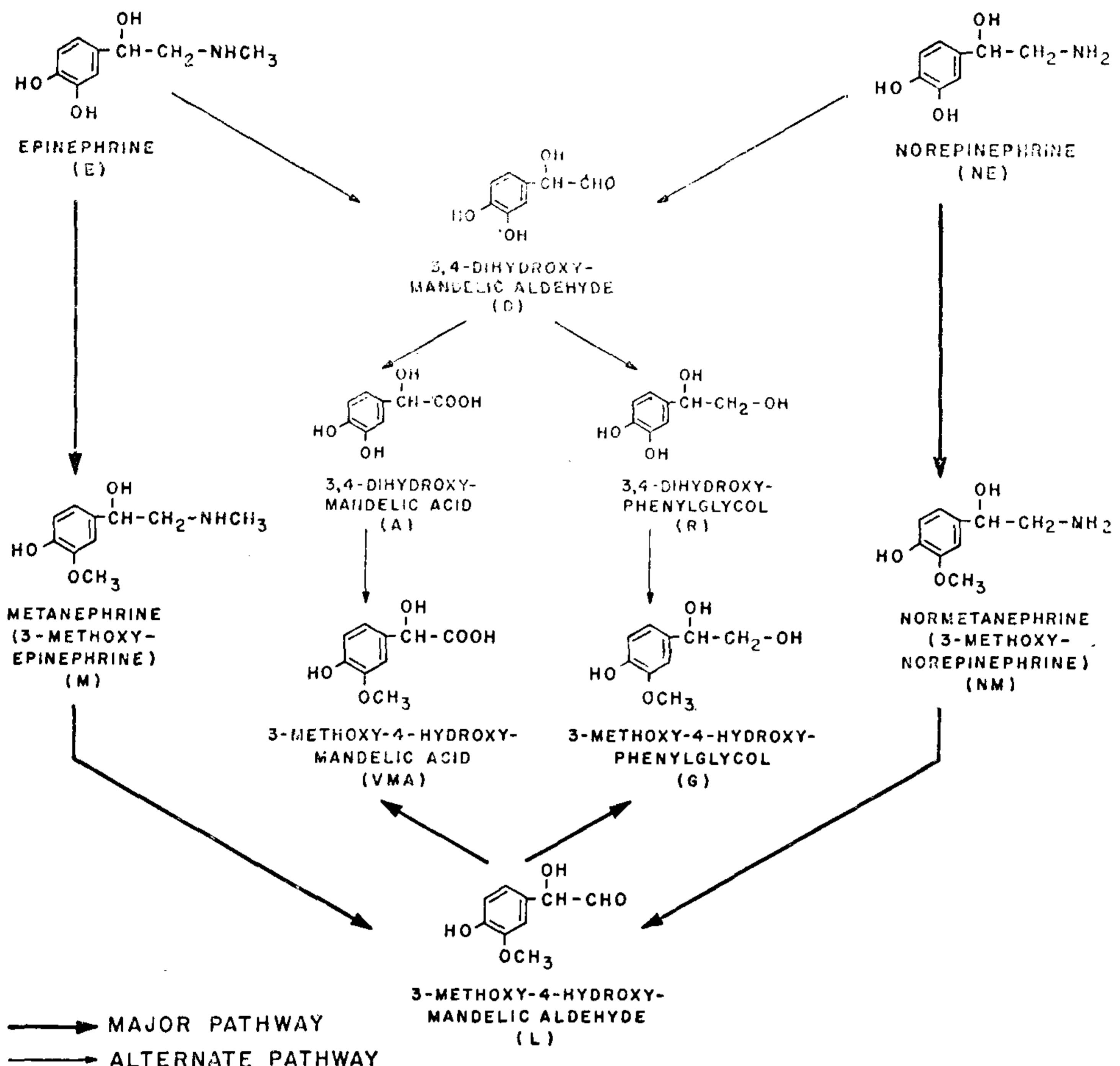


Fig. 1. — Vías de la degradación metabólica de la norepinefrina y de la epinefrina (con flecha de trazo grueso las principales, con flecha de trazos finos las secundarias).

fieren con la medición de VMA. Por esta razón la determinación en orina no resulta enteramente satisfactoria.

Con este nuevo procedimiento cromatoelectroforético se puede estudiar simultáneamente más de 40 muestras de orina diarias, lo que resulta ventajoso frente a las distintas técnicas para dosar VMA.

Se han efectuado comparaciones entre el procedimiento descrito y la técnica de cromatografía bidimensional para VMA, en largas series de normotensos, hipertensos primarios y enfermos con feocromocitoma.

En el primer grupo comprobamos con la técnica cromatoelectroforética que las cantidades de M y NM excretadas, así como las de G, no son detectables por

este procedimiento, ya que no aparecen en la banda de papel. En la serie de 50 normotensos se encontraron por cromatografía bidimensional 3 casos con valores de VMA superiores al máximo normal aceptado y que hubieran podido ser erróneamente rotulados como feocromocitomas.

De igual manera, se tomó un grupo de hipertensos primarios, en quienes tampoco se pudo detectar M y NM ni G, comportándose de igual manera que el grupo anterior. Nuevamente con la determinación de VMA por cromatografía bidimensional hubo algunos resultados erróneos.

Por último, en una serie de enfermos con feocromocitoma, probado por ne-

ropsia o durante el acto quirúrgico, se pudieron detectar las manchas correspondientes a M, NM y G en todos los casos, indicando un aumento en la excreción de estos compuestos. Los resultados, obtenidos por cromatografía bidimensional para medir la excreción de VMA, no estuvieron en todos los casos por encima de 6,0 microgramos por mg de creatinina, valor aceptado para el diagnóstico de feocromocitoma por lo que algunos de ellos hubieran sido interpretados erróneamente como no portadores de feocromocitoma. En síntesis, nunca hemos tenido resultados incorrectos con la técnica cromatoelectroforética, incluida la última serie que en la actualidad sobrepasa el centenar de casos. En cambio, mediante la determinación de VMA por cromatografía bidimensional hubo errores de diagnóstico en el 15 % de los casos.

Con un estudio similar se comparó el procedimiento cromatoelectroforético con la determinación colorimétrica de VMA, con resultados similares, que revelaron la exactitud del primer procedimiento.

La determinación espectrofotométrica de M y NM combinadas es extremadamente laboriosa y llena de dificultades. Solo 2 ó 3 muestras pueden ser analizadas diariamente por un técnico entrenado, pero existe sin embargo una correla-

ción excelente entre sus resultados y el diagnóstico de feocromocitoma. Comparando esta técnica con la cromatoelectroforética hubo un paralelismo absoluto, excepto en un caso, en que se obtuvieron valores altos con el primer procedimiento, mientras que los logrados con el cromatoelectroforético resultaron normales. Este enfermo fue operado y no se encontró ninguna tumoración en una exploración cuidadosa.

Resulta en síntesis que, en términos de seguridad, facilidad y sensibilidad el test cromatoelectroforético presenta indudables ventajas sobre los conocidos hasta la fecha.

El análisis por separado de M y NM ofrece nuevas posibilidades dentro del terreno de la investigación en lo concerniente al metabolismo de las catecolaminas. Esto se logró mediante electroforesis con corriente de alto voltaje, de 3 a 4 mil voltios, y con extractos secos de orina (extracción por medio de éter).

De esta manera se separan definitivamente la M de la NM, compuestos que pueden ser analizados individualmente en la orina con densitómetros que miden las cantidades presentes de cada uno de ellos.

Determinando con esta técnica la excreción de M y NM en sujetos normotensos e hipertensos primarios, comproba-

MEAN URINARY NORMETANEPHRINE (NM) AND METANEPHRINE (M) EXCRETION VALUES

	NO.	NM μ.g PER mg OF CREATININE	M
A. NORMOTENSIVE	30	0.106	0.124
B. PRIMARY BENIGN HYPERTENSIVE	10	0.095	0.099
C. PHEOCHROMOCYTOMA	17	1.338	1.518

Fig. 2. — Valores promedios de la excreción urinaria de normetanefrina (NM) y de metanefrina (M) en A. normotensos, B. hipertensiones primitivas benignas y C. feocromocitomas.

mos que las cantidades de M son iguales o ligeramente mayores que las de NM, hecho no demostrado previamente. Tampoco existen diferencias significativas en la excreción de estos compuestos entre el grupo de normotensos y el de hipertensos primarios (Fig. 2).

Estudiando enfermos con feocromocitoma, es posible encontrar en algunos de ellos un aumento selectivo de M o de NM, presentándose el otro metaboli-

to en cantidades ligeramente superiores a lo normal e inclusive dentro de límites normales. Ambas modalidades se ofrecen entre el 30 y el 40 % de los enfermos con feocromocitoma planteándose entonces problemas diagnósticos difíciles (Fig. 3).

En términos generales, las cifras tensionales son tanto más elevadas cuanto mayor cantidad de NM hay en orina; por el contrario, cuando las cantidades eliminadas son normales o ligeramente

ACTUAL AND MEAN URINARY NORMETANEPHRINE (NM) AND METANEPHRINE (M) EXCRETION VALUES IN NORMOTENSIVE, HYPERTENSIVE AND PHEOCHROMOCYTOMA SUBJECTS

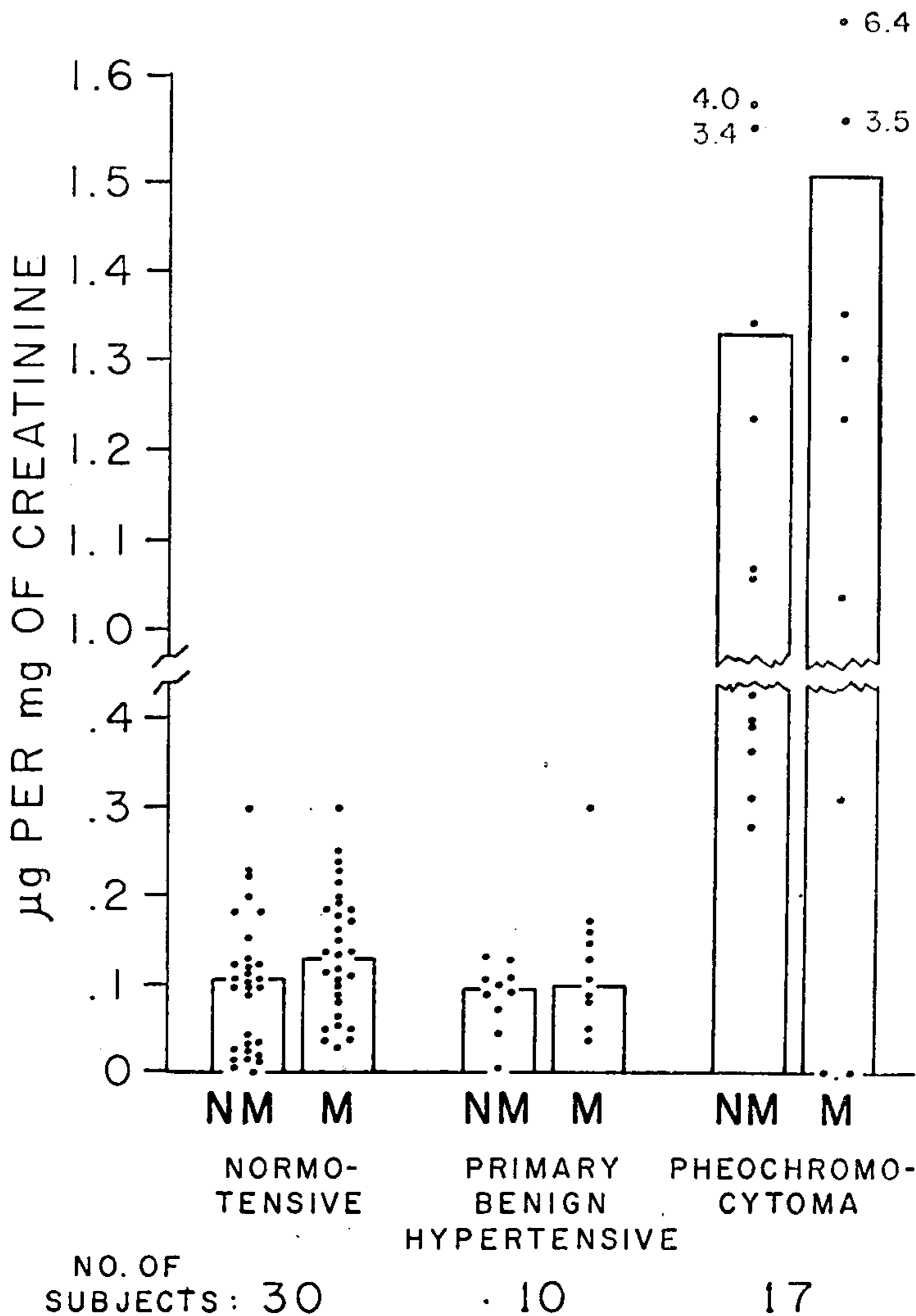


Fig. 3. — Valores reales y promedios de la excreción urinaria de normetanefrina (NM) y metanefrina (M) en normotensos, hipertensos y portadores de feocromocitoma.

NO. of subjects: número de casos.

V.G.

URINARY NORMETANEPHRINE (NM) AND
METANEPHRINE (M) EXCRETIONS FOLLOWING
ORAL GUANETHIDINE

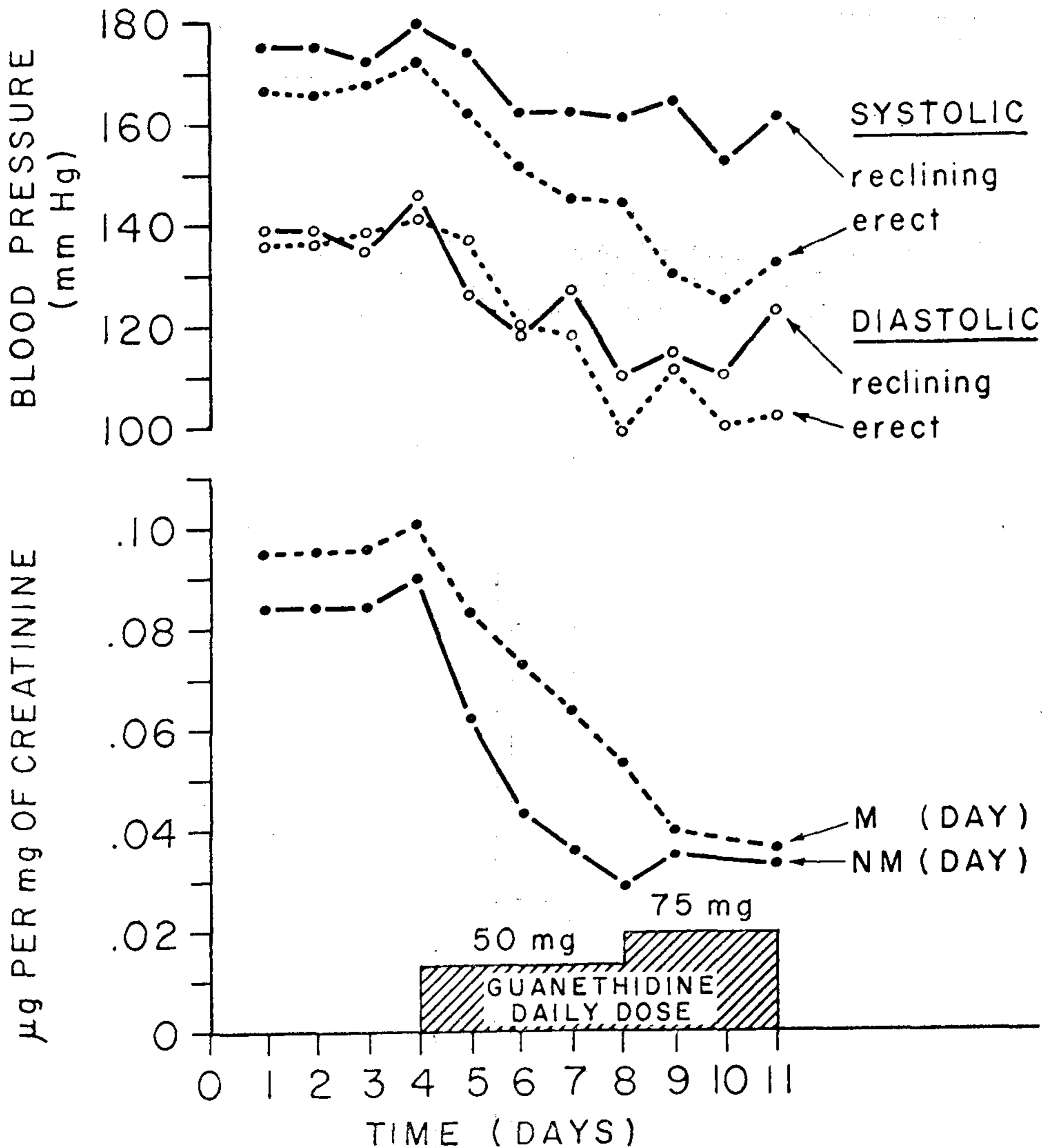


Fig. 4. — Excreción urinaria de normetanefrina (NM) y de metanefrina (M) después de la administración oral de guanetidina.

Systolic, reclining, erect: presión arterial sistólica, en decúbito dorsal y en posición erecta.

Diastolic, reclining, erect: presión arterial diastólica en decúbito dorsal y en posición erecta.

Guanethidine daily dose: dosis diaria de guanetidina.

Time (days): días de control.

superiores a lo normal, la hipertensión arterial falta o es muy rara.

Cuando alternan períodos de normotensión con otros de hipertensión, se puede demostrar excreción aumentada de catabolitos de las catecolaminas aún en los períodos de normotensión.

Aprovechando las facilidades para determinar M y NM por separado, se ha puesto en marcha un plan de investigación destinada a dilucidar la acción de algunas drogas antihipertensivas. Esto se ha llevado a cabo con guanetidina por vía oral y espirolactona.

La administración de guanetidina, de 50 a 75 mg diarios a un grupo de 10 hipertensos produjo discreta elevación de las cifras tensionales y aumento paralelo en la excreción de NM y M y posterior descenso de la tensión arterial acompañado de disminución en la eliminación de esos metabolitos (Fig. 4). Cuando no se produjeron cambios tensionales, a pesar de la administración de guanetidina

(hecho que sucedió en unos pocos pacientes), tampoco hubo modificaciones en las cantidades de M y NM urinarias. Es interesante destacar que en estos sujetos la excreción de tales compuestos era baja antes de comenzar la administración de guanetidina.

Existen claras evidencias de que la guanetidina disminuye la concentración de norepinefrina a nivel neuromuscular, es decir las granulaciones de depósito estrechamente unidas. Al demostrarse la disminución de excreción tanto de NM como de M, debe plantearse la posibilidad de su acción también a nivel de las granulaciones de depósito hábilmente unidas.

Suministrando espirolactona, 10 mg diarios, a un grupo similar de enfermos, se obtuvo respuesta hipotensiva en la mayoría, pero sin registrarse cambios significativos en la excreción de M y NM, lo que indica que esta droga produce hipotensión sin alterar el metabolismo de las catecolaminas.

PREMIO SOCIEDAD ARGENTINA DE CARDIOLOGIA 1966

El Jurado, integrado por el Presidente de la entidad, Dr. Rodolfo Schärer y los ex presidentes, elegidos por sorteo, doctores Julio Bronstein, Pedro Cossio, Jorge González Videla y Miguel Joselevich, resolvió acordar la distinción a los doctores Carlos A. Bertolasi, Ezio Zuffardi, Audino Cirio y Pedro G. Justich por su trabajo "La estimulación cardíaca acoplada y apareada".

El mismo jurado confirió el premio accesit al Dr. José Neumann por su trabajo "Tratamiento de arritmias cardíacas mediante descargas eléctricas de condensadores".