

## Actualizaciones

# Feocromocitoma - Fisiopatología - Implicancias terapéuticas

Por los Dres. JULIO A. BERRETA, ANTONIO J. LOEFLER e I. MONAKIER

Bajo la designación genérica de feocromocitoma se incluyen los paragangliomas, tumores del tejido cromafín extrasuprarrenal y los feocromocitomas propiamente dichos, tumores de la médula suprarrenal.

Estas neoformaciones si bien en el 90 % de los casos son benignas desde el punto de vista histológico, desde el punto de vista funcional son generalmente malignas ya que la hipertensión arterial que producen frecuentemente es severa o de curso acelerado.

### FISIOPATOLOGÍA

La médula suprarrenal segrega dos mediadores químicos: la adrenalina o epinefrina y la noradrenalina o norepinefrina, conjunta o aisladamente según los sectores. Estos mediadores químicos son catecolaminas, es decir, aminas adrenérgicas con un grupo catecol en su molécula. Son segregados por las células cromafínicas donde quedan almacenados en forma de gránulos citoplasmáticos que se descargan en la sangre.

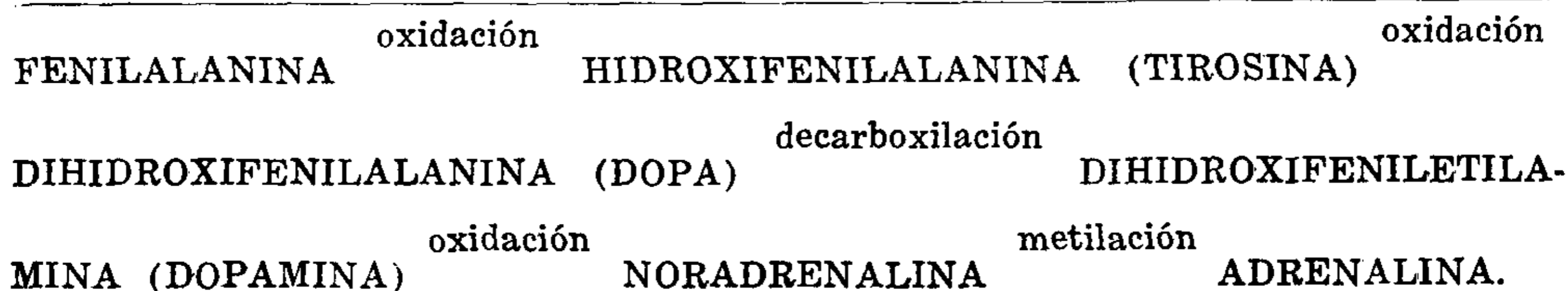
Su formación se inicia a partir de un aminoácido: la fenilalanina y de acuerdo al siguiente esquema:

La noradrenalina y la adrenalina se diferencian entre sí desde el punto de vista químico por la presencia en esta última de un radical metilo introducido en su molécula por acción enzimática. No todas las células de la médula suprarrenal poseen la enzima metilante y sólo aquellas que la poseen segregan adrenalina, en tanto las que no la poseen segregan solamente noradrenalina.

La concentración de estas hormonas en la médula suprarrenal es de 3 mgs. por gr., en el reposo, siendo la proporción entre ellas de 4 a 1 a favor de la adrenalina. Existe también pequeña cantidad de dopamina que no llega a completar el ciclo.

El sistema nervioso simpático libera en sus terminaciones post-ganglionares (que carecen de la enzima metilante) noradrenalina que constituye el mediador de la acción simpática. De manera que ésta se forma tanto en el sistema nervioso como en la médula; mientras que la adrenalina tiene origen solamente en la médula suprarrenal.

(\*) Policlínico Prof. Dr. Gregorio Araoz Alfaro (Lanús). Servicio de Cardiología. Jefe: Prof. Dr. Julio A. Berreta.



La epinefrina y norepinefrina se encuentran en cantidades semejantes en los hematíes y plasma, y posiblemente en las plaquetas. La cantidad de noradrenalina en el plasma es de 1 a 6 y la de la adrenalina es de 0 a 1,5 a 1,5 g.

No existe en el sistema simpático un único simpaticolítico como en el parasimpático que posee un único parasimpaticolítico, la colinesterasa que degrada a la acetil-colina. Las catecolaminas son catabolizadas por varias enzimas. En el cuadro 1 se esquematizan los variados mecanismos enzimáticos de degradación de las catecolaminas.

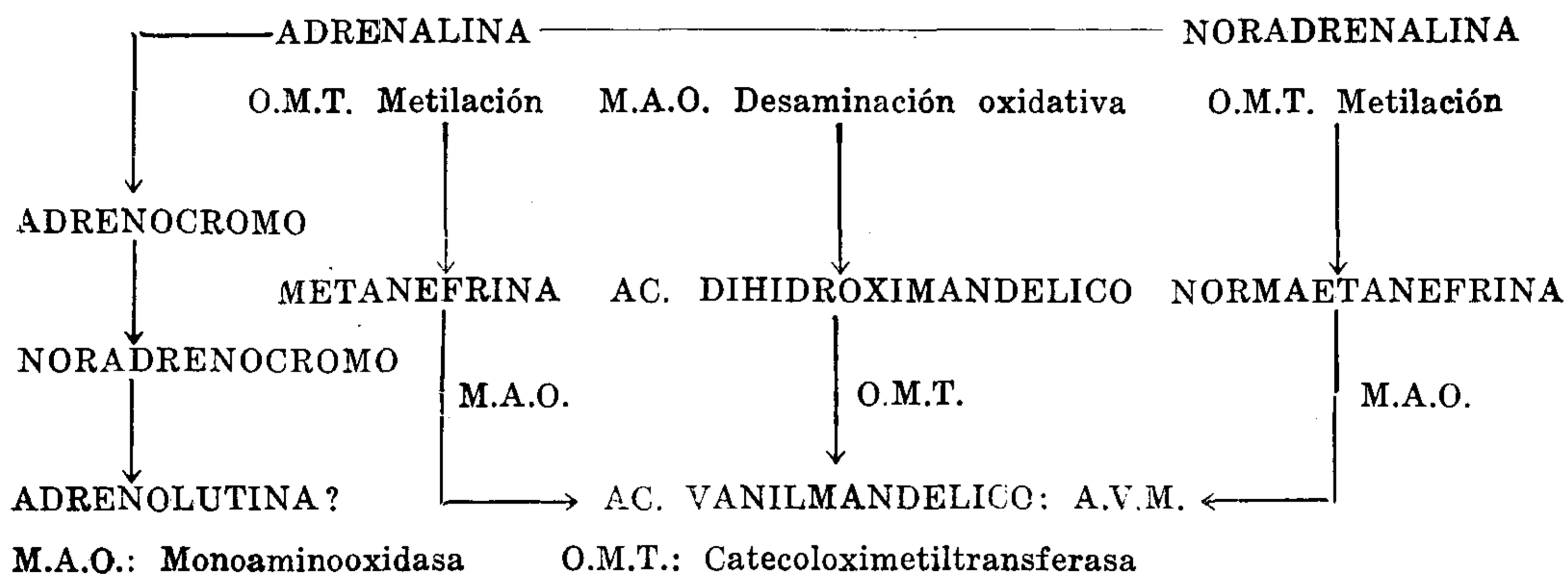
sobrepasar los 200 microgramos y 4-8 mgs. respectivamente.

Estas aminas biógenas han sido sintetizadas y se han obtenido también sintéticamente, numerosos preparados adrenérgicos con acciones parcialmente superpuestas y parcialmente distintas.

Las acciones farmacológicas de la adrenalina y noradrenalina son conocidas desde hace tiempo. Merece señalarse que en las sustancias adrenérgicas, sean naturales o sintéticas se da uno de los mejores ejemplos de la relación estructura química-actividad farmacológica; pasándose de la noradrenalina por metilación de la cadena lateral a la adrenalina, y por el agre-

CUADRO 1

MECANISMOS ENZIMATICOS DE DEGRADACION DE LAS CATECOLAMINAS



La vida media de las catecolaminas es de alrededor de un minuto. La mayor parte son destruidas en el hígado donde se realizarían los procesos de conjugación. Pequeña cantidad se elimina por orina en forma libre o conjugada (sulfoconjugación y glucorunoconjugación). El mecanismo oxidativo por la catecoloxidasa con eventual formación de adrenolutina parece de escaso valor.

La eliminación diaria de catecolaminas por la orina es de unos 100 microgramos y la del A. V. M. de 2 a 4 mgs. Ambos se encuentran netamente aumentados en el feocromocitoma, ya sea en forma permanente o paroxística; son significativas cifras superiores a 200-250 microgramos de catecolaminas o 10 mgs. de A. V. M. En la hipertensión esencial la eliminación diaria también aumenta pero sin

gado de un radical isopropilo a la isopropilnoradrenalina (isoproterenol); trocándose así la acción vasoconstrictora de la norepinefrina en otra bivalente (adrenalina) o francamente dilatadora (isoproterenol).

En relación con el feocromocitoma son de particular interés las acciones farmacológicas de la epinefrina y norepinefrina, ya que la sintomatología del mismo depende de la hipersecreción permanente o paroxística de las mismas. En cuanto al isoproterenol —el más poderoso estimulante beta— ha sido hallado por Lockett en las glándulas suprarrenales del gato, mono y hombre y en las venas pulmonares del gato después de la excitación simpática, pero no se puede asegurar categóricamente su presencia en el hombre en condiciones fisiológicas ni atribuírsele un rol cierto en el feocromocitoma.

### ACCIÓN DE LA ADRENALINA

#### 1) Aparato cardiovascular:

a) Presión arterial. Los efectos dependen de la vía de suministro y de la dosis empleada.

Como es sabido la adrenalina tiene una importante acción sobre los receptores alfa y beta. Su acción sobre los receptores alfa produce vasoconstricción cutáneomucosa y visceral. La vasoconstricción cutánea, explica la palidez, que suele verse en las crisis del feocromocitoma y en las descargas endógenas de adrenalina por stress psíquico (pálido o blanco de miedo o ira). Su acción sobre los receptores beta produce dilatación de las arteriolas de los músculos esqueléticos; hecho trascendente en situaciones de lucha o huida.

Como resultado de todas estas acciones, parcialmente antagónicas, se produce una redistribución sanguínea con ascenso de la presión sistólica como consecuencia de la acción de la adrenalina sobre el corazón (taquicardia, mayor fuerza de la contracción y aumento del volumen minuto), y descenso de la diastólica como consecuencia de la disminución de la resistencia periférica consecutiva a la dilatación de las arteriolas musculares.

b) Corazón: Aparentemente no existe ningún receptor alfa en este órgano. Por su acción sobre los receptores beta, tiene acción cronotropa, inotropa, dromotropa y batmotropa positivas. Ello explica la taquicardia y palpitaciones de las crisis del feocromocitoma y de los estados emotivos, y las arritmias que suelen producirse durante la inducción anestésica y el manipuleo operatorio del tumor.

#### 2) Otros músculos lisos:

Produce relajación de la musculatura bronquial (receptores beta) del tracto gastrointestinal (alfa y beta), contracción de las fibras musculares de la cápsula esplénica (alfa) y de las fibras dilatadoras de la pupila (alfa).

La primera de estas acciones explica su utilidad en el asma bronquial y su acción sobre la cápsula esplénica, su condición de recurso fisiológico en las hemorragias y anoxias agudas.

#### 3) Otras acciones:

Es un estimulante metabólico, aumenta el consumo de oxígeno y eleva el metabolismo basal; la mayoría de los enfermos con feocromocitoma son delgados o han adelgazado.

Facilita la glucógenolisis y disminuye la tolerancia a los hidratos de carbono; por eso suele encontrarse hiperglucemia en el feocromocitoma.

No hay uniformidad de criterio con respecto a la acción sobre los vasos coronarios, cerebrales y pulmonares.

### ACCIÓN DE LA NORADRENALINA

#### 1) Aparato cardiovascular:

a) Presión arterial. Produce un marcado ascenso de la presión arterial sistólica y diastólica sin aumento concomitante del trabajo cardíaco. De allí su indicación en las hipotensiones severas, particularmente en el shock cardiogénico del infarto de miocardio.

Su efecto hipertensor se debe a que la norepinefrina tiene un efecto vasoconstrictor (alfa) generalizado, incluyendo las arterias de los músculos esqueléticos y un cierto efecto estimulante sobre el corazón (beta).

b) Corazón: Tiene una acción inotropa, dromotropa y batmotropa positivas, por su acción sobre los receptores beta.

La bradicardia que ocasiona resulta de un mecanismo vagal reflejo a punto de partida en los barorreceptores aórticos y carotídeos estimulados por la hipertensión arterial.

#### 2) Sistema nervioso:

Las catecolaminas tienen un cierto efecto estimulante sobre el sistema nervioso central. La dopamina y la noradrenalina son las más importantes catecolaminas del Sistema Nervioso. Existe también metildopamina, de fórmula parecida a la mezcalina, droga alucinógena. Cabe la posibilidad de que por efecto de la catecoloxidasa se forme adrenocromo y adrenolutina que son euforizantes.

La inestabilidad nerviosa de los pacientes con feocromocitomas es frecuente y son comunes en estos pacientes, el nerviosismo, ansiedad y temblor:

de allí su posible confusión con estados de tensión y ansiedad asociados a hipertensión arterial.

MECANISMO DE ACCIÓN

Los receptores celulares adrenérgicos han sido clasificados por Ahlquist en 1948 en dos tipos: alfa y beta. Estos no constituyen una particular estructura histológica ni se ha determinado en ninguna porción de la célula una composición química diferenciada. Se trata posiblemente de un recurso convencional para facilitar una explicación para lo antagónico o polifacética acción de las sustancias adrenérgicas y el bloqueo selectivo de algunas de sus acciones.

Resumimos en el cuadro 2 las respuestas que ofrecen los órganos frente a los estimulantes adrenérgicos y los receptores a través de los cuales se realizan.

Green y colaboradores en 1959 el isoproterenol y la acetilcolina. Describen así tres tipos de receptores vasculares: los alfa, constrictores, que responden fundamentalmente a la noradrenalina y también a la adrenalina; los beta, dilatadores, estimulados por el isoproterenol y en menor grado por la adrenalina; y los gama, dilatadores, sensibles a la acetilcolina, y bloqueados por la atropina. Furchgott atribuyó en 1959 los efectos metabólicos a los receptores gama. Belleau en 1964 habla de un solo tipo de receptor influenciado en distintas formas de acuerdo a la composición química de las sustancias adrenérgicas.

Aun dentro de los receptores alfa o beta debiera admitirse la presencia de subreceptores porque algunas de las sustancias adrenérgicas no actúan parejamente sobre los supuestos receptores alfa o beta distribuidos por el organismo; tal por ejemplo la acción de

CUADRO 2

RESPUESTA A LOS ESTIMULOS ADRENERGICOS Y SUS RECEPTORES

| Viscera                        | Respuesta | Receptor   |
|--------------------------------|-----------|------------|
| <b>CORAZON</b>                 |           |            |
| Frecuencia                     | +         | Beta       |
| Fuerza                         | +         | Beta       |
| <b>VASOS SANGUINEOS</b>        |           |            |
| Piel y mucosas                 | +         | Alfa       |
| Músculos esqueléticos          | —         | Beta       |
| <b>DIAMETRO PUPILAR</b>        | +         | Alfa       |
| <b>BRONQUIOLOS</b>             | —         | Beta       |
| <b>BAZO</b>                    | +         | Alfa       |
| <b>TRACTO GASTROINTESTINAL</b> | —         | Alfa, Beta |
| <b>VEJIGA</b>                  | —         | Beta       |
| Vejiga esfínter                | +         | Alfa       |
| <b>UTERO</b>                   | — +       | Beta, Alfa |

Como vemos las acciones alfa generalmente son estimulantes (contracción) y las beta inhibitorias (relajación). Es excepción a esta regla la estimulación cardíaca que se realiza mediante receptores beta.

Aparentemente no existen receptores alfa en el corazón y bronquios ni receptores beta en la cápsula esplénica, glándulas sudoríparas y aparato pilomotor.

Distintos autores han modificado el esquema de Ahlquist referido a adrenalina y noradrenalina, incorporando,

la noradrenalina sobre los receptores beta. Algunos autores han sugerido ya dos tipos diferentes de receptores beta, uno para el corazón y otro para los vasos sanguíneos.

IMPLICANCIAS TERAPÉUTICAS

El bloqueo adrenérgico se inició con los trabajos de Henry Dale en 1906. Comprobó éste que la inyección de adrenalina precedida de la de ergotamina invertía el efecto hipertensor de aquélla. Sabemos ahora que esta sustancia tiene efecto bloqueante sobre

los receptores alfa, con lo cual se produce sólo la estimulación de los receptores beta y con ello vasodilatación e hipotensión consecutiva.

Desde entonces fueron usados numerosos simpaticolíticos con acción bloqueante alfa; entre éstos merecen citarse el benzodioxano, la fentolamina o regitina, la tolazolina, la dibenammina y la fenoxibenzamina.

El bloqueo de la vasoconstricción tiene amplia aplicación en el feocromocitoma: como prueba diagnóstica, en el tratamiento operatorio y pre-operatorio, y aún en tratamientos prolongados, por exeresis incompleta, o en los casos no quirúrgicos.

En 1958 fue usado el primer bloqueante beta efectivo, la dicloroisopropilnoradrenalina que por presentar importante actividad simpática intrínseca asociada, fue reemplazada por el pronetanolol y éste a su vez por el propanolol, diez veces más efectivo y sin actividad cancerígena sobre el timo del ratón.

Los bloqueantes beta han sido utilizados en un principio en distintas afecciones. La tendencia actual es la de usarlos solamente en ciertas arritmias y en casos severos de angina de pecho. En el feocromocitoma, como luego precisaremos, pueden tener aplicación en el preoperatorio, durante la intervención quirúrgica, o en los tratamientos prolongados.

Como es sabido el tratamiento del feocromocitoma es esencialmente quirúrgico ya que la ablación total del o de los tumores lleva a la curación.

Dos épocas bien diferenciadas jalonan la cirugía del feocromocitoma: antes y después del uso de los bloqueantes adrenérgicos y aminas presoras.

En la primera, la mortalidad oscilaba entre el 25 % y el 50 %, como consecuencia de la crisis hipertensiva durante el manipuleo del tumor, o de la brusca hipotensión después de la ligadura y ablación del mismo. Agravaban también el pronóstico la frecuencia de arritmias producidas por la potenciación de los efectos arrítmicos de la anestesia, la liberación brusca de catecolaminas y a veces la terapéutica digitalica previa.

El uso de los bloqueantes alfa particularmente de la fentolamina y fenoxibenzamina reportó un gran avance al permitir yugular las crisis hipertensivas. La fentolamina es de efecto sumamente rápido, casi instantáneo y se prolonga 5 o 10 minutos; de allí su aplicación en las crisis hipertensivas operatorias. La brevedad de su acción hace necesario reiterar las dosis o usarla en infusión endovenosa gota a gota.

La fenoxibenzamina presenta dos importantes ventajas: ser efectiva por vía oral y efecto prolongado. Ello facilita su administración con una sola toma diaria, pudiendo utilizársela en tratamientos prolongados. La dosis diaria en el preoperatorio difiere según los distintos autores, Nikerson aconseja 1 mg. por Kg de peso; otros llegan a 100 mgs. diarios. En realidad debe adecuársela a cada caso.

La fenoxibenzamina, es un poderoso bloqueante alfa. Con dosis alta puede producir un bloqueo adrenérgico alfa total. Este tiene el inconveniente que la presión arterial depende, en esas condiciones, exclusivamente del volumen minuto cardíaco (funcionamiento del corazón y volemia), de modo que toda caída de ésta deba ser corregida con transfusiones más que con drogas adrenérgicas presoras. Por otra parte son de importancia, en la localización y seguridad de ablación total de pequeños tumores, las fluctuaciones tensionales que puedan presentarse durante las manipulaciones operatorias de la cadena simpática. Por todo ello no es aconsejable el bloqueo adrenérgico alfa acentuado. La tendencia actual en los casos con hipertensión permanente es lograr sólo un bloqueo parcial, usando desde tres o cuatro días antes de la intervención quirúrgica dosis pequeñas de fenoxibenzamina pero suficientes para reducir los valores altos de la presión arterial y evitar las grandes elevaciones tensionales, bloqueando parcialmente la acción vasoconstrictora de las catecolaminas. Además mediante la adaptación progresiva del contenido sanguíneo al continente expandido por la acción vasodilatadora del bloqueante, se disminuye el riesgo de la brusca hipotensión que sucede a la ligadura y extirpación del

tumor. En los casos sin hipertensión permanente parece aconsejable no usar la fenoxibenzamina en el pre-operatorio y recurrir a la fentolamina en el acto operatorio para yugular las crisis hipertensivas; conducta que algunos autores aplican a la cirugía de todos los casos.

Es de real utilidad operatoria, además del registro tensional arterial, el cateterismo con registro de la presión venosa central, para un mejor control de la ecuación insuficiente-excesiva transfusión, con todas sus implicancias.

Los pacientes con feocromocitoma tienen habitualmente tendencia a la taquicardia por la acción estimulante de la adrenalina sobre los receptores beta; ésta es compensada, en cierto grado, por la estimulación de los barorreceptores aórticos y carotídeos estimulados por la elevación de la presión arterial que por vía de los nervios glossofaríngeos y neumogástrico producen depresión refleja del nódulo sinauricular y bradicardia. El bloqueo alfa al eliminar este mecanismo exagera la taquicardia. La inducción anestésica y el manipuleo del tumor pueden también aumentar la taquicardia y provocar además graves y hasta mortales arritmias.

El advenimiento de los bloqueantes beta con su característico efecto bradicardizante y antiarrítmico permite obviar esos inconvenientes. De ahí el fundamento del uso del propanolol suministrado por vía oral desde unos días antes de la operación. Se comienza con una dosis de 20 mgs. que puede aumentarse hasta conseguir la disminución de frecuencia buscada (generalmente bastan 40 mgs. diarios).

Las arritmias intraoperatorias se controlan con 1 a 5 mgs. de propanolol en perfusión endovenosa en 5 minutos. Debe tenerse isoproterenol a mano y recordar que el uso indebido del propanolol puede acarrear graves inconvenientes por insuficiencia cardíaca aguda o paro cardíaco a veces irreversibles.

Es importante señalar que el bloqueante beta nunca puede usarse en el tratamiento del feocromocitoma sin el suministro previo del alfa; ya que al bloquear la dilatación que produce la adrenalina en las arteriolas muscu-

lares (efecto beta), mientras persiste su efecto alfa (vasoconstrictor cutáneo mucoso), se exagera la hipertensión arterial. Por eso suele verse que al corregir la taquicardia (con el bloqueante beta) de un feocromocitoma ya tratado con fenoxibenzamina, resulte necesario aumentar gradualmente la dosis de ésta para prevenir el aumento de la presión arterial.

El tratamiento del feocromocitoma es aún hoy una seria intervención quirúrgica que exige el esfuerzo mancomunado del clínico, cirujano y anestesista; sólo así el peligro de muerte resulta muy escaso.

#### BIBLIOGRAFIA

1. Goodman L. y Gilman A.: Bases farmacológicas de la terapéutica. Ed. Hispano-Americana. México 1945, 1:440.
2. Littler M.: Farmacología. 2ª Edición. Ed. El Ateneo. Bs. As., 1961, capítulo 15 y Cap. 41.
3. Berreta Julio A., Loffler A. J. y Salita S.: Sem. Med., 1963, 122:803.
4. El farmacéutico. Editorial. 1967, 42:20.
5. Ginsburg J. and Cobbold A. F.: Aliba Foundation Symposium, London, 1960, p. 173.
6. José A. D.: Am. J. Cardiol., 1966, 18:476.
7. Goldfrien A.: Anesthesiologg, 1963, 24:462.
8. Sjoerdsma A.: Annal Int. Med., 1966, 6:65.
9. Shanks A.: Am. J. Cardiol., 1966, 18:308.
10. Braunald E.: Am. J. Cardiol., 1966, 18:303.
11. Ahlquist R. P.: Am. J. Physiol., 1948, 153:586.
12. Green H. D. And Kepchas J. H.: Physiol. Rev., 1959, 39:617.
13. Aguirre Rivas J. A. y Aessler A.: Sem. Med., 1966, 129 nº 1, p. 23-25.
14. Bsick J., Gloves, W. E., Hutchison K. J. and Roddie J. C.: Am. J. Cardiol., 1966, 18:329.
15. Prichard B. N. C. and Ross, E. J.: Am. J. Cardiol., 1966, 18:394.
16. Ross E. J., Prichard B. N. C., Kaufman L., Robertson A. J. G. and Harries B. J.: Brit. Med. J., 1967, 1:191.
17. Poutasse E. F. y Ray G.: Prog. Enf. Card. Vasc. Dir. Ch. Friedberg, 1966, 6:249.
18. Scott H. W., Riddell O. H. and Brockman, S. K.: Surg. Gynec. Obst., 1965, 120:707.
19. Vaughan Williams E. M.: Am. J. Cardiol., 1966, 18:399.
20. Furchgott R. R.: Advances in drug research. Academic Press, 1966, 3, 21, 55.
21. Moline J. y Harichaux P.: La Presse Medicale, 1967, 75, 901.