



Feocromocitoma

J. DE LA HOZ, MD, SCC.

Palabras claves: Glándulas suprarrenales, Feocromocitoma, Hipertensión arterial, Catecolaminas, Bloqueo adrenérgico.

A pesar de su relativa infrecuencia, los feocromocitomas constituyen un grupo de causas de hipertensión arterial, potencialmente curable por la extirpación quirúrgica del tumor, siendo su etiología letal. La apropiada utilización de modernas técnicas químicas de laboratorio clínico y de sofisticados métodos de imágenes diagnósticas, le permiten al clínico que sospecha su presencia, establecer o no el diagnóstico y localización de un tumor secretor de catecolaminas. El tratamiento del feocromocitoma sigue siendo quirúrgico; sin embargo, la atención estricta a los detalles preoperatorios es crucial si se quiere reducir la mortalidad. El uso juicioso de agentes de bloqueo adrenérgico y medidas para asegurar un volumen sanguíneo circulante normal, son de suma importancia en el período preoperatorio. Una completa y meticulosa exploración de toda la cavidad abdominal y de ambos lechos adrenales, es esencial en todos los pacientes con feocromocitoma. La monitoría hemodinámica y electrocardiográfica es importante durante la cirugía y el postoperatorio, ya que los cambios en la estabilidad cardiovascular pueden ser rápidos y dramáticos. Deben tomarse medidas apropiadas para revertir tales cambios, pero deben estar basadas en el completo entendimiento de los efectos de las catecolaminas, de las drogas que alteran estos efectos, de los problemas potenciales que el paciente con feocromocitoma puede experimentar.

INTRODUCCION

Ninguna de las causas endocrinas de hipertensión arterial es tan fascinante y desafiante para el clínico como lo es la producida por el feocromocitoma. Sus manifestaciones proteiformes pueden hacer el diagnóstico difícil y sus implicaciones pronósticas siniestras demandan un pronto reconocimiento y un experto manejo. El diagnóstico depende de la sospecha clínica, de la demostración de niveles altos de catecolaminas libres en el plasma o en la orina, o de la exacta localización del tumor por técnicas apropiadas de imágenes que incluyen la TAC, la resonancia magnética y la escintigrafía con metayodobenzilguanidina I¹³¹

(MIBG). La extirpación quirúrgica es el tratamiento de elección, a menos que el riesgo de la intervención sea abrumador o las metástasis a distancia ya hayan ocurrido en el momento de la toma de decisiones. El éxito final demanda una participación multidisciplinaria que aproveche las ventajas de la experiencia, habilidad y competencia de cirujanos, anestesiólogos e internistas.

MATERIAL Y METODOS

Un total de 13 pacientes operados para feocromocitomas han sido coleccionados y estudiados retrospectivamente. Unos han sido operados en el Hospital de San Juan de Dios y otros en clínicas privadas, en un período de 12 años. Ocho hombres y 5 mujeres. La edad promedio fue de 38 años. Todos tuvieron comprobación histológica de tumor cromafínico.

Ocho tumores ocurrieron en la suprarrenal derecha y 3 en la izquierda. La totalidad de éstos se clasificó como esporádicos. Ninguno formó parte del síndrome de neoplasia múltiple tipo MEN II. Doce fueron clasificados como benignos y 1 como maligno por su tamaño (más de 5 cm) y posterior presencia de metástasis hepática. Once estaban localizados en las glándulas suprarrenales, 1 paraórtico, por debajo del nacimiento de la mesentérica inferior (feocromocitoma extraadrenal, órgano de Zuckerkandl), y 1 se clasificó como paraganglioma torácico. No hubo mortalidad operatoria. Las cifras tensionales se normalizaron, con excepción del caso del tumor maligno que mejoró por 6 meses, momento en que se detectaron metástasis hepáticas. Las crisis hipertensivas fueron controladas con metirosina, pero al ser suspendida ésta, el paciente falleció por accidente cerebrovascular.

DISCUSION

Desde el primer diagnóstico hecho por Labbe, Tinel y Doumer en 1922, y de la primera intervención quirúrgica exitosa lograda en 1926 por Cesar Roux y Charles Mayo, el feocromocitoma ha sido definido como un tumor benigno, intraadrenal, secretor de catecolaminas y, por lo tanto, un tumor hipertensivo. En las décadas siguientes se hizo evidente que la definición anterior no incluía todos los aspectos de los feocromocitomas. En realidad estos tu-

mores no son siempre intraadrenales; son, en ocasiones, ectópicos, bilaterales y pueden ocurrir con características genéticas. Un seguimiento a largo plazo de pacientes operados de un tumor, aparentemente benigno, puede descubrir metástasis tardías.

En los últimos 30 años ha crecido el número de síndromes hipertensivos claramente relacionados con la superproducción de ciertas hormonas. La mayor parte de ellos pueden curar con el tratamiento quirúrgico. Se incluyen en esta lista, el hiperaldosteronismo primario, el feocromocitoma, el síndrome de Cushing por adenoma o carcinoma de la corteza adrenal, la hiperplasia adrenocortical (adenoma o microadenoma hipofisiario, enfermedad de Cushing), la debida a tumores ectópicos productores de ACTH o la hiperplasia adrenocortical congénita por excesiva producción de desoxicorticosterona a consecuencia de deficiente producción de 11 beta o de 17 alfa hidroxilasa y el reninismo primario (tumores productores de renina). La hipertensión renovascular generalmente se considera una hipertensión endocrina, a la luz de la evidencia de que la renina-angiotensina tiene qué ver con su patogénesis. Complementan esta lista la hipertensión relacionada con el hipotiroidismo y los recientes trabajos pioneros de Dluhy y col, y de Walker y Edwards, los cuales han proporcionado nuevas y pertinentes guías para entender y corregir la biología y la fisiopatología de la hipertensión que se deriva del aldosteronismo remediable con glucocorticoides y la toxicidad por el regaliz.

ORIGEN

Las células cromafínicas de las cuales los feocromocitomas surgen, son de origen neuroectodérmico y son parte del sistema nervioso adrenal (simpático adrenal). Son referidas como células cromafínicas debido al color oscuro que toman cuando sus grandes depósitos de catecolaminas son oxidadas en presencia de sales cromadas.

Durante la sexta semana de vida, una porción del neuroectodermo adyacente al recientemente formado tubo neural, se separa y se sitúa en la región dorsal. Esta estructura es la cresta neural, y sus células que subsecuentemente migran a lo largo del embrión desde la base del cráneo a la pelvis, efectúan una amplia variedad de funciones.

En el adulto, la mayoría de estas células están localizadas en la médula adrenal, aunque un grupo de ellas existe en los ganglios simpáticos, en el cuerpo carotídeo, en el *glomus* yugular. Son las mismas células C del tiroides secretoras de calcitonina, las de los islotes pancreáticos y las argentafínicas del intestino anterior (32). En personas jóvenes y en niños, una colección bien reconocida de estas células se localiza en posición paraórtica en nivel del origen de la arteria mesentérica inferior y forman lo que se conoce con el nombre de órgano de Zuckerkandl (12). Más tarde en la vida, estas células cromafínicas extraadrenales regresan, pero remanentes persistentes pueden ser el futuro *locus* para un feocromocitoma. Este origen explica porqué los feocromocitomas a veces están asociados con otros tumores o condiciones que surgen de fuentes neuroectodérmicas como el carcinoma medular del tiroides, la neurofibromatosis (la enfermedad de Von Recklinghausen), ganglioneuromatosis del tubo digestivo, neuroma de las mucosas, hemangioblastoma cerebeloso y angiomas retinales (enfermedad de Von Hippel-Lindau). Algunas de estas enfermedades embriológicamente relacionadas que surgen del mal desarrollo de la cresta neural, son referidas como **neurocrestopatías** e incluyen, además de las ya mencionadas, los neuroblastomas, tumores carcinoides, enfermedad de Hirschsprung, quimiodectomas y melanosis neurocutánea (5).

Los apudomas son tumores compuestos de células con aspectos citoquímicos y estructurales comunes, encontrados en una variedad de tejidos endocrinos y neuroendocrinos que secretan hormonas polipéptidas o precursores hormo-

Tabla 1. Definiciones de las neoplasias de la médula adrenal.

Localización	Estado endocrino	Diagnóstico	Presentación clínica
Adrenal	Funcional	Feocromocitoma	Hipertensión Cefalea Diaforesis
	No funcional	Paraganglioma (adrenal)	"Incidentaloma" adrenal. Masa abdominal. Dolor. Hematuria.
Extraadrenal	Funcional	Feocromocitoma (extraadrenal)	Hipertensión Cefalea. Diaforesis
	No funcional	Paraganglioma	Masa abdominal. Dolor. Hematuria.

nales; de aquí el acrónimo APUD (amina, captación de aminas precursores y descarboxilación).

Una clasificación de los tumores de la médula adrenal, su estado funcional y presentación clínica se muestra en la Tabla 1. Como se puede analizar en la Tabla, el término **feocromocitoma** se usa para cualquier tumor funcional del sistema paraganglionar. Los tumores no funcionales de este sistema, se les denomina **paragangliomas**. Ambas categorías de neoplasias pueden ser adrenal o extraadrenal en origen, así como también benignas o malignas.

BIOSINTESIS Y SECRECION DE CATECOLAMINAS

Las catecolaminas están ampliamente distribuidas en las plantas y en el reino animal. En los mamíferos, la adrenalina es sintetizada principalmente en la médula adrenal,

mientras que la norepinefrina se encuentra no sólo en la médula adrenal, sino también en el sistema nervioso central y en los nervios periféricos simpáticos. La dopamina, precursora de la norepinefrina, existe en la médula adrenal y en neuronas noradrenérgicas. Está presente en altas concentraciones en el cerebro, en ganglios simpáticos con neuronas especializadas y en el cuerpo carotídeo, donde sirve como un neurotransmisor. También se encuentra en las células mastocitos especializadas y en las enterocromafínicas.

El sustrato inicial para la biosíntesis de las catecolaminas es la **tirosina**, la cual se puede derivar de los alimentos ingeridos o sintetizada en el hígado por hidroxilación a partir de la fenilalanina (Diagrama 1).

La tirosina circula en una concentración de 1 a 1.5 mg/100 mL de sangre. Entra a las neuronas y a las células cromafínicas por un mecanismo de transporte activo, y es

Diagrama 1. Biosíntesis y metabolismo de las catecolaminas a partir de la tirosina.

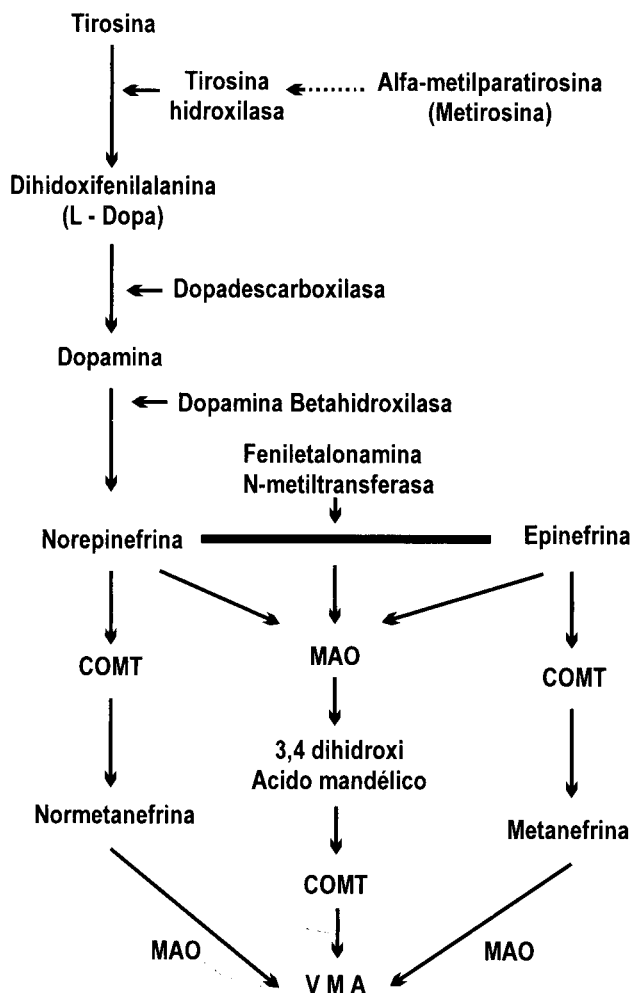


Tabla 2. Clasificación de los receptores adrenérgicos por selectividad de los agonistas y antagonistas.

Receptor	Agonista Secuencia de potencia	Agonista		Antagonista	
		Selectivo	No selectivo	Selectivo	No selectivo
Alfa 1	NE > E > ISP	Metoxamina Fenilefrina	Epinefrina Norepinefrina Isoproterenol	Prazosin Terazosin Doxazosin Trimazosin	Fenoxibenzamina Fentolamina
Alfa 2	E > NE > ISP	Clonidina Guanfacina		Yohimbine	
Beta 1	ISP > E $\equiv$ NE	Dobutamina	Isoproterenol Epinefrina Norepinefrina	Metoprolol Atenolol Acebutolol Esmolol	Propanolol Nadolol Timolol Oxprenolol Sotalol Alprenolol Pindolol Cartelolol Penbutolol Labetalol
Beta 2	ISP > E > NE	Metaproterenol Terbutalina Salbutamol Pirbuterol Bitolterol		Butoxamina	

E = Epinefrina; NE = Norepinefrina; ISP = Isoproterenol.

convertida en levodopa o dihidroxifenilalanina por la enzima tirosina hidroxilasa. Esta última enzima es importante porque de ella depende la cantidad de catecolaminas que se pueda producir. Sabiendo esta vía de biosíntesis se ha podido sintetizar un compuesto que funciona como un antagonista de la tirosina hidroxilasa y, por lo tanto, inhibe la producción de catecolaminas. La alfa metilparatirosina (metirosina) está ahora comercialmente disponible y ha probado ser útil en el tratamiento del feocromocitoma maligno. La levodopa es convertida a dopamina por la enzima L-aminoácido aromático descarboxilasa (dopa-decarboxilasa). Esta sustancia se encuentra en todos los tejidos, pero con la más alta concentración en el hígado, riñones y cerebro. Inhibidores competitivos de la dopa-decarboxilasa, tales como la alfa-metildopa, son convertidas por esta enzima en sustancias en forma de gránulos en las células nerviosas y liberadas, en lugar de la norepinefrina. Se pensó que estos productos (falsos neurotransmisores) mediaban la acción antihipertensiva de drogas en las sinapsis simpáticas periféricas, pero ahora se cree que estimulan los receptores alfa del sistema cortibulbar inhibitorio, reduciendo por lo tanto, las descargas simpáticas periféricas.

La conversión de dopamina a norepinefrina es catalizada por la dopamina beta-hidroxilasa. Esta enzima no se produce en tejidos fuera de las neuronas. La feniletalonamina-N-metil transferasa (PNMT) cataliza la metilación de la norepinefrina a epinefrina. Esta enzima se encuentra sólo en el citosol de las células de la médula adrenal y en muy pocas neuronas del sistema nervioso central. La PNMT es inducida por los altos niveles de glucocorticoides (100 veces la concentración sistémica) encontrados en la médula adrenal como consecuencia de la organización vascular que perfunde las células medulares con sangre de la corteza (2).

La iniciación de los efectos biológicos de las catecolaminas son extremadamente rápidos por su vida corta. Existen varios mecanismos que explican este hecho. Estos incluyen recaptación por las terminaciones nerviosas simpáticas, el metabolismo por las enzimas catecol-o-metil-transferasa y la monoaminoxidasa, la conjugación con sulfato y su excreción directa por el riñón (38). La catecol-o-metiltransferasa (COMT) transfiere un grupo metil a la epinefrina y norepinefrina, produciendo metanefrina y normetanefrina respectivamente. La monoaminoxidasa (MAO)

Tabla 3. Características de los subtipos de los receptores adrenérgicos.

Receptor	Tejido	Respuestafisiológica	Mecanismo molecular
Alfa 1	Músculo liso vascular	Contracción	Incremento del calcio citosólico
	Músculo liso genitourinario	Contracción	
	Hígado	Glicogenólisis	
	Músculo liso intestinal	Gluconeogénesis	Activación del calcio dependiente de los canales de K
	Corazón	Relajación	
Alfa 2		Aumento de la fuerza contráctil; arritmia	
	Islotes pancreáticos (células beta)	Disminución de la secreción de insulina	Inhibición de la adenilciclase
	Plaquetas	Agregación	Inhibición de los canales de calcio neuronal
	Terminaciones nerviosas	Disminución de la liberación de NE	
	Músculo liso vascular	Contracción	
Beta 1	Corazón	Incremento de la fuerza y frecuencia y de la velocidad de conducción del nódulo AV	Activación de la adenilciclase
	Células yuxtaglomerulares	Incremento de la secreción de renina	
Beta 2	Islotes pancreáticos (células beta)	Incremento en la secreción de insulina	
	Músculo liso (vascular, bronquial, gastrointestinal y genitourinario)	Relajación	
	Músculo esquelético	Glicogenólisis	
		Captación de K ⁺	
	Hígado	Glicogenólisis	
		Gluconeogénesis	

cataliza la desaminación oxidativa de la epinefrina y norepinefrina a 3, 4 ácido dihidroximandélico. Este producto posteriormente es metabolizado por la COMT a ácido vanilmandélico (VMA). La metanefrina y noremetanefrina también son catalizadas por la MAO a VMA.

MECANISMO DE ACCION DE LAS CATECOLAMINAS

Es crucial para entender los efectos de las catecolaminas, conocer la clasificación y propiedades de los diferentes tipos de receptores adrenérgicos. Las catecolaminas ejercen sus efectos fisiológicos uniéndose a moléculas receptoras en la superficie de sus células blanco.

Aunque estructuralmente relacionados, diferentes receptores adrenérgicos regulan distintos procesos fisiológicos al controlar la liberación o síntesis de una variedad de segundos mensajeros.

Ya Alquist en 1948 había afirmado que existían dos tipos de receptores (1) a los cuales él designó como alfa y beta,

basado en la relativa potencia de una serie de agonistas adrenérgicos. Cada uno de ellos es dividido en dos subtipos: alfa₁ y alfa₂ receptores adrenérgicos y, beta₁ y beta₂ receptores adrenérgicos. Ellos se pueden clasificar no sólo con base en la secuencia de la potencia de varios agonistas, sino también en la secuencia de la potencia de varios antagonistas (Tabla 2).

La localización tisular de los subtipos de los receptores adrenérgicos y de las respuestas fisiológicas que ellos producen y el mecanismo molecular para producirlas, se incluyen en la Tabla 3.

Todos los receptores beta-adrenérgicos estimulan la adenilciclase a través de la mediación de una proteína G (18). La activación de los receptores lleva a la acumulación y activación de AMP cíclico proteinoquinasa dependiente y finalmente a la fosforilación de varias proteínas celulares.

La estimulación de los receptores alfa₁ adrenérgicos incrementa la concentración intracelular de calcio por varios mecanismos. Una vía incluye la activación de fosfolipasa

C. La activación de los α_2 , inhibe la adenilciclasa, interactuando con una proteína G inhibitoria.

Las catecolaminas producen una variedad de efectos *in vivo* (Tabla 4). Los efectos hemodinámicos de las catecolaminas como vasoconstricción (α), vasodilatación (β_2), y un incremento en la fuerza contráctil y en la frecuencia de la contracción del corazón (β_1), son bien conocidas. La norepinefrina produce vasoconstricción generalizada con incremento tanto de la presión sanguínea sistólica como diastólica; el gasto cardíaco y la frecuencia cardíaca pueden estar disminuidos o inalterados, pero la resistencia vascular periférica está aumentada (41). La epinefrina causa vasoconstricción generalizada en muchos lechos vasculares pero vasodilatación en otros. Hay un aumento en la presión sistólica sanguínea, secundaria a un incremento sustancial en el gasto cardíaco, con una presión diastólica reducida o incambiable. Por lo tanto, los aspectos hemodinámicos asociados con el feocromocitoma, dependen del tipo de catecolaminas secretadas.

Las catecolaminas también producen múltiples efectos metabólicos a través de una acción directa o indirecta (36).

Indirectamente, las catecolaminas pueden influenciar procesos metabólicos a través de sus efectos en las hormonas reguladoras. Las catecolaminas suprimen (α_2) y estimulan (β_2) la liberación de insulina; el efecto supresivo generalmente predomina *in vivo*. También pueden estimular el glucagón (β), hormona del crecimiento (α) y la secreción de renina (β_1). Centralmente, la noradrenalina y la dopamina juegan un papel importante en la regulación de la secreción de las hormonas de la hipófisis anterior. La dopamina, por ejemplo, ha sido identificada como un factor inhibitorio de la prolactina. Periféricamente, la secreción de renina por las células yuxtaglomerulares del riñón, es regulada por el sistema nervioso simpático.

El consumo de oxígeno está aumentado por las catecolaminas y, por lo tanto, se incrementa la producción de calor. Aunque estos efectos parecen ser mediados por los β -receptores, el mecanismo responsable es desconocido. También regulan la movilización de glucosa y grasa de los depósitos. La glicogenólisis (en el corazón, el músculo esquelético y el hígado), conduce a un incremento de los carbohidratos disponibles para su utilización. La estimulación del tejido adiposo lleva a lipólisis y a la liberación

Tabla 4. Comparación de los efectos de la infusión en el hombre, de epinefrina y norepinefrina.

Efectos	Epinefrina	Norepinefrina
Cardíaco		
Frecuencia	+	- +
Volumen de contracción	++	++
Gasto cardíaco	+++	0 -
Arritmias	++++	++++
Flujo sanguíneo coronario	++	++
Presión sanguínea		
Arterial sistólica	+++	+++
Arterial media	+	++
Arterial diastólica	+, 0, -	++
Media pulmonar	++	++
Circulación periférica		
Resistencia total periférica	-	+
Flujo sanguíneo cerebral	+	0, -
Flujo sanguíneo muscular	+++	0, -
Flujo sanguíneo cutáneo	-	-
Flujo sanguíneo renal	-	-
Flujo sanguíneo esplácnico	+++	0, +
Efectos metabólicos		
Consumo de oxígeno	++	0, +
Glucosa sanguínea	+++	0, +
Acido láctico en sangre	+++	0, +
Sistema nervioso central		
Respiración	+	+
Sensaciones subjetivas	+	+

+ = Incremento; 0 = no cambia; - = disminuye; + = después de atropina
 Goldenberg M, Aranow H Jr., Smith A A et al. Arch Intern Med 1950; 86:823-8

de ácidos grasos libres y glicerol en la circulación para su utilización en otros sitios. Se anota también un efecto sobre la excreción de agua, sodio, potasio, calcio y fosfatos en el riñón (6, 36).

FEOCROMOCITOMA

Incidencia

El feocromocitoma es una causa rara de hipertensión. Es menos común que la hipertensión renovascular. Se estima que sólo el 0.1 al 0.2% de los pacientes con hipertensión tienen un feocromocitoma, pero debe anotarse que únicamente el 50% de los pacientes con feocromocitoma tienen hipertensión persistente; 45% son normotensos entre los paroxismos de hipertensión, y aproximadamente 5% permanecen relativamente normotensos.

Mientras el feocromocitoma puede ocurrir en todos los grupos de edad y sexo, el pico de incidencia está en la tercera a quinta década de la vida. En la mayoría de las series, aproximadamente en el 10% de todos los casos, se observa en niños, quienes son más susceptibles de tener probablemente un tumor bilateral (3, 40).

Aunque el 90% de los feocromocitomas ocurren esporádicamente, hay dos grandes grupos de pacientes en quienes el tumor tiene un fondo familiar. Uno, con displasias neuroectodérmicas, y otro con neoplasias endocrinas múltiples (MEN) tipo II. Feocromocitomas familiares también ocurren como una entidad independiente en pacientes sin MEN tipo II (33, 35).

Las displasias neuroectodérmicas clásicamente incluyen cuatro desórdenes en los cuales hay anomalías en la piel y el sistema nervioso central. Todos han estado asociados con feocromocitoma y todos son indudablemente familiares. La neurofibromatosis de Von Recklinghausen, es el desorden más frecuente (manchas color "café con leche", múltiples neurofibromas) (22), seguido por el síndrome de Sturge-Weber, esclerosis tuberosa y la enfermedad de Lindau-Von Hippel (hemangiomas retinal, hemangioblastoma cerebeloso, feocromocitoma y otras neoplasias como hipernefoma). Es más importante tener en consideración el feocromocitoma cuando se contempla cualquier tipo de procedimiento quirúrgico en pacientes con neurofibromatosis de Von Recklinghausen. Las fallas en excluir la presencia preoperatoria de un feocromocitoma, pueden resultar en una complicación severa o muerte en estos pacientes.

Existen 2 variedades de MEN tipo II y han sido designadas como MEN II_a y MEN II_b. (9). El MEN tipo II_a consiste en carcinoma medular del tiroides, feocromocitoma e hiperparatiroidismo. El MEN tipo II_b es menos común, y consiste en carcinoma medular del tiroides, ganglioneuromatosis, hipertrofia de los nervios craneales y feocromocitoma (16). Los feocromocitomas asociados al síndrome MEN II son frecuentemente bilaterales, y a veces asimétricos o asincrónicos y parecen surgir de una pre-

via hiperplasia adrenomedular (10). Ambos síndromes son hereditarios como rasgos autonómicos dominantes, con alta penetrabilidad y variable expresividad.

Macroscópicamente los feocromocitomas son de un tamaño variable, su peso oscila entre 50 y 200 g, aunque han sido resecados unos más pequeños y otros más grandes, con varios kilogramos de peso. Son tumores generalmente encapsulados, altamente vascularizados; con mucha frecuencia muestran áreas de necrosis quística (visibles en las TAC), debidas a hemorragias previas dentro del tumor.

Fisiopatología

Los feocromocitomas por lo general secretan epinefrina y norepinefrina y, raramente, dopamina, ya sea en forma continua o intermitente. Usualmente predomina la norepinefrina, pero a veces hay tumores que sólo secretan epinefrina. Los feocromocitomas también pueden secretar péptido intestinal vasoactivo (VIP), encefalinas, endorfinas B, hormona adrenocorticotrófica, serotonina, calcitonina, una hormona parecida a la parathormona, neuropéptido Y, y una gran variedad de otras sustancias. Las diversas manifestaciones y síndromes causados por algunas de estas sustancias pueden confundir el diagnóstico.

Aunque las manifestaciones del feocromocitoma son pro-teiformes, la hipertensión es la anomalía cardinal. La hipertensión puede ser persistente o paroxística. Los paroxismos pueden ocurrir en un fondo de normotensión o hipertensión. En casos extremos la hipertensión puede alternar con hipotensión. El cuadro hemodinámico de la hipertensión en pacientes con feocromocitoma, es similar al de los pacientes con hipertensión esencial, y se caracteriza por un incremento en la resistencia vascular periférica.

El movimiento de las catecolaminas en los tumores pequeños es rápido, con liberación de gran cantidad de sus hormonas en la circulación; en contraste, tumores de gran tamaño generalmente tienen una pequeña secreción de catecolaminas, debido a que grandes cantidades de ellas son metabolizadas dentro del mismo tumor y sólo se liberan pequeñas concentraciones en la circulación.

No se sabe por qué algunos tumores secretan catecolaminas continuamente y causan hipertensión persistente, y otros lo hacen en forma intermitente, lo que ocasiona hipertensión paroxística. Algunos pacientes con feocromocitomas pueden ser normotensos y sólo moderadamente hipertensos, de acuerdo con el planteamiento anotado arriba. Varias hipótesis han sido propuestas para explicar la respuesta alterada del músculo liso vascular a las catecolaminas circulantes. Se ha demostrado que la hipovolemia, y gran parte de estos pacientes son hipovolémicos, disminuye la respuesta presora sanguínea a los agentes presores circulantes. Alternativamente, la producción incrementada de agentes vasodilatadores puede proteger contra la acción hipertensiva de la norepinefrina. La concomitante secreción de dopa puede contrarrestar el efecto vasoconstrictivo de la norepinefrina (28). Se ha demostrado, también, que la epinefrina en sí estimula la síntesis de prostaglandina, lo

que sería una prueba más de otra posible razón fisiopatológica. Además, la estimulación prolongada de los tejidos por agonistas adrenérgicos puede conducir a una respuesta disminuida de los mismos a la activación subsecuente por esas catecolaminas.

A pesar de la presencia de varios factores que tienden a alterar la respuesta del músculo liso vascular a las catecolaminas circulantes, en el paciente con feocromocitoma son frecuentes las alzas súbitas y significativas de la presión arterial.

Estos episodios ocurren aun cuando no haya cambios detectables en los niveles circulantes de catecolaminas. Eso puede, en parte, ser debido al hecho de que en el feocromocitoma, el SNC está intacto y activa y regula la presión sanguínea minuto a minuto. A este respecto, los datos de informes clínicos proceden de los estudios efectuados con la clonidina, administrada oralmente en pacientes con hipertensión esencial o con feocromocitoma.

La clonidina es un agonista alfa₂ que actúa centralmente inhibiendo la liberación de catecolaminas mediadas neuralmente. La droga disminuye la presión sanguínea en pacientes con hipertensión esencial en el mismo grado que en el feocromocitoma. Esto demuestra que en este último, el SNC está intacto. En la hipertensión esencial, la caída de la presión sanguínea está asociada con disminución de las catecolaminas circulantes, pero en el feocromocitoma no hay cambios en dichos niveles.

Presentación clínica

Los síntomas asociados con el feocromocitoma generalmente son tan dramáticos y explosivos que ellos no pueden pasar desapercibidos. Informes de gran número de pacientes con feocromocitoma coinciden en que los signos y síntomas más frecuentes son: cefalea, inapropiada y excesiva sudoración y palpitaciones, entre otros. La lista completa de los síntomas y signos, es la siguiente:

Cefalea	Dolor abdominal
Sudoración	Dolor en el pecho
Palpitaciones	Debilidad
Palidez	Disnea
Náuseas y vómito	Pérdida de peso
Temblores	Alteraciones visuales
Ansiedad	

Otras características sugestivas son: un curso progresivo o maligno de la hipertensión; una iniciación de ésta a temprana edad; resistencia a la terapia convencional; respuesta paroxística al tratamiento médico, especialmente con los beta-bloqueadores; crisis hipertensivas relacionadas con la inducción anestésica, con el parto y con procedimientos angiográficos; asociación con diabetes; hipermetabolismo y ocurrencias paroxísticas de una constelación de síntomas definidos como "oleadas".

Aunque esas oleadas pueden diferir grandemente entre enfermos, ellas son con frecuencia estereotipadas para cada paciente (15, 30). El cuadro incluye cefalea, dolor abdominal o torácico, sudoración, palidez (ésta puede ser seguida por enrojecimiento), ansiedad, náuseas, vómito, temblor y palpitaciones (43-45). La taquicardia es consecuencia de la hipersecreción de epinefrina. La marcada hipertensión sistólica y diastólica inducida por la norepinefrina, puede resultar en bradicardia refleja. También pueden ocurrir arritmias cardíacas. Los paroxismos pueden ser espontáneos o provocados por comidas, cambios de posición, drogas, anestesia, cirugía o por fumar. El hipermetabolismo puede conducir a la pérdida de peso. El volumen plasmático suele estar marcadamente reducido, lo que ocasiona un hematocrito elevado; la hipovolemia produce hipotensión postural y es responsable del choque que puede seguir después de la remoción del tumor (43-45). Ocasionalmente, el hematocrito elevado resulta de una masa de células rojas expandida, causada por la secreción tumoral de un factor similar a la eritropoyetina (42).

La hipertensión puede llevar al accidente cerebrovascular, a la falla renal y cardíaca; esta última también es posible que sea inducida por cardiomiopatía catecolamínica. Los feocromocitomas de la vejiga urinaria se asocian con cefalea durante la micción y, en un 50%, con hematuria. Las metástasis a ganglios linfáticos, huesos, pulmón o hígado, pueden ocasionar síntomas locales, como lo hace la lesión primaria al expandirse directamente.

Aproximadamente el 10% de todos los pacientes con feocromocitoma son niños. Comparada con la de los adultos, la hipertensión feocromocítica en ellos es más probable que sea sostenida y más grande la frecuencia de tumores múltiples, bilaterales y extraadrenales (21). Las convulsiones se ven más en los niños que en los adultos y, en algunos de ellos, la apariencia de sus manos es cianótica, enrojecida y edematizada.

Pueden transcurrir muchos años antes de que la presencia del tumor sea reconocida y, en un 50%, no son diagnosticados en toda la vida (4).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial del feocromocitoma hay que hacerlo con un número impreciso de condiciones, cuya lista es la siguiente:

- Ansiedad
- Hipertiroidismo-Taquicardia paroxística
- Menopausia
- Cefalea (migraña)
- Síndrome de insuficiencia coronaria
- Diabetes *mellitus*
- Lesiones intracraneales
- Síndrome carcinoide
- Hipoglicemia

Neuroblastoma y ganglioneuroblastoma

Toxemia del embarazo.

Diagnóstico

El diagnóstico del feocromocitoma depende de: 1. La sospecha clínica. 2. La demostración de niveles altos de catecolaminas libres en el plasma y en la orina o de altos niveles de sus metabolitos en la orina. 3. La localización del tumor por técnicas apropiadas de imágenes diagnósticas, incluyendo la tomografía axial computarizada (TAC), resonancia magnética (RM), y escintigrafía con metayodobenzilguanidina I¹³¹ (MIBG).

Las indicaciones para el diagnóstico deben tener en cuenta: síntomas de feocromocitoma, hipertensión resistente al régimen terapéutico establecido (en ocasiones con tres drogas), una hipertensión aceleradamente maligna, respuesta paroxística a drogas antihipertensivas, especialmente a betabloqueadores; crisis hipertensivas durante el ejercicio, la intubación endotraqueal, inducción anestésica, manipulación de vísceras abdominales, parto o angiografías. Miembros de familia de pacientes que tienen síndromes MEN o feocromocitoma familiar sin MEN, y marcada hipotensión ortostática en ausencia de terapia antihipertensiva.

Pruebas bioquímicas

Las pruebas más confiables desde el punto de vista de sensibilidad y especificidad son las mediciones de las catecolaminas en el plasma (epinefrina, norepinefrina) y sus metabolitos en la orina (metanefrina y normetanefrina) (Tabla 5).

Tabla 5. Sensibilidad y especificidad de las diferentes pruebas en el diagnóstico del feocromocitoma.

Prueba bioquímica	Valor referido	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
NE+ E en plasma	>950 pg/mL	88-100	93-100
NMN + MN en orina	>1.8 mg/24 h	67-91	83-100
VMA urinario	>11 mg/24 h	28-56	98-100

NE + E= norepinefrina más epinefrina; NMN + MN = normetanefrina más metanefrina; VMA = Acido vanilmandélico.

El ácido vanilmandélico en la orina, es menos sensible, pero es tan específico como los otros.

Cuando los niveles son altos (ej: catecolaminas en el plasma 2.000 pg/mL o metanefrinas en la orina 3 mg/24 h en pacientes hipertensos con síntomas típicos, deben efectuarse imágenes apropiadas. Cuando las catecolaminas son altas, pero no diagnósticas (catecolaminas de 400 a 2.000 pg/mL y metanefrinas urinarias de 1.4 a 3 mg/24 h) se deben llevar a cabo pruebas farmacológicas en conjunción con la determinación de las catecolaminas en el plasma.

Se recomienda una prueba estimuladora intravenosa con un bolo de 1 mg de glucagón, si las catecolaminas del plasma son relativamente bajas (400 a 1.000 pg/mL) y la presión sanguínea es menor de 170/100 mmHg. El objetivo es estimular el feocromocitoma, si está presente, para que secrete catecolaminas. Se toman muestras cada 3 meses después de la inyección de glucagón. Una alza de tres veces los niveles plasmáticos de catecolaminas o por encima de 2.000 pg/mL, es diagnóstica.

La prueba supresora con clonidina es preferible, si la presión es más elevada de 160/90 mmHg y las catecolaminas plasmáticas están entre 1.000 y 2.000 pg/mL. La clonidina inhibe la actividad simpática cerebral, reduciendo las catecolaminas plasmáticas en pacientes con hipercatecolaminemia inducida neurológicamente, pero no en pacientes con feocromocitoma. Sin embargo, la presión sanguínea disminuye en ambas situaciones. Las catecolaminas se determinan antes y 3 horas después de la administración de 0.3 mg de clonidina (7).

Localización e imágenes

Después de que el diagnóstico de feocromocitoma ha sido confirmado por pruebas de laboratorio, el tumor debe ser anatómicamente localizado. La TAC es la técnica de imagen más confiable para su localización (Fig.1). Más del 97% de los tumores pueden ser demostrados por TAC. El factor que contribuye a esta exactitud tan alta es el hecho de que la mayoría de los tumores sintomáticos son de un tamaño mayor de 3 cm de diámetro y están localizados en una sola glándula adrenal. Pero la técnica suministra información adicional útil si la patología es unilateral o bilateral, si hay invasión a las estructuras vasculares como la vena renal y la vena cava inferior, y si hay o no metástasis. Dicha técnica puede fallar en niños o en pacientes muy delgados (debido a la carencia de grasa retroperitoneal) o en pacientes en quienes previamente se ha llevado a cabo cirugía que desorganiza los planos tisulares normales (13).

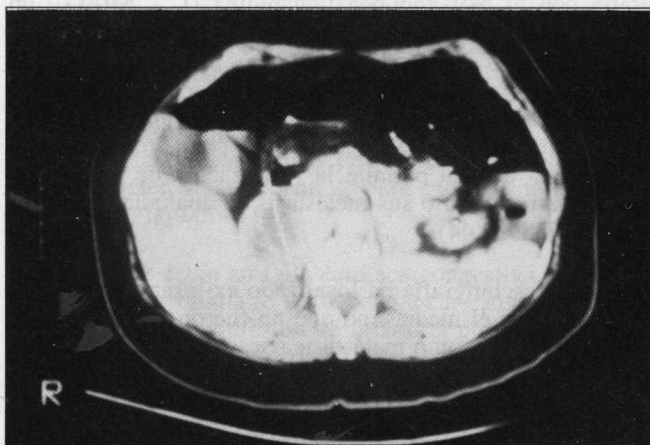


Fig. 1. TAC abdominal que señala la presencia de un feocromocitoma en una mujer de 32 años con crisis hipertensivas paroxísticas.

La resonancia magnética nuclear (RMN) permite en forma rápida secciones e imágenes en varios planos, evita la exposición a las radiaciones ionizantes y ofrece algún grado de características tisulares *in vivo*. La RMN no requiere administración de contraste. Es muy satisfactoria para la imagen de tumores en la proximidad de los vasos mayores, debido a la señal vacía del flujo sanguíneo. Puede ser ideal para la localización de feocromocitomas en pacientes embarazadas, debido a que no usa radiaciones ionizantes (Figs. 2 y 3) (37). A pesar de esto, la especificidad de la imagen con RMN no es más grande que la de la TAC.

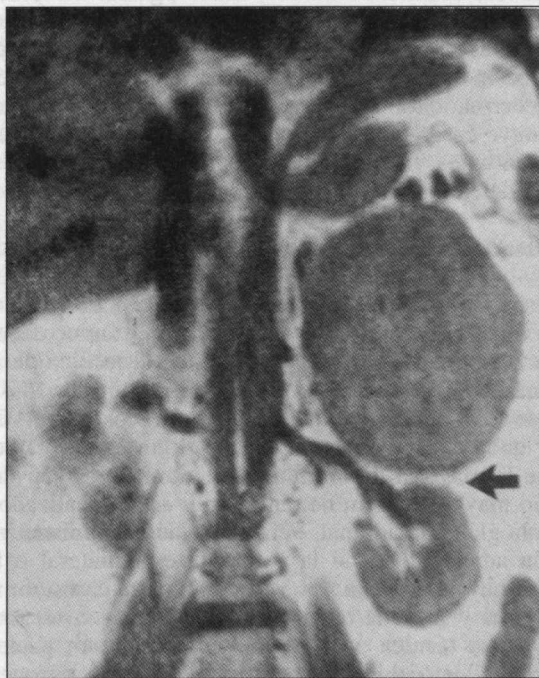


Fig. 2. Resonancia magnética nuclear de un tumor adrenal izquierdo. No hay compromiso del riñón (flecha).

La tercera modalidad de imagen es el uso de la escintigrafía con el metayodobenzilguanidina (I^{131} MIBG), un isótopo que específicamente concentrado por el feocromocitoma adrenal o extraadrenal, pero no en tejidos cromafínicos normales. El MIBG es tomado y concentrado dentro de las vesículas adrenérgicas y su captación es directamente proporcional al número de ellas presentes en el tejido. Esta técnica permite la localización de un feocromocitoma primario o sus metástasis en cualquier parte del cuerpo (Fig. 4) (44).

La MIBG escintigrafía ha localizado exitosamente feocromocitomas en el mediastino que no fueron diagnosticados por la TAC, así como metástasis óseas de feocromocitoma no detectadas por los escintigramas óseos convencionales. Aunque con los neuroblastomas y carcinoides se pueden obtener imágenes con MIBG, la especificidad para el feocromocitoma en el aspecto clínico y bioquímico excede el 95%.



Fig. 3. Resonancia magnética nuclear del mismo tumor. La flecha blanca señala la vena adrenal izquierda y la negra, la vena renal izquierda. Ninguna de las dos muestra invasión.

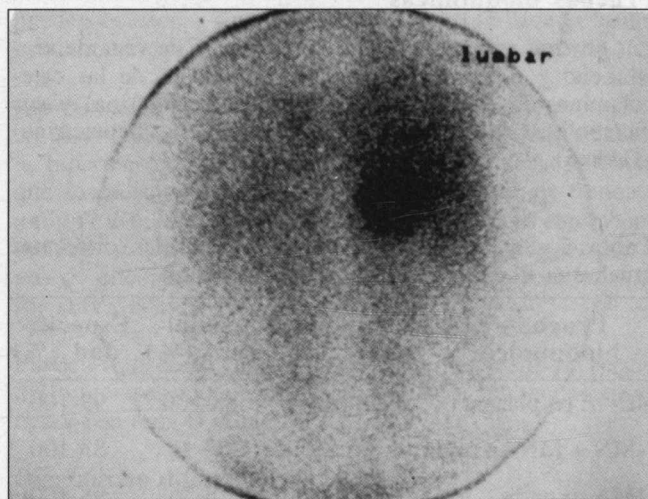


Fig. 4. Escintigrafía con metayodobenzilguanidina, que localiza un feocromocitoma en la adrenal derecha (vista posterior).

En resumen, la TAC, la RMN y la MIBG son procedimientos de imaginología complementarios. Los dos primeros suministran detalles anatómicos, mientras que la MIBG define información funcional.

TRATAMIENTO

El tratamiento quirúrgico del feocromocitoma comprende 3 etapas específicas: 1. Preparación preoperatoria. 2. Técnica operatoria y anestésica. 3. Cuidado postoperatorio.

Preoperatorio

El diagnóstico de feocromocitoma autoriza el bloqueo alfa adrenérgico. Este debe empezar 1 a 2 semanas antes de la cirugía electiva o de cualquier procedimiento invasor. El clínico dispone hoy de un gran número de agentes farmacológicos que funcionan como alfa o beta antagonistas. No sólo reducen los signos y síntomas del feocromocitoma en el período preoperatorio, sino también reducen la incidencia y severidad de la hipertensión en la cirugía. Lo adecuado del bloqueo alfa adrenérgico puede ser medido igualmente, por la caída del hematocrito a un nuevo nivel estable cuando la repleción del volumen intravascular ocurre.

El agente para iniciar el bloqueo alfa adrenérgico es la fenoxibenzamina, una alfa antagonista de acción prolongada, que se puede administrar por vía oral. La dosis inicial es de 20 a 40 mg/día, en 2 o 3 dosis divididas. La dosis se va incrementando gradualmente hasta cuando la presión sanguínea sea controlada y los paroxismos desaparezcan o muestren una reducción significativa en frecuencia. La mayoría de los pacientes requieren entre 20 y 100 mg/día, aunque ocasionalmente pueda ser más alta de 300 mg/día. Los efectos colaterales incluyen letargia, congestión nasal, taquicardia y visión borrosa (40). La última dosis se administra a las 10:00 pm, la noche anterior a la cirugía.

La fentolamina es un alfa antagonista de corta duración; su uso está generalmente limitado a la administración intravenosa para una rápida reversión de la hipertensión durante un paroxismo espontáneo o inducido durante un procedimiento radiológico invasor en la cirugía. Pueden ser administrados de 1 a 5 mg en bolo o en una infusión intravenosa continua.

El prazosin es un antagonista selectivo que causa menos taquicardia. Es de acción más corta que la fenoxibenzamina, lo cual permite un más rápido ajuste de la dosificación y una hipotensión postoperatoria menos prolongada. La dosis inicial es de 1 mg c/8 horas, incrementándose hasta un máximo de 8 a 12 mg/día.

La alfa metil paratirosina es otro agente útil para la inducción del bloqueo alfa. Este agente inhibe la enzima tirosina hidroxilasa, la cual cataliza la conversión de tirosina a dehidroxifenilalanina (Dopa). Es, por lo tanto, una enzima que limita el índice de biosíntesis de las catecolaminas. Su bloqueo alfa raramente es completo. Puede ser especialmente útil para tratar pacientes con cardiomiopatía inducida por catecolaminas y, por largos períodos, en feocromocitomas que resultan inoperables. La dosis oscila entre 250 y 500 mg vía oral, cuatro veces al día. La droga puede causar cristaluria, que se evita tomando agua cada 2 horas. En ocasiones se presenta ansiedad, depresión, hipertonnicidad y parkinsonismo, probablemente como resultado de la inhibición de la síntesis cerebral de dopamina.

La combinación de alfa y beta bloqueo mediante la droga labetalol, ha sido usada exitosamente en el tratamiento preoperatorio del feocromocitoma. Los bloqueadores de

los canales del calcio tales como la nifedipina, pueden reducir la secreción de catecolaminas (17).

En la mayoría de los casos, el bloqueo beta no es necesario. Los bloqueadores beta nunca se deben administrar antes de instituir el bloqueo alfa, ya que al bloquearse el efecto vasodilatador en la musculatura lisa, no hay oposición para que los alfa agonistas producidos por el tumor, ejerzan su acción vasoconstrictora, con las consecuentes crisis hipertensivas (23). Además, los beta bloqueadores a través de su efecto inotrópico negativo, inducen a falla cardíaca congestiva y aun a edema pulmonar agudo.

Sin embargo, el bloqueo beta es generalmente reservado para pacientes con taquiarritmias, pero sólo después de que el bloqueo efectivo alfa haya sido establecido. Si el propanolol es necesario, una dosis inicial de 10 mg 4 veces al día se va gradualmente aumentando hasta cuando la taquiarritmia esté controlada. En la mayoría de los pacientes, el propanolol (beta bloqueador no específico) en dosis divididas de 80 a 120 mg/día es suficiente. También pueden ser usados el atenolol o metropolol. En caso de que el paciente presente insuficiencia cardíaca congestiva, ya sea por la hipertensión prolongada o por la cardiomiopatía por catecolaminas, la digital puede estar indicada, pero a dosis mínima, debido a que las catecolaminas sensibilizan el miocario para arritmias asociadas a la digital (40).

Anestesia y feocromocitoma

El principio anestésico fundamental en el feocromocitoma, es evitar drogas y maniobras que provoquen liberación de catecolaminas o potencien los efectos sistémicos de las catecolaminas. Esto empieza en el período preoperatorio con la inducción del bloqueo alfa y continúa después de que el tumor ha sido extirpado.

La medicación preanestésica debe ser seleccionada para disminuir el estrés que induce a liberación de catecolaminas. Las benzodiazepinas y los barbitúricos son convenientes para este propósito. El droperidol y otras fenotiazinas están contraindicadas porque inhiben la recaptación de catecolaminas y pueden inducir a crisis hipertensivas (14). La atropina no se debe dar debido a sus efectos vagolíticos que inducen a la taquicardia.

Es esencial la monitoría continua de la presión sanguínea con un catéter intraarterial, y de la presión venosa central con un catéter venoso central, para guiar la terapia con remplazo de líquidos (14).

Pacientes que están en falla cardíaca congestiva, o en alto riesgo de desarrollarla se les debe colocar catéter de Swan-Ganz para medir la presión de la arteria pulmonar, la presión en cuña y el gasto cardíaco. Es necesaria la monitoría continua electrocardiográfica.

La inducción anestésica debe ser rápida y con agentes que no liberen catecolaminas o histamina tales como fentanil, alfentanil o etomidato. El vencuronion, un agente no despolarizante, es la droga de escogencia para la relajación

muscular y parálisis. Otros agentes como la tubocurarina o el atracurio, provocan crisis hipertensivas (14).

Aunque el halotano y una variedad de otros agentes halogenados han sido usados exitosamente durante la resección del feocromocitoma, estos agentes poseen un riesgo significativo al sensibilizar el miocardio a las catecolaminas, además de tener un efecto inotrópico negativo (11). Son preferidos los agentes inhalantes como el isoflurano y el enflurano, porque ellos no tienen estos efectos.

El nitroprusiato se ha convertido en la droga de escogencia para controlar la hipertensión sin tener en cuenta la etiología y, con frecuencia, se usa en el feocromocitoma. El nitroprusiato no es un alfa antagonista, sino que tiene una acción directa sobre el músculo liso vascular, que resulta en una vasodilatación arterial y venosa. Su efecto es inmediato y su acción corta. Se administra por infusión intravenosa continua de aproximadamente 200 mg/min con ajustes requeridos para prevenir la hipertensión significativa.

Aunque el bloqueo beta adrenérgico puede controlar la taquicardia sinusal y las taquiarritmias supraventriculares, las ectopias ventriculares y la taquicardia ventricular generalmente responden a la lidocaína. Tiene la ventaja de que es de acción corta y no es inotrópica negativa.

La amiodarona ha sido usada como una alternativa a los beta bloqueadores para tratar las taquicardias supraventriculares asociadas con hipercatecolaminemia.

Otra complicación mayor intraoperatoria es una caída de la presión sanguínea, más frecuentemente observada después de la extirpación del tumor. Dos mecanismos han sido propuestos para explicar este fenómeno: un volumen sanguíneo reducido y una disfunción autonómica que simula un bloqueo adrenérgico (8). Independiente de las bases fisiopatológicas de la hipotensión, la cuidadosa atención al estado del volumen sanguíneo del paciente, minimizará esta complicación. El paciente no debe ser considerado para cirugía si no se está consciente de que el volumen sanguíneo es normal. Si la hipotensión se desarrolla durante la cirugía, el tratamiento inicial es la infusión de cantidades liberales de expansores de volumen; esto es suficiente para corregir esta complicación y generalmente es eliminada la necesidad de agentes presores. Si estas drogas son requeridas, se administran la norepinefrina o la fenilefrina i.v.

Cirugía

Hemos recomendado la vía de acceso anterior transperitoneal a través de una incisión por la línea media abdominal, pero puede ser usada una incisión transversa o toracoabdominal, dependiendo de la localización del tumor y de la probabilidad de una enfermedad familiar o multiglandular. Deben ser aplicados ciertos principios generales a todas las localizaciones del tumor: 1. Amplia exposición quirúrgica. 2. Hemostasis meticulosa. 3. Aislamiento temprano de la suplencia vascular. 4. Mínima manipulación del tumor (especialmente antes de aislar la circulación ve-

nosa. 5. Extirpar el tumor con la cápsula intacta (aun los tumores benignos pueden sembrarse en el campo operatorio. 6. Exploración de todos los sitios de posibles metástasis. El feocromocitoma debe ser extirpado por adrenalectomía total junto con un margen de grasa adyacente para reducir la recurrencia local.

Más del 80% de los feocromocitomas son intraabdominales e intraadrenales y la extirpación de tal lesión por vía posterior (a través del lecho de la 12a costilla), no es óptima por lo inadecuada para explorar el retroperitoneo en busca de lesiones extraadrenales y palpar la glándula contralateral. Los feocromocitomas adrenales bilaterales requieren adrenalectomía total (16).

Feocromocitoma durante el embarazo

El feocromocitoma durante el embarazo está asociado a una mortalidad muy alta, tanto para la madre como para el feto (20). Las opciones de tratamiento dependen del estado del embarazo y de los deseos de la paciente. En los primeros meses se induce a bloqueo alfa adrenérgico y el tumor debe ser resecado tan pronto como sea posible, ya que la efectividad de la terapia médica a largo plazo es dudosa. La paciente debe ser advertida que aun así, la extirpación del tumor puede precipitar la pérdida del embarazo. En forma alternativa, el embarazo puede ser llevado a término bajo un adecuado bloqueo alfa adrenérgico. Los efectos sobre el feto, por el uso por largo tiempo de los agentes antagonistas alfa adrenérgicos son desconocidos.

Sin embargo, la fenoxibenzamina ha sido usada en varios embarazos sin problemas serios. Si el feocromocitoma es diagnosticado cuando el embarazo está muy avanzado, el parto por vía vaginal debe evitarse, porque puede asociarse con crisis hipertensivas. Después de extraído el feto por cesárea a través de una incisión en línea media, ésta debe extenderse para permitir la exploración y extirpación del tumor (25).

Postoperatorio

Se requiere una estrecha observación en recuperación o en la unidad de cuidados intensivos. La hipotensión postoperatoria se maneja mejor por la administración intravenosa de líquidos. Los vasopresores deben ser mantenidos en reserva y usados sólo si la hipotensión es refractaria y no responde a los expansores de volumen.

La hipertensión postoperatoria es una observación relativamente frecuente y puede resultar de un número de etiologías potenciales, incluyendo superexpansión del volumen intravascular, tejido de feocromocitoma residual dejado *in situ* o lesión inadvertida de la arteria renal. Aun con completa extirpación de todos los tejidos funcionantes del feocromocitoma, los niveles plasmáticos y urinarios de las catecolaminas y sus metabolitos pueden no retornar a los normales hasta el cuarto o quinto día postoperatorio. Por lo tanto, la decisión de reoperar en el postoperatorio temprano, no se debe basar en estas determinaciones bioquímicas. Sin embargo, si una baja de la presión ocurre después de la aplicación de fentolamina intravenosa, implica que persiste un exceso de catecolaminas. Además, el 25%

de los pacientes, tendrán hipertensión persistente a pesar de la cura quirúrgica (31).

En años recientes ha habido una creciente observación de hipoglicemia después de la extirpación del feocromocitoma. Esta complicación, generalmente transitoria, puede resultar de una reducción súbita de los niveles circulantes de catecolaminas con una sucesiva secreción de insulina incrementada.

Los pacientes con feocromocitomas benignos, tienen una excelente sobrevida por largo tiempo, después de la resección (96% a 5 años). La sobrevida a 5 años, por otra parte, en feocromocitomas malignos, es del 44% (34).

Los pacientes inoperables debido a otras entidades médicas complicadas y quienes rechazan la cirugía o que tienen feocromocitoma maligno, deben ser tratados por largo tiempo con bloqueo alfa adrenérgico o con alfa metil paratiroxina.

FEOCROMOCITOMA MALIGNO

No existe un criterio histológico definido para el diagnóstico de feocromocitoma maligno; clínicamente los benignos con frecuencia muestran cuadros nucleares bizarros que generalmente son indicativos de malignidad. Lewis demostró que núcleos gigantes hiper cromáticos son más comunes entre los feocromocitomas benignos que en los malignos (27). Helman y col (19), encontraron que la expresión del neuropéptido Y, un péptido regulatorio presente a lo largo del sistema nervioso central, neuronas simpáticas y médula adrenal, puede ser útil para distinguir el feocromocitoma benigno del maligno. El neuropéptido y mensajero del RNA, se encontró expresado en los tejidos, en 9 de 9 feocromocitomas benignos, pero sólo en 4 de 11 malignos (definidos por metástasis conocidas). Por lo tanto la ausencia del neuropéptido y mensajero del RNA, puede considerarse indicativa de alta probabilidad de malignidad.

La invasión local de tejidos adyacentes, como las venas y aun la vena cava inferior, no parecen ser indicadores confiables de malignidad. Algunos "grandes" tumores invasores, nunca recurren. Por el contrario, algunos pacientes con tumores "pequeños" benignos, mueren de enfermedad metastásica.

La recurrencia local y la enfermedad metastásica deberían ser los mejores indicadores de la malignidad. Sin embargo, debido a que el feocromocitoma puede ser multifocal y surgir en una amplia variedad de localizaciones, el diagnóstico de enfermedad metastásica es, a veces, problemático. La ocurrencia de tumor en sitio normalmente desprovistos de tejido cromafínico (hueso, nódulos linfáticos), es

sin embargo, diagnóstica. Los tumores grandes y primarios extraadrenales, tienen una gran predilección a la malignidad (39).

La rareza del feocromocitoma maligno y la pequeña experiencia en cualquier institución dada, han dificultado grandemente la evaluación de los regímenes terapéuticos.

La administración de drogas alfa adrenérgicas es el punto fundamental de esta terapia. La alfa metil paratiroxina puede ser útil y permite el uso de dosis más bajas de bloqueadores alfa.

El papel de la quimioterapia citotóxica en el feocromocitoma maligno ha sido muy limitada. Kerser y col y Averbuch (24), usaron un régimen consistente en ciclofosfamida, vincristina y dacarbazina dados en ciclos repetidos de 21 días.

Ocasionalmente, tumores primarios inoperables o aun metástasis, han sido tratados por embolización con *Gelfoam* o duras humanas finamente divididas y liofilizadas. La intensa captación y la prolongada retención de dosis de I^{131} MIBG por algunos feocromocitomas irreseccables, fueron el fundamento para intentar tratar tales lesiones con grandes dosis de este agente.

ABSTRACT

Although pheochromocytoma is relatively rare, it constitutes a curable cause of arterial hypertension. This is accomplished by performing surgical removal of the tumor. The appropriate usage of modern laboratory and sophisticated diagnostic imaging techniques, allow the clinician to establish the diagnosis and localization of catecholamine secreting tumor. Treatment of this entity continues to be surgical; nevertheless, strict observation of preoperative details is crucial in order to reduce mortality. The rational use of adrenergic blocking agents and the measures intended to maintain the circulating blood volume are of extreme importance in the preoperative period. A complete and meticulous exploration of the abdominal cavity and of both adrenal fossae, is essential in all of the patients with pheochromocytoma. Hemodynamic and electrocardiographic monitoring are very important during and after surgery, in order to detect any changes in cardiovascular stability, which tend to be rapid and dramatic. Appropriate measures should be solely based on an adequate understanding of the effects of catecholamines, of the drugs that alter these effects, and of all of the potential problems that a patient with pheochromocytoma may encounter.

REFERENCIAS

1. Ahlquist R P: A study of the adreno-tropic receptors. *Am J Phys* 1948; 153: 586-92
2. Axelrod J: Relationship between catecholamines and other hormones. *Recent Prog Horm Res* 1975; 31: 1-10
3. Atuk N O: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization, and treatment. *Hosp Pract* 1983; 18: 187-202
4. Bittar D A: Unsuspected pheochromocytoma. *Can Anaesth Soc J* 1982; 29: 181-6

5. Bolande R P: The neurocrestopathies: A unifying concept of disease arising in neurocrest maldevelopment. *Hum Pathol* 1974; 5: 409-15
6. Bornemann M, Hill S C, Kidd G G: Lactic acidosis in pheochromocytoma. *Ann Intern Med* 1986; 105: 880-4
7. Bravo E L, Gifford R W: Pheochromocytoma: Diagnosis, localization and management. *N Engl J Med* 1984; 311: 1298-303
8. Brunjes S, Johns V J, Crane M G: Pheochromocytoma, postoperative shock and blood volume. *N Engl J Med* 1960; 262: 393-8
9. Cance W G, Wells S A Jr: Multiple endocrine neoplasia type IIa. *Curr Probl Surg* 1985; 22 (5): 1-56
10. Carney J A, Sizemore G W, Tyce G M: Bilateral adrenal medullary hyperplasia in multiple endocrine neoplasia, type 2: The precursor bilateral pheochromocytoma. *Proc Mayo Clin* 1975; 50: 3-7
11. Cooperman L H, Egelman K, Mann P E G: Anaesthetic management of pheochromocytoma employing halothane and beta adrenergic blockade: A review of 14 cases. *Anesthesiology* 1967; 28: 575-82
12. Coupland R E: The Natural History of the Chromaffin Cell. London, Longmans, Green and Co, Ltd, 1965
13. Chatal J F, Charbonnel B: Comparison of iodophenylguanidine imaging with computed tomography in locating pheochromocytoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 61: 769-74
14. Desmonts J M, Martx J: Anaesthetic management of patients with pheochromocytoma. *Br J Anaesth* 1984; 56: 781-4
15. Duncan L E, Semans J H, Howard J E: Case reports. Adrenal medullary tumor (pheochromocytoma) and diabetes mellitus. Disappearance of disease and removal of the tumor. *Ann Intern Med* 1944; 20: 815-8
16. Freitas J E, Sisson J C, Freire D T et al: MEN type IIa syndrome: Dilemmas in modern management. *Semin Nucl Med* 1978; 8: 73-79
17. Cerfas D, Shobak D M, Lorell B H: Pheochromocytoma and hypertrophic cardiomyopathy: Apparent suppression of symptoms and noradrenaline secretion by calcium-channel blockade. *Lancet* 1983; 711
18. Gilman A G: G proteins: Transducers of receptor-generated signals. *Annu Rev Biochem* 1987; 56: 615-9
19. Helman L J, Cohen P S, Averbuch S D et al: Neuropeptide Y expression distinguishes malignant from benign pheochromocytoma. *J Clin Oncol* 1989; 7: 1720-5
20. Humble R M: Pheochromocytoma, neurofibromatosis and pregnancy. *Anaesthesia* 1967; 22: 296-303
21. Hume D M: Pheochromocytoma in the adult and the child. *Am J Surg* 1960; 99: 458-62
22. Hull C J: Pheochromocytoma, neurofibromatosis and pregnancy. *Anaesthesia* 1967; 22: 296-301
23. Hull C J: Pheochromocytoma. Diagnosis, preoperative preparation and anaesthetic management. *Br J Anaesth* 1986; 58: 1453-61
24. Keiser H R, Goldstein D S, Wade J L et al: Treatment of malignant pheochromocytoma with combination chemotherapy. *Hypertension* 1985; 7 (Suppl 1): 1-18
25. Leak D, Carroll J J, Robinson D C et al: Management of pheochromocytoma during pregnancy. *Can Med Assoc J* 1977; 116: 371-5
26. Lefkowitz R J, Michel T: Plasma membrane receptors. *J Clin Invest* 1983; 72: 1185-92
27. Lewis P D: A cytophotometric study of benign and malignant pheochromocytomas. *Virchow Arch* 1971; 9 (1): 371-6
28. Louis W J, Dyle A E, Heath W C: Secretion of dopa in pheochromocytoma. *Br Med J* 1972; 4: 325-9
29. Motulsky H J, Insel P A: Adrenergic receptors in man. *N Engl J Med* 1982; 307: 18-22
30. McManus B M, Fleury T A, Roberts W C: Fatal catecholamine crisis in pheochromocytoma, curable cause of cardiac arrest. *Am Heart J* 1981; 102: 930-6
31. Ohman V, Granberg P, Lindvall N et al: Pheochromocytoma: Critical review of experiences with diagnosis and treatment. *Prog Clin Cancer* 1970; 7: 135-40
32. Pearse A G E: The APUD cell concept and its implications in pathology. *Pathol Annu* 1974; 9: 27-32
33. Pearse A G E, Polak J M: Endocrine tumors of neural crest origin: Neurolymphomas, apudomas and the APUD concept. *Med Biol* 1974; 52: 15
34. Remine W H, Chong G C, Van Heerden J A et al: Current management of pheochromocytoma. *Ann Surg* 1974; 179: 740-50
35. Ram M D, Rao K N, Brown L: Hycalcitoninaemia, pheochromocytoma and C-cell hyperplasia: a new variant of Sipple's syndrome. *JAMA* 1978; 239: 2155-64
36. Rosen S G, Clutter W E, Shah S D et al: Direct alpha adrenergic stimulation of hepatic glucose production in postabsorptive human subjects. *Am J Physiol* 1983; 245: E616
37. Schiltz C L, Haaga J R, Fletcher B D et al: Magnetic resonance imaging of the adrenal glands. A comparison with computed tomography. *A J R* 1984; 143: 1235-43
38. Sharman D F: The catabolism of catecholamines. *Br Med Bull* 1973; 29: 110-6
39. Shapiro B, Sisson J C, Lloyd R et al: Malignant Pheochromocytoma: Clinical, Biochemical and scintigraphic characterization. *Clin Endocrinol* 1984; 20: 189-95
40. Shapiro B, Fig L M: Management of pheochromocytoma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989; 18: 443-81
41. Silverberg A B, Shah S D, Haymond M W et al: Norepinephrine: Hormone and neurotransmitter in man. *Am J Physiol* 1978; 234: E252
42. Sisson J C, Shapiro B, Beierwaltes W H et al: Radiopharmaceutical treatment of malignant pheochromocytoma. *J Nucl Med* 1984; 24: 197-202
43. Sjoerdsma A, Engelman K, Waldmann T A et al: Clinical staff conference. Pheochromocytoma, current concept: of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1966; 65: 1302-9
44. Thompson N W, Allo M D, Shapiro B et al: Extra-adrenal and metastatic pheochromocytoma: The role of iodine-131 meta-iodobenzilguanidine in localization and management. *World J Surg* 1984; 8: 605-11
45. Van Heerden J A, Sheps S G, Hamburger B et al: Pheochromocytoma current status and changing trends. *Surgery* 1982; 91: 367-73