

Palabras clave

Feocromocitoma, fisiopatología, hipertensión arterial, catecolaminas, sistema nervioso simpático.

Abreviaturas utilizadas

A: adrenalina
AAD: decarboxilasa de aminoácidos aromáticos
ACTH: adrenocorticotrofina
DA: dopamina
DβH: dopamina β hidroxilasa
NA: noradrenalina
PTH: paratohormona
SNS: sistema nervioso simpático
SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona
TH: tirosina hidroxilasa

Síntesis Inicial

La hipertensión del feocromocitoma se ha atribuido al exceso de catecolaminas circulantes liberadas por el tumor, sin embargo se ha observado una marcada discrepancia entre las cifras de presión arterial y la concentración de catecolaminas plasmáticas.

Se ha demostrado que, además de las catecolaminas producidas por el tumor, el aumento en la actividad del sistema nervioso simpático contribuye fuertemente a la producción de la hipertensión arterial relacionada al feocromocitoma.

Otros agentes neurohumorales, como el aumento del neuropéptido Y y la alteración en la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio, participan también en la fisiopatología de esta hipertensión.

El síntoma principal y más característico del feocromocitoma es la hipertensión arterial, que se encuentra en aproximadamente el 80-90% de los pacientes.

Las características clínicas de esta hipertensión pueden ser muy variables y mostrar diversos patrones, pero ninguno de estos es patognomónico y diagnóstico del tumor. Pueden observarse pacientes solamente con hipertensión arterial permanente (50%), otros con picos hipertensivos sobregregados y a veces se ven pacientes normotensos que solo presentan crisis (45%). Un pequeño pero significativo número de pacientes permanece siempre normotenso (5-15%).¹

La hipersecreción de catecolaminas producidas por el tumor aumenta la frecuencia cardíaca, la resistencia vascular periférica y la contractilidad miocárdica, disminuyendo la complacencia venosa, por lo que se genera una forma de hipertensión hipovolémica, con vasoconstricción.

ACCIONES DE LAS CATECOLAMINAS

Las catecolaminas participan en mecanismos integrativos tanto neurales como endócrinos. Se ha reconocido su participación en la respuesta al estrés, en la regulación del tono del músculo liso, en el control de la presión arterial, en el metabolismo de los hidratos de carbono y grasas, en la termorregulación, así como en la secreción de diversas hormonas y en numerosos procesos centrales y periféricos. Si bien ambas aminas, NA y A, pueden tener acciones similares, la distinta afinidad por sus receptores puede conferirles acciones particulares.

Las acciones de las catecolaminas y de los agonistas adrenérgicos son mediadas por una familia de receptores de membrana específicos, de alta sensibilidad, que presentan fenómenos de desensibilización, hipersensibilidad y taquifilaxia. Los mecanismos de sus acciones intracelulares han

sido parcialmente aclarados. Se han caracterizado, farmacológicamente y mediante procedimientos bioquímicos, distintos subtipos de receptores adrenérgicos. En los últimos años, utilizando métodos de ingeniería genética y biología molecular, algunos de ellos han sido clonados y se han determinado sus estructuras. Hay dos tipos de receptores adrenérgicos: α y β , que han sido divididos en los subtipos α_1 , α_2 , β_1 , β_2 , β_3 .

La A actúa fundamentalmente sobre el corazón, mientras la NA lo hace a nivel vascular. La NA actúa a través de los receptores α_1 , α_2 y β_1 , mientras que la A estimula los receptores β_1 , β_2 y β_3 . En concentraciones fisiológicas, la DA no tiene efecto sobre los mencionados receptores.

En el músculo liso vascular el estímulo de receptores α_1 produce vasoconstricción con el consecuente aumento de la presión arterial y la reducción de la perfusión de los órganos, mientras que la activación β_2 produce vasodilatación en los lechos espláncnico y del músculo estriado. Si bien la NA tiene un efecto estimulante directo sobre el miocardio a través del estímulo β_1 , su acción predominante se ejerce sobre el receptor α_1 del músculo liso vascular, produciendo vasoconstricción que conduce a un aumento de la resistencia periférica total. La consecuencia clínica es la hipertensión arterial diastólica.

Los receptores α_2 están localizados en la superficie presináptica y su activación produce retroalimentación negativa de la liberación de NA. Los receptores que están ubicados en el músculo liso de los vasos producen vasodilatación.

La A es un potente estimulante cardíaco. Tiene acción sobre los receptores β_1 predominantes en el miocardio y en las células del marcapaso y los tejidos de conducción. Por estímulo, β_1 aumenta el inotropismo y el cronotropismo cardíaco, provocando una potenciación de la fuerza contráctil del miocardio y una mayor frecuencia cardíaca. En consecuencia, aumenta el volumen minuto cardíaco y la presión arterial sistólica. El incremento del trabajo cardíaco aumenta el consumo de oxígeno y pueden producirse arritmias y fibrilación auricular. Además se estimula la liberación de renina.²

La DA estimula receptores específicos de diversos subtipos y a dosis suprafisiológicas estimula también los receptores α y β .

La activación de los receptores DA_1 produce vasodilatación en los lechos renal, coronario, mesentérico y cerebral, sin afectar la resistencia periférica. La activación de los receptores DA_2 inhibe la liberación de NA de las terminales simpáticas. En dosis moderadas, la DA es inotrópica, aumenta la contractilidad cardíaca y el volumen de descarga.

CATECOLAMINAS EN EL FEOCROMOCITOMA

La concentración de catecolaminas, A y NA, varía en cada feocromocitoma, dependiendo de la maquinaria enzimática que exprese, habiéndose encontrado niveles elevados de las enzimas de síntesis TH, AAD y D β H.

Los altos niveles de TH (paso limitante en la biosíntesis de catecolaminas) se correlacionan positivamente con altos

niveles de producción de catecolaminas y en algunos trabajos se ha postulado una ausencia del mecanismo de retroalimentación inhibitorio de las catecolaminas sobre esta enzima en esos tumores.

El perfil de secreción de catecolaminas puede ser orientativo de la etiología del feocromocitoma. En los tumores extraadrenales y los asociados a la enfermedad de von Hippel Lindau predomina la liberación de NA. Los tumores adrenales, especialmente los asociados a las Neoplasias Endocrinas Múltiples de tipo 2, secretan principalmente A.

El patrón de secreción de catecolaminas por el tumor puede ser continuo, episódico o presentarse de ambas formas.

Los feocromocitomas pueden producir también otras hormonas o péptidos, que incluyen adrenomedulina, péptido intestinal vasoactivo, ACTH, neuropéptido Y, endotelina, somatostatina, factor natriurético atrial y péptido relacionado con la PTH. Las consecuencias clínicas relacionadas con la liberación de las mencionadas sustancias dependerán del balance entre las propiedades vasoconstrictoras y las vasodilatadoras, superponiéndose a las acciones de las catecolaminas.³

HIPERTENSIÓN EN EL FEOCROMOCITOMA

La hipertensión que acompaña al feocromocitoma se ha atribuido al aumento de las catecolaminas circulantes liberadas por el tumor. Sin embargo, se ha comprobado una marcada discrepancia entre los niveles de presión arterial y la concentración plasmática de catecolaminas. Esta falta de correlación se ha atribuido a respuestas del sistema cardiovascular a diversos factores, que incluyen la velocidad de inactivación de catecolaminas por mecanismos de captación y degradación enzimática, la cantidad de catecolaminas que difunden y alcanzan los órganos blanco, la reactividad del músculo liso vascular y la sensibilidad de los receptores.⁴

Las características clínicas de la hipertensión arterial en el feocromocitoma dependen de los antedichos factores además de la amina liberada, A, NA o DA.

El procesamiento intracelular de las catecolaminas puede producir un cuadro bioquímico aparentemente paradójico, ya que puede haber pacientes que presenten niveles normales de catecolaminas plasmáticas con un significativo aumento de sus metabolitos.⁵

La hipertensión sostenida se correlaciona con altos niveles de NA. En estos casos se encontraron siempre altos niveles de catecolaminas, con una liberación continua. Sin embargo, es común ver a pacientes con hipertensión sostenida y crisis paroxísticas sobreagregadas, lo que podría reflejar fluctuaciones en las concentraciones de las catecolaminas circulantes. Los pacientes con hipertensión sostenida también pueden presentar hipotensión ortostática. Menos frecuentemente, la hipotensión ortostática puede observarse en pacientes normotensos o con hipertensión paroxística, lo cual puede deberse a la hipovolemia causada por la vasoconstricción y a la disminución de los reflejos simpáticos.¹

La hipertensión paroxística puede ser el resultado de la liberación de catecolaminas por el tumor y las crisis pueden

ser inducidas por actividad física, aumento de presión abdominal, cambios posturales, ansiedad, alimentos con alto contenido de tiramina, algunas drogas y procedimientos anestésicos y/o quirúrgicos.⁶ Sin embargo, la mayoría de las crisis son impredecibles y pueden variar ampliamente en frecuencia y duración. La liberación esporádica de A por estos tumores puede contribuir a las fluctuaciones en la presión arterial.

La normotensión suele verse en pacientes con feocromocitoma familiar, en los cuales se realiza la pesquisa bioquímica. También se puede observar en tumores encontrados de forma accidental durante un estudio por imagen del abdomen, solicitado por otra causa. Se ha publicado que hasta un 50% de estos pacientes con incidentaloma, en los que se confirmó el diagnóstico de feocromocitoma, eran normotensos.⁷

Los feocromocitomas que sintetizan y segregan de manera predominante DA también se presentan comúnmente con normo o hipotensión. Estos tumores poco frecuentes son principalmente extraadrenales y a menudo malignos.¹

Los niños con feocromocitoma son más susceptibles a padecer hipertensión sostenida que los adultos. Es importante considerar que en los niños la hipertensión secundaria debida a alteraciones renales, de la arteria renal o coartación de la aorta se presenta con frecuencia. En ellos también se debe considerar al feocromocitoma especialmente de causa genética.⁸

ACTIVIDAD DEL SISTEMA NERVIOSO SIMPÁTICO EN EL FEOCROMOCITOMA

Antes se pensaba que la hipertensión en los pacientes con feocromocitoma era exclusivamente una consecuencia de la acción de las catecolaminas circulantes en los receptores del aparato cardiovascular, y que, en esas condiciones, la actividad del SNS estaba normal o disminuida debido a la adaptación (*resetting*) de los barorreceptores, y se consideró que la NA liberada en las terminaciones neuronales tenía una importancia fisiológica menor en comparación con los efectos producidos por el exceso de catecolaminas circulantes.

Sin embargo, estudios experimentales más recientes demostraron que la acción del SNS no solamente está intacta en los pacientes con feocromocitoma, sino que está aumentada y que su participación es fundamental en el mantenimiento de la hipertensión arterial que padecen estos pacientes.

Se postula que el aumento paradójico de la actividad del SNS en el feocromocitoma, con niveles elevados de catecolaminas, estaría dado al menos por tres mecanismos³:

- a) el aumento de almacenamiento de catecolaminas en las vesículas simpáticas
- b) el aumento de la frecuencia del impulso neuronal simpático
- c) la desensibilización selectiva de los receptores adrenérgicos presinápticos α_2

Dado que normalmente la activación de los receptores α_2 presinápticos inhibe la liberación neuronal de NA, la desensibilización selectiva resulta en el aumento de la liberación neuronal de NA durante la estimulación nerviosa.

Los mecanismos mencionados tienen importantes implicancias clínicas y fisiopatológicas.

El aumento de la actividad del SNS y el excesivo almacenamiento de NA en las terminales nerviosas simpáticas pueden producir crisis hipertensivas por la liberación de importantes cantidades de NA en la hendidura sináptica. El acceso más fácil de la NA liberada desde la neurona postganglionar a su receptor en las células efectoras puede resultar en la aparición de marcada sintomatología con aumentos pequeños de la NA circulante.

Esto podría justificar algunas observaciones en las que se describe que no existe una correlación entre los niveles de catecolaminas circulantes y la hipertensión, ya que pueden constatar niveles aumentados de catecolaminas en pacientes con normotensión e incrementos súbitos de presión arterial que no se correlacionan con elevaciones de los niveles séricos de catecolaminas.

Esto podría justificar algunas observaciones en las que se describe que no existe una correlación entre los niveles de catecolaminas circulantes y la hipertensión, ya que pueden constatar niveles aumentados de catecolaminas en pacientes con normotensión e incrementos súbitos de presión arterial que no se correlacionan con elevaciones de los niveles séricos de catecolaminas.

PARTICIPACIÓN DE OTROS AGENTES HUMORALES

La estimulación de los receptores β_1 produce la liberación de renina, que podría contribuir al aumento de la presión arterial mediante la conversión del angiotensinógeno en angiotensina I. Sin embargo, diversas observaciones indicarían que el SRAA contribuye muy poco o nada en la producción de la hipertensión relacionada al feocromocitoma, y esta afirmación se confirmaría con el hecho de que la presión arterial se normaliza al researse el tumor, sin realizarse cambios en el SRAA.

En pacientes con feocromocitoma se han encontrado niveles aumentados de neuropéptido Y, el cual tiene importantes efectos cardiovasculares. Aumenta la resistencia coronaria y vascular periférica, independientemente de mecanismos α adrenérgicos. Por lo tanto, puede ser en parte responsable de los episodios hipertensivos que ocurren en pacientes con feocromocitoma bajo tratamiento con bloqueantes α .³

Por otra parte, se ha observado que el aumento de NA altera la vasodilatación dependiente e independiente del endotelio en pacientes con feocromocitoma.⁹

Se ha descrito también un aumento del factor natriurético atrial en pacientes con feocromocitoma, independientemente de la presencia de hipertensión arterial.¹⁰

Bibliografía sugerida

1. Zuber, S.M.; Kantarovich, V. y Pacak, K. Hypertension in Pheochromocytoma: characteristics and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2011, 40:295-311
2. Barontini, M. Fisiología de las catecolaminas. En: Esper R, Kotliar C, Barontini M y Forcada P eds. *Tratado de Mecánica Vascular e Hipertensión Arterial*. 1ª ed. Buenos Aires Inter-Médica. 2010: 265-271
3. Manger, W.M. The protean manifestations of pheochromocytoma. *Horm Metab. Res* 2009 41:658-663
4. Bravo, E.L. y Tagle, R. Pheochromocytoma: State of the art and future prospects. *Endocrine Reviews* 2003, 24:539-553

5. Pacak, K. Preoperative management of the pheochromocytoma patients. *J Clin Endocrinol Metab* 2007, 92:4069-4079
6. Manger, W.M. An overview of pheochromocytoma. *Ann N.Y. Acad Sci* 2006, 1073:1-20
7. Mantero, F. y Albiger, M. A comprehensive approach to adrenal incidentalomas. *Arquivos brasileiros de Endocrinologia y Metabologia* 2004, 48:583-591
8. Barontini, M.; Levin, G. y Sansó, G. Characteristics of pheochromocytoma in a 4 to 20-year-old-population. *Ann N.Y. Acad Sci* 2006, 1073:30-37
9. Higashi, Y.; Sasaki, S. y col. Excess norepinephrine impairs both endothelium-dependent and-independent vasodilation in patients with pheochromocytoma. *Hypertension* 2002, 39: 513-518
10. Puyó, A.M.; Levin, G.M. y col. Increased plasma atrial natriuretic factor in catecholamine-producing tumor patients. *Clin Exp Hypert* 1999, 21: 1129-1144.