

Médula suprarrenal

PEDRO A. SERRANO*

La médula suprarrenal de los mamíferos y otros animales superiores es una pequeña porción de tejido de origen simpático, localizada en la parte central de la glándula suprarrenal, envuelta por el tejido cortical. La médula, los ganglios simpáticos y el sistema neurosimpático, así como porciones del sistema nervioso central y pequeñas formaciones cromafines presentes en distintos órganos, producen compuestos hormonales o neurohormonales llamados catecolaminas. Las principales catecolaminas activas que producen el ser humano y otros mamíferos son adrenalina, noradrenalina y dopamina.

Existen neoplasias derivadas del tejido cromafín con cuadros clínicos definidos, tales como feocromocitoma, neuroblastoma, ganglioneuroma y el tumor de cuerpo carotídeo; todos ellos producen catecolaminas, sobre todo el feocromocitoma, que se acompaña de cuadros de hipertensión grave.

Las catecolaminas intervienen prácticamente en todas y cada una de las funciones del organismo, estimulando o inhibiendo las actividades de los tejidos, incluyendo la función de diversas glándulas endocrinas; se piensa que intervienen en la regulación homeostática, en su producción o en su ritmo circadiano. Desde el punto de vista farmacológico, existen numerosas dro-

gas de amplio uso en la práctica médica, que intervienen en la acción o en el metabolismo de las catecolaminas.

Aspectos históricos

La presencia del tejido medular dentro de las suprarrenales, pasó desapercibida durante tres siglos, es decir, desde que estos órganos fueron descritos con el nombre de *glandulae renibus incubentes* en 1563 por Eustachius,¹ hasta que Vulpian, en 1856,² demostró que el interior de la cápsula no era un líquido como se creía, sino que éste era producto de la rápida autólisis del tejido medular; y que, cuando era trabajada en fresco, la parte central de este órgano poseía propiedades tintoriales propias y estructura tisular distinta a la de la corteza suprarrenal. En el mismo año, los experimentos de Brown-Sequard demostraron que la extirpación de las suprarrenales era seguida indefectiblemente de muerte, lo que llevó a concluir que estas glándulas en su totalidad eran esenciales para la vida. Años después fue posible mantener vivos a peces cartilaginosos del grupo de los elasmobranquios después de extirparles el tejido medular, presente en ellos como órgano independiente por afuera del llamado cuerpo interrenal o cortical,³ así como mantener la vida de mamíferos suprarrenalectomizados, mediante administración de esteroides,

* Académico numerario. Instituto Nacional de Cardiología.

comprobandose así que es la corteza y no la médula, el órgano esencial para la vida.

Oliver y Schafer demostraron en 1895, la propiedad hipertensiva de los extractos medulares. Estos experimentos condujeron a la obtención del principio activo de la médula suprarrenal en 1898, por Abel quien lo llamó "epinefrina". Tres años más tarde, Takamine logró la cristalización de esta hormona, la que recibió independientemente los nombres de "suprarrenina" y de "adrenalina". Sus efectos farmacológicos fueron equiparados a las respuestas obtenidas mediante la estimulación del sistema nervioso simpático por Langley en 1901. Tres años más tarde, Stolz sintetizó la noradrenalina.

Durante los dos primeros decenios de este siglo, nace lentamente la idea de que adrenalina representa un transmisor nervioso producido en la médula suprarrenal y tal vez en las terminaciones nerviosas del sistema simpático.

Cannon y Rosenblueth^{4,5} demuestran las propiedades fisiológicas de las sustancias obtenidas, mediante la estimulación del corazón y del hígado y en 1933, en una obra clásica, emiten la hipótesis de que existen dos secreciones distintas: la "simpatina I" y la "simpatina E". Bacq,⁶ un año después identifica la simpatina I como adrenalina y la simpatina E como noradrenalina; Rabb, en 1943,⁷ obtiene de extractos de bazo un catecol con propiedades químicas distintas a la adrenalina.

Las observaciones de Von Euler,⁸ realizadas entre 1946 y 1948, indujeron a pensar que el verdadero transmisor nervioso es la noradrenalina, más que la adrenalina. Se sabe que las terminaciones nerviosas contienen cantidades importantes de noradrenalina, que la denervación de un órgano disminuye el contenido de esta sustancia y que en un trayecto nervioso va aumentando la concentración de noradrenalina desde su origen hasta el lugar de la sinapsis;⁹ Blaschko y col.⁹ demostraron la presencia de aminas en gránulos subcelulares de la suprarrenal, obtenidos mediante centrifugación, lo que dio origen a estudios enzimáticos y metabólicos como los de De Robertis y col.¹⁰ Vogt,¹¹ en 1954, demuestra la riqueza de catecolaminas en las regiones hipotalámicas del cerebro y Sutherland,¹² en 1960, inicia sus trabajos sobre efectos metabólicos de las catecolaminas, que después de demostrar que la noradrenalina aumenta la actividad de la fosforilasa, dieron lugar, a la postre, a la identificación del 3', 5' AMP cíclico como el "segundo mensajero."

Sourkes,¹³ en 1954, descubre el primer compuesto farmacológico que bloquea la síntesis de las catecolaminas, cuya aplicación clínica de más amplio uso, es la de la alfa-metil-dopa.

Las catecolaminas tienen una importancia biológica que podría considerarse universal, ya que intervienen en las funciones cerebrales, neurológicas, emocionales y sexuales; en la agresividad, sueño, drogadicción, aprendizaje; en los mecanismos de regulación neuroendocrina; en las funciones cardiovasculares, respiratorias y digestivas.

Por lo que toca a la patología de la médula suprarrenal, es posible que el caso observado por Frankel en 1866, haya sido el primer feocromocitoma descrito en la literatura. Algunos tumores fueron estudiados a principio de este siglo; Mayo,¹⁴ en 1927, fue el primero que operó con éxito una de estas neoplasias, abriendo un campo de investigación para este tipo de hipertensión endocrina, del cual hay cerca de 43 estudiados en nuestro país. La revisión de Hermann y Mornex,¹⁵ sobre feocromocitoma es un ejemplo característico del interés actual en el estudio de este padecimiento.

Aspectos embriológicos y morfológicos

La glándula suprarrenal representa, como la pituitaria, con sus zonas neuro y adenohipofisaria, la vecindad íntima de dos tipos de tejido, distintos, en su origen y función: un tejido glandular, de origen mesodérmico y otro nervioso, de origen ectodérmico. En el caso de la glándula suprarrenal, el mesodermo celómico, en el cuerpo de Wolff, da lugar a la formación de la corteza suprarrenal, en tanto que las células cromafines que van a formar más tarde la médula suprarrenal, provienen del neuroectodermo, apareciendo ya en el feto humano de 5 mm. de longitud.¹⁶ El origen nervioso del tejido medular fue reconocido por Remak en 1858, como el elemento a los que denominó glándulas nerviosas suprarrenales, o *Nervendrüsen*. En 1882, Mitsukuri,¹⁷ describió a esas células como de tipo simpático, que aparecen en el embrión del animal al décimo cuarto día y emigran hacia la zona cortical al décimo sexto día.

Del neuroectodermo proceden dos tipos de células distintos, que son los neuroblastos y feocromoblastos. En su emigración hacia la corteza suprarrenal, van dejando formaciones glandulares que pueden encontrarse después en diferentes sitios de la pelvis menor y en los órganos de Zuckerkindl. Este hecho tiene importancia, porque es ahí donde pueden aparecer feocromocitomas extramedulares. En los vertebrados inferiores, las células cromafines están distribuidas a lo largo de la cadena central y representan las formaciones medulares, en tanto que el cuerpo intrarrenal va a funcionar como tejido cortical. En el humano, los neuroblastos dan lugar a tumores no funcionantes, como el neuroblastoma, ganglioneuroma y simpatoblastoma, los que se sabe producen varias catecolaminas;¹⁸

en tanto que los feocromoblastos se convierten en células cromafines secretoras de catecolaminas, presentes en la médula suprarrenal y son también el origen de los feocromocitomas.¹⁹

La emigración de las células simpáticas hacia el interior de la corteza suprarrenal, para formar la médula, se efectúa en el embrión humano cuando el producto alcanza 19 mm. de tamaño aproximadamente.¹⁸

Al nacimiento, la médula es pequeña, en tanto que las masas paragangliónicas, de situación periaórtica, son grandes y aparentemente toman a su cargo la función de secreción medular. Las células que forman la médula suprarrenal son epiteliales, poliédricas, con bordes redondeados y se agrupan en columnas, envueltas por tejido conectivo con numerosos vasos capilares y sinusoides.²⁰

La circulación de la médula suprarrenal se efectúa por arterias penetrantes que provienen del plexo subcapsular, de donde emergen capilares rectos que atraviesan las zonas hasta una formación lagunar en la unión medulocortical.²¹ Existe poca circulación venosa en la médula y prácticamente ninguna en la corteza, describiéndose musculatura contráctil en alguna de las venas medulares, capaz de exprimir las. La circulación linfática, a su vez, forma un plexo que envuelve a la vena central.

La innervación proviene de los plexos renal y celiaco y es prácticamente exclusiva de la región medular y casi nula en la región cortical; las fibras, en su mayor parte mielínicas, forman plexos intramedulares que rodean las células de esta zona; existen pruebas anatómicas y de microscopía electrónica de que muchas de ellas son células de tipo gangliónico.²²

La ultraestructura de la médula suprarrenal se ha conocido mediante centrifugación diferencial y microscopía electrónica. Se sabe ahora que las células medulares, las sinapsis nerviosas y las gangliónicas tienen aspectos en común; así, existe una pequeña separación entre la pre y la postsinapsis, con engrosamiento de la membrana opuesta por depósito de material opaco; en el interior de la célula hay vesículas pequeñas de unos 600 Å de tamaño, principalmente en la presinapsis cerca de la membrana engrosada.²² Dentro de las células han sido identificadas, fotografiadas y analizadas en su estructura bioquímica, las mitocondrias y la presencia de partículas densas, aparentemente llenas de glucógeno; otras vesículas de tamaño mayor, casi de 900 Å, contienen en su interior los gránulos cromafines, que poseen varias funciones en la biosíntesis y metabolismo de la noradrenalina. También se han descrito neurotúbulos en esas células, cuya función se desconoce.²³⁻²⁶

Costero y Chévez²⁷ han dedicado su atención al

estudio morfológico del sistema cromafín. Barroso²⁸ ha descrito un método tintorial basado en la reducción de la plata, con el que identifica granulaciones intracitoplasmáticas argentorreductoras. Estas se encuentran principalmente en la médula suprarrenal y en los paraganglios; también se localizan en los quimiorreceptores. A estos investigadores se debe que el cuerpo carotídeo sea considerado como un aparato nervioso de tipo sensitivo, con células piriformes que tienen una prolongación larga y cuyo extremo como se conecta con el nervio de Hering y el glossofaríngeo, y va a terminar en el ganglio petroso. Han descrito que en el cuerpo carotídeo el aparato nervioso está envuelto en células argentafines que contienen las citadas granulaciones, por lo que se consideran células productoras de catecolaminas.

Costero y Chévez²⁹ han demostrado además, por cultivo de tejidos, que las células de la médula tienen movimientos rítmicos de expansión y retracción y han confirmado el hecho ya conocido, de que en dichas células, las granulaciones exhiben una fluorescencia específica, debida al contenido de catecolaminas. Los estudios histoquímicos de las células simpáticas tienen amplia difusión.³⁰⁻³¹

Metabolismo de las catecolaminas

Las catecolaminas son compuestos hormonales o neurohormonales de bajo peso molecular derivados de un aminoácido esencial, la fenilalanina. Estructuralmente están formados por el núcleo pirocatecolico al que se le une en el carbono uno, la cadena lateral de dos átomos de carbono y el grupo nitrogenado.⁸ La adrenalina es la hormona natural de la médula suprarrenal, responsable de importantes cambios fisiológicos y fisiopatológicos en el terreno hemodinámico. La noradrenalina y la dopamina, mucho más estudiada la primera que la segunda, son neurohormonas producidas en las terminaciones nerviosas y en pequeñas formaciones de tejido argentafín y cromafín, incluidas en distintos órganos tales como el corazón, el cuerpo carotídeo y posiblemente el riñón.³²⁻³⁵

Biosíntesis

Como se ha dicho, la biosíntesis de las catecolaminas principia a partir de la fenilalanina. En el clásico esquema de Blaschko³⁶ y en el reciente de Axelrod,³⁷ de la fenilalanina o bien del desdoblamiento de las proteínas proviene la tirosina (hidroxifenilalanina) y de ella las catecolaminas y la tiroxina, como también la melanina y el ácido homogentísico.

La transformación de fenilalanina en catecolaminas se realiza mediante hidroxilaciones sucesivas, cuya secuencia ha sido confirmada mediante el empleo de

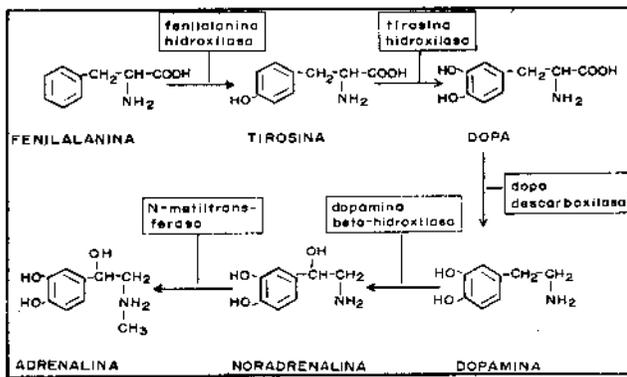


Fig. 1 Secuencias metabólicas en la biosíntesis de catecolaminas

precursores radiactivos.⁸⁸⁻⁴¹ La figura 1 muestra la transformación de la fenilalanina en tirosina; este paso requiere de oxígeno y de cofactores como el ácido fólico (pteridinas) y de NADPH.⁴²⁻⁴⁰ La tirosina, cuya concentración en la sangre es de 10 a 15 mg./L.,⁴⁸ por acción de la tirosina hidroxilasa recibe un grupo hidroxilo en la posición tres del grupo fenólico, originándose así la dihidroxifenilalanina (DOPA),⁴⁴⁻⁴⁰ para lo cual se requieren, además de oxígeno, cofactores tales como iones de hierro, NADPH y pteridinas o ácido fólico.^{42,44,40}

La dopa descarboxilasa, transforma a la DOPA en dopamina. En este paso hay pérdida del radical ácido de la DOPA y se requiere como cofactor vitamina B₆, casi en forma específica.⁴⁷ La dopa descarboxilasa actúa sobre muy distintos substratos además de la DOPA, como 5-hidroxitriptofano, tirosina e histamina,⁴⁷ por lo que se propone llamarla, en forma genérica, descarboxilasa, en la biosíntesis de las catecolaminas.

En la transformación de dopamina en noradrenalina interviene la dopamina-beta-hidroxilasa y la reacción requiere de oxígeno, ascorbato y fumarato. Se trata de una enzima con peso molecular de aproximadamente 290 000;⁴⁶ el cobre, que forma parte de la enzima, transporta el oxígeno y lo dona posteriormente a la amina, tal y como fue propuesto inicialmente por Warburg.

Por acción de una metiltransferasa,⁴⁸ se introduce el metilo en el radical amino de la noradrenalina, mediante transmetilación en que la S-adenosil-metionina es el donador, con lo que se transforma en adrenalina. Dicha enzima se encuentra casi en forma exclusiva en la médula suprarrenal. El transporte de la adrenalina en el torrente circulatorio requiere una proteína específica.⁴⁹ La noradrenalina producida en la médula, es vertida hacia la sangre con transporte y destino final similar al de la adrenalina, aunque muestra marcadas diferencias farmacológicas con esta

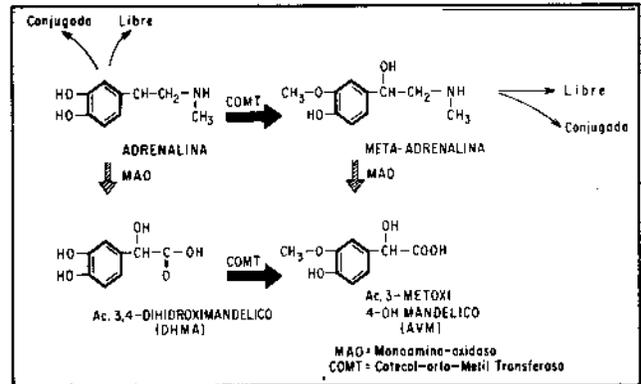


Fig. 2 Catabolismo de las catecolaminas

última.

La concentración sanguínea normal de estas aminas es aproximadamente de 1 a 3 µg./L. de plasma, por lo que resulta difícil y complicada su dosificación.⁵⁰ La excreción urinaria normal de adrenalina y noradrenalina es, respectivamente, de 16 y 44 µg./24 horas, que también pueden ser expresados por gramo de creatinina,⁵¹ o como ng./min.* cuando se trabaja con fracciones de menos de 24 horas.

La excreción de adrenalina y noradrenalina obedece a un ritmo circadiano, con notable reducción durante la noche; este ritmo se conserva en el hipertenso esencial.⁵¹ La excreción de catecolaminas aumenta durante el *stress*, tanto físico como emocional;⁵² 16 por ciento de pacientes con hipertensión arterial esencial exhiben excreción moderadamente aumentada, en tanto que en casos de feocromocitoma se encuentran cifras superiores a 3000 µg./día de adrenalina y noradrenalina.⁵⁸⁻⁵⁴

Catabolismo

El catabolismo tisular de las catecolaminas se muestra en la figura 2. Las aminas pueden ser catabolizadas por dos sistemas enzimáticos: el de la monoaminooxidasa (MAO) y el sistema de la catecol-o-metiltransferasa (COMT).⁴³ La MAO transforma directamente a las aminas en los derivados ácidos correspondientes, desaminando al substrato;⁵⁵ la COMT, al introducir un grupo metilo en posición tres, transforma a la adrenalina en metadrenalina y a la noradrenalina en normetadrenalina;^{44,55} estos compuestos pueden ser atacados por la MAO y los derivados ácidos por la COMT. En ambas circunstancias, se obtiene el metabolito final común, ácido 3-metoxi-4-hidroximandélico o ácido vainillilmandélico, conocido por su abreviación AVM, que se excreta por la orina como tal y representa una proporción importante del metabolismo de las catecolaminas. Las catecolaminas también pueden ser

* ng = nanogramo = milésima de microgramo (µg.)

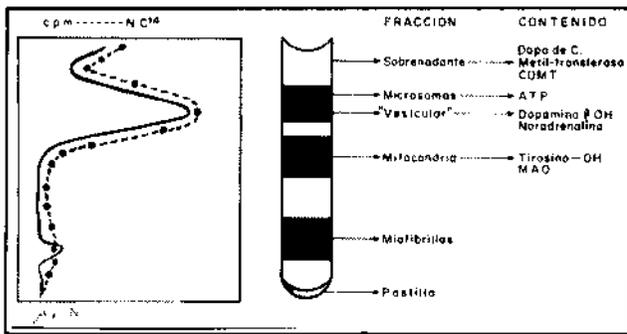


Fig. 3 Distribución de componentes intracelulares

excretadas libres o conjugadas; en la orina o en el riñón se transforma su estructura, dando lugar al adrenocromo, de color rojo, sobre el cual fueron hechas las primeras determinaciones colorimétricas de las catecolaminas; este producto, al sufrir un rearrreglo estructural, forma la adrenolutina, sustancia altamente fluorescente, que permite la medición específica y sensible de las catecolaminas urinarias y plasmáticas.

En comparación con las pequeñas cantidades que se excretan de catecolaminas libres, adrenalina y noradrenalina (menos de 100 $\mu\text{g.}/24$ hs.), su metabolito, el AVM, se excreta en proporción de 2 a 12 mg./24 hs.^{56,57}

Proporcionalmente puede decirse que 6 por ciento de las catecolaminas se excretan en forma libre o conjugada; 22 por ciento como metaadrenalina y normetadrenalina y 40 por ciento, en forma de AVM.⁵⁸ La medición de los compuestos metilados, metadrenalina y normetadrenalina, junto con las aminas libres y el AVM, tiene importancia diagnóstica, sobre todo en el estudio metabólico de casos de feocromocitoma o en pacientes con hipertensión esencial o en la investigación de la posible participación de las catecolaminas en otros tipos de trastornos metabólicos.^{54,58}

Los pasos biosintéticos señalados han sido demostrados mediante estudios con sustancias marcadas con isótopos radiactivos, principalmente carbono 14 y tritio. La centrifugación analítica ha permitido aislar los componentes celulares y demostrar en ellos la presencia de las enzimas implicadas en los pasos biosintéticos y catabólicos de las catecolaminas.^{22,59}

La figura 3 representa un esquema de estos trabajos; en ella se ve como es posible separar las miofibrillas, las mitocondrias, la fracción vesicular, la fracción de microsomas y el sobrenadante. En el sobrenadante, mediante estudios con trazadores radiactivos, se ha demostrado la presencia de la dopa descarboxilasa, de la metiltransferasa y de la COMT;⁴⁸ en la fracción de los microsomas se encontró sobre todo trifosfato de adenosina (ATP) y en la fracción vesicular cercana a la anterior, la dopamina-beta-hidro-

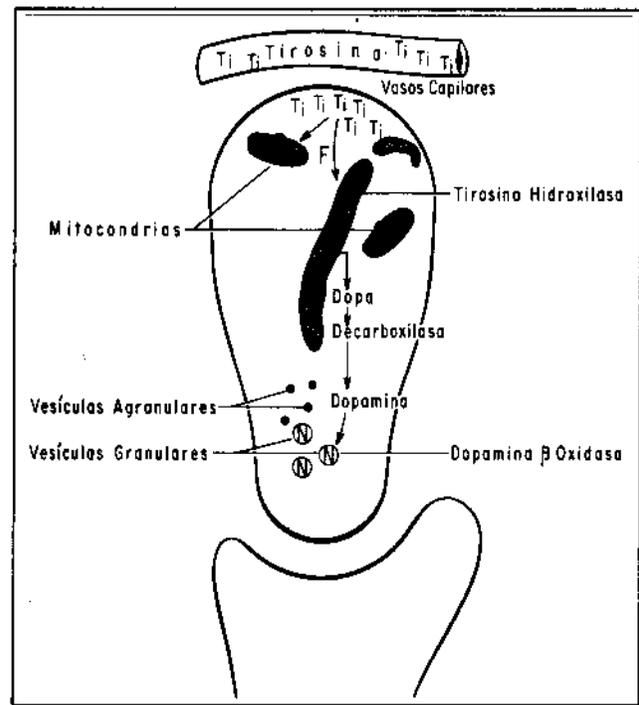


Fig. 4 Pasos biosintéticos en el interior de una célula nerviosa

xilasa y la noradrenalina radiactiva, tal como lo muestra el esquema de contenido de radiactividad utilizando noradrenalina-¹⁴C. En las mitocondrias se ha encontrado la presencia de la tirosina-hidroxilasa y de la MAO.⁴³

A partir de los estudios con microscopía electrónica de Trillo²² y de un esquema de Wurtman⁴³ se diseñó la figura 4, que representa a una célula adrenérgica y sus relaciones con los vasos capilares y con las terminaciones nerviosas. En la membrana celular vecina a los vasos capilares, se encuentra la enzima concentradora, que regula la acumulación intracelular de tirosina. En las mitocondrias, por acción de la tirosina hidroxilasa, se transforma la tirosina en DOPA. Esta, mediante la actividad de la dopa descarboxilasa, se transforma en dopamina. Es ésta el precursor inmediato que, a nivel de las vesículas granulares y en presencia de ATP y iones de cobre, se transforma en noradrenalina, mediante la enzima dopamina beta-hidroxilasa. Las vesículas granulares contienen, además de noradrenalina, ATP, iones divalentes y ARN, como reflejo de sus varias funciones, tales como las de captación, síntesis, almacenamiento, liberación y tal vez, inactivación.⁴³ Las catecolaminas son liberadas de las células hacia los territorios nerviosos y vasculares, mediante descargas activas o secretoras y activadas por hormonas tales como la insulina y la histamina.⁴⁸

Estudios farmacológicos y fisiológicos han revelado

que en las terminaciones nerviosas las catecolaminas se encuentran distribuidas en un compartimiento profundo, rico en catecolaminas y otro superficial, cercano a la sinapsis, en el cual las catecolaminas se encuentran libres, listas para actuar y en menor proporción cuantitativa que en el profundo.^{48,55,60} Existen diferencias importantes entre ambos compartimientos: la vida media es de hasta 24 horas en el profundo y de menos de dos horas en el superficial.⁴³ Es así como se explica que la tiramina libere gran cantidad de la noradrenalina activa y prácticamente no afecte a la noradrenalina del compartimiento profundo. Esta propiedad se utiliza para la prueba farmacológica para demostrar la presencia de un tumor cromafín,⁶¹ cuando el compartimiento superficial se halla saturado de aminas, merced al empleo de inhibidores de la MAO o por la existencia de un feocromocitoma, la administración de tiramina produce graves crisis hipertensivas.⁶² Por su parte, la reserpina descarga las terminaciones nerviosas de noradrenalina sin producir efecto hipertensivo inmediato, por lo que se concluye que libera al compartimiento profundo y no al superficial.⁴³ Mediante estudios bioquímicos, utilizando aminas marcadas con isótopos radiactivos,^{43,44,55,66,59,60} se ha demostrado que la inactivación se efectúa mediante la MAO, dando lugar a la aparición de AVM en el compartimiento profundo, preferentemente a través de la COMT en el compartimiento superficial, lo que da lugar a la producción de metabolitos del tipo de la metadrenalina y normetadrenalina.

La captación de catecolaminas libres por la sinapsis es un proceso activo cuya índole explica que la vida media de la noradrenalina circulante sea tan corta como 30 minutos.⁷⁴ Se sabe que la clorpromazina, la cocaína y el pirogalol impiden o bloquean activamente la captación de noradrenalina libre por las terminaciones nerviosas; en cambio, la simpatectomía bloquea la captación de noradrenalina en el compartimiento profundo.⁴³ El vaciamiento de catecolaminas en el compartimiento superficial explica que cualquier substancia que impida la captación de aminas en el mismo provoque una respuesta exagerada a la infusión de noradrenalina, efecto farmacológico bien conocido.

Acciones metabólicas

Las llamadas catecolaminas activas, o sean adrenalina, noradrenalina y probablemente dopamina, ejercen sus distintas acciones en numerosos territorios de la economía, mediante una unión molecular en el sitio mismo de los receptores;^{63,64} de los tipos de receptores descritos por Ahlqvist,⁶⁵ los gamma se hallan directamente relacionados con el efecto glucogenolítico de las catecolaminas,⁶⁵ uno de los efectos meta-

bólicos más importantes de las aminas.

Otro de los efectos primordiales de estas aminas consiste en el aumento de la temperatura corporal y en el consumo de oxígeno. A las dosis terapéuticas usuales, la adrenalina aumenta el consumo de oxígeno entre 20 y 30 por ciento; en cambio, el aumento de temperatura cutánea no es tan notable porque se ve contrarrestado por la producción de vasoconstricción periférica.⁶⁶ Pero en casos de feocromocitoma, sí ocurre aumento de la temperatura, que al igual que el del consumo de oxígeno, reflejado en incremento de la tasa de metabolismo basal y la sudoración profusa, indica la acción calorigénica generalizada de las catecolaminas.

La producción de energía por las catecolaminas ocurre por tres rutas, íntimamente relacionadas entre sí, que se inician con la producción de 3' 5'-adenosilmonofosfato cíclico (3', 5' AMP cíclico).^{43,64,67} El segundo mecanismo de producción energética es el glucogenolítico; el 3' 5' AMP cíclico ocasiona aumento de la fosforilasa betaquinasa y posteriormente de fosforilasa activa y en consecuencia de glucogenólisis, con producción de glucosa-1-fosfato y glucosa-6-fosfato. El cálculo matemático de los productos de esta reacción indica que la glucogenólisis por catecolaminas es una reacción en cascada.⁶⁸ El efecto calorigénico mediado por glucogenólisis aumenta con el uso de compuestos del tipo de la metilxantina, que protegen contra la destrucción al 3' 5'-AMP cíclico.⁶⁹ Ya que en el músculo no existe glucosa-6-fosfatasa, se produce ácido láctico como consecuencia de una reacción que aparentemente se encuentra mediada por los receptores beta.⁷² La acción activadora ejercida por las catecolaminas sobre la fosforilasa, trae como consecuencia aumento del potasio plasmático, posiblemente proveniente del hígado;⁶⁶ tal vez pudieran explicarse así algunos de los cambios de potencial de membrana observados con la administración de catecolaminas.⁷¹

El tercer mecanismo energético de las catecolaminas se ejerce en su acción lipolítica, mediante la transformación de una lipasa inactiva en lipasa activa por intermedio del 3', 5' AMP-cíclico.⁷¹ Como consecuencia aumentan ácidos grasos libres y triglicéridos en el plasma sanguíneo, a la vez que se reduce la grasa tisular;^{84,85} a la vez, aumenta la captación de grasa en el tejido muscular y se favorece la producción de un hígado graso. Las aminas aumentan la producción de cuerpos cetónicos, tal como sucede en el ayuno y en la diabetes.⁷¹

Si bien el 3', 5' AMP cíclico tiene efecto inotrópico propio, la hiperproducción de este compuesto y sus acciones lipolíticas e hiperglicémicas son las que permiten explicar los efectos cronotrópicos, calorigénicos, vasoactivos y las distintas funciones características de

las catecolaminas.^{63,65,70-73} Méndez⁷⁴ ha publicado extensos trabajos sobre los efectos cardiovasculares de estos compuestos.

FEOCROMOCITOMA

El feocromocitoma es una neoplasia derivada del tejido simpático, funcionalmente activa, que secreta cantidades elevadas de catecolaminas. Usualmente se encuentra en la médula suprarrenal, pero puede tener localización extrasuprarrenal, desarrollándose a partir del tejido cromafín de la cadena aórtica, principalmente en los órganos de Zuckerkandl^{75,76} e inclusive dentro de la vejiga.⁷⁷ Usualmente es benigno; malignidad y metástasis son más frecuentes cuando es bilateral; las metástasis también producen catecolaminas.⁷⁸

Originalmente se creía que el feocromocitoma afectaba más a hombres que a mujeres; estadísticas recientes demuestran que su frecuencia es muy similar en los dos sexos.^{77,79} Puede aparecer a cualquier edad; se han descrito casos en niños pequeños y en ancianos;⁷⁷ la mayor frecuencia se encuentra entre los 30 y 50 años de edad. La edad promedio es discretamente mayor para el sexo masculino que para el femenino. Una entidad genética rara es el feocromocitoma de tipo familiar, asociado o no a catarata metabólica o a trastornos cutáneos y a otras alteraciones con carácter hereditario dominante, que afecta por igual a hombres y mujeres;⁸⁰ puede también asociarse con neurofibromatosis^{15,20,78} y con carcinoma medular de la tiroides.⁸¹

Formas anatómicas

El feocromocitoma es generalmente único y su tamaño puede variar desde apenas macroscópico hasta tumores mayores de un kilogramo de peso. Predominan las tumoraciones de 2 a 5 cm. de diámetro, generalmente de forma semiesférica. Sólo en 10 por ciento de los casos son bilaterales y cerca de 6.5 por ciento son malignos.¹⁵ Cuando existe el carácter de malignidad, las metástasis se diseminan y afectan principalmente el esqueleto y los pulmones; en estas condiciones, la extirpación del tumor primario no cura el cuadro clínico y las cifras hipertensivas persisten, así como la producción excesiva de catecolaminas. No se han demostrado hasta la fecha hiperplasias medulopararrenales que ocasionan un cuadro de feocromocitoma característico.¹⁵

Los feocromocitomas se encuentran rodeados por una cápsula fibrosa, lisa y resistente; su color es de tinte gris y son muy vascularizados. La grasa perisuprarrenal posee el tono café característico de la grasa de invernación y suele ser abundante, lo que puede ocasionar resultados negativos en los estudios radio-

gráficos.

Al corte, el tumor se presenta como tejido de tipo encefaloide, frecuentemente con cavidades quísticas de contenido hemorrágico. El tejido corticosuprarrenal adherido al feocromocitoma puede encontrarse en la más variada forma, sin alteraciones importantes.

Afinidades tintoriales

Estos tumores reciben el nombre de feocromocitoma debido a la coloración café que adoptan sus células cuando se tiñen con bicromato de potasio. Se sabe que, en realidad, la reacción se debe al resultado de la oxidación de las aminas bajo el efecto del yodato de potasio.

La disposición histológica de sus células adopta uno de los tres siguientes tipos: a) se agrupan en cordones celulares de forma irregular; b) forman lóbulos bien definidos; c) adoptan disposición de roseta. El número de células es siempre mayor que en el tejido suprarrenal normal, dando la impresión de formar un sincicio.¹⁵

Las células son de forma y tamaño variables, redondas, pequeñas o alargadas y pegadas a los vasos; otras poseen forma de raqueta o estrella;²⁹ siempre muestran núcleos definidos y voluminosos y citoplasmas ricos en granulaciones finas, las que han sido intensamente estudiadas en su configuración y características metabólicas.^{23,24} La presencia de células con distinta morfología es frecuente, sobre todo en los tumores grandes. En éstos se encuentran degeneraciones celulares con aspecto coloide o hialino, formaciones quísticas de contenido hemorrágico y sólo los cortes externos exhiben configuración normal.

Los feocromocitomas malignos no dan imagen característica, por lo que en ocasiones es difícil aceptar el diagnóstico patológico; sin embargo, la invasión de la cápsula o de la pared vascular puede orientar hacia el grado de malignidad de la neoplasia. En estos casos la reacción cromafín es menos intensa, no obstante la concentración elevada de catecolaminas en el tejido. La presencia de metástasis, la persistencia de la hipertensión arterial y el aumento de las catecolaminas urinarias después de la extirpación quirúrgica del tumor primario dan la certidumbre diagnóstica de feocromocitoma maligno metastásico.⁷⁸

Diagnóstico

La secuencia diagnóstica de un caso de feocromocitoma está formada por tres fases sucesivas: la clínica, la de comprobación o identificación y la de localización.

Cuadro clínico

La fase clínica radica en la obtención de datos y

signos que integran el síndrome de hiperactividad simpaticomimética.

Debido a las acciones hipertensivas, simpaticomiméticas y diabetogénicas de las catecolaminas, el diagnóstico diferencial del feocromocitoma involucra a la hipertensión arterial esencial, la diabetes, la tirotoxicosis y la toxemia gestacional.

La hipertensión arterial se presenta en casi todos los casos de feocromocitoma. Son raros los informes de diagnóstico de feocromocitoma sin hipertensión; en algunos, la patología agregada podría explicar la ausencia del cuadro hipertensivo, como ocurrió en un caso en que el diagnóstico de feocromocitoma se hizo años después de efectuada una hipofisectomía por adenoma basófilo.⁸²

El cuadro hipertensivo ocurre en tres variedades. La paroxística es la más característica: el paciente, con tensión arterial normal, presenta un aumento súbito de sus cifras tensionales que se acompaña del resto de la sintomatología simpaticomimética y que puede llegar a ser mortal. La descripción correcta de las crisis presenciadas por el médico o la completa recopilación de datos de crisis anteriores, es de máxima utilidad diagnóstica.

La segunda variedad es la hipertensión arterial sostenida, en que la secreción de catecolaminas se mantiene a niveles elevados estables. Son éstos los casos en los que existe mayor grado de repercusión oftalmológica. Aquellos con hipertensión paroxística, por su gravedad y por la sintomatología agregada, llegan más rápidamente al diagnóstico que los enfermos con hipertensión sostenida, en quienes el diagnóstico es tardío, produciéndose daños en el sistema vascular, particularmente en la retina. El tercer tipo de cuadro hipertensivo es el mixto, en el que a la hipertensión sostenida se agrega la paroxística. Puede afirmarse que más de 66 por ciento de los casos exhiben hipertensión arterial sostenida.^{15,79}

Quienes han buscado diabetes entre los pacientes, la han encontrado con frecuencia importante;⁸³ en algunos diabéticos, el diagnóstico de feocromocitoma agregado puede pasar desapercibido. El diagnóstico diferencial requiere investigar de modo intencional posibles antecedentes familiares de diabetes, obesidad, y macrosomía fetal, ya que en el feocromocitoma la hiperglicemia es sólo un signo y no propiamente un cuadro con el carácter hereditario que caracteriza a la diabetes mellitus. La diabetes activa con requerimiento insulínico alto, no es frecuente; generalmente lo que se encuentra es diabetes química con curva anormal de tolerancia a la glucosa o con glicosuria o hiperglicemia moderada. El trastorno metabólico es controlable por medidas terapéuticas habituales.¹⁵

El diagnóstico puede ser confundido con un pro-

Cuadro 1 Principales síntomas de feocromocitoma

Hipertensión arterial		
	sostenida paroxística mixta	
Cefalalgia	Nerviosidad	Polidipsia
Palpitaciones	Ansiedad	Poliuria
Sudoración	Agresividad	
Adelgazamiento	Temblor	<i>Angor pectoris</i>
Palidez	Convulsiones	Náusea
Bochornos	Coma	Vómito

ceso eclámptico o pretoxémico.⁸⁴ Sin embargo, en el feocromocitoma el cuadro hipertensivo se acentúa en épocas tempranas del embarazo y no en épocas tardías como en la toxemia. Cada vez son más frecuentes los casos de diagnóstico de feocromocitoma en embarazo.^{58,84,85}

La sintomatología del feocromocitoma puede ser confundida con la de la tirotoxicosis. Los síntomas más frecuentes son: sudoración, palpitación, temblor, cefalalgia, adelgazamiento, sensibilidad al calor, náusea y vómito, nerviosidad, agresividad, impaciencia, diarrea y trastornos de la personalidad.⁸⁶ Esta sintomatología puede hacer pensar en una tirotoxicosis, a la que se agregase un cuadro hipertensivo, sobre todo si éste fuera de tipo sostenido. Dicha confusión puede tener mayor base cuando existe hiperplasia o neoplasia tiroidea, como en los casos comunicados de coincidencia de feocromocitoma y carcinoma medular de la tiroides.⁸¹ En el feocromocitoma, las pruebas de función tiroidea no se encuentran alteradas, a excepción del metabolismo basal, que es muy elevado.⁷⁹

En la exploración física tienen importancia la complexión típicamente delgada del enfermo con feocromocitoma, el temblor distal, el aumento de temperatura y humedad de la piel. En la mayoría de los casos, la ausencia de crecimiento tiroideo y de signos oculares, ayudarán al diagnóstico diferencial. Interesa la descripción de la actividad del enfermo con nerviosidad, inquietud e impaciencia; la expresión frecuente de dolor debida a cefalalgia intensa y sostenida y por la comprobación de cifras tensionales elevadas.^{78,80} La exploración física debe incluir la palpación profunda del abdomen. En algunos casos podrá sentirse la masa tumoral; en otros, no raros, los cambios de posición o el masaje en la región suprarrenal podrán elevar bruscamente la tensión arterial y ser un dato diagnóstico y de localización para el feocromocitoma.

En el cuadro 1 se enumeran signos y síntomas de

acuerdo con la frecuencia de su aparición.

No siempre se encuentra el cuadro clínico completo, pero sí la asociación de numerosos síntomas, sobre todo, además del cuadro hipertensivo, los mencionados en la primera columna del cuadro 1.

El diagnóstico es sencillo cuando el cuadro es típico: el enfermo se presenta pálido, sudoroso, angustiado y con intensa cefalalgia en forma de paroxismo. La existencia de cifras tensionales elevadas en el momento de la exploración da base a la sospecha, la que se confirma si existe el antecedente de cifras tensionales menores o si el cuadro desaparece y la tensión arterial se normaliza o disminuye importantemente. Es más difícil cuando la hipertensión es sostenida.

Pruebas farmacológicas

La segunda etapa diagnóstica consiste en las pruebas farmacológicas y las determinaciones de catecolaminas y sus metabolitos en orina y sangre.

Las pruebas farmacológicas pueden ser liberadoras o bloqueadoras. Las pruebas liberadoras utilizan estímulos o sustancias farmacológicas, como la prueba del frío, la histamina, el mecolil⁸⁶ y la tiramina,⁴⁸ que desplazan a las catecolaminas de sus sitios de almacén, sobre todo el compartimiento superficial, de donde se liberan en forma activa y provocan una reacción simpaticomimética, con aumento de la tensión arterial, que será proporcional a la cantidad de catecolaminas desplazadas. Estas pruebas, por desencadenar crisis hipertensivas graves,⁸⁷ sólo están indicadas cuando la tensión arterial diastólica es menor a 110 mm. de mercurio.

Las pruebas se realizan midiendo la tensión arterial (T.A.) durante un periodo control preliminar y uno de respuesta después de la aplicación del estímulo. Durante ambos periodos, la T.A. se toma cada minuto, intervalo que se acorta a 15 segundos en los momentos de máxima acción del fármaco y se prolonga durante las fases finales de la prueba. La prueba se termina cuando la T.A. vuelve a cifras similares a las del periodo control. La administración de los fármacos se realiza por vía intravenosa, rápidamente, bien sea por administración directa, o bien empleando un catéter, a través del cual se gotea una solución de modo continuo, con el fin de ocultar al paciente el momento en que se administra el fármaco.

La prueba del frío consiste en introducir al antebrazo del enfermo durante un minuto dentro de un recipiente con agua a 4°C.⁸⁷ En un sujeto normal, la frecuencia cardíaca y la T.A., entre 15 y 60 segundos, se elevan moderadamente; en algunos casos de feocromocitoma el aumento tensional es evidente y puede desencadenar una crisis hipertensiva. Las elevaciones mayores de 35 mm. para la T.A. sistólica y de 20 mm.

para la diastólica son francamente sospechosas del feocromocitoma.⁸⁸

La prueba de la histamina emplea la aplicación intravenosa rápida de 25 µg. como dosis inicial y cuando no existe respuesta hipertensiva se recurre a dosis de 50 y 100 µg.⁸⁶ Con la prueba de histamina, tanto en los sujetos normales como en los casos de feocromocitoma, se registra el efecto histamínico característico, consistente en taquicardia pasajera, bochorno, sudoración y cefalea.

Junto con el efecto histamínico, las catecolaminas liberadas producirán su acción hipertensiva; aumentos menores de 35 mm. de Hg para la T.A. sistólica y de 20 mm. para la diastólica se observan en sujetos normales o hipertensos esenciales.⁸⁸ En el feocromocitoma estos aumentos son mayores y en ocasiones puede presentarse crisis hipertensiva grave con cefalalgia intensa, por lo que debe tenerse preparado siempre un bloqueador adrenérgico adecuado, tipo fentolamina,* para regular la crisis y evitar que el enfermo muera por hemorragia cerebral, la que es frecuente y grave en personas de edad avanzada.

En la prueba de la tiramina se utilizan 1000 µg. por vía intravenosa. La respuesta es similar a la de la histamina.^{81,88} Sin embargo, se carece de valoración estadística adecuada. Se ha realizado en enfermos sin haberse confirmado efecto hipertensivo.

Las pruebas bloqueadoras fueron llamadas incorrectamente adrenalíticas. No lo son, ya que los fármacos que se emplean son en realidad bloqueadores de receptores adrenérgicos que compiten con la acción directa de las catecolaminas pero no las destruyen. El bloqueo adrenérgico disminuye la T.A. y por ello se indica en casos con tensión sistólica mayor a 110 mm. de Hg. Existen numerosos fármacos que han sido empleados en este tipo de pruebas, con resultados satisfactorios en casos particulares. Sin embargo, los más difundidos y mejor estabilizados son del benzodioxano y la fentolamina.

La realización de estas pruebas es idéntica a las pruebas liberadoras: se registran la presión arterial y el pulso del sujeto durante un periodo control y un periodo posterior a la administración de la droga hasta el momento en que la presión regresa a sus niveles basales. La inyección se efectúa por vía intravenosa, directa o a través del tubo de la venoclisis, empleando 20 mg. de benzodioxano o 5 mg. de fentolamina. En sujetos normales o en hipertensos esenciales, la T.A. cae 25 mm. para la tensión sistólica y 15 mm. para la diastólica. En casos de feocromocitoma correctamente seleccionados, la tensión arterial se desploma, en forma brusca y prolongada, a valores

* Regitina®, Ciba

que sobrepasan estos límites y que en ocasiones, pueden llegar a cifras dramáticamente bajas, hasta el colapso tensional. Se han descrito casos de infarto del miocardio durante la realización de estas pruebas,⁸⁹ por lo que es indispensable tener a la mano noradrenalina en concentraciones crecientes o histamina como liberador adrenérgico, buscando aumentar el nivel de catecolaminas circulantes y contrarrestar el bloqueo producido, como también de los estimulantes cardiorespiratorios apropiados. Otras veces, los bloqueadores pueden dar lugar a un rebote hipertensivo grave después de la fase hipotensiva.⁹⁰

Para la realización de estas pruebas, se requiere que el enfermo no reciba ningún tipo de drogas, por lo que se aconseja suspender todo tratamiento un mes antes de efectuarlas.⁹⁰ Es particularmente importante evitar el uso de depresores del sistema nervioso, antihipertensivos como los alcaloides de la rauwolfia, tranquilizantes, hipnóticos o analgésicos, por un mínimo de diez días.⁸⁷ Debido al difícil control de estos y otros factores, es frecuente que las pruebas farmacológicas den lugar a resultados falsos, ya sea positivos o negativos,⁵⁴ por la interferencia de fármacos administrados con anterioridad, la medición incorrecta de las tensiones basales, la difícil lectura de tensiones debido a la rapidez que requiere su registro o la diferencia de presiones entre ambos brazos.⁸⁷

La frecuencia con que se comunican resultados falsos al utilizar pruebas liberadoras o bloqueadoras es variable; de las estadísticas analizadas, se concluye que son más frecuentes las falsas negativas que las falsas positivas; uno de cada cinco casos puede dar lugar a una falsa negativa, en tanto que uno de cada quince, dará una falsa positiva.^{54,87} La que se considera más específica, es la prueba de histamina.

Con la reserva de que las pruebas farmacológicas pueden dar resultados erróneos, cuando una prueba es positiva, el clínico se encuentra frente a un caso de feocromocitoma. La respuesta clínica a la histamina puede ser dramática, con cefalalgia intensa y paroxismo hipertensivo, reproduciendo la crisis típica del feocromocitoma, lo que confirmará el diagnóstico. Pero por el peligro que entrañan y por la falta de seguridad en su realización, estas pruebas van desapareciendo y son substituidas por la dosificación de catecolaminas y sus metabolitos.⁸⁸⁻⁹¹

Dosificación de catecolaminas y sus metabolitos

Las catecolaminas pueden medirse en orina y sangre. En sangre se miden adrenalina y dopamina, en forma libre o conjugada; también se dosifican los metabolitos, de los cuales los más importantes son el ácido vainillilmandélico, la metadrenalina y la normetadrenalina.

Las técnicas para la determinación de aminas se originaron con el empleo de alúmina como absorbente de las catecolaminas, la que además intensifica la fluorescencia de estos compuestos.⁹² Inicialmente, Shaw utilizó una técnica colorimétrica, en la que se transforman a las catecolaminas en un compuesto de color rojo, llamado adrenocromo. Este procedimiento es cualitativo y muy poco sensible; sólo se obtiene respuesta negativa o bien positiva, cuando existe gran cantidad de catecolaminas en la orina.⁹³ Fue desplazado por técnicas de fluorescencia, que aumentan la sensibilidad y especificidad de los métodos.⁹⁴

Las técnicas de fluorescencia son de dos tipos: las técnicas del trihidroxiindol, en que se transforman las aminas, mediante agentes oxidantes, en adrenolutinas, las que por condensación con etilendiamina producen el compuesto fluorescente. Ambos procedimientos constan esencialmente de extracción de las catecolaminas de líquidos o tejidos mediante su adsorción a alúmina, lo que puede ser realizado en columnas cromatográficas o bien agitando la alúmina con el líquido que contiene las catecolaminas; ambos procedimientos dan resultados equiparables. A la orina se agrega etilendiamino tetra acetato (E.D.T.A.), que capta los iones metálicos y estabiliza los blancos.⁹⁵ El rearrreglo estructural de la molécula permite obtener compuestos fluorescentes que son registrados en un fluorómetro, a la longitud de onda específica, tanto para la excitación como para la emisión. Mediante cambios de pH, las distintas catecolaminas dan lugar a fluorescencias con espectros diferentes.⁹⁶

Las técnicas del trihidroxiindol miden adrenalina y noradrenalina, con poca interferencia de la dopamina, la que a su vez se cuantía a un pH determinado, produciendo fluorescencia específica.⁹⁵ Estas técnicas son más sensibles pero menos específicas que aquellas que utilizan la condensación con etilendiamina.⁹⁵

La medición en sangre requiere de cromatografía en columna de alúmina; debido a la baja concentración de aminas en plasma, los procedimientos son complicados. La concentración normal es de un microgramo por litro de plasma;^{50,97} a la adrenalina corresponden 0.22 y a la noradrenalina, 0.58 $\mu\text{g./L.}$ de plasma. El límite máximo es de 4.5 $\mu\text{g./L.}$ pero en casos de feocromocitoma se encuentran de 6 a 865 $\mu\text{g./L.}$ ⁹⁷

La dosificación en orina se efectúa utilizando una alícuota de la colección urinaria de 24 horas. Para diagnóstico de feocromocitoma tienen el mismo valor alícuotas de muestras fraccionadas de 2 a 4 horas.^{53,98}

Varios autores han encontrado que la excreción de adrenalina es de 20 $\mu\text{g.}$; la de noradrenalina, de 41 $\mu\text{g.}$ y la de dopamina, de 400 $\mu\text{g./24 horas.}$ ⁵¹

Existe un ritmo circadiano típico en la excreción de

adrenalina y noradrenalina, con disminución de ambas durante el periodo nocturno.^{51,53} Las catecolaminas disminuyen después de la adrenalectomía, fundamentalmente la adrenalina y la noradrenalina.^{48,99} En el feocromocitoma, el aumento de catecolaminas urinarias es extraordinario, llegando a niveles de 3 000 $\mu\text{g.}/24 \text{ hs.}$, con límite inferior en 300 $\mu\text{g.}/\text{hs.}$ para algunos autores,⁹⁷ y en 500 como límite confiable para otros.⁹³ Cuando se sospecha de feocromocitoma, la dosificación de catecolaminas urinarias debe hacerse en muestras sucesivas, sobre todo en los casos con crisis paroxísticas, en los cuales es preferible la muestra fraccionada a la de 24 horas. El aumento de adrenalina señala el origen suprarrenal del feocromocitoma y puede coincidir con localización en los órganos de Zuckerkandl.⁷⁵ Después de la extirpación del tumor, las catecolaminas vuelven a niveles normales; la persistencia de cifras elevadas indica la presencia de otro feocromocitoma o de tejido metastásico.⁷⁸

La dopamina urinaria usualmente se encuentra normal o disminuida en casos de feocromocitoma;¹⁰⁰ solamente aumenta su excreción en el feocromocitoma maligno.¹⁰¹ Hemos corroborado la excreción normal de dopamina en casos de feocromocitoma benigno, y se han observado cifras elevadas en feocromocitoma extrasuprarrenal y bilateral.

En los últimos años se ha dado valor máximo a la dosificación de los metabolitos de las catecolaminas. La más sencilla es la del ácido vainillilmandélico (AVM); en casos de muestras aisladas, se ha comunicado su valor diagnóstico, al encontrarlo en cifras elevadas en comparación a cifras de catecolaminas normales o discretamente elevadas.^{56,58,76} De mayor valor diagnóstico se considera la determinación de los derivados meta, metadrenalina y normometadrenalina, cuya dosificación se realiza por métodos cromatográficos.^{58,102,103}

Como conclusión, puede afirmarse que estos metabolitos son de importancia en el diagnóstico del feocromocitoma, medidos tanto por las técnicas usuales como por métodos cromatográficos.^{104,105} Sin embargo, la dosificación de catecolaminas libres es la base del diagnóstico de un feocromocitoma.^{53,76}

Localización del feocromocitoma

Una vez confirmado el diagnóstico de feocromocitoma, el problema es su localización. Para tal fin, puede recurrirse a radiografías simples de abdomen, a la venografía, angiografía y retroneumoperitoneo, o bien a varias técnicas simultáneas, como por ejemplo la pielografía y retroneumoperitoneo a la vez. Dorbecker obtuvo éxitos notables con la técnica del retroneumoperitoneo; varios casos mostraron sombras sospechosas, cuya índole se comprobó en el acto quirúrgico. Los

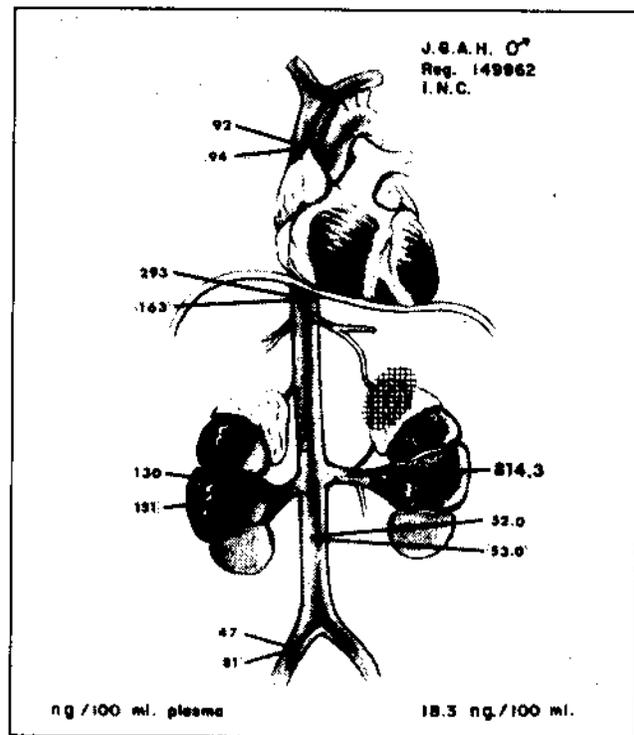


Fig. 5 Catecolaminas plasmáticas en sangre obtenida por cateterismo venoso, en un caso de feocromocitoma

autores sajones no son partidarios de retroneumoperitoneo, por dar frecuentemente resultados positivos falsos. Cuando el tumor tiene localización suprarrenal y es de tamaño suficientemente grande, cualquiera de esas técnicas puede dar resultado satisfactorio. Si el tumor es extrasuprarrenal, el problema es mayor; por ejemplo, los extrasuprarrenales, con frecuencia se localizan en vejiga. Ibarra y Albores¹⁰⁶ describen dos de estos casos, cuya localización se logró mediante estudios de cistoscopia y radiológicos de vejiga. Un caso fue localizado en tórax por Pliego, mediante estudios radiológicos tomográficos adecuados.

El método de dosificación de catecolaminas plasmáticas en muestras tomadas por cateterismo venoso, ha sido utilizado por varios autores. Así, Chávez Lara¹⁰⁷ comunica un grupo de casos en que tal procedimiento sirvió para la localización correcta del tumor. En general, el aumento máximo de catecolaminas se encuentra en el lado y a la altura donde se sospecha la presencia de la neoplasia (fig. 5). Este método, de fácil acceso, debe ser realizado siempre que se pueda. Cuando no existen pruebas para sospechar la localización exacta, la vía quirúrgica debe ser a elección del cirujano responsable.

Tratamiento de los tumores medulares

Para los tumores embrionarios de la médula adre-

nal, o sean el simpatoblastoma, el neuroblastoma y el ganglioneuroma,¹⁰⁸ no existe más recurso terapéutico que la radioterapia. El simpatoblastoma generalmente se presenta desde la vida intrauterina y es raro después de un año de edad; su malignidad y las metástasis tempranas hacen prácticamente imposible el tratamiento. El neuroblastoma se presenta en 80 por ciento de los casos en niños menores de tres años, produce metástasis en hígado, pulmones y linfáticos abdominales en unos casos y hacia la órbita, con exoftalmos, y en huesos largos, acompañándose de anemia perniciosa, en otros. Como en los anteriores, la respuesta al tratamiento radioterápico es pobre y de corta duración. El ganglioneuroma, debido a que deriva de células simpáticas maduras, se presenta en edad adulta, con distintos grados de malignidad, pero también es frecuentemente metastásico. Estos tumores y el neuroblastoma, producen gran cantidad de catecolaminas, sobre todo dopamina y sus metabolitos.^{109,110} Cuando son sensibles a la radioterapia o a la quimioterapia anticancerosa, la excreción de catecolaminas disminuye, ofreciendo un buen índice pronóstico al clínico.

El tratamiento del feocromocitoma benigno debe ser conducido en colaboración por un equipo médico y uno quirúrgico.

Desde el punto de vista médico, el enfermo debe ser preparado adecuadamente para la intervención. Los peligros principales del tratamiento constituyen las crisis hipertensivas transoperatorias y el colapso cardiovascular que frecuentemente se presenta en el momento de ligar el pedículo de la tumoración o después del acto quirúrgico. Algunos autores aconsejan la preparación del enfermo con sustancias adrenolíticas que impiden la precipitación de crisis hipertensivas durante la anestesia y la operación. La administración de una dosis única de 50 mg. de fentolamina por goteo continuo intravenoso durante el acto quirúrgico,²⁰ impide la precipitación de una crisis hipertensiva, pero también favorece las hipotensiones postoperatorias graves e irreversibles, tan frecuentemente citadas.^{111,112} El enfermo debe ser valorado, tratado individualmente y recurrirse a la aplicación de fentolamina en la dosis mínima indispensable para controlar ascensos tensionales peligrosos.

No son de recomendar antihipertensivos de tipo general, como los derivados de la rauwolfia, la guanetidina y las tiazidas.^{112,113} Ningún paciente debe ser sometido a cirugía si ha recibido, en épocas inmediatas, inhibidores de la MAO. Todas estas sustancias ocasionan alteraciones importantes y persistentes de la transmisión nerviosa simpática, favoreciendo el colapso cardiovascular postoperatorio. En casos de hipertensiones graves, en quienes la precipitación de una crisis hipertensiva llega a ser de peligro, puede recu-

rrirse a la administración de fenoxibenzamina* como tratamiento antihipertensivo de elección o bien a la aplicación repetida, cuidadosa y mínima de fentolamina.

Se debe contar con acceso a vías venosas adecuadas y tener preparada en el quirófano una solución glucosada al 5 por ciento con norepinefrina en concentraciones crecientes, efedrina, sangre total, plasma, metaraminol e hidrocortisona. Si el colapso cardiovascular no responde por sí solo en pocos instantes, se recurrirá a la administración de estas sustancias para vencer la hipotensión, lo que se logra con solución de noradrenalina. La infusión de norepinefrina se continuará durante 36 a 92 horas, disminuyéndola progresivamente hasta que no ocurra hipotensión cuando se suspende.

El colapso cardiovascular se ha interpretado como insuficiencia cardíaca izquierda de tipo agudo, desarrollada en un miocardio sujeto durante mucho tiempo a concentraciones altas de catecolaminas, cuando éstas disminuyen bruscamente en el momento de ligar el pedículo del tumor. Tal posibilidad parece poco probable, puesto que Hardy y col.¹¹² describen un caso en quien la infusión de aminas se detuvo, cayendo el enfermo en colapso a pesar de existir concentraciones importantemente elevadas de noradrenalina en sangre. Más plausible parece la interpretación basada en el llamado fenómeno de Marazzi: las grandes concentraciones de aminas producen un autobloqueo que interfiere con la respuesta de las terminaciones nerviosas. Esto indica la máxima cautela que debe tenerse para manejar estos casos dentro de un quirófano.

Desde el punto de vista anestésico, deben buscarse sustancias que interfieran al mínimo posible con la transmisión simpática, como óxido nítrico, ciclopropano o flutane. Se ha recomendado también el bloqueo parcial de tipo ganglionar continuo,¹¹³ si bien no es aceptado por otros autores.¹¹⁴ Se recomienda el empleo de atropina, clorpromazinas y flaxidil por su acción adrenolítica o vagolítica directa o indirecta. Como esquema general, Crandell y col.¹¹⁵ recomiendan la inducción con tiobarbital, la anestesia con dietileter, la relajación con succinilcolina y evitar la anoxia durante la inducción, usando mezcla rica en O₂.

La vía quirúrgica de acceso está igualmente sujeta a discusión. En general se aconseja la vía transabdominal alta y amplia que permite visualizar ambas suprarrenales y la cadena aórtica. La vía translumbar queda indicada para aquellos casos en que un cuidadoso estudio preoperatorio ha permitido identificar por métodos clínicos, radiográficos o angiográficos una masa altamente sospechosa, que permita al cirujano seleccionar una vía de acceso fácil y segura.

* Dibenzilina®, Smith, Kline & French.

La aplicación de hidrocortisona está justificada en caso de colapsos cardiovasculares que no responden a la administración de aminas y sus derivados o bien cuando hay necesidad de efectuar extirpación bilateral de las cápsulas suprarrenales. Se recurrirá a las dosis y a los patrones recomendados para tales casos.

REFERENCIAS

1. Eustachius, B.: Cit. por Jores, A.: *Endocrinología clínica*. Barcelona. Editorial Labor. 1948, p. 390.
2. Vulpian, E.: Cit. por Grollman, A.: *Clinical endocrinology*. Filadelfia, J.B. Lippincott, Co. 1964, p. 266.
3. Gorbman, A.: *Comparative endocrinology*. Nueva York, John Wiley & Sons. Inc. 1959, p. 235.
4. Cannon, W.B. y Rosenblueth, A.: *Autonomic neuroeffector system*. Nueva York, Macmillan Publ. 1937, p. 37.
5. Rosenblueth, A. y Norison, R.S.: *A quantitative study of the production of sympathin*. Amer. J. Physiol. 109: 209, 1934.
6. Bacq, Z.M.: *La pharmacologie du système nerveux autonome, et particulièrement du sympathique, d'après la théorie neurohumorale*. Ann. Physiol. Physicochim. Biol. 10: 467, 1934.
7. Raab, W.: *Adrenaline and related substances in blood and tissues*. Biochem. J. 37: 470, 1934.
8. Von Euler, U.S.: *Noradrenaline*. Springfield, Charles C. Thomas Pub. 1956, p. 136.
9. Blaschko, H. y Welch, A.D.: *Localization of adrenaline in cytoplasmic particles of the bovine adrenal medulla*. Arch. Exp. Path. Pharmacol. 219: 17, 1953.
10. De Robertis, E.; De Iraldi, A.P.; De-Lores, Arnaiz, G.R. y Zicher, R.M.: *Synaptic vesicles from the rat hypothalamus. Isolation and norepinephrine content*. Life Sci. 4: 193, 1965.
11. Vogt, M.: *The concentration of sympathin in different parts of the central nervous system under normal conditions and after the administration of drugs*. J. Physiol. 123: 451, 1954.
12. Sutherland, E.W. y Rall, T.W.: *The relation of adenosine 3'5' phosphate and phosphorylase to the action of catecholamines and other hormones*. Pharmacol. Rev. 12: 165, 1960.
13. Sourkes, T.L.: *Inhibition of dihydroxyphenylalanine decarboxylase by derivatives of phenylalanine*. Arch. Biochem. Biophys. 51: 444, 1954.
14. Mayo, C.H.: *Paroxysmal hypertension with tumor of retroperitoneal nerve. Report of a case*. J.A.M.A. 89: 1047, 1927.
15. Hermann, H. y Mornex, R.: *Les pheochromocytomes*. París. Gauthier Editeur, 1964.
16. Jaffe, H.L.: *The suprarenal gland*. Arch. Pathol. Lab. Med. 3: 414, 1927.
17. Mitsukuri, A.: *On the development of the suprarenal bodies in mammalian*. Quart. J. Microsc. Sc. 22: 17, 1882.
18. Greenberg, R.E. y Gardner, L.I.: *Catecholamine metabolism in a functional neural tumor*. J. Clin. Invest. 39: 1729, 1960.
19. Koster, E.F.: *Sympathetic syndrome associated with paraganglioma of organ of Zuckerkandl*. Ohio State Med. J. 41: 729, 1945.
20. Forsham, P.H. En: Williams, R.H.: *Textbook of Endocrinology*. 3a. ed. Filadelfia, W.B. Saunders Co. 1962, p. 283.
21. Dobbie, J.W. y Symington, T.: *Human adrenal, gland with special reference to vasculature*. J. Endocrinol. 34: 479, 1966.
22. Trillo, M.A.: *Electron microscopy of sympathetic tissues*. Pharmacol. Rev. 18: 387, 1966.
23. Stjarne, L.F.: *Storage particles in noradrenergic tissues*. Pharmacol. Rev. 18: 425, 1966.
24. Shumann, J.G.: *Medullary particles*. Pharmacol. Rev. 18: 433, 1966.
25. Banks, P. y Blaschko, H.: *I. Chromaffin tissue*. Pharmacol. Rev. 18: 453, 1966.
26. Potter, L.T.: *Storage of norepinephrine in sympathetic nerves*. Pharmacol. Rev. 18: 439, 1966.
27. Costero, I. y Chévez, A.: *Carotid body tumor in tissue culture*. Amer. J. Path. 40: 337, 1962.
28. Barroso, R. y Costero, I.: *Bases histoquímicas de los síndromes hipertensivos en los tumores que elaboran neurohormonas*. Libro Conmemorativo del Primer Centenario. México, Academia Nacional de Medicina, 1964, vol. 1, p. 13.
29. Costero, I. y Chévez, A.: *Morphologic and functional contributions to the knowledge of arterial hypertension*. Amer. J. Path. 40: 337, 1962.
30. Angelakos, E.T.; Fuxe, K. y Torchiana, M.L.: *Chemical and histochemical evaluation of the distribution of catecholamines in the rabbit and guinea pig hearts*. Acta Physiol. Scand. 59: 184, 1963.
31. Eranko, O.: *Demonstration of catecholamines and cholinesterases in the same section*. Pharmacol. Rev. 18: 353, 1966.
32. Braunwald, E.; Harrison, D.C. y Chidsey, C.A.: *The heart as an endocrine organ*. Amer. J. Med. 36: 1, 1964.
33. Gleener, G.G.; Crout, J.R. y Roberts, W.C.: *A noradrenaline secreting carotid body like tumour*. Lancet 1: 439, 1961.
34. Hamberger, B.; Ritzén, M. y Wersall, J.: *Demonstration of catecholamines and 5-hydroxytryptamine in the human carotid body*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 152: 197, 1966.
35. Von Euler, U.S.: *Twenty years of noradrenaline*. Pharmacol. Rev. 18: 29, 1966.
36. Blaschko, H.: *The specific action of l-dopa decarboxylase*. J. Physiol. (Lond.) 96: 50, 1939.
37. Axelrod, J.: *The metabolism, storage and release of catecholamines*. Rec. Prog. Horm. Res. 21: 597, 1965.
38. Gurin, S. y Delluva, A.M.: *The biological synthesis of radioactive adrenaline from phenylalanine*. J. Biol. Chem. 170: 545, 1947.
39. Kaufman, S. y Levenberg, B.: *Further studies on the phenylalanine hydroxylation cofactor*. J. Biol. Chem. 234: 2683, 1959.
40. Kaufman, S.: *Enzymatic conversion of phenylalanine to tyrosine*. Fed. Proc. 16: 203, 1957.
41. Kaufman, S.; Bridgers, W.F.; Eisenberg, F. y Friedman, S.: *The source of oxygen in the phenylalanine hydroxylase and the dopamine beta hydroxylase catalyzed reactions*. Biochem. Biophys. Res. Commun. 9: 497, 1962.
42. Udenfriend, S.: *Tyrosine hydroxylase*. Pharmacol. Rev. 18: 43, 1966.
43. Wurtman, R.J.: *Catecholamines*. New Engl. J. Med.

- 273: 637, 693 y 746, 1965.
44. Axelrod, J.: *The formation, metabolism, uptake and release of noradrenaline and adrenaline*. En: *The clinical chemistry of monoamines*. Varley, H. y Gowenlock, A. H. (Eds.) Amsterdam, Elsevier Pub. Co. 1963, p. 5.
 45. Goodall, M.C. y Kirshner, N.: *Biosynthesis of adrenaline and noradrenaline in vitro*. *J. Biol. Chem.* 226: 213, 1957.
 46. Kaufman, S.: *Coenzymes and hydroxylases; ascorbate and dopamine β -hydroxylase tetrahydropteridines and phenylalanine and tyrosine hydroxylase*. *Pharmacol. Rev.* 18: 61, 1966.
 47. Sourkes, T.L.: *Dopa decarboxylase: substrates, coenzymes*. *Pharmacol. Rev.* 18: 53, 1966.
 48. Margolis, F.L.; Roffi, J. y Jost, A.: *Norepinephrine methylation in fetal rat adrenals*. *Science* 154: 275, 1966.
 49. Kirshner, N.; Sage, J.; Smith, W.J. y Kurshner, A.G.: *Release of catecholamines and specific protein from adrenal glands*. *Science* 154: 529, 1966.
 50. Anton, A.H.: *Catecholamines in human plasma*. *Science* 151: 709, 1966.
 51. Serrano, P.A.; Figueroa, G.; Torres, Z.M. y Ramírez del Angel, A.: *Adrenaline, noradrenaline and dopamine excretion in patients with essential hypertension*. *Amer. J. Cardiol.* 13: 484, 1964.
 52. Lennart, L.: *The urinary output of adrenaline and noradrenaline during pleasant and unpleasant emotional states*. *Psychosom. Med.* 27: 80, 1965.
 53. Serrano, P.A.; Figueroa, G.; Zacarias, S.; García Reyes, J.A.; Castañeda, Y. y Antillón, J.: *Excreción de catecolaminas en casos de feocromocitoma: fluctuaciones en diferentes periodos de estudio en influencia de distintos fármacos*. *Arch. Inst. Nal. Cardiol. (Méx.)* 31: 739, 1961.
 54. Sheps, G.; Tyce, G.M.; Flock, V. y Maher, F.T.: *Current experience in diagnosis of pheochromocytoma*. *Circulation* 34: 473, 1966.
 55. Axelrod, J.: *The metabolism, storage and release of catecholamines*. *Science* 126: 400, 1957.
 56. Brown, J.J.; Ruthven, C.R.J. y Sandler, M.: *Diagnostic value of detailed metabolic pathway investigations in two cases of pheochromocytoma with minimal increase in total catecholamine output*. *J. Clin. Path.* 19: 482, 1966.
 57. Crout, J.R.: *Pheochromocytoma*. *Pharmacol. Rev.* 18: 651, 1966.
 58. Haggendal, J.: *Fluorimetric determination of 3-O methylated derivatives of adrenaline and noradrenaline in tissues and body fluids*. *Acta Physiol. Scand.* 56: 258, 1962.
 59. Glowinski, J.; Snyder, S.H. y Axelrod, J.: *Subcellular localization of H₂ norepinephrine in the rat brain and the effect of drugs*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 152: 282, 1966.
 60. Trendelenburg, U.G.: *The norepinephrine stores and their functional compartments*. *Anesthesiol.* 25: 259, 1964.
 61. Braverran, L.E.; Sullivan, R.M.; Arky, R.A.; Engelman, K.L. y Thurn, R.: *The tyramine test for pheochromocytoma in thyrotoxicosis*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 25: 1134, 1965.
 62. Horwitz, D.; Ovenberg, W.; Engelman, K. y Sjoerdsma, A.: *Monoamine oxidase inhibitors, tyramine and cheese*. *J.A.M.A.* 188: 1108, 1964.
 63. Ahlqvist, R.: *A study of the adrenotropic receptors*. *Amer. J. Physiol.* 153: 586, 1948.
 64. Krebs, E.G.; De Lange, R.J.; Kemp, R.J.; Kemp, R.G. y Riley, W.D.: *Activation of skeletal muscle phosphorylase*. *Pharmacol. Rev.* 18: 163, 1966.
 65. Furchgott, R.F.: *The receptors for epinephrine and norepinephrine*. *Pharmacol. Rev.* 11: 429, 1959.
 66. Goldberg, M.; Aranow, H. Jr.; Smith, A.A. y Faber, M.: *Pheochromocytoma and essential hypertensive vascular disease*. *Arch. Intern. Med.* 86: 823, 1950.
 67. Sutherland, E.W. y Robinson, G.A.: *The role of cyclic-3,5 AMP in responses to catecholamines*. *Pharmacol. Rev.* 18: 145, 1966.
 68. Bowness, J.M.: *Epinephrine: cascade reactions and glycogenolytic effect*. *Science* 152: 1370, 1967.
 69. Londholm, L.; Mohme-Lundholm, E. y Svedmyr, N.: *Physiological interrelationships*. *Pharmacol. Rev.* 18: 255, 1966.
 70. Diamont, J. y Brody, T.M.: *Effect of catecholamines on smooth muscle motility and phosphorylase activity*. *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 152: 202, 1965.
 71. Steinberg, D.: *Catecholamine stimulation of fat mobilization and its metabolic consequences*. *Pharmacol. Rev.* 18: 217, 1966.
 72. Corcoran, A.C.: *Serum free fatty acid and pressor responses to norepinephrine in healthy subjects and in those with ischemic heart disease*. *Amer. Heart. J.* 67: 489, 1964.
 73. White, J.E. y Engel, F.L.: *A lipolytic action of epinephrine and norepinephrine on rat adipose tissue in vitro*. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 99: 375, 1958.
 74. Méndez, R.: *El bloqueo de los receptores adrenérgicos en los vasos y en el corazón*. *Arch. Inst. Nal. Cardiol. (Méx.)* 37: 783, 1967.
 75. Crout, J.R. y Sjoerdsma, A.: *Catecholamines in the localization of pheochromocytoma*. *Circulation* 22: 516, 1960.
 76. Habermann, E.T.; Millheiser, P.J. y Casten, D.F.: *Pheochromocytoma in the organ of Zuckerkanal presenting with gastro-intestinal symptoms*. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 24: 334, 1964.
 77. Rosenberg, L.M.: *Pheochromocytoma of the urinary bladder*. *New Engl. J. Med.* 257: 1212, 1957.
 78. Sato, I.; Yoshinaga, K.; Oikawa, A. y Tirikai, T.: *Pheochromocytoma*. *Jap. Heart. J.* 7: 419, 1966.
 79. Gifford, R.W.; Kvale, W.F.; Maher, F.T.; Roth, G.M. y Priestey, J.T.: *Clinical features, diagnosis and treatment of pheochromocytoma: a review of 76 cases*. *Mayo Clin. Proc.* 39: 281, 1964.
 80. Tisheman, S.E.; Gregg, F.J. y Danowski, T.S.: *Familial pheochromocytoma*. *J.A.M.A.* 182: 152, 1962.
 81. Schimke, R.N. y Hartmann, W.H.: *Familial amyloid producing medullary thyroid carcinoma and pheochromocytoma. A distinct genetic entity*. *Ann. Intern. Med.* 63: 1027, 1965.
 82. Kahn, M.T. y Mullon, D.A.: *Pheochromocytoma without hypertension*. *J.A.M.A.* 188: 74, 1964.
 83. Freedman, P.; Moulton, R.; Rosenheim, M.L.; Spencer, A.G. y Willoughby, D.A.: *Pheochromocytoma, diabetes and glycosuria*. *Quart. J. Med.* 27: 307, 1958.
 84. Walker, R.M.: *Pheochromocytoma in relation to pregnancy*. *Brit. J. Surg.* 51: 590, 1964.
 85. Hardy, J.D.; McPhail, J.L. y Gallagher, W.B.: *Pheo-*

- chromocytoma. Shock following resection. Notes on mechanism with catecholamine measurements in case during pregnancy.* J.A.M.A. 179: 107, 1962.
86. Von Euler, U.S. y Strom, G.: *Present status of diagnosis and treatment of pheochromocytoma.* Circulation 11: 5, 1957.
 87. Roth, G.M.; Flock, E.V.; Kvale, E.F.; Waugh, J.M. y Ogg, J.: *Pharmacologic and chemical tests as an aid in the diagnosis of pheochromocytoma.* Circulation 21: 769, 1960.
 88. Sheps, S.G. y Maher, F.T.: *Comparison of the histamine and tyramine hydrochloride test in the diagnosis of pheochromocytoma.* J.A.M.A. 195: 265, 1966.
 89. Gollub, M.J.: *Myocardial infarction after the phenolamine test.* New Engl. J. Med. 273: 37, 1965.
 90. Hutchison, G.B.; Evans, J.A. y Davidson, D.C.: *Pitfalls in the diagnosis of pheochromocytoma.* Ann. Intern. Med. 48: 2, 1958.
 91. Cuddy, R.P.; Smulyan, H.; Keighley, J.F.; Markason, C.R. y Eich, R.H.: *Hemodynamic and catecholamine changes during a standard cold pressor test.* Amer. Heart J. 71: 446, 1966.
 92. Nadeauket, G. y Sobelewski, G.: *Etude de l'isolement des catecholamines urinaires su moyen de l'alumine; un vue de leur dosage chimique.* J. Chromatog. 6: 164, 1961.
 93. Udenfriend, S.: *Survey of chemical and physical methods for measuring catecholamines.* Pharmacol. Rev. 11: 252, 1959.
 94. Natelson, S.; Lugovoy, J.R. y Pincus, J.B.: *A new fluorimetric method for determination of epinephrine.* Arch. Biochem. 23: 157, 1949.
 95. Haggendal, J.: *Newer developments in catecholamine assay.* Pharmacol. Rev. 19: 325, 1966.
 96. Haggendal, J.: *An improved method for fluorimetric determination of small amounts of adrenaline and noradrenaline in plasma and tissues.* Acta Physiol. Scand. 29: 242, 1963.
 97. Bollman, J.L.; Roth, G.M. y Kvale, E.F.: *Catecholamines in patients with pheochromocytoma.* J. Lab. Clin. Med. 56: 506, 1960.
 98. Jannetta, P.J. y Blakemore, W.S.: *Fractional collection of urine for catecholamine determination in pheochromocytoma.* Surgery 56: 706, 1964.
 99. Coward, R.F.; Smith, P.; Wilson, O.S. y Robinson, R.: *Urinary amines after adrenalectomy.* Nature 193: 1295, 1962.
 100. Serrano P.A.; Chávez-Lara, B. y Stevens, H.: *Dopamina: excreción en sujetos normales, hipertensos y tiroideos,* Arch. Inst. Nal. Cardiol. (Méx.) 38: 405, 1968.
 101. Sato, T.L. y Sjoerdsma, A.: *Urinary homovanillic acid in pheochromocytoma.* Brit. Med. J. 2: 1472, 1965.
 102. Wolf, R.L.; Mendlowitz, M.; Roboz, J. y Gillow, S.G.: *Simultaneous urinary assays for the combined metanephrines and 3-methoxy 4-hydroxyphenylglycol in patients with pheochromocytoma and primary hypertension.* New Engl. J. Med. 273: 1459, 1965.
 103. Crout, R.J.; Pisano, J.J. y Sjoerdsma, A.: *Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma.* Amer. Heart J. 61: 375, 1961.
 104. Diorio, M.A.; Giora, F. y Marini-Béttolo, G.B.: *Detection of biogenic amines on paper chromatograms.* J. Chromatog. 4: 82, 1961.
 105. Reío, L.: *A method for the paper chromatographic separation and identification of phenol derivatives, mould metabolites and related compounds of biochemical interest, using a "reference system".* J. Chromatog. 1: 338, 1958.
 106. Albores-Saavedra J.; Maldonado, M.E.; Ibarra, J. y Rodríguez, H.A.: *Pheochromocytoma of the urinary bladder.* Cancer 23: 1110, 1969.
 107. Chávez Lara, B.; Ortega, C.C.; Sánchez, T.G. y Serrano, P.A.: *Catecolaminas plasmáticas: valores en sujetos normales y su utilización en la localización del feocromocitoma.* Arch. Inst. Nal. Cardiol. (Méx.) 47: 151, 1977.
 108. Grollman, A.: *Clinical endocrinology and its physiologic basis.* Filadelfia, J.B. Lippincott Co. 1964, p. 325.
 109. Voorhess, M.L. y Gardner, L.I.: *Studies of catecholamine excretion by children with neural tumors.* J. Clin. Endocrinol. Metab. 22: 126, 1962.
 110. Sourkes, T.L.; Denton, R.L.; Murphy, G.F.; Chávez, B. y Saint Cyr, S.: *The excretion of dihydroxyphenylalanine, dopamine and dihydroxyphenylacetic acid in neuroblastoma.* Pediatrics 31: 660, 1963.
 111. Brody, I.A. y Durham, N.C.: *Shock after administration of prochlorperazine in patient with pheochromocytoma.* J.A.M.A. 169: 1749, 1959.
 112. Hardy, J.D.; McPhail, J.L. y Gallagher, W.B.: *Pheochromocytoma: shock following resection. Notes on mechanism with catecholamine measurements in case during pregnancy.* J.A.M.A. 179: 107, 1962.
 113. Grandell, D.L. y Salem, W.N.C.: *Anesthetic hazards in antihypertensive therapy.* J.A.M.A. 179: 495, 1962.
 114. Carpenter, A. y Kunin, A.S.: *Pheochromocytoma with acute tubular necrosis: report of a case.* New Engl. J. Med. 265: 986, 1961.
 115. Crandell, D.L. y Myers, R.T.: *Pheochromocytoma: anesthetic and surgical considerations.* J.A.M.A. 187: 112, 1964.