

## Feocromocitoma

JUAN JOSE PAULLADA\*

**E**L FEOCROMOCITOMA es un tumor funcional de tejido cromafín que se localiza en la porción medular de las glándulas suprarrenales o bien a lo largo de la cadena simpática del tórax y del abdomen, órgano de Zuckerkandl e inclusive en el cráneo<sup>1, 2</sup>. El término de feocromocitoma se emplea generalmente para designar a los tumores de localización suprarrenal y el de paraganglioma a los extra-adrenales<sup>3, 4</sup>. El 90 por ciento se localiza en las suprarrenales<sup>5</sup> con más frecuencia del lado derecho<sup>2</sup>. Cuando cursa con neurofibromatosis, el lado izquierdo, usualmente es el sitio de localización<sup>6</sup>. El 10 por ciento es bilateral. Generalmente es un tumor benigno, pero se ha visto que en el 10 por ciento puede ser maligno, produciendo metastasis funcionales<sup>7, 8</sup>. En ocasiones reviste carácter familiar<sup>1, 9</sup>.

### INCIDENCIA

Es una entidad rara, en 25306 historias clínicas del Hospital de Enfermedades de la Nutrición<sup>10</sup> existe un caso de paraganglioma<sup>11</sup>. En el Hospital Infantil no se ha registrado ningún caso en 215000 expedientes<sup>12</sup>. Así mismo, nosotros, en 3 años de trabajo en el Hospital General no hemos encontrado ningún caso. Las comunicaciones de la literatura, sugieren que es más frecuente el diagnóstico de autopsia que el clínico<sup>8, 13, 12</sup>. En el Instituto Nacional de Cardiología de 1800 necropsias, 3 han correspondido a esta entidad<sup>14</sup>. Orgain en 25 años comunica 11 casos<sup>15</sup>, Minno y Cols., en 15.984 autopsias practicadas de 1928 a 1951 encontraron 15 casos<sup>8</sup>. Sprague, de 1944 a 1953 ha visto 25 casos<sup>1</sup>. Soffer afirma que de los 175000 hipertensos que mueren al año en los Estados Unidos 800 corresponden a feocromocitoma<sup>16</sup>. Smithwick y cols. encon-

\* Endocrinólogo del Hospital General. Profesor de Endocrinología de la Facultad de Medicina. U.N.A.M.

traron 5 casos insospechados en 1000 pacientes sometidos a simpatectomía y exploración adrenal por hipertensión<sup>17</sup> estimándose que el 0.5 por ciento corresponden a feocromocitomas en enfermos hipertensos<sup>18</sup>.

Puede presentarse en cualquiera edad<sup>8</sup> pero es más frecuente entre los 20 y 40 años<sup>5</sup>. Graham, en 207 casos, 2 correspondieron a la primera década de la vida y el 71 por ciento estuvieron dentro de los 20 y 50 años de edad<sup>19</sup>. Es más frecuente en niños que en niñas<sup>3</sup>, contrastando con el adulto en que hay distribución uniforme para ambos sexos<sup>8</sup>.

### FISIOPATOGENIA

Las alteraciones fisiológicas que provoca, derivan de una hipersecreción y en consecuencia de una hiperactividad de las hormonas secretadas por la médula suprarrenal, o sean, la adrenalina y la noradrenalina. La primera fué aislada en su forma cristalina, independientemente por Stolz en 1904 y Dakin en 1905<sup>20</sup>. La segunda fué aislada en su forma químicamente pura por Tullar en 1949<sup>21</sup> y posteriormente identificada por Golderberg y cols. en la médula adrenal<sup>22</sup>. Las fórmulas químicas son muy semejantes, la adrenalina difiere de la nor-adrenalina por la presencia de un grupo metilo<sup>23</sup>. Así mismo, sus acciones biológicas tienen algo de semejanza. La clásica concepción farmacológica de la adrenalina, es que depende principalmente de una vasoconstricción periférica, y esplácnica con vasodilatación muscular, aumento indirecto del débito cardíaco<sup>24</sup>, elevación de la presión sistólica y taquicardia. La nor-adrenalina produce hipertensión sistólica y distólica debido a un aumento en la resistencia periférica, afecta muy poco el débito cardíaco y no produce taquicardia. La adrenalina tiene acción marcada sobre los hidratos de carbono, transformando el glucógeno hepático a glucosa por activación de la fosforilasa, acción semejante al factor hiperglicemiante glucogenolítico de las células alfa del páncreas<sup>25</sup>. Produce aumento en el consumo de oxígeno, hecho difícil de valorar en vista de sus efectos sobre la circulación<sup>26</sup>. La nor-adrenalina tiene ligero efecto sobre los hidratos de carbono así como en el consumo de oxígeno<sup>11</sup>. En la figura 1 se encuentran resumidas las acciones de ambas, así como su fórmula química.

En consecuencia, el cuadro clínico del feocromocitoma, dependerá de la cantidad de hormonas presentes en el tumor<sup>27</sup> produciendo un síndrome hipertensivo, cuando exista predominancia de nor-adrenalina y un síndrome metabólico con mayor cantidad de adrenalina<sup>28</sup> (Fig. 2)

HORMONA DE LA MEDULA SUPRARRENAL Y SUS ACCIONES BIOLÓGICAS

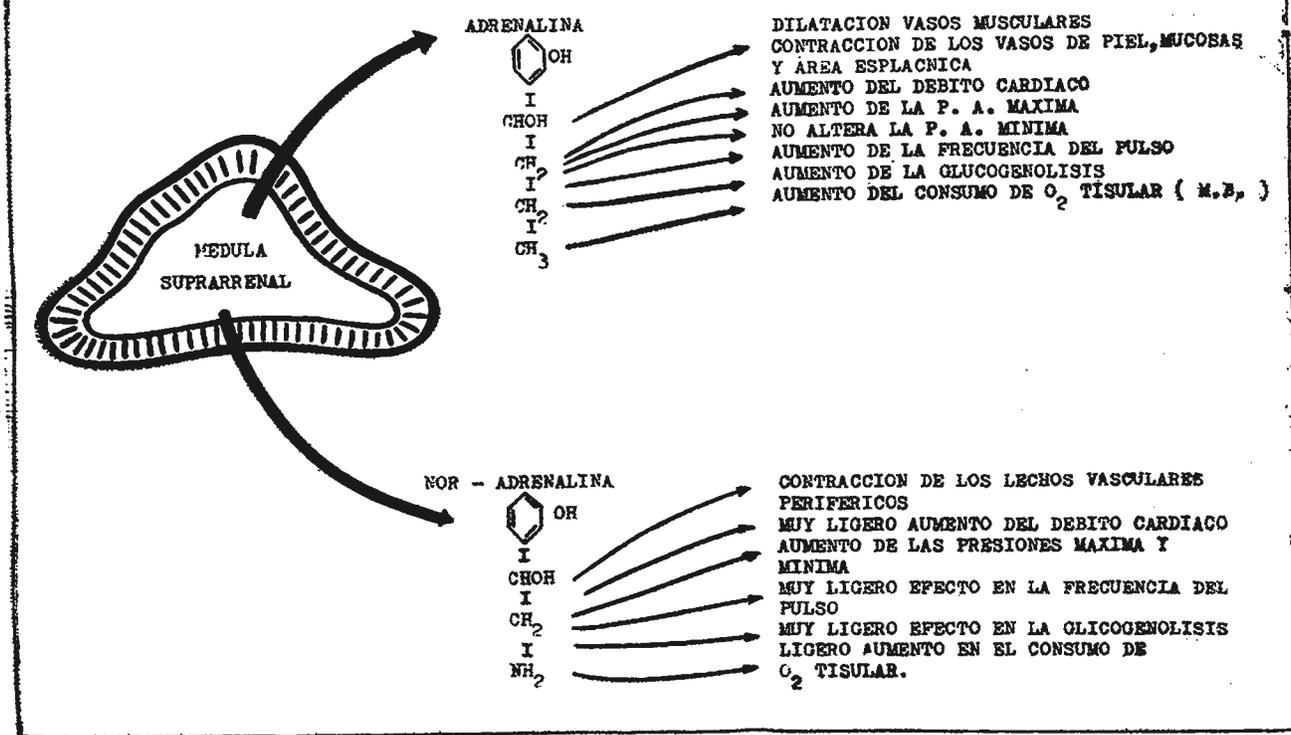


Fig. 1

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL FEOCROMOCITOMA

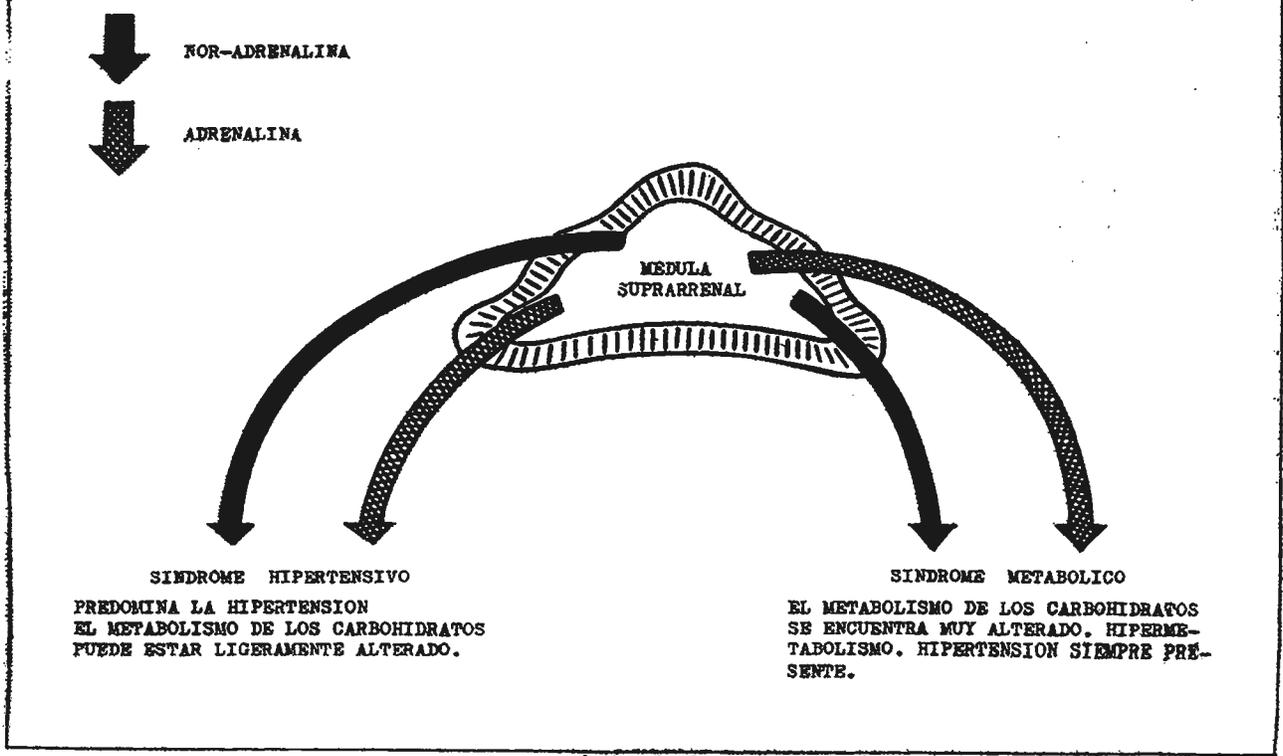


Fig. 2

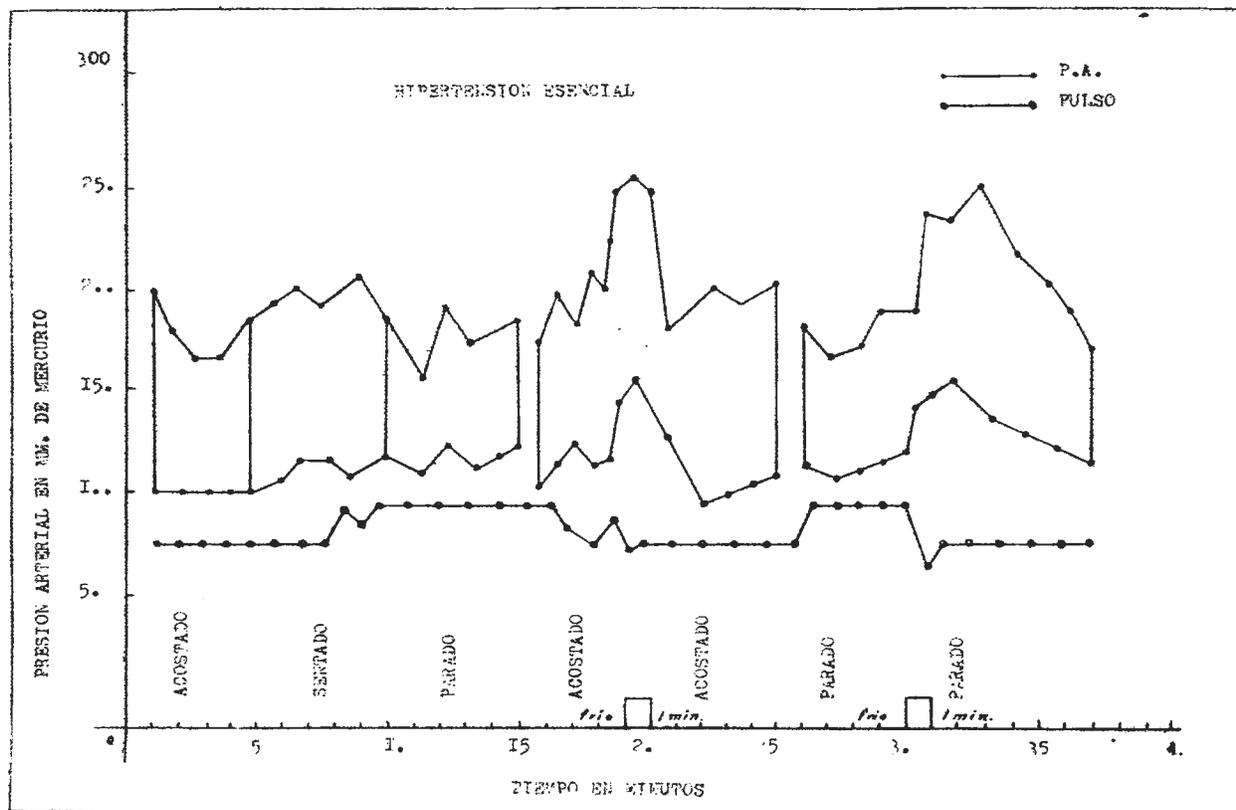
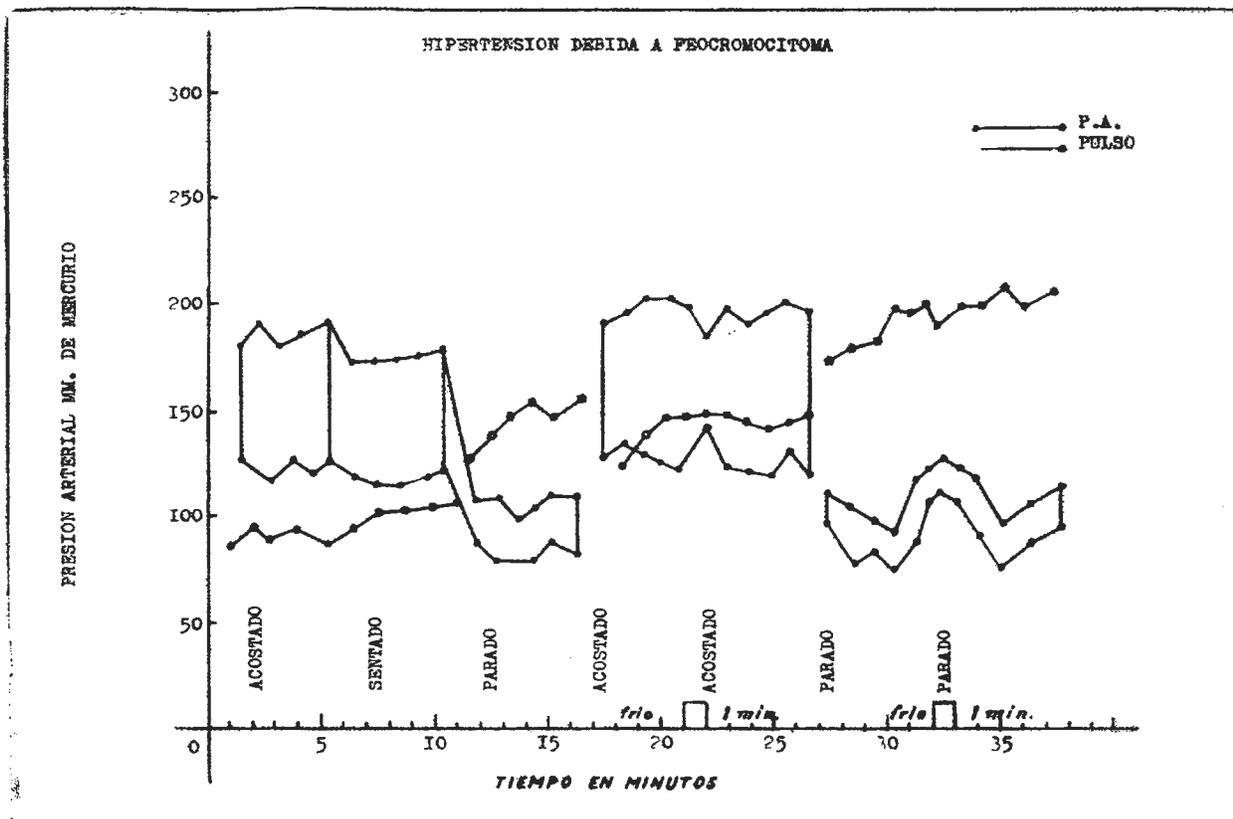
## SINTOMATOLOGÍA

La sintomatología puede enmascarar la enfermedad vascular hipertensiva y su tipo maligno persistente<sup>29</sup> bien hipertensión arterial de tipo paroxístico<sup>3</sup>. Según las comunicaciones de la literatura, el primer tipo es más frecuente<sup>31, 8, 6</sup>, pero Sprague en su serie de 25 casos, 11 presentaron hipertensión sostenida y 14 paroxística<sup>1</sup>. Existen tumores asintomáticos que suelen ser diagnosticados solo por necropsia<sup>8, 2</sup>. Puede sospecharse por alguno de los 4 grupos de síntomas que se presentan en mayor o menor intensidad: 1. Ataques de cefalea, palpitaciones, disnea, debilidad, dolor abdominal, náuseas, vómitos, bochornos, palidez, mareo, nerviosidad, ceguera, hormigueos y convulsiones especialmente en ataques paroxísticos de hipertensión arterial. 2. Estado de angustia provocado por alteraciones emotivas, cambios en la posición del cuerpo, palpación abdominal, traumatismo de varios tipos; 3. Hipertensión sostenida o fluctuante. Se ha comunicado que cuando cursa con embarazo puede simular un ataque de pre-eclampsia<sup>32</sup>. Hasta 1955, se han conocido en la literatura, 29 de estos casos. Puede producir colapso en el momento del parto, confundiendo con hemorragia interna, ruptura del útero o embolia<sup>5, 13</sup>. 4. Hipertensión arterial acompañada de sudoración, hiperglicemia, glicosuria, hipermetabolismo. Puede encontrarse en el 14 por ciento de los casos tumor abdominal palpable<sup>15</sup>. En un estudio de 11 casos comunicados por Smithwick<sup>17</sup> se hace la comparación sintomatológica con 107 casos de la literatura y 100 pacientes hipertensos, analizándose uno a uno los síntomas más importantes. a). Sudoración excesiva, especialmente después de un paroxismo de hipertensión arterial. No es por acción directa de la adrenalina sobre las glándulas sudoríparas, ya que éstas están inervados por fibras colinérgicas, sino que es un efecto indirecto de esta hormona sobre centros parasimpáticos. Se observó en 9 de 10 casos. b) Fenómenos vasomotores periféricos tales como enfriamiento de las extremidades, moteado y palidez de la piel, inclusive desaparición del pulso. Estos síntomas estuvieron presentes en 9 de 10 casos. Los síntomas son provocados seguramente por la descarga de adrenalina y nor-adrenalina. c) Hipertermia, que puede ser explicada por interferencia en la eliminación de calor por la vasoconstricción o por gasto calórico debido a la adrenalina. Estuvo presente en el 73 por ciento de los casos. Excepcionalmente la hipertermia es provocada por infección secundaria del tumor a partir de un foco séptico en el organismo. Existe un solo caso en la literatura con metástasis séptica por *Salmonella typhi*<sup>33</sup> d) Respuesta presora normal al frío. En la hipertensión arterial, generalmente al sumergir un brazo en agua

helada, se produce una elevación de la presión; este fenómeno, no estuvo presente en el 78 por ciento de los 11 casos. e) Glicemia de 120 mgs. o más. Es producida por la transformación de glucógeno a glucosa. Por este hecho puede confundirse con cuadro de diabetes mellitus<sup>34</sup>, inclusive se han comunicado cifras de 400 mgs. por ciento<sup>35</sup>. Se presentó en el 64 por ciento de los casos. En ocasiones existe curva de tolerancia a la glucosa tipo diabético<sup>11</sup>. f) Hipermetabolismo, que puede confundirse con hipertiroidismo<sup>36, 37</sup>. Las cifras pueden oscilar entre + 22 y + 142. Es refractario a la tiroidectomía y a la administración de drogas anti-tiroideas. Estuvo presente en el 50 por ciento de los casos. g) Taquicardia e hipotensión postural. Su mecanismo es desconocido, en ciertos casos de feocromocitoma el cambio de posición del decúbito dorsal al de pie se presenta taquicardia e hipotensión. Este hecho es casi excepcional en la hipertensión arterial. Estuvo presente en el 55 por ciento de los casos. h) Ataques paroxísticos manifestados por cefalea, palpitaciones, dolor abdominal; náusea, síncope y choque<sup>38</sup>. A continuación se expone un cuadro de la frecuencia de los síntomas anotados, tomados de Smithwick<sup>17</sup> así como dos gráficas demostrativas de las alteraciones tensionales producidas por el frío y cambios de posición. (Cuadro I Fig. 3 y 4).

SINTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS SUGESTIVOS DE FEOCROMOCITOMA			
SINTOMAS, SIGNOS Y HALLAZGOS	INCIDENCIAS ENTRE 11 FEOCROMOCITOMAS ( SMITHWICK )	INCIDENCIA ENTRE 107 FEOCROMOCITOMAS EN LA LITERATURA %	INCIDENCIA EN 100 CASOS DE HIPERTENSION ARTERIAL ESENCIAL %
SUDOR EXCESIVO	90	52	2
FENOMENOS VASOMOTORES	90	47	0
TEMPERATURA ELEVADA	70	70	10
RESPUESTA PRESORA NORMAL AL FRIO	72	63	22
GLUCOSA EN AYUNAS DE 120MG. O MAS	44	61	13
METABOLISMO BASAL + 20% O MAS	60	57	5
TAQUICARDIA POSTURAL	55	-	15
HIPOTENSION POSTURAL	44	50	3
GLUCOSURIA	36	50	4
ATAQUES PAROXISTICOS	36	75	0

Cuadro I



Existen cambios vasculares en la conjuntiva bulbar que lo diferencian de la hipertensión y Síndrome de Cushing que consisten en ausencia de capilares y de elongación venular, enrollamiento y tortuosidad con hiporreactividad a la adrenalina tópica.<sup>39, 40, 41.</sup>

### DIAGNÓSTICO

Para el diagnóstico existe un conjunto de pruebas de gran valor que consisten en la administración de sustancias que producen la secreción de aminas presoras originando hipertensión o bien de sustancias que inactivan la adrenalina y nor-adrenalina; pero debe tomarse en cuenta que tienen algunos inconvenientes: *a)* falta de uniformidad de criterio en su interpretación<sup>15</sup>. *b)* Pocas comunicaciones en un buen número de casos, acerca de una o varias<sup>42</sup> y el hecho de que en un mismo paciente se presenten falsas negativas o falsas positivas,<sup>43, 44</sup> o bien el que se puedan presentar respuestas paradójicas<sup>2</sup>.

#### **Pruebas que estimulan la secreción de sustancias presoras**

Su acción puede ser directa sobre el tejido cromafin o bien por vía refleja<sup>15</sup> y deben ser usadas en pacientes fuera del ataque de hipertensión paroxística.

*a)* *Histamina*. Introducida en 1945 por Doth y cols.<sup>46</sup> ha sido usada con buenos resultados<sup>47</sup> aun cuando se han comunicado falsas negativas<sup>48</sup>. Se aplica por vía endovenosa 0.05 mg. ó 0.025 mg. de histamina base<sup>49</sup> disueltas en 0.25 ó 0.5 c. c. de solución salina. La presión arterial debe ser registrada cada medio minuto durante 5 minutos y posteriormente, cada minuto por otros 15 minutos. Es positiva, cuando la presión arterial aumenta de 60 a 30 mm. de Hg. a los 3 ó 5 minutos y que persista 15 minutos. (Fig. 5).

*b)* *Metacolina*. Sugerida por Guarneri y Cols. en 1948<sup>50</sup>. Los resultados han sido halagadores<sup>51</sup>, su acción es más tardada que la histamina<sup>52</sup>. La aplican de 10 a 25 mgs. subcutánea<sup>15</sup>. Es positiva cuando haya respuesta semejante a la histamina, salvo que en un principio puede dar hipotensión y el tiempo de observación debe ser de 30 minutos.

*c)* *Tetraetilamonio*. Es un bloqueador ganglionar. Fue introducido en 1948 por la Due y Cols., como prueba hipertensora<sup>53</sup>. Se ha comunicado alguna experiencia con la droga<sup>54</sup>. Se aplican 400 mgs. endovenosos<sup>15, 49</sup>. Es positiva cuando la presión arterial asciende en 30 segundos no menos de 95 mm. para la máxima y 55 mm. la mínima, permaneciendo en

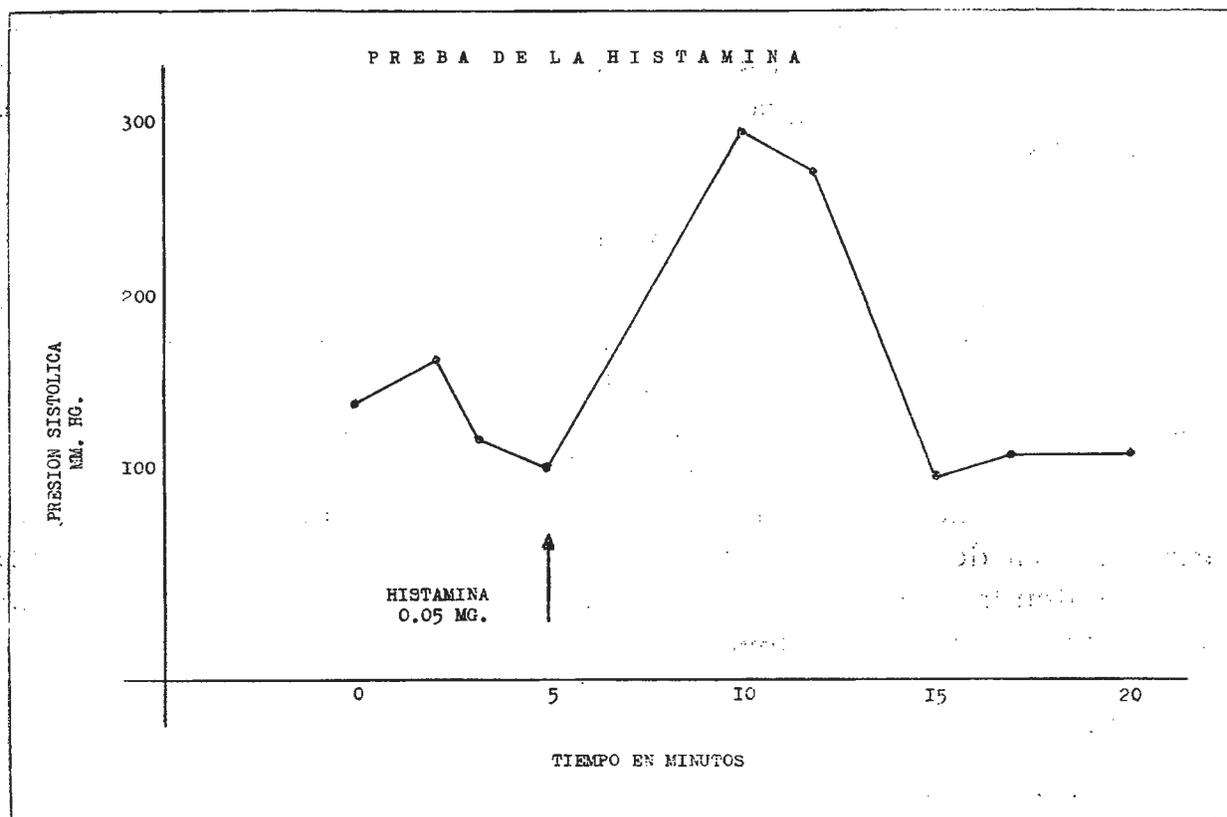


Fig. 5

esta forma 15 minutos. Su utilidad es inferior a la histamina. Produce en ocasiones reacciones colaterales serias tales como hipotensión brusca, taquicardia<sup>55</sup> e inclusive se ha comunicado un caso de muerte<sup>56</sup>.

#### Pruebas que bloquean la acción de sustancias presoras.

Son empleadas en casos de hipertensión sostenida y por su acción periférica se les ha denominado "competidores de la adrenalina"<sup>57</sup> ó "compuestos adrenolíticos"<sup>58</sup>.

a) *Piperoxana* ó *Benzodioxana*. Utilizada en 1947 por Golderberg y Cols.<sup>59</sup>. Se aplica endovenosa a la dosis de 0.25 mgs. por kilo de peso y como máximo 20 mgs.<sup>15</sup> En niños, 10 mgs. por m<sup>2</sup>. La presión arterial se toma cada 30 segundos durante 5 minutos y cada minuto los restantes 15 o 30 minutos. Es positiva cuando viene baja de la presión a los 2 ó 4 minutos durante 15 minutos, con caídas tensionales de 35 mm. para ambas ó bien 25 mm., sólo para la diastólica<sup>60</sup>. (Fig. 6). La aplicación de sedantes o presencia de uremia pueden dar falsas positivas<sup>61</sup>, así mismo, puede ocasionar síntomas indeseables como taquicardia, bochorno, ansiedad<sup>62</sup>, encefalopatía, convulsiones y edema agudo de pulmón<sup>63</sup>, <sup>64</sup>, <sup>65</sup>.

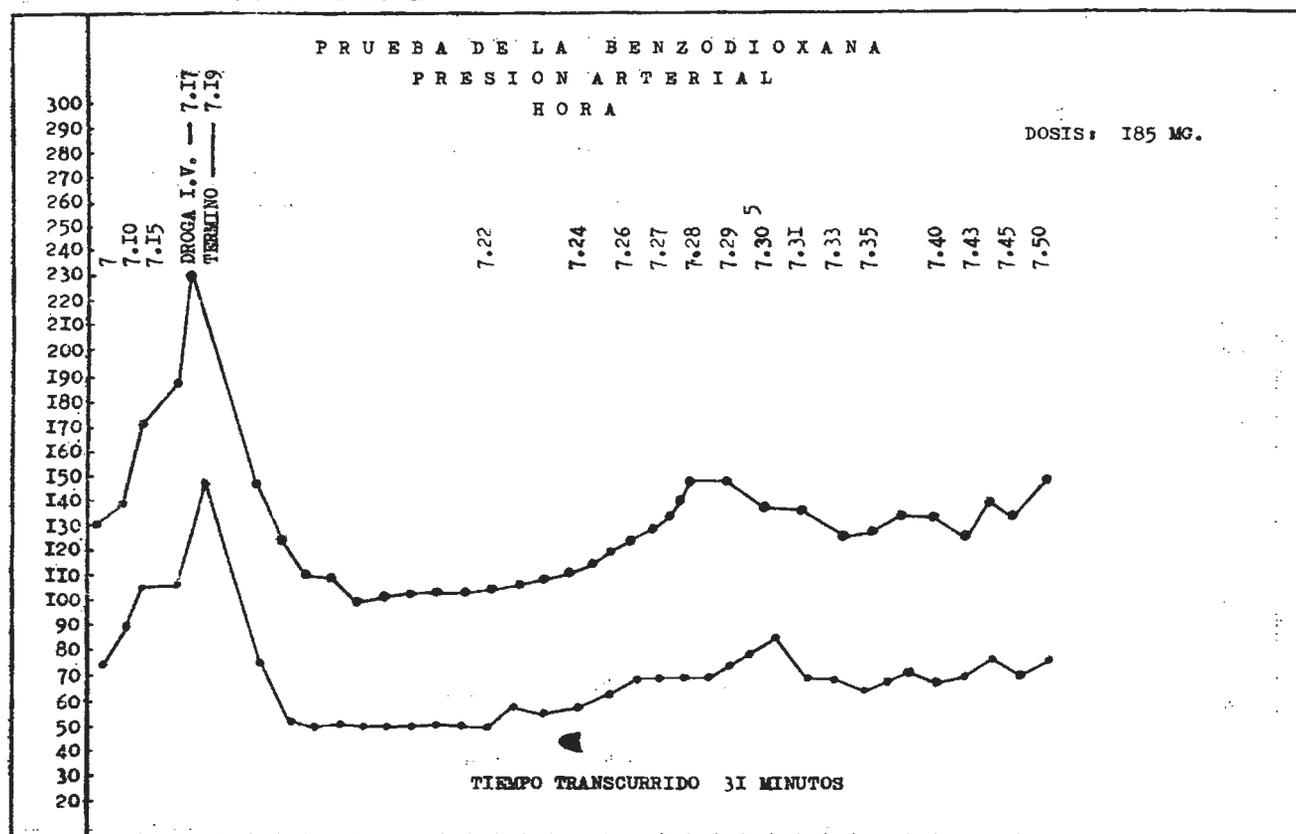


Fig. 6

b) *Pentolamina o regitina*. Fué empleada por Grinson y Cols. En 1949<sup>66, 67</sup>. Es la droga que ha sido más usada y con mejores resultados<sup>68, 69</sup>. Su administración es endovenosa o intramuscular, en dosis de 5 mgs. La presión arterial se toma cada 30 segundos durante 5 minutos y posteriormente cada minuto, otros 15 minutos. Es positiva cuando la presión arterial baja a los 2 ó 5 minutos, durante 10 minutos o bien cuando las presiones se abaten más de 35 mm. la sistólica y 25 mm. la diastólica<sup>70</sup> (Fig. 7). Por vía intramuscular la caída en la presión arterial es menos ostensible y su acción puede llegar a 30 minutos, una hora o más (Fig. 8). Es la droga de elección, aún cuando se han observado falsas positivas<sup>71</sup>. Es superior a la benzodioxana<sup>72</sup>.

c) *Dibenamina*. Fué introducida en 1948 por Spear y Cols.<sup>72</sup> Se aplica endovenosa a la dosis de 7 mgs. por kilo de peso en 300 c. c. de solución salina o glucosada administrándola en una hora. Tiene el inconveniente de ser tóxica y producir hipotensión arterial en la hipertensión esencial<sup>73</sup>. Su acción se manifiesta lentamente y puede durar hasta 72 horas (Fig. 9).

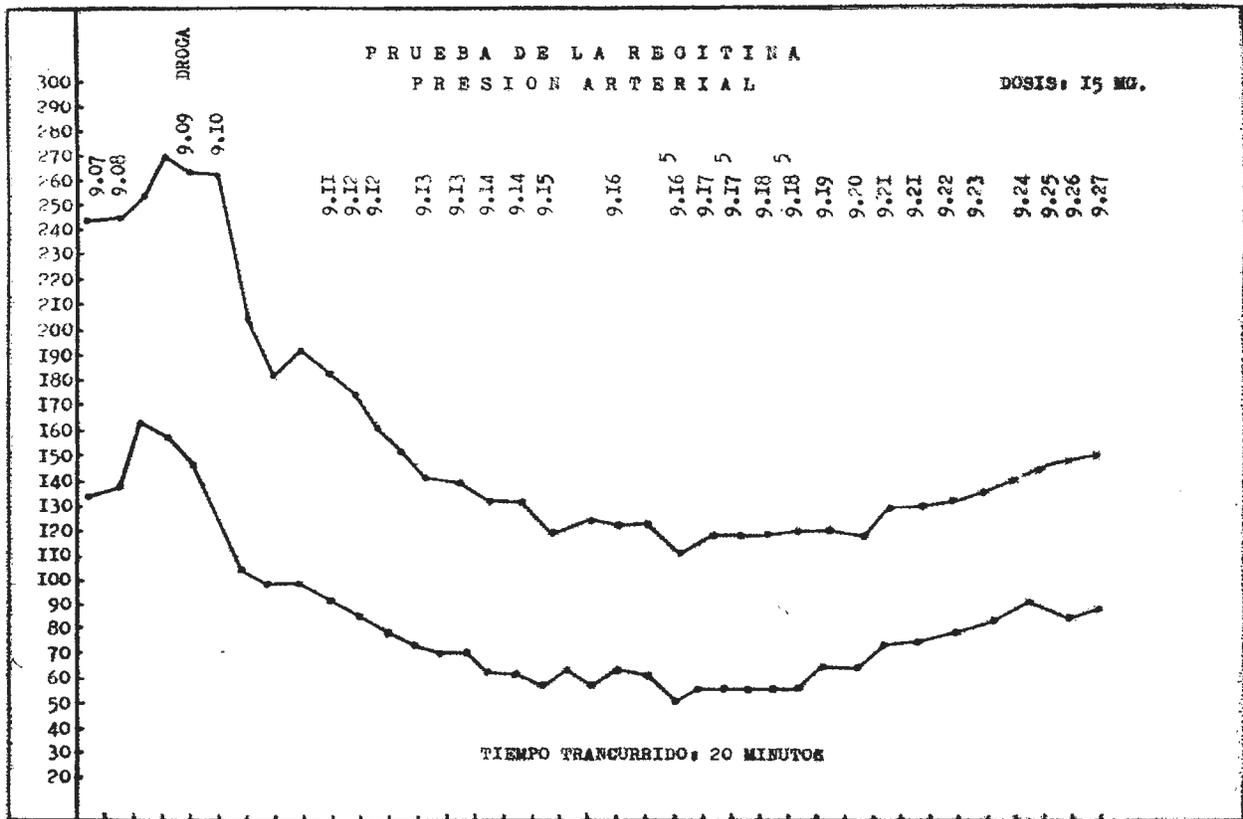


Fig. 7

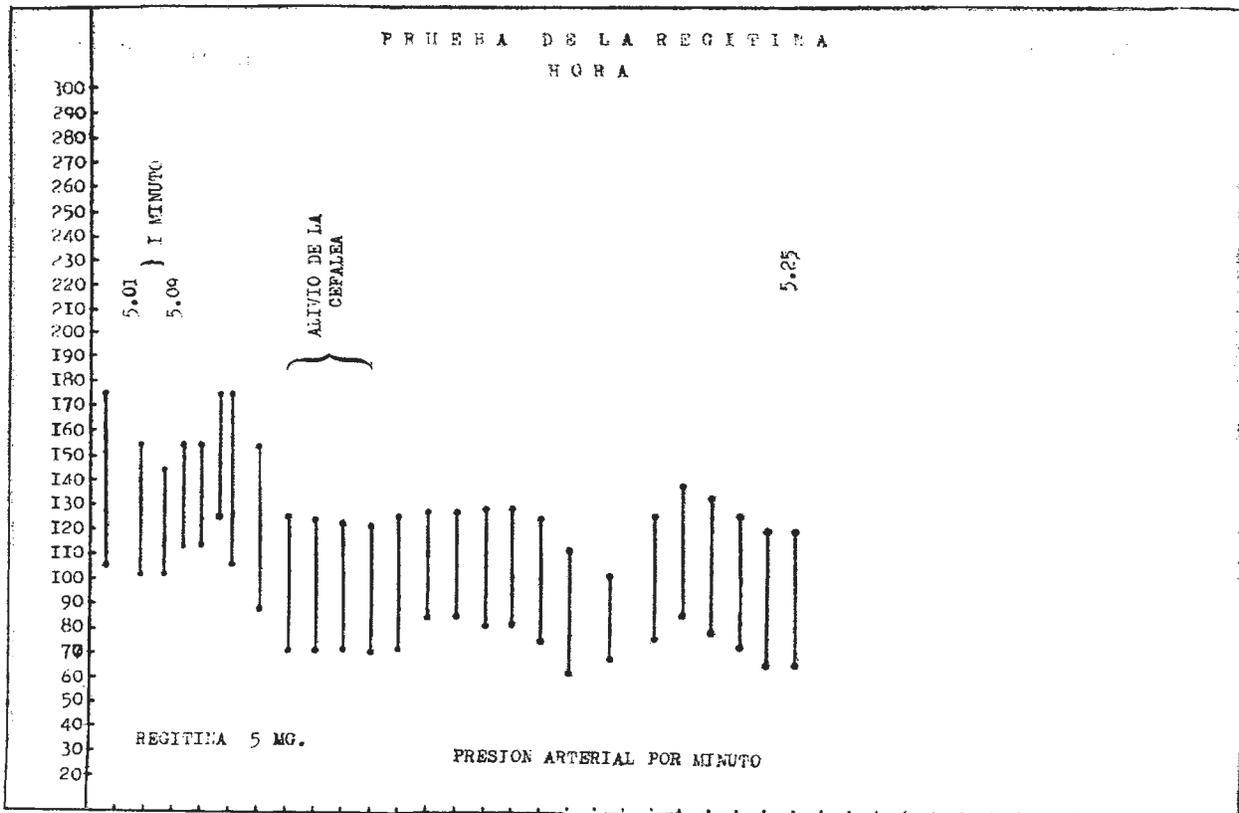


Fig. 8

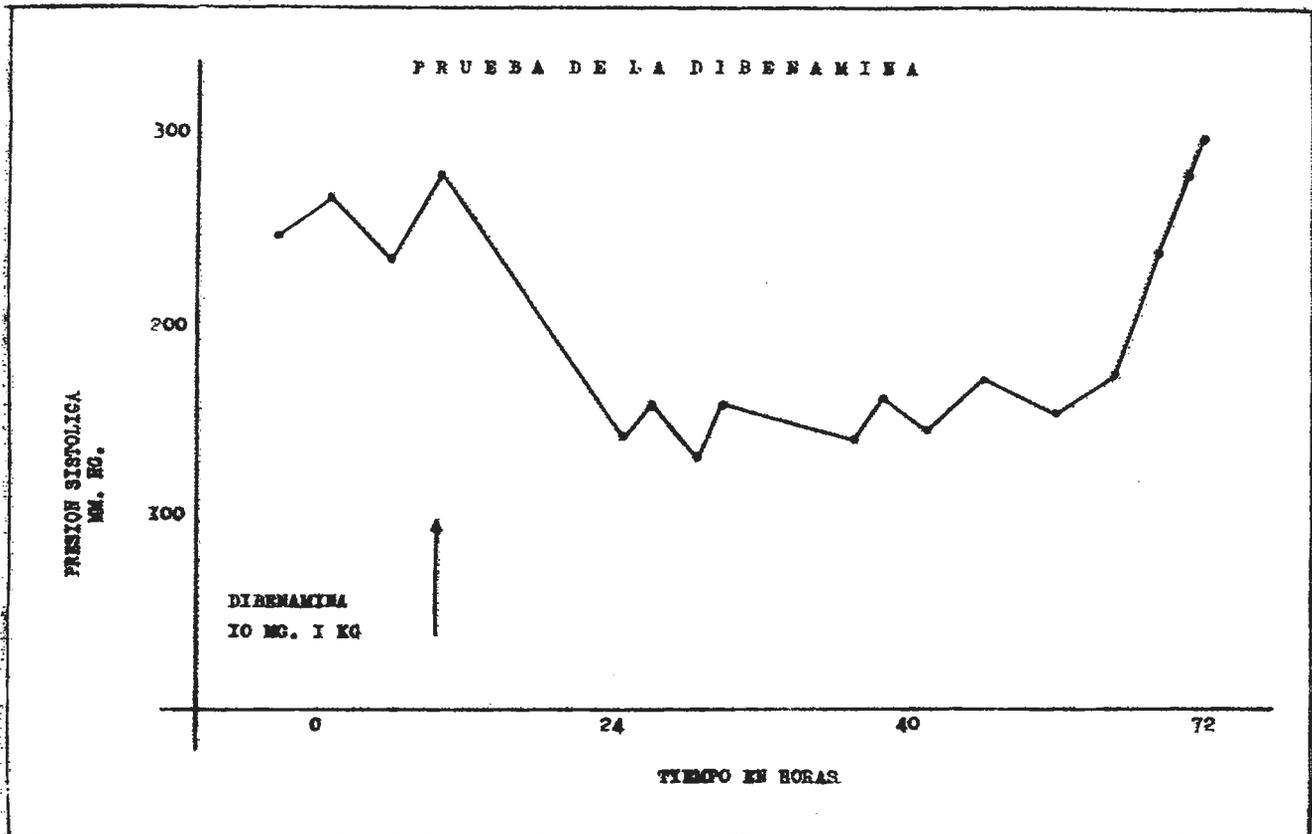


Fig. 9

### Métodos Químicos

La determinación de aminas presoras eliminadas en la orina o su cuantificación en la sangre, es el medio más seguro para el diagnóstico. Normalmente se elimina en 24 horas, menos de 63 gamas<sup>74, 75, 76, 77</sup>. En casos de feocromocitoma la cifra llega a más de 250 gamas. En casos de hipertensión se han encontrado de 150 a 100 gamas, cifra que se considera como límite. Golderberg, ha encontrado de 600 a 2700 gamas en 9 casos de feocromocitoma con hipertensión sostenida<sup>71</sup>. En la sangre las cifras normales son de 4 gamas o menos por litro<sup>78, 79, 80</sup>.

### TRATAMIENTO

El tratamiento consiste en la extirpación del tumor. Durante la intervención se presentan por lo general crisis hipertensivas que pueden conducir a insuficiencia cardíaca aguda o colapso post-operatorio. Estas crisis suelen aparecer al momento de poner al paciente en posición para la intervención, durante la anestesia y cuando el cirujano está liberando el tumor. Las alzas tensionales son abatidas con la administración de

drogas adrenolíticas especialmente benzodioxana<sup>11</sup> o regitina cuya dosis varía según el enfermo y la intensidad de las maniobras quirúrgicas. Se sugiere la administración de 20 a 30 mgs. de regitina oral o intramuscular, 20 minutos antes de inducir la anestesia y 10 o 20 mgs. inmediatamente antes. Así mismo, esta dosis debe ser dada antes de poner al enfermo en posición y cuando el cirujano esté liberando el tumor<sup>81</sup>. Se ha comunicado que 5 mgs. de regitina han sido suficientes para mantener normotenso al enfermo 50 minutos después de la intervención<sup>82</sup>. Las presiones arteriales deben registrarse cada minuto durante la operación y cada 5 minutos después de ésta<sup>1</sup>. Una vez que el tumor ha sido extirpado, las presiones arteriales se abaten, lo cual debe ser corregido con la aplicación de nor-adrenalina en solución al 8 por 1000, siendo la velocidad del goteo según las necesidades (20 a 60 gotas por minuto). En ocasiones la hipotensión puede ser refractaria a este medicamento llegándose a utilizar soluciones de 40 por 1000 sin resultados<sup>83</sup>.

Existen varios anestésicos que se consideran contraindicados en este tipo de intervención por el hecho de producir arritmias ventriculares en presencia de adrenalina. Entre estos se encuentra el ciclo, cloroformo, cloruro de etilo y éter, este último por producir estimulación simpática. Se recomienda el tiopentano con óxido nitroso y oxígeno. Parece ser que el empleo de tubocurarina favorece los ataques hipertensivos porque provoca liberación de histamina<sup>81</sup>.

#### REFERENCIAS

1. Sprague R., C.; Kvale, W. F., y Priestley, J. J.: *Management of certain hyperfunctioning lesions of the adrenal cortex and Medulla*. J. A. M. A. 151: 629, 1953.
2. Wige, Ch. F.; Williams, J. P., y Wade, F. A.: *Pheochromocytoma; Two cases reports with unusual reactions and general review*. Ann. of Int. Med. 42: 856, 1955.
3. Moore, T. C., y Schumaker, H. B.: *Adrenalin producing tumors in childhood*. Ann. of Surgery. 143: 256, 1956.
4. Richardson, J. E., Ross, J. H. y Turnbull, A. L.: *Reversal of malignant hypertension due to ectopic pheochromocytoma*. Lancet. 2: 275, 1955.
5. Peclen, J. W., y De Groat, A.: *Pheochromocytoma complicated by pregnancy*. Amer J. of obstetrics and gynecology. 69: 1054, 1955.
6. Knox, J., y Slessor, A.: *Pheochromocytoma and neurofibromatosis. Adrenolitic effect of phentolamine and chlorpromazine*. The Lancet 11:790, 1955.
7. Davis, P., Peart, W. S. y Van't Hoff W.: *Malignant pheochromocytoma with functioning metastases*. The Lancet 2: 274, 1955.
8. Minno, A. M., Bennet, W. A., y Kvale, W. F.: *Pheochromocytoma: Sstudy of 15 cases diagnosed at necropsy*. Staff meetings of the Mayo Clinic. 30; 394, 1955.

9. Kelsall A.; R., y Ross E., J.: *Bilateral pheochromocytoma in two Risters. The Lancet.* 2 : 273, 1955
10. A. Miranda.: *Comunicación personal. Hospital de Enfermedades de la Nutrición. México, D. F.*
11. Zubirán, S.; Barroso, E. y García Reyes, J.: *Feocromocitoma: Consideraciones a propósito de un caso clínico*". *Rev. Investigación Clínica*, 5: 367, 1953.
12. Depto. de Bioestadística. *Comunicación personal. Hospital Infantil. México, D. F.*
13. Maloney, J. M.: *Pheochromocytoma in pregnancy. The New England Journal of Med.* 253: 242, 1955.
14. Depto. de Histopatología. *Comunicación personal. Instituto Nacional de Cardiología.*
15. Orgain, E. S.: *Pheochromocytoma. The value of certain tests. Ann. of Int. Med.* 43:1179, 1955.
16. Soffer, A.: *Regitine and benodaine in the diagnosis of pheochromocytoma. Med. Clin. of North America.* 375, 1954.
17. Smithwick, R. H.; Greer, W. E. R.; Robertson, Ch. W. y Wilkins, R. W.: *Pheochromocytomas A discussion of symptoms, signs and procedure of diagnostic value. The New Eng. Journal of Med.* 242: 252, 1950.
18. Smithwick citado por Peelen, J. W., DeGreat, A.: *Pheochromocytoma complicated by pregnancy. Am. J. of Obstetrics and Gynecology* 69: 1954, 1955.
19. Graham, J. B., citado por Moore, T. C. y Schumaker, H. B.: *Adrenalin producing tumors in childhood. Ann of Surgery* 143: 256, 1956.
20. *Glandular physiology and therapy.* 5th. Edit. P. 133.4. J. B. Lippincott Co., 1954.
21. Tullar, B. H.: *The separation of L-arterenol from natural V.S.P. epinephrine Science* 109: 536, 1949.
22. Goldenberg, M.; Faber, M.; Alston, E. J. y Chargoff, E. C.: *Evidence for the occurrence of nor-epinephrine in the adrenal medulla. Science* 109: 534, 1949.
23. West, E. S. y Todd, W. R.: *Textbook of Biochemistry* 1th. edit. P. 1017. The MacMillan Co., 1951.
24. Goldenberg, M.: *Adrenal medullary function. Am. Journal of Medicine.* 10: 627, 1951.
25. Sutherland, E. W. y Cori, C. F.: *Effect of hyperglycemic glycogenolytic factor and epinephrine of liver phosphorilase. J. Biol. Chem.* 188: 531, 1951.
26. Paschkis, K. E.; Rakoff, A. E. y Cantarow, A.: *Clinical Endocrinology* P. 313. A. Hoeber-Harper Book, 1954.
27. Goldenberg, H.; Aranow, A.; Smith, A. y Faber M.: *Pheochromocytoma and essential hypertensive vascular disease. Arch of Int. Med.* 86: 823, 1950.
28. Fravley, T. F.: *Comunicación personal.*
29. Thorn, J. W.; Hendile, J. A. y Sanmayer: *Pheochromocytoma of the adrenal associated with persistent hypertension. Ann. of Int. Med.* 21: 122, 1944.
30. Howard, J. E. y Barker, W. H.: *Paroxysmal hypertension and other clinical manifestations associated with benign chromaphin cell tumor. Bull John Hopkins Hosp.* 61:371, 1937.
31. Green, D. M.: *Pheochromocytoma and chronic hypertension. J.A.M.A.* 131: 1260, 1946.

32. Wallace, L. y McCrary, J.: *Pheochromocytoma masquerading as pre-sclampsia*. J.A.M.A. 157: 1404, 1955.
33. Ulm, A. H.; Rudansky, S. y Seuger, F. L.: *Metastatic abcess of Pheochromocytoma*". The J. of Urology. 73: 901, 1955.
34. Duncan, L. E. Jr.; Semans, J. H. y Howard, J. E.: *Adrenal medullary tumor (pheochromocytoma) and diabetes mellitus; disappearance of diabetes mellitus after removal of tumor*. Ann. of Int. Med. 20: 815, 1944
35. De Vries, A.; Rachmilewitz, M. y Schumart, M.: *Pheochromocytoma with diabetes and hypertension*. Am. J. of Med. 6:51, 1949.
36. Bauer, J.: *Paroxysmal hypertension with concomitant swelling of thyroid due to pheochromocytoma at right adrenal gland. Cure by surgical removal of pheochromocytoma*. J. of Clin. Endoc. 71:30, 1947.
37. McCullagh, E. P.: *Pheochromocytoma with hypermetabolism: report of two cases*. Ann. of Surg. 116: 61, 1942.
38. Clinic Pathologic Conference: *"Hypertension abdominal pain nausea syncope and shock"*. Ann. J. of Med. 19: 943, 1955.
39. Lee, R. E.: *Hemodynamic changes in the bulbar conjunctival capillary bed of subjects with Cushing's syndrome or pheochromocytoma*. Am. J. of Med. 19: 203, 1955.
40. Lee, R. E.: *The peripheral vascular system in the bulbar conjunctiva of young normotensive adults at rest*". J. of Clin. Invest. 29: 146, 1950.
41. Lee, R. E.: *Peripheral vascular hemodynamics in the bulbar conjunctiva of subjects with hypertensive vascular disease*. J. of Clin. Invest. 30: 539, 1951.
42. Goldenberg, M.; Snyder, C. H. y Aranow H. *Next test for hypertension due to circulating epinephrine*. J.A.M.A. 135:971, 1947.
43. Taliaferro, I.; Adams, R. A. y Haag, H. B.: *Henzodioxan test, fall in blood pressure following its use in a case of renal hypertension*". J.A.M.A. 140; 1270, 1949.
44. Ross, R. D.: *False positive reaction to the regitine test for pheochromocytoma: report a case*. Ann. of Int. Med. 41:1061, 1954.
45. Entwisle, G.; Stone, C. A. y Loew, E. R.: *Pharmacologic basis of various tests used in the diagnosis of pheochromocytoma*. Ann. J. of Med. 11: 461, 1951.
46. Roth, G. M., y Kvale, W. F.: *A tentative test for pheochromocytoma*. Am. J. of Med. Science 210: 653, 1945.
47. Calkins, E.: *Current Methods of diagnosis of pheochromocytoma*. J.A.M.A.
48. Shapiro, A. P.; Barker M. M.; Hoffman, M. S., y Ferris, E. B.: *Pharmacologic and physiologic studies of a case of pheochromocytoma*. Am. J. of Med. 10: 115, 1951.
49. Escamilla, R. F.: *Laboratory aids in endocrine diagnosis*. Charles C. Thomas Edit. P. 51. 1954.
50. Guarneri, V. y Evans, J. A.: *Pheochromocytoma. Report a case with a new diagnostic test*. Am. J. of Rad. 4:806, 1948.
51. Evans, J. A.; Rubitsky, H. J.; Hartell, C. C., y Bartel, E. C.: *Re-avaluation of the reliability of pharmacologic and cold pressor studies in hypertension and pheochromocytoma*. Ann. J. of Med. 11: 448, 1951.
52. Beyer, K. H.: *Vasopressor components of pheochromocytoma*. Ann. of Int. Med. 35: 117, 1951.

53. LaDue, J. S.; Murison, P. J. y Pack, G. T.: *The use of tetraethyl amonium bromide as a diagnostic test for pheochromocytoma*. Ann. of Int. Med 29: 914, 1948
54. Roth, G. M. y Kvale, W. F.: *A tentative test for pheochromocytoma*. Am. J. of Med. Science. 210: 653, 1945
55. Gould, J. y Mundal, A. L.: *Multifocal ventricular tachycardia induced by Etamon in case of pheochromocytoma*. Am. Heart J. 42, 460, 1951.
56. Lasser, H. P.; Rosenthal, N. y Locwe, L.: *Death following use of tetraethylammonium*. J.A.M.A. 139: 153, 1949.
57. Calkuis y Col.: *On (933 F) hypertension and pheochromocytoma*. J. Clin. Endoc. 10:1, 1950.
58. Morison, R. S. y Lessak, K.: *Observations on mode of action of piperidione methylbeazodioxane (933 F)*. Am. J. of Physiol. 123: 404, 1938.
59. Goldenberg, M.; Snyder, C. H., y Aranew, H.: *New test for hypertention due to circulating epinephrine*. J.A.M.A. 135:971, 1947.
60. *Conference on therapy: Drugs in the diagnosis of one of the curable forms of hypertension*. Am. J. of Med. 16:574, 1954.
61. Emlet, J. R.; Grimson, K. S.; Bell, D. M. y Orgain, E. S.: *Use of piperoxane and regitine as routine est in patients with hypertension*. J.A.M.A. 146: 1383, 1951.
62. Drill, V. A.: *Reactions from use of benzodioxane (933 F) in diagnosis of pheochromocytoma*. The New Eng. J. of Med. 241, 777, 1949.
63. Wilkins, R. W.; Greer, W. R.; Culbertson, J. W.; Holperin, M. H., Litter, J., Burnet, C. H. y Smithwick R. H.: *Extensive laboratory studies of a patient with pheochromocytoma before and after successful operation with a note on the trial of piperidylmethyl-benzodioxane to differentiate such conditions from essential hypertensive vascular disease*. Arch of Int. Med. 86: 51, 1950.
64. Green, D. H. y Petersen, K. M.: *Hypertensive encephalopathy after administration of benzodioxane*. J.A.M.A. 142: 408, 1950.
65. Bierman, H. R., y Partridge, J. W.: *Untoward reactions to tests for epinephrine secreting tumors (pheochromocytoma)*. The New Eng. J. Med. 244: 582, 1951.
66. Grinson, K. S., Longino, F. H., y Kernodle, C. E., O'Rear, H. B.: *Treatment of a patient with pheochromocytoma*. J.A.M.A. 140: 1273, 1949.
67. Grinson, K. S.; Emlet, J. R. y Hamblen, E. C.: *Diagnosis and management of tumor of adrenal gland*. An of Surg. 134:451 1951.
68. Newton, T S.; Smith, G. I.; Kalb, F. O. y Smith, D. R.: *Successful use of regitine (pentolamine) in the diagnosis and surgical management of a case of pheochromocytoma. An appraisal of its clinic usefulness*. The New Eng. J. of Med. 252: 974, 1955.
69. Helps, E. P. W.; Robinson, K. C., Ross, E. J. *Pentolamine in the diagnosis and management of pheochromocytoma*. The Lancet 2: 267, 1955.
70. Gifford, R. W. Jr.; Roth, G. M., y Kvale, W. F.: *Evaluation of a new adrenalytic drug (regitine) a test for pheochromocytoma* J. A. M. A. 149:1628, 1952.
71. Goldenberg, M.; Serlin, I.; Edwards, T., y Rapport, M. M.: *Chemical screening*

- methods for the diagnosis of pheochromocytoma I. Norepinephrine and epinephrine in human urine. *Am. J. of Med* 16: 310, 1954.
72. Spear, H. C., y Griswold D.: The uses of diabenamine in pheochromocytoma. report of a case. *The New Eng. J. of Med.* 239:736, 1948.
  73. Wnsch, R. E.; Warnke, R. D., y Meyers, G. B.: The effect of dibenamine on Some hypertension. *Ann. of Int. Med.* 33:613, 1950.
  74. Emlet, J. R.; Grimson, K. S., y Metcalf, B. H.: Comparison of adrenolytic blocking effects of regitine (C7337) and benodiane. *Am. J. of Med.* 11:241, 1951.
  75. Willoughby, D. A.: A short laboratory screen test for phochromocytoma. *The Lancet* 2:16, 1955.
  76. Engel, A., y Von Euler, U. S.: Diagnostic value of increased urinary output of noradrenalin and adrenalin in pheochromocytoma. *The Lancet* 2:378, 1950.
  77. Von Euler, V. S.: Increased urinary excretion of noradrenaline and adrenalin in cases of pheochromocytoma. *Ann. of Surg.* 13. 229, 1951.
  78. Buth, H. R.: Diagnosis of pheochromocytoma. A new aid. *Castroenterology* 29: 464, 1955.
  79. Manger, W. M., Flock, E. V., Berkson, J.; Rollman, J. L., Roth; C. M. Boldes, E. J. y Jacobs, M.: A method for quantitative estimation of epinephrine and nor-epinefrine. *The Lancet.* 1:790, 1955.
  80. Manger, W. H., Flock, E. V., Berkson, J.; Bollman, J. L.; Roth, G. M.; Boldes, E. J.; y Jacobs, M.: Chemical quantitative of epinephrine and norepinephrine in thirteen patients with pheochromocytoma. *Circulation* 10:64, 1954.
  81. Knox, J., y Slessor, A.: Pheochromocytoma and adrenolytic effect at pentolamine and chlorpromazine. *The Lancet.* 1:790, 1955.
  82. Cabill, J., citado por Knox J.; Slessor, A.: Pheochromocytoma and adrenolytic effect of pentolamine and clorpromazine. *The Lancet* 1: 790, 1955.
  83. Beard, E. F.; Butler, D. B. y Rosenberg, H. S.: Refractory hypotension following removal of pheochromocytoma. *Arch of Int. Med.* 96:275, 1955.