

Respuesta de la presión arterial en diferentes estados hipertensivos al glucagon, en normales y en otras entidades. Su valor en el diagnóstico del feocromocitoma

Dr. Arturo Orrego M.* Dr. Iván Molina V.* Dra. Stella Prada de C.**
Dr. Leonardo Arango A.**

Se ha considerado que el feocromocitoma constituye menos del 1% del total de hipertensos (1). Esta es una entidad que ha adquirido gran importancia gracias a varios conocimientos recientes (2). La hipertensión debida a este tumor con gran frecuencia es curable, siempre que no haya habido daño arteriolar marcado, de ahí la importancia de su diagnóstico precoz. El hallazgo de esta enfermedad puede ser índice de la presencia de otras entidades curables, pero que pueden ser fatales. Las manifestaciones del feocromocitoma pueden sugerir hipertiroidismo, diabetes mellitus, estados de ansiedad, y el síndrome de carcinoide. Otro hecho que aumenta su importancia es que existen medios racionales de diagnóstico y de tratamiento. Recientemente se ha demostrado que esta entidad puede transmitirse en forma autosómica dominante (3-4). Cada vez se describe más frecuentemente haciendo parte de la adenomatosis múltiple familiar (5-6). Como importante se ha reconocido la asociación de carcinoma me-

dular del tiroides con feocromocitomas bilaterales (7). El feocromocitoma también se ha encontrado asociado con alguna frecuencia a la neurofibromatosis (8-9), a la enfermedad de Lindau (10), a cierto tipo de policitemia (11), etc.

Las manifestaciones del feocromocitoma son múltiples, pueden ser características, o inespecíficas (2). Las crisis hipertensivas son las que más sugieren el diagnóstico, especialmente si estas se asocian a hipermetabolismo sin hipertiroidismo, diabetes mellitus, sudoración profusa, cambios psíquicos, e hipotensión postural, entre otras.

Pero no debe olvidarse que con frecuencia la hipertensión puede ser persistente (12). Solo la sospecha clínica ante cuadros no típicos hará factible el diagnóstico de esta entidad.

Para el diagnóstico de feocromocitoma se han usado como pruebas presuntivas, las farmacológicas (2), unas de las cuales son capaces de descender la presión o abortar una

* Sección de Endocrinología, Departamento de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

** Residentes de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia.

crisis hipertensiva tales como la regitina, bloqueador alfa simpático; otras producen una crisis hipertensiva por liberación de catecolaminas de las terminaciones nerviosas simpáticas o directamente de la adrenal. Entre estas últimas se encuentran: la histamina, la tiramina y más recientemente el glucagón (13-14-15). Las 2 primeras actúan solo sobre las terminaciones nerviosas; el glucagón actúa directamente sobre la médula adrenal (16). La histamina actúa produciendo una descarga simpática refleja, y la tiramina estimula directamente las terminaciones nerviosas (2).

La histamina como prueba presuntiva en el diagnóstico del feocromocitoma tiene pocos falsos positivos (2) pero desafortunadamente tiene un alto índice de efectos secundarios (17), y se han descrito casos de muerte durante su administración (18). Esto motivó la búsqueda de nuevas drogas provocadoras de hipertensión en el diagnóstico de esta entidad. Engelman y colaboradores (17) introdujeron la tiramina la cual tiene grandes ventajas sobre la primera y probablemente menos respuestas falsas positivas. Más recientemente Lawrence (13) introdujo el glucagón como prueba en el diagnóstico del feocromocitoma. El valor de esta hormona pancreática en el diagnóstico de esta entidad fue comprobada más tarde por el mismo (14) y por otros investigadores (15).

Como pruebas definitivas en el diagnóstico del feocromocitoma se han usado varias determinaciones químicas en sangre u orina. Las últimas tienen más amplio uso en clínica que las primeras. Entre las sustancias químicas más buscadas en el diagnóstico de esta entidad es-

tán la determinación urinaria de catecolaminas, ácido vanilomandélico, la normetanefrina y la metanefrina. Probablemente una sola determinación de éstas sustancias son capaces de hacer el diagnóstico en más del 80% (18); cuando se determinan en un paciente dos o más la posibilidad del diagnóstico aumenta (2). Sjoerdsma y colaboradores (18) no encontraron ventaja marcada en el diagnóstico de feocromocitoma con uno u otro de los métodos químicos enumerados, sin embargo más recientemente Dauchy (19), cree que las determinaciones del ácido vanilomandélico o del bloqueo metanefrina-normetanefrina tienen amplias ventajas sobre la determinación de las catecolaminas urinarias.

El motivo de esta investigación era ver si se comprobaba el poco efecto hipertenso del glucagón en entidades distintas del feocromocitoma y su probable valor para el diagnóstico de esta entidad.

MATERIAL Y METODOS

En total se estudiaron 74 pacientes, de ambos sexos, y de diferentes edades, distribuidos así: 9 casos con hipertensión esencial, 1 con fibrosis de la arteria renal, 17 casos con varias entidades, endocrinas, normo o hipertensos; 14 casos con insuficiencia renal crónica; 25 pacientes con diferentes entidades clínicas, todos normotensos y 8 pacientes normales. Por otro lado se estudiaron, además 3 pacientes en quienes había fuerte sospecha de feocromocitoma, no solo clínicamente, sino también porque tenían catecolaminas (19) altas u otra prueba farmacológica positiva. En uno de estos pacientes el retroneumoperitoneo era altamente sugestivo de feocromocitoma (Caso Nº 2).

METODO. — En todos los pacientes se seguía el mismo método; el paciente se tenía en ayunas por las 12 últimas horas. Todos eran pacientes quienes venían hospitalizados por varios días antes de la prueba; los normales eran enfermeras del mismo hospital Universitario San Vicente de Paúl Medellín, Colombia. Estando el paciente acostado, se tomaba la presión arterial, tantas veces como fuera necesario hasta obtener una presión estable, en general se necesitaba de 10 a 15 minutos; cada uno de los pacientes era informado sobre lo que se iba a hacer, y se le tranquilizaba. También se tomaba la presión, después de que la aguja con la jeringa que contenía el glucagón estaba dentro de la vena, varias veces hasta que la presión se estabilizara. Esta se consideraba como presión arterial basal, e inmediatamente, se inyectaba en forma rápida el glucagón y se tomaba la presión en el brazo opuesto cada 15 segundos durante varios minutos. Se anotaban las reacciones indeseables y en los casos sospechosos de feocromocitoma se tenía a mano regitina. En estos últimos casos también se recurría a administrar solución salina gota a gota, poco antes de la prueba, para tener la vena patente y evitar los cambios de presión secundarios al stress, en 2 de los 3 pacientes sospechosos de feocromocitoma se administró solución salina intravenosa en igual cantidad que el glucagón para que sirviera como control. Se empleó en todos 1 mg. de glucagón cristalino, libre de contaminación con insulina. Tanto la solución salina que servía de control, como el glucagón se administraban en estos casos a través del caucho que conectaba la aguja al aparato de venoclisis.

PRESENTACION DE CASOS

Paciente N° 1, 47 años de edad, casado, raza mestiza.

Motivo de Consulta: hipertensión y crisis hipertensivas, hipermetabolismo y diabetes mellitus.

Antecedentes familiares: Sin importancia.

Antecedentes personales: Tiroidectomizado meses atrás al parecer por hipertiroidismo.

Enfermedad actual: Hace años presentaba hipertensión y con alguna frecuencia crisis hipertensivas con frecuencia precipitadas por hipoglucemia insulínica, hormona que se viene administrando desde hace algún tiempo para su diabetes. Durante las crisis hipertensivas presenta cefalea, sudoración, trastornos visuales; en la sala cedían fácilmente a regitina. La diabetes era del tipo lábil.

Examen físico: Paciente en buenas condiciones, orientado, P. A. 160/100. Pulso 100/minuto. El examen físico fue negativo, excepto para discreto temblor en manos, y pies calientes.

Exámenes de Laboratorio: Glicemia 160 mgs.%. Urea creatinina, citológico: normal. Tórax: negativo para patología. Yodoproteinemia: normal. Metabolismo basal + 53. Prueba de la Regitina: se usaron 10 mgs. I. V., se obtuvo una baja de la presión a los 45' de más de 35 mm. la sistólica y más de 25 la diastólica. Se consideró como positiva. El paciente venía tomando reserpina para su hipertensión. Posteriormente se repitió una semana más tarde después de suprimir hipotensores y también fue positiva. Prueba histamina: se usaron 0.025 mgs. histamina.

mina base. Se obtuvo aumento de la presión sistólica a los 30' a 45, de más de 50 mm. Venía sin hipotensores por más de una semana. Prueba del Glucagón: Se usó 1 mg. I.V. No se obtuvo modificación de la presión arterial. Se llevó a cirugía no encontrándose tumor abdominal. La biopsia de la cápsula adrenal solo mostró hiperplasia discreta de la cortical, no había hiperplasia de la médula.

Caso Nº 2. Paciente de 47 años, casada, con varios hijos.

Motivo de consulta Crisis hipertensivas.

Antecedentes personales: había sido intervenida años atrás con el diagnóstico de feocromocitoma en adrenal izquierda, sin que se hubiera encontrado tumoración.

Enfermedad actual: Cefalea, sudoración, palpitación durante crisis hipertensivas desde hace varios meses.

Exámenes de Laboratorio: Anormales: Catecolaminas por método fluorométrico (19) 1640 mgs. Prueba del glucagón: se inyectó 1 mg. I.V. Se obtuvo un aumento de la sistólica de 20 a los 30'. No hubo náuseas, no vómitos. Retroneumoperitoneo: mostró tumor paravertebral izquierdo de unos 6 cms. de diámetro. Intervención: Se encontró un feocromocitoma de 6 cms. de diámetro, quístico en el centro, en región para-renal izquierda, que parecía originarse en uno de los ganglios simpáticos para-aórticos. Durante la intervención aumentó la presión arterial, que cedió fácilmente a regitina. La paciente salió en buenas condiciones de cirugía. Actualmente la presión es normal.

Caso Nº 3. Paciente de 48 años, obesa e hipertensa 180/120, en oca-

siones hacia crisis hipertensivas con epistaxis, sudoración, cefalea. Catecolaminas hechas en dos oportunidades por método fluorométrico (19) fueron altas, prueba de regitina francamente positiva; la prueba del glucagón 1 mg. I.V. fue positiva, aumentó la sistólica 30 mm., la diastólica 20 mm. a los 45". Abandonó el servicio antes de nuevos estudios.

RESULTADOS

En la Tabla Nº 1 pueden apreciarse la ninguna respuesta hipertensiva en 9 pacientes con hipertensión esencial, y en 1 con fibrosis de la arteria renal; antes al contrario se obtuvo una disminución de la sistólica hasta de 10 mm; la diastólica no tuvo cambios.

En la Tabla Nº 2 se puede observar la respuesta al glucagón obtenida en pacientes con varias entidades paciente con diabetes juvenil de endocrinas, 17 en total. Solo en un mienzo más o menos corto se obtuvo un aumento en la sistólica de 10 mm. al minuto, un minuto más tarde la sistólica había regresado a lo normal; en unos pocos del resto de los pacientes se observó caída de la presión sistólica, que varió entre 5 y 10 mm.

En la Tabla Nº 3 pueden observarse los resultados obtenidos en 25 pacientes, normotensos con diferentes diagnósticos, tales como distrofia muscular progresiva, amibiasis intestinal, TBC intestinal, insuficiencia cardíaca congestiva de diferentes etiologías, etc. En dos, la presión sistólica aumentó de 5 a 20 mm; en la distrofia muscular se obtuvo la mayor alza; el otro caso lo constituía una cirrosis hepática.

En el resto de los pacientes la presión sistólica permaneció sin modi-

ficaciones apreciables, o aún descendió de 5 a 12 mm. En toda esta serie la presión diastólica permaneció sin modificación.

En los 14 casos con insuficiencia renal crónica la respuesta de la presión puede verse en la Tabla N° 4. En estos pacientes se obtuvo un aumento de la presión en el 50% de los casos, característicamente se encontró siempre a los 2 minutos o más tarde, lo que contrastaba con los pacientes de otros grupos, en los cuales la elevación de la sistólica se puso de presente más tempranamente, de los 15' — 45' — 60'. Fue en esta serie donde mayor aumento de la presión sistólica se observó, habiéndose obtenido en un paciente, con síndrome nefrótico, un alza hasta de 60 mm. El promedio de elevación de ésta fue de 42.5 mm; los extremos de oscilación estuvieron entre 10 a 60 mm. La diastólica también aumentó, aunque menos, en algunos pacientes, oscilando entre 10 y 20 mm.

En la serie de los pacientes normales, enfermeras en su totalidad, hubo un discreto aumento de la presión sistólica solo en 2, de 5 a 10 mm; en el resto la presión se sostuvo sin modificación o disminuyó.

La morbilidad por la prueba del glucagón fue mínima, excepto en los pacientes con insuficiencia renal crónica en los cuales se presentaron complicaciones menores en el 50%, tales como náuseas, vómito y cefalea. En la Tabla N° 5 pueden observarse los casos sospechosos de feocromocitoma y las principales características clínicas y las determinaciones de catecolaminas, y algunas pruebas farmacológicas realizadas hasta el momento.

DISCUSION

Sin lugar a dudas el diagnóstico de feocromocitoma se está haciendo cada vez más frecuente gracias a los nuevos métodos de diagnóstico, algunos de los cuales son fáciles de hacer, aún en laboratorios menos sofisticados. Los mejores métodos diagnósticos son aquellos que miden las catecolaminas urinarias y sus metabolitos (20-21-22-23), sin embargo las pruebas farmacológicas pueden ser de gran utilidad para el diagnóstico presuntivo cuando se estudian sistemáticamente hipertensos, o no se disponen de las facilidades de grandes laboratorios. Una prueba presuntiva farmacológica necesita, en la mayoría de los casos, la comprobación por métodos más específicos como los enumerados anteriormente, demostración radiológica, etc. Tal vez solo en los casos típicos una o más pruebas farmacológicas repetidamente positivas pueden ser suficientes para el diagnóstico de feocromocitoma y estimular la búsqueda de la localización del tumor.

Aún no se ha descubierto la prueba farmacológica ideal para el diagnóstico de esta entidad, la menos aceptable es la prueba de la regitina, la cual solo da un diagnóstico cierto en el 75% (2). Entre las pruebas provocativas la tiramina tiene marcadas ventajas sobre la histamina por su mayor tolerancia (18), y probablemente el mismo bajo porcentaje de respuestas falsas positivas (2); sin embargo con esta última prueba se han obtenido resultados negativos en casos de feocromocitomas comprobados, en los cuales se ha demostrado mayor producción de epinefrina que norepinefrina (18). Según este autor la tiramina libera especialmente norepinefrina de las

terminaciones simpáticas. La prueba del glucagón teóricamente debería ser positiva en estos casos ya que es capaz de liberar ambas catecolaminas.

Otro inconveniente de las pruebas farmacológicas para el diagnóstico del feocromocitoma, tanto las supresivas como las provocativas, consiste en que el tratamiento antihipertensivo u otras drogas pueden dar motivo a respuestas inesperadas; por ejemplo: la administración de reserpina previamente puede disminuir la sensibilidad a la tiramina o histamina y la administración de inhibidores de la monoaminoxidasa pueden potencializar grandemente el efecto de primera amina (18).

Desde que se introdujo el glucagón en el diagnóstico de feocromocitoma (13-14) se ha puesto de presente su inocuidad y su valor con este fin. Lawrence (14) no encontró en su serie ninguna respuesta falsa positiva. Aparentemente nuestra casuística no parecía comprobar este hallazgo, ya que con frecuencia al menos en el grupo con insuficiencia renal crónica, nosotros observamos aumento variable, tanto de la presión sistólica como diastólica y especialmente de la primera, la cual en unos casos llegó a ser sugestiva de feocromocitoma; sin embargo analizando detenidamente estos casos se encontró que existía una estrecha correlación, al menos para algunos, en tiempo e intensidad entre la presencia de náuseas, vómito y elevación de la presión, por lo cual se consideró posible que en algunos estas complicaciones y no el glucagón hubieran sido la causa de la modificación tensional. Es probable, también, que esta explicación sea válida para algunos de los pacientes de los grupos en quien se obtuvo una

respuesta similar. En el resto de los pacientes, en quienes no se observó la relación descrita, queda sin explicación el aumento de las cifras tensionales. El hecho que la elevación tensional en la insuficiencia renal crónica hubiera sido siempre tardía a los 2 minutos o más tarde, cuando en el feocromocitoma siempre se presenta más tempranamente hace suponer que el alza de la presión era debida a otras causas distintas a la liberación de catecolaminas por tumor adrenal.

Creemos debe estudiarse en forma sistemáticamente controlada, y aún con menos dosis de glucagón para evitar estas complicaciones, pacientes con insuficiencia renal crónica con el fin de esclarecer definitivamente este hallazgo. No existe en la literatura revisada ninguna referencia a este punto. Lawrence (14) en su serie de 126 pacientes con diferentes entidades clínicas distintas al feocromocitoma, investigados con glucagón, no encontró en ninguno aumento de la presión, a pesar de que usó las mismas dosis que nosotros, la causa de esta diferencia no la conocemos, aunque podría haber estado en relación con la mucho menor incidencia de efectos secundarios, al parecer el vómito no se presentó y la incidencia de náuseas fue mínima.

El valor del glucagón como prueba presuntiva en el diagnóstico de feocromocitoma pudo apreciarse en nuestros dos primeros casos, en el primero, negó el diagnóstico a pesar de otras pruebas presuntivas positivas, como la histamina y regitina administradas aún después de haber suprimido previamente los hipotensores por 8 días. En este caso el glucagón negativo estaba de acuerdo con las catecolaminas urinarias nor-

males. La laparotomía abdominal no mostró tumor.

En el segundo caso la elevación de la presión arterial antes del minuto, apoyaba el diagnóstico de feocromocitoma el cual se comprobó por laparotomía. El hecho que se hubieran obtenido aparentemente falsos positivos en los casos con insuficiencia renal crónica no le resta importancia a la prueba ya que la elevación de la presión siempre fue tardía, período en el cual no se presenta en el feocromocitoma; además la insuficiencia renal crónica prácticamente nunca da motivo al diagnóstico diferencial con esta entidad. La elevación de la presión, cuando se presentó en otros grupos siempre fue muy discreta y siempre en pacientes en los cuales el diagnóstico diferencial de este tumor no necesitaba plantearse, tanto en la serie de nosotros, como en la de Lawrence (14) nunca se obtuvo un aumento de la presión en pacientes con hipertensión esencial.

Es muy probable que estos aparentes falsos positivos puedan evitarse, al menos en la mayoría, usando dosis menores de glucagón 0.5 mgs. Sólo en los casos muy sospechosos, si con las dosis anteriores no se obtiene respuesta, debería aumentarse la dosis a 1 mg.

RESUMEN

Se estudió la respuesta presora en 74 pacientes normo o hipertensos en diferentes períodos de la vida, al glucagón intravenoso a la dosis de 1 mg. distribuidos así: 9 casos con hipertensión esencial, 1 con fibrosis de la arteria renal, 17 casos con varias entidades endocrinas, 14 casos con insuficiencia renal crónica; 25 pacientes con diferentes entidades clínicas, 8 normales y tres pacientes

sospechosos, de feocromocitoma. En la inmensa mayoría de los casos la presión permaneció igual o descendió después de la administración; solo en unos pocos de los otros grupos y en 7 del grupo con insuficiencia renal crónica se obtuvo un aumento variable de la presión sistólica, diastólica o de ambas. La mayor alza se observó en los pacientes con daño renal crónico, en alguno de los cuales se obtuvo hasta un aumento de 60 mm. de la sistólica. Se observó que había una relación estrecha entre el aumento tensional y la presencia de náuseas y vómitos los que se presentaron como complicación, especialmente en el grupo con insuficiencia renal crónica. Se revisa la literatura sobre el glucagón como prueba provocativa en el diagnóstico del feocromocitoma. Se pone de presente el valor de esta prueba en 2 casos comprobados de feocromocitoma.

SUMMARY

The blood pressure response to 1 mg. of glucagon I.V. in 74 patients, normo or hypertensive was studied 9 patients had essential hypertension, 1 vascular renal hypertension, 17 different endocrine pathies, 14 chronic renal insufficiency, 8 were normal patient and the rest were suffering from different diseases. In most of cases the blood pressure remained unmodified or decreased during the test. In 7 of patients with chronic renal insufficiency the blood pressure increased, specially the systolic reading in one of the patients a raise as high as 60 mm. Relationship between the blood pressure raise and nausea and vomit were observed, not only in this group but in a few patients belonging to others groups. The blood pressure increase was

always observed after two minutes, contrasting with the raise in pheochromocytoma cases in which was always before the first minute. Just mild secondary effects in some of

the patients tested, as nauseas, vomit, were observed. The value of this test in the diagnosis of pheochromocytoma was proved in two patients.

TABLA Nº 1

HIPERTENSION ESENCIAL Y FIBROSIS ARTERIAL RENAL
10 CASOS

<i>Nº Casos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Aumento de la Presión</i>	<i>Disminuyó</i>
9	Hipertensión esencial	0	9
1	Fibrosis arterial renal	0	1

TABLA Nº 2

PACIENTES NORMO E HIPERTENSOS
VARIOS CASOS CON ENFERMEDAD ENDOCRINA
17 CASOS

<i>Nº Casos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Aumento de la Presión</i>	<i>Sin modificación o disminuyó</i>
4	Hipertiroidismo	0	4
1	Cushing	0	1
3	Diabetes	1	2
2	Acromegalia	0	2
3	S. Sheehan	0	3
4	Varios	1	3

TABLA N° 3

CASOS VARIOS — NORMOTENSOS

<i>Nº Casos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Aumento de la Presión</i>	<i>Sin modificación o disminuyó</i>
25		2	23

TABLA N° 4

INSUFICIENCIA RENAL CRONICA - 14 CASOS

<i>Nº Casos</i>	<i>Etiología</i>	<i>Presión Basal Normo.</i>	<i>Hiper.</i>	<i>Aumento Presión</i>	<i>Grado Sist.</i>	<i>Variación Diast.</i>
4	Pielonefritis crónica	2	2	2	10-20	0
5	Síndrome Nefrótico	3	2	2	20-60	10
2	Varios	0	2	1	40	0
3	Desconocida	0	3	2	20-55	20

BIBLIOGRAFIA

1. De Graeff, J. and Horak, B. J., V: The incidence of phaeochromocytoma in the Netherlands. *Acta. Med. Scand.* 176: 583, 1964.
2. Melmon, K: The catecholamines and the adrenal medulla. *Textbook of Endocrinology*, R. Williams, ad. W. B. Saunders Company. Philadelphia. 1968, p. 379.
3. Carman, C. and Brashear, R. E.: Pheochromocytoma as an inherited abnormality. Report of the tenth effected kindred and review of the literature. *New Eng. J. Med.* 263: 419, 1960.
4. Tisherman, S. E., Gregg, F. J., and Donawski, T. S.: Familial pheochromocytoma. *JAMA*, 182: 152, 1962.
5. Ballard, H. S., Frame, B., and Hartsock, R. J.: Familial multiple endocrine adenoma-peptic ulcer complex. *Medicine* 43: 481, 1964.

6. Danowski, T. S., Matter, F. M., and Lonongbaugh, E. E.: Endocrine adenomatosis (polyendocrine disease): familial occurrences. *Acta Med. Scand.* 17: 559, 1962.
7. Leading Article: Pheochromocytoma and thyroid cancer. *Brit. Med. J.* 2: 549, 1965.
8. Chapman, R. C., Kamp, V. E., and Taliaferro, I: Pheochromocytoma associated with multiple neurofibromatosis and intracranial hemangioma. *Am. J. Med.* 26: 883, 1959.
9. Glushien, A. S., Mansuy, M. M., and Littman, D. S.: Pheochromocytoma. Its relationship to the neurocutaneous syndromes. *Am. J. Med.* 14: 318, 1953.
10. Melmon, K. L., and Rosen, S. W.: Lindau's disease. Review of the literature and study of a large Kindred. *Am. J. Med.* 36: 595, 1964.
11. Rosse, W. F., and Waldman, T. A.: A comparison of some physical and chemical properties of erythropoiesis-stimulating factors from different sources. *Blood* 24: 739, 1964.
12. Ramsay, I. D., and Langlands, J. H.: Pheochromocytoma with hypotension and polycythemia *Lancet* 2: 126, 1961.
13. Lawrence, A. M.: A new provocative test for pheochromocytoma (abstract) *Ann. Intern. Med.* 63: 905, 1965.
14. Lawrence, A. M.: Glucagon provocative test for pheochromocytoma *Ann. Int.* 66: 1091, 1968.
15. Lebre, P. J., Chesseon-Fossion, A., Luyck, A. S.: Glucagon test for pheochromocytoma. *Lancet.* 2: 1366, 1966.
16. Sarcione, J. E., Back, N., Sokal, E. J., Mehlman, B., Knoblock, E.: Elevation of Plasma epinephrine, levels produced by glucagon. *Endocrinology.* 72: 523, 1963.
17. Engelman, K., Sjoerdsma, A.: A new test for pheochromocytoma. Pressor responsiveness to tyramine *JAMA* 189: 81, 1964.
18. Sjoerdsma, A., Engelman, K., Waldmann, T. A., Cooperman, L. H., and Hammond, W. G.: Pheochromocytoma: current concepts of diagnosis and treatment. *Ann. Int. Med.* 65: 1302, 1966.
19. Dauchy, D.: Dosificación del ácido Vanilo-Mandélico, del Bloque metadrenalina y Nor-Metadrenalina. Su importancia en el Feocromocitoma. *Instantáneas Médicas* 92: 76, 1968.
20. Crout, J. R., Pisano, J. J., and Sjoerdsma, A.: Urinary excretion of catecholamines and their metabolites in pheochromocytoma. *Am. Heart, J.* 61: 375, 1961.
21. Crout, J. R., and Shore, P. A.: Release of metaraminol (Aramine) from the heart by sympathetic nerve stimulation. *Clin. Res.* 12: 180, 1964.
22. Pisano, J. J.: A simple analysis for normetanephrine and metanephrine in urine. *Clin. Chim. Acta.* 5: 406, 1960.
23. Pisano, J. J., Crout, J. R., and Abraham, D.: Determination of 3-methoxy-4-hydroxymandelic acid in urine. *Clin. Chim. Acta.* 7: 285, 1962.