

CATECOLAMINAS. ASPECTOS METABOLICOS Y  
ALGUNAS IMPLICACIONES CLINICAS\*

DR. JOSÉ A. GARCÍA REYES\*\*

HACE 12 años Bacq publicó una excelente revisión acerca del metabolismo de la adrenalina y noradrenalina.<sup>1</sup> En esta década han aparecido estudios experimentales, algunos realizados en el hombre, que han permitido avanzar en el conocimiento de las fases que conducen a la síntesis de las catecolaminas, su transporte en el organismo, sus acciones metabólicas y los diferentes procesos que las inactivan antes de su eliminación.

La adrenalina y noradrenalina se derivan de aminoácidos específicos obtenidos de elementos nutricionales. Algunos estudios llevados a cabo utilizando tirosina y fenil-alanina marcadas con C-14 indican que ambos aminoácidos actúan como precursores en la síntesis de catecolaminas. En vista de que la fenil-alanina marcada aparece primero y se convierte rápidamente a tirosina, es de creerse que el mismo camino metabólico sea utilizado para ambos aminoácidos.

El camino metabólico (Fig. 1) para la formación de adrenalina comprende de acuerdo con Blaschko<sup>2</sup> un primer paso en la síntesis, que es la formación de la 3-4 Dihidroxi fenil-alanina (Dopa) mediante la acción de la tirosinasa sobre la tirosina.

La Dopa se convierte en Dopamina mediante la acción de una enzima descarboxilante (Dopa descarboxilasa). La Dopamina es después transformada ya sea en ácido Dihidroxi-fenil-acético mediante desaminación y oxidación o bien en noradrenalina mediante hidroxilación. Que la noradrenalina es el precursor inmediato de la adrenalina ha sido demostrado ampliamente por estudios tanto "in vivo" como "in vitro". Este paso final comprende la adición de un grupo metílico a la noradrenalina mediante un transporte enzimático, para formar adrenalina.

\* Trabajo de ingreso a la Academia Nacional de Medicina, leído por su autor en la sesión del 21 de octubre de 1964.

\*\* Del Hospital de Enfermedades de la Nutrición. México, D. F. Prof. de la Facultad de Medicina de la U.N.A.M.

Este sistema enzimático requiere la presencia de trifosfato de adenosina y metionina o bien S-adenosil-metionina para llevar a cabo la adición del grupo metílico a la noradrenalina y formar adrenalina.

La adrenalina y noradrenalina son depuradas rápidamente de la circulación en unos cuantos minutos a través de absorción por los tejidos y degradación de las moléculas. Muy pequeñas cantidades de las dos hormonas aparecen sin transformación en la orina. Los caminos más importantes en la degradación y eliminación de estas hormonas comprenden, como veremos más adelante, ya sea la conju-

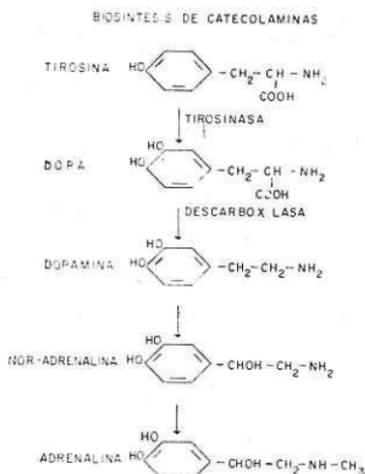


FIGURA 1

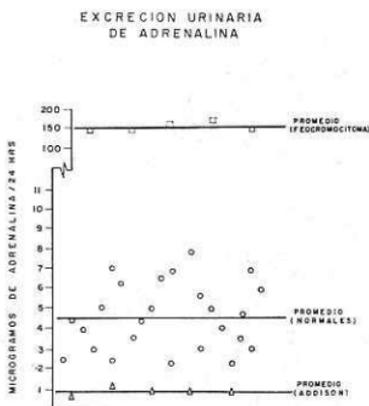


FIGURA 2

gación para formar glucuronidatos o sulfatos o bien la metilación hacia los derivados 3 metoxi 4 hidroxí correspondientes.

La formación de adrenalina y noradrenalina a partir de la tirosina ha sido demostrada "in vitro" tanto en la médula suprarrenal como en los nervios y ganglios simpáticos.<sup>3, 4, 5, 6</sup>

La adrenalina es secretada principalmente por la médula suprarrenal y los pacientes con adrenalectomía bilateral de hecho no excretan adrenalina en la orina,<sup>7, 8</sup> en los addisonianos, hemos encontrado cifras bajas (Fig. 2).

Ha podido demostrarse que la médula suprarrenal, además de la adrenalina, contiene noradrenalina y dopamina,<sup>9, 10</sup> En cambio, las catecolaminas en los nervios simpáticos, son dopamina y noradrenalina casi exclusivamente.<sup>11</sup>

## TRANSPORTE

Una vez sintetizadas, las catecolaminas se mantienen en partículas intracelulares cuya localización se pensó, inicialmente, estaría en las mitocondrias; pero recientemente<sup>12</sup> se ha podido hacer centrifugación diferencial de la fracción mitocondrial habiéndose obtenido 2 tipos diferentes de granulaciones:

1. Las que permanecen en la parte alta del centrifugado cuyo análisis revela la existencia de enzimas tales como fumarasa, deshidrogenasa succínica y amino-oxidasa, todas ellas características de las mitocondrias, cuyo contenido en catecolaminas es muy bajo.

## SINTESIS Y TRANSPORTE DE CATECOLAMINAS

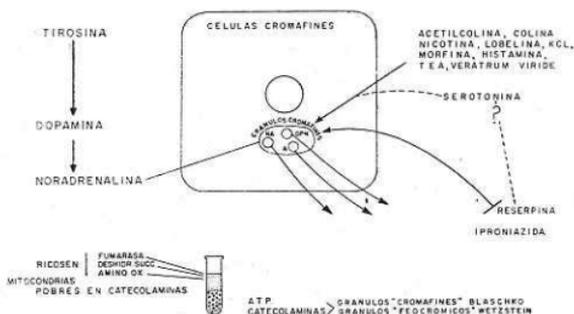


FIGURA 3

2. Los gránulos que se sedimentan carecen de las enzimas mitocondriales y su contenido de catecolaminas y ATP es muy elevado. Estos corpúsculos conocidos como "gránulos cromafines"<sup>13</sup> son estables en soluciones isotónicas, pero si se colocan en un medio hipotónico descargan sus aminas y el adenosin-tri-fosfato. (Fig. 3).

La liberación de catecolaminas se logra también cambiando el pH del medio, con la adición de algunos detergentes, o bien con sustancias liberadoras de histamina.<sup>14</sup>

Hillarp,<sup>15</sup> hace algunos años, señaló que la médula suprarrenal contiene muy elevada concentración de adenosin-tri-fosfato y actualmente se sabe que esta substancia está casi exclusivamente en los gránulos cromafines en los que la relación molar amina: adenosin-tri-fosfato es aproximadamente de 4 a 1.<sup>16</sup>

Actualmente no se conoce con certeza si los gránulos cromafines son solamente sitios de almacenamiento o si parte de la biosíntesis de la adrenalina y noradrenalina se verifica en ellos. Aparentemente la noradrenalina es metilada fuera

de los gránulos, lo que sugiere que la inclusión de la adrenalina en los mismos se realiza después de haber sido sintetizada. Al parecer la hidroxilación de la dopamina a noradrenalina puede llevarse a cabo en las mitocondrias,<sup>17</sup> lo que hace suponer que la noradrenalina así formada unida a una cantidad equivalente de adenosin-tri-fosfato penetra en el gránulo cromafín y que parte de ella es metilada, para formar adrenalina, en el tránsito de un gránulo a otro.

Se ha sugerido la existencia de gránulos que contienen sólo adrenalina o bien noradrenalina exclusivamente, aun cuando la mayor parte de los estudios han demostrado la existencia de mezclas de ambas sustancias.

Por lo que se refiere a la dopamina, es probable que sirva sólo como precursor de la noradrenalina; existe sin embargo la posibilidad de que pueda también ser liberada en las células cromafines y tenga alguna función todavía desconocida.<sup>18</sup>

Las catecolaminas almacenadas en las células de la médula y en las fibras nerviosas simpáticas pueden ser descargadas por múltiples sustancias, tales como la acetilcolina,<sup>19</sup> colina,<sup>20, 21</sup> cloruro de potasio<sup>22</sup> pilocarpina,<sup>23</sup> tetraetil-amonio,<sup>24</sup> histamina,<sup>25</sup> morfina<sup>26</sup> y serotonina,<sup>27, 28</sup>

Ultimamente se ha señalado que la reserpina es capaz de disminuir las catecolaminas de la médula suprarrenal,<sup>29</sup> nervios simpáticos,<sup>30</sup> corazón<sup>31</sup> y cerebro<sup>32</sup> y este efecto parece obedecer a descarga de las aminas del tejido cromafín más que a una inhibición en su síntesis. La depleción puede ser tan completa que interfiera con la transmisión entre la terminación nerviosa y el órgano efector.

La iproniazida bloquea en parte esta depleción,<sup>33</sup> cuyo mecanismo es desconocido, y aunque algunos autores dudan de que exista relación con la conocida inhibición de la iproniazida sobre la mono-amino-oxidasa podría pensarse que la inhibición de dicha enzima fuera la causante de la alteración por mediación de serotonina.

Además de los estímulos capaces de liberar las catecolaminas almacenadas, existen efectos centrales y se sabe, por ejemplo, que la hipoglucemia produce un efecto directo sobre el hipotálamo para la descarga de catecolaminas,<sup>34</sup> fundamentalmente adrenalina.<sup>38</sup>

La estimulación eléctrica del hipotálamo,<sup>35, 36</sup> y de algunas áreas de la corteza cerebral,<sup>37</sup> es seguida de liberación de catecolaminas en la vena suprarrenal.

La denervación de las suprarrenales no hace perder a las células su capacidad de almacenar catecolaminas y la estimulación de las fibras nerviosas simpáticas descentralizadas va seguida de la habitual liberación de adrenalina en el órgano efector;<sup>39</sup> asimismo la inyección de cloruro de potasio en la médula suprarrenal denervada se acompaña de la habitual secreción de catecolaminas,<sup>38</sup>

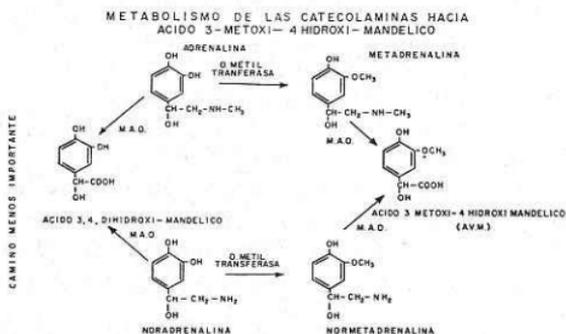
Estudios con tirosina C-14 han puesto de manifiesto que estas hormonas pueden permacener almacenadas en la médula durante varios días después de su sín-

tesis,<sup>39</sup> y que cuando se produce una depleción adrenalínica, se requiere aproximadamente una semana para restaurar los niveles previos.

INACTIVACIÓN Y ELIMINACIÓN

Recientemente se han presentado pruebas concluyentes de que la enzima más importante en la inactivación de las catecolaminas es la catecol-O-metil-transferasa.<sup>40, 41, 42</sup>

Está establecido que la degradación de adrenalina y noradrenalina se lleva a cabo mediante la metilación del hidroxilo en el C-3, reacción catalizada por la enzima O-metil-transferasa, presente en la mayor parte de los tejidos. Esta transformación comprende la formación de meta-nor-adrenalina y meta-adrenalina. Una vez formados estos compuestos la desaminación producida por la mono-amino-oxidasa origina la formación del ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (vanilil-mandélico) o A.V.M. (Fig. 4)



Se calcula que alrededor del 50% de los productos metabólicos de las catecolaminas se eliminan en la orina como metaadrenalina y metanoradrenalina ya sean libres o bajo la forma de glucuronidatos y aproximadamente 30% como ácido vanilil-mandélico. Menos del 5% de las catecolaminas son excretadas sin sufrir modificaciones y una cantidad semejante sería eliminada bajo la forma de ácido 3,4 hidroxil-mandélico.<sup>43</sup>

APLICACIONES CLÍNICAS

Además de un mejor conocimiento de los diferentes procesos farmacológicos y fisiológicos de estas importantes hormonas, existen implicaciones clínicas, segu-

ras unas y probables otras, ligadas íntimamente a los nuevos conceptos de producción o inactivación de estas sustancias.

### FEOCROMOCITOMA

El diagnóstico de feocromocitoma, no es difícil si presenta todas sus características habituales como son: ataques de hipertensión arterial o crisis hipertensivas así como intervalos en los que la tensión arterial se mantiene normal.

El diagnóstico es más difícil cuando la tensión arterial se eleva en forma continua y el cuadro clínico puede simular hipertensión de tipo renal o esencial; sin embargo, aun en dichos pacientes, las crisis hipertensivas pueden estar presentes temprano en la enfermedad y las pruebas farmacológicas utilizando sustancias adrenolíticas como regitina y benzodioxano, habitualmente son suficientes para establecer el diagnóstico. Además, la demostración radiológica del tumor o la determinación de la excreción urinaria de adrenalina y noradrenalina son extraordinariamente importantes en el diagnóstico. Debe recordarse, sin embargo, que el cuadro clínico en ocasiones es distinto del clásico y que algunos pacientes pueden presentar por ejemplo únicamente crisis de cefalea de tal forma que la sospecha diagnóstica sea de ataques de jaqueca o la posibilidad de un tumor cerebral. En ocasiones los síntomas del paciente están localizados en el abdomen dando la impresión de un cólico abdominal superior. Las pruebas farmacológicas mediante sustancias adrenolíticas son inespecíficas y dan resultados falsos en 15 a 20% de los casos, y cifras quizá mayores se obtengan en las pruebas con sustancias "adrenérgicas". El aumento en la excreción de adrenalina o noradrenalina urinaria es probablemente el único sistema diagnóstico verdaderamente confiable.

Aun muy ocasionalmente la excreción de catecolaminas totales puede dar resultados falsos y existen informes recientes en la literatura, de casos en los que la determinación del ácido 3 metoxi-4-hidroximandélico (AVM) fue la prueba que condujo al diagnóstico.<sup>44, 45</sup>

La excreción de este catabolito, efectivamente, está menos sujeta a variaciones, que la de las catecolaminas totales. En nuestra experiencia puede verse este hecho en las gráficas siguientes. (Figs. 5 a 9)

### HIPERTIROIDISMO

Desde tiempo atrás se ha sugerido que existía relación entre algunas de las manifestaciones clínicas del hipertiroidismo con un probable aumento en los niveles de catecolaminas en estos enfermos.

Por otra parte, se ha demostrado que la respuesta del árbol vascular a la

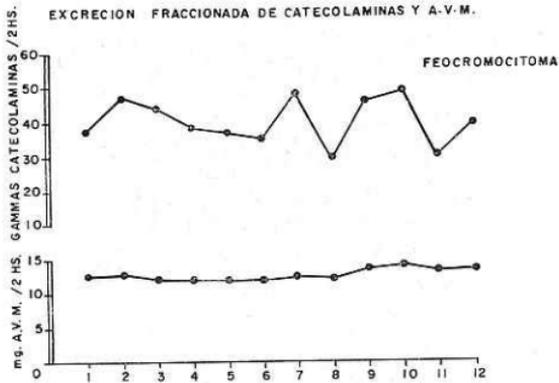


FIGURA 5

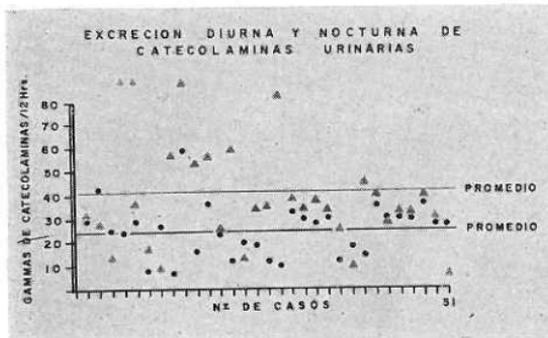


FIGURA 6

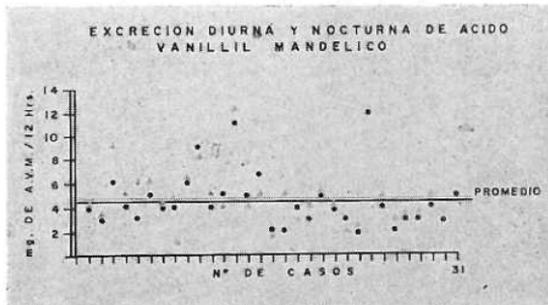


FIGURA 7

adrenalina puede modificarse mediante la administración de hormona tiroidea<sup>46, 47</sup> y la respuesta presora a la noradrenalina se encontró aumentada en el curso del hipertiroidismo y disminuida en hipotiroideos,<sup>48, 49, 50</sup>

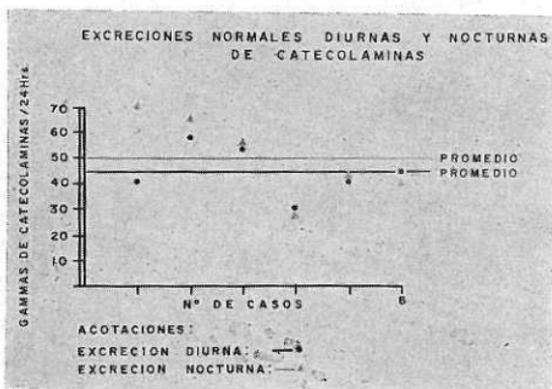


FIGURA 8

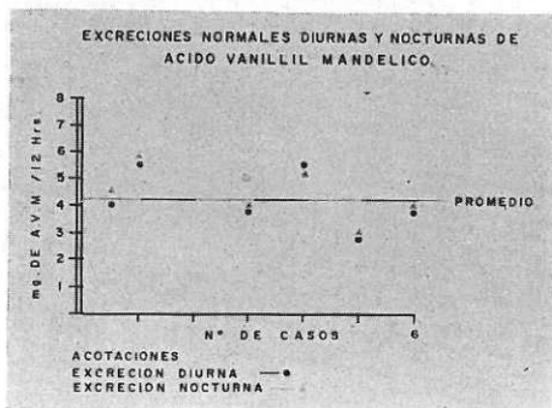


FIGURA 9

Desde 1951 Goodall,<sup>51</sup> informó un aumento en la concentración de noradrenalina en el corazón de animales que recibieron hormona tiroidea y estudios recientes sugieren que en el hipertiroidismo exista no solamente una mayor sensibilidad en la adrenalina sino también una producción aumentada de catecolaminas.<sup>52-53</sup>

Con objeto de investigar las posibles relaciones entre la producción de hor-

monas presoras e hipertiroidismo, recientemente,<sup>54</sup> estudiamos en colaboración con los Dres. Maisterrena y Tovar un grupo de 42 pacientes: 22 hipertiroideos no tratados; 6 hipotiroideos sin tratamiento previo; 11 hipertiroideos tratados con propiltiouracilo y 3 hipertiroideos un mes después de que recibieron dosis terapéuticas de I131. En todos se midió la excreción urinaria de catecolaminas totales, adrenalina y ácido 3-metoxi-4-hidroxi-mandélico (AVM).

Una vez obtenidos los valores de control, a los hipertiroideos se les sometió a tratamiento de prueba en los 3 grupos siguientes:

- a) 10 pacientes con reserpina a la dosis de 0.75 a 1 mg. diario, b) 6 con un inhibidor de Monoamino-oxidasa: (Nialamida) a la dosis de 100 mg. diarios y c) 5 con propil tiouracilo a la dosis de 300 mg. diarios.

Se mantuvo en observación a los pacientes durante 4 semanas con cada tratamiento.

RESULTADOS

La excreción de catecolaminas urinarias se encontró elevada en los hipertiroideos con un promedio de  $92 \pm 55$  microgramos en 24 horas. También la eliminación urinaria de adrenalina fue anormal, habiendo encontrado un promedio de  $20 \pm 11$  microgramos. El AVM fue también alto, con excreción de  $14 \pm 5$  microgramos (Fig. 10).

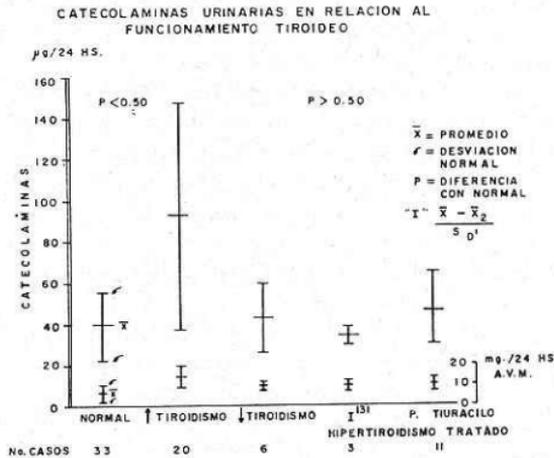


FIGURA 10

En los 6 pacientes hipotiroideos la excreción urinaria de estas sustancias estuvo dentro de límites normales ( $42 \pm 17$ ,  $9.2 \pm 2$  y  $10 \pm 1$  microgramo en 24 horas para catecolaminas, adrenalina y AVM).

En 11 enfermos tratados crónicamente con propiltiouracilo y en los tres enfermos tratados con I131 los resultados fueron normales.

Es interesante señalar que los enfermos tratados con reserpina mostraron mejoría clínica importante sin que se modificaran las pruebas de función tiroidea, durante el período de estudio.

Coincidiendo con una mejoría hubo descenso inicial en la excreción de catecolaminas aun cuando éstas se elevaron nuevamente al final de 4 semanas. La excreción de AVM en cambio, aumentó durante dicho período. Este catabolito, por el contrario, descendió durante la administración de Nialamida. Los cambios obtenidos nos sugieren que los efectos no sean específicos sino que estén condicionados solamente por mecanismos de activación e inhibición de la MAO.

#### HIPOGLUCEMIA FUNCIONAL ESPONTÁNEA

Es conocido que después de la inyección de insulina para producir hipoglucemia, los niveles de excreción de catecolaminas en la orina aumentan a valores que a veces sobrepasan 500% el valor inicial, probablemente como un mecanismo de compensación.

Recientemente, Broberger y col.,<sup>55</sup> investigaron la respuesta a la hipoglucemia en 3 niños con dicho trastorno de tipo idiopático, en otro con ataques de hipoglucemia secundarios a hiperplasia de las células beta del páncreas y en 5 niños normales. A todos los pacientes se practicó curva de tolerancia a la insulina utilizando 1/10 de unidad por kilogramo de peso.

En los tres pacientes con hipoglucemia idiopática la excreción urinaria de adrenalina no aumentó durante la hipoglucemia inducida con insulina, en tanto que en el paciente con hiperinsulinismo debido a hiperplasia de las células beta y en los 5 sujetos control, la excreción aumentó de 5 a 20 veces. Por los resultados obtenidos parece razonable asumir que en los enfermos con hipoglucemia idiopática parece existir una conexión entre los ataques severos y dramáticos de hipoglucemia y una insuficiencia de la médula suprarrenal para responder en forma normal a esta hipoglucemia.

Como otra evidencia en favor de esta hipótesis, vale la pena señalar que los 3 casos que se mencionan respondieron favorablemente al tratamiento continuo con efedrina. Una observación que parece interesante, es que en el curso de la prueba, los niños con hipoglucemia idiopática no demostraron ningunos signos clínicos atribuibles a hiperadrenalismo. En cambio, la paciente con hiperplasia de las células beta y los controles, mostraron aumento de la tensión arterial, aumento en la frecuencia del pulso, sudoración y fenómenos vasomotores del tipo de los que aparecen cuando hay circulación excesiva de adrenalina.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL

Aun cuando la posibilidad de que la hipertensión arterial estuviese ligada a una producción excesiva de adrenalina, fue mencionada a principios del presente siglo, poco después de la síntesis de dicha hormona por Oliver y Schaffer en 1902, la hipótesis fue abandonada.

Discutir los diferentes factores implicados en la génesis de la hipertensión arterial esencial no es el objeto del presente trabajo. Sin embargo, no deja de ser atractivo especular sobre el hecho de que la mayor parte de los compuestos hipotensores modernos, cuya efectividad es indudable si establecemos comparaciones en el pronóstico de los pacientes en la actualidad, con el que tenían en la época en que la restricción salina y la simpatectomía lumbar eran casi los únicos recursos terapéuticos, tienen como principales efectos farmacológicos, acciones sobre síntesis o liberación de catecolaminas. (Fig. 11).

	BLOQUEO ADRENERGICO	DEPLECIÓN AMINAS			ANTI-ADRENALINA	INHIB ENZIMÁTICA
		PERIF.	CENTR.	MED.		
2-(OCTAHIDRO-AZOCINIL) ETIL-GUANIDIN S04	+	+	0	0	0	0
MC-M-3-A-DIHIDROXIL L-FENILALANINA	0	0	0	0	0	+
2-GUANIDIN-M- BENZODIOXAN	+	+	+	+	+	0
RESERFINA	0	+	+	+	0	0

FIGURA 11

En la gráfica siguiente se esquematizan los posibles sitios de acción de dichos compuestos. (Fig. 12).

Es interesante señalar además que el efecto hipotensor de algunos diuréticos del tipo de las tiazidas, quizá es mediado a través de un mecanismo semejante:

En 1957 Novelo y Sprague introdujeron las Benzotiadiazinas como diuréticos. Los beneficios fueron, no sólo la diuresis y natriuresis, sino también un efecto importante con antihipertensivos.<sup>57, 58</sup> Se creyó en un principio que la acción hipotensora era el resultado de una reducción en el volumen plasmático y en el del compartimiento extracelular; sin embargo, compuestos análogos que no tienen actividad diurética, mostraron también un pronunciado efecto antihipertensivo aún en presencia de balance positivo de sodio.

Los resultados de los estudios recientes de Reninck<sup>59</sup> y colaboradores han demostrado que tanto las benzotiadiazinas con actividad diurética, como las que no presentan dicha actividad interfieren con el transporte activo de adrenalina a través de la célula tubular renal.

El transporte de la adrenalina a través del túbulo renal aparentemente representa un movimiento directo a través de las membranas de la célula tubular ya que no hay indicación de que existan gránulos o sitios de almacenamiento de

adrenalina en las células tubulares renales. Este transporte de adrenalina es interrumpido por las benzotiadiazinas diuréticas y las no diuréticas. Como ambos compuestos son antihipertensivos, resulta interesante especular en relación a su acción en el transporte de la adrenalina en la célula de la membrana renal y lo que pueda ocurrir en el resto del sistema vascular.

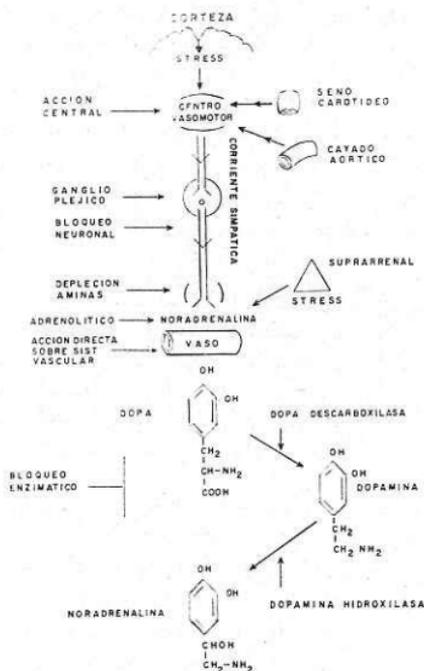


FIGURA 12

## PADECIMIENTOS MENTALES

La relación entre diferentes estados emocionales o de la alteración de los procesos mentales, y la excreción de catecolaminas ha sido informada en una literatura vastísima.

Una de las más recientes y completas informaciones, la de Eldmajian<sup>38</sup> ha demostrado que los brotes de conducta agresiva están íntimamente relacionados con un aumento en la producción de noradrenalina en tanto que los estados de tensión y ansiedad, pasivos, se asocian con aumento en la excreción de adrenalina y cifras normales de noradrenalina.

Aunque repito, este campo es vastísimo, resulta difícil sustraerse a la mención de hechos como el de que la ingestión de adrenocromo produce cuadros semejantes a la esquizofrenia y además, que algunas de las alteraciones mentales consecutivas a la administración de drogas como mescalina, parecen estar ligados algunos aspectos del metabolismo de estos compuestos (Figs. 13 y 14).

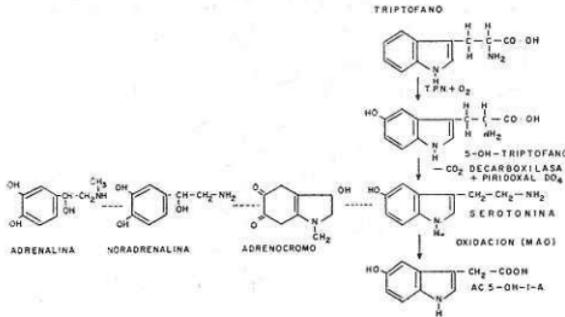


FIGURA 13

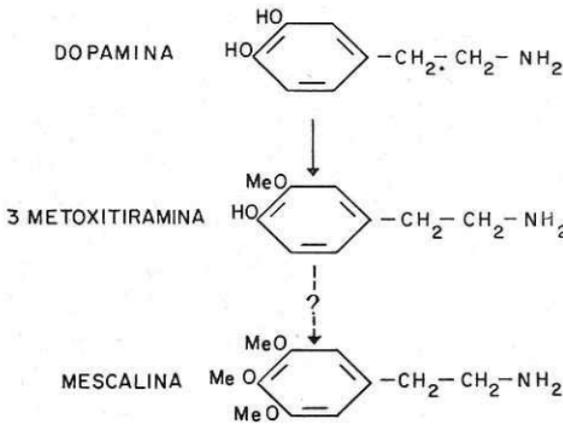


FIGURA 14

Welsh<sup>60</sup> ha resumido las inquietudes de esta interrelación en las frases que me permito transcribir.

“Quizá el reto más grande en la biología de nuestros días es el de obtener mejor conocimiento de la fisiología del sistema nervioso. La mitad de nuestras camas hospitalarias están ocupadas por enfermos mentales. ¿Cuántos de éstos

sufrun de un desequilibrio neuro-endócrino?, no se conoce; pero es indudable que muchos lo tienen”, y termina diciendo: “Los farmacólogos están muy ocupados actualmente en las aminas biogénicas. La industria farmacéutica está ocupada en tranquilizadores. Estas substancias ciertamente actúan en gran parte a través de sistemas humorales y principalmente de los grupos amínicos, aunque su mecanismo de acción es insuficientemente conocido. Podemos convertirnos en esquizofrénicos con dosis mínimas de dietilamida del ácido lisérgico y nos mantenemos alerta mediante la iproniazida. Estas substancias actúan también a través de aminas-neurohumorales. Es probable que la farmacología de la segunda mitad de este siglo se concentrará fundamentalmente en el estudio de los sistemas de indol y catecol-aminas”.

## REFERENCIAS

1. Bacq, Z. M.: *Pharmacol. Rev.* Vol. 1, p. 1, 1949.
2. Blaschko, H.: *Pharmacol. Rev.* Vol. 11, p. 307, 1959.
3. Goodall, McC., and Kirshner, N. J.: *Biol. Chem. Vol.* 226, 213, 1957.
4. Kirshner, N., and Goodall, McC.: *Fed. Proc.* Vol. 15, p. 110, 1956.
5. Goodall, McC., and Kirshner, N.: *Fed. Proc.* Vol. 16, p. 9, 1957.
6. Udenfried., S., and Wyngaarden, J. B.: *Bioch. Biophys. Acta* Vol. 20 p. 48, 1956.
7. Elmadj,an, F., Lamson, E. T., and Neri, R. J.: *Clin. Ed.* Vol. 16, p. 222, 1956.
8. Euler, U. S., Von: *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* Vol. 4 p. 254, 1952.
9. Butterworth, K. R., and Mann, M.: *Nature, Lond.* Vol. 179 p. 1079, 1957.
10. Shepherd, D. M., and West, G. B.: *J. Physiol.* Vol. 120 p. 15, 1953.
11. Euler, U. S., Von., and Folkow, B.: *Acta Physiol. Scand.* Vol. 43, p. 155, 1958.
12. Blaschko, H., Hagen, P., and Welch, A. D.: *J. Physiol.* Vol. 139, p. 316, 1957.
13. *Brit. Med. Bull.* Vol. 13, p. 162, 1957.
14. Hagen, P., and Welch, A. D.: *J. Physiol.* Vol. 129, p. 27, 1955.
15. Hillarp., N. A., Högberg, B., and Nilson, B.: *Nature, Lond.* Vol. 176, p. 1032, 1955
16. Blaschko, H., Hagen J. M., and Hagen, P.: *J. Physiol.* Vol. 139, p. 316, 1957.
17. Kirshner, N., and Goodall, McC.: *Biochem Biophys. Acta* Vol. 24 p. 568, 1957.
18. Goodall, McC., and Kirshner, N.: *Circulation Vol.* 17 p. 366, 1958.
19. Feldberg, W., and Gaadum, J. H.: *J. Physiol.* Vol. 81, p. 305, 1934.
20. Vartiainen, A.: *J. Physiol* Vol. 83, p. 103, 1935.
21. Houssay, B. A., and Rapela, C. E.: *Arch. Exp. Biol.* Vol. 219, p. 1956.
22. Katz, G.: *J. Pharmacol.* Vol. 59, p. 284, 1937.
23. Ambache, N.: *J. Physiol.* Vol. 110, p. 164, 1949.
24. Konzett, H., and Rothlin, E.: *Experientia.* Vol. 9, p. 405, 1953.
25. *J. Mt. Sinai Hosp.* Vol. 19, p. 149, 1952.
26. Hebb, C. O., Konzett, H.: *Quart. J. Exp. Physiol.* Vol. 121, p. 54, 1953.
27. Robertson, R. A.: *J. Physiol.* Vol. 121, p. 54, 1953.
28. Trendelenburg, U.: *Brit. J. Pharmacol.* Vol. 11 p. 74, 1956.
29. Udenftiend, S., Cooper, J. R., Clark, C. T., and Beer, J. E.: *Science* Vol. 117, p. 663, 1953.
30. Carlsson, A., and Hillarp, N. A.: *Kungl. Fysiogr. Sällsk. Lund Förm.* Vol. 26, p. 8, 1956.
31. Muscholl, E., and Vogt, M.: *J. Physiol.* Vol. 136 p. 7, 1956.
32. Pasonen, M. K., and Krayer, O.: *J. Pharmacol.* Vol. 123, p. 135, 1958.
33. Holzbauer, M., and Vogt, M.: *J. Neurochem* Vol. 1, p. 8, 1956.
34. Duner, H.: *Acta Physiol. Scand.* Vol. 28, Suppl. 103, 1953.
35. Folkow, B., and Euler, U. S., Von: *Circulation Res.* Vol. 2 p. 191, 1954.
36. Ganong, W. F.: *Comparative Endocrinology.* A. Gorman E., 1959.
37. Ferguson, R. W., Folkow, B. Mitts, M. G., and E. F. J.: *Neuro Physiol.* Vol. 20, p. 329, 1957.

38. Elmadjian, F. Proc. V.: V Panamerican Congrees of Endocrinology. Ed. Sesator, Lima, Perú. Pag. 341.
39. Brown, G. L., and Feldber, W. J.: *Physiol.* Vol. 86, p. 290, 1936.
40. Armstrong, N. D., Mc Millan, A, and Shaw, K. N. F.: *Bioch. Biophys. Acta.* Vol. 25. p. 422, 1957.
41. Axelrod, J.: *Science.* Vol. 126. p. 400, 1957.
42. La Brosse, E. H. and Axelrod, J. K.: *Science.* Vol. 128, p. 593, 1958.
43. Hagan, P.: *The adrenal medulla and its secretion in Clinical Endocrinology.* Ed. E. S. Astwood Gruen & Stratton, New York, p 404, 1960.
44. Litchfield, J. W., and Peart W.: *Lancet.* Vol. II, p. 1823, 1956.
45. Kraupp, O., Storman, H., Bernheimen, H., and Obenaus, H. *Klin. Wsch.* Vol. 37, p. 76, 1959. Citado en: *Leading Articles: Phaeochromocytoma.* *Lancet.* Vol. I. p. 1079, 1959.