

to en animales sometidos a una alta dosificación, esto no se apreció cuando se administraron cantidades terapéuticas a los hombres. El patrón de absorción del poligalacturonato de quinidina es similar al del sulfato de quinidina. Ambas drogas producen modificaciones idénticas en el electrocardiograma, tanto de los perros como de las personas. Así como se observaron efectos electrocardiográficos de una manera precoz después de una alta dosis de sulfato de quinidina en los perros, esto no se observó en las personas cuando se utilizaron cantidades terapéuticas bajas de los compuestos. El poligalacturonato de quinidina es capaz de provocar la acción terapéutica farmacodinámica completa de la quinidina al corregir los trastornos del ritmo cardíaco. Este compuesto se tolera bien y no se presentan reacciones colaterales desfavorables. Consideran que al conservar las propiedades cardiodinámicas de la quinidina con reducción en la incidencia de los trastornos gastrointestinales, es de esperar que el poligalacturonato de quinidina se emplee en aquellos enfermos cardíacos que no han podido beneficiarse de la quinidina por la presentación de trastornos gastrointestinales.

**Ungüento de framicetina en Dermatología.**—BROWNS (*Brit. Med. J.*, 2, 428, 1958) ha investigado los resultados del tratamiento de 50 casos de infecciones cutáneas mediante un ungüento de sulfato de framicetina (soframicina). Sólo dos casos dejaron de responder a este antibiótico. De los 32 casos de impétigo 22 (69 por 100) curaron en el plazo de una semana. En los 38 casos, todos los cuales respondieron al antibiótico, se aisló un estafilococo dorado hemolítico; en 19 casos se aisló un estreptococo hemolítico y sólo 5 eran sensibles al antibiótico. Este último hallazgo puede reducir su eficacia en la práctica general. No ha apreciado ningún fenómeno de sensibilidad de contacto o irritación.

## EDITORIALES

### SÍNDROME CARCINOIDE PRODUCIDO POR ADENOBRONQUIAL METASTATIZANTE

Desde hace cinco años se conoce como entidad clínica el síndrome carcinoide y se ha venido prestando interés creciente a la química y fisiología de la 5-hidroxitriptamina, la sustancia farmacodinámica producida por los tumores carcinoides intestinales metastásicos; esta sustancia es el producto de las células cromafines del tracto gastrointestinal, las mismas células de donde proceden los carcinoides intestinales.

WARNER y SOUTHERN presentan dos casos de tumor carcinoide funcional, subrayando que no lo hacen sólo por sus manifestaciones clínicas y químicas de interés, sino también porque el tumor primario en ambos casos procedía aparentemente del pulmón; la posibilidad de la producción de un síndrome carcinoide funcional por adenoma bronquial metastásico del tipo carcinoide ha sido ya sospechado por algunos autores, pero hasta el presente no se ha citado inequívocamente en la literatura.

De las diferentes manifestaciones del síndrome carcinoide funcional, las que se presentan con mayor frecuencia son: Enrojecimiento cianótico de la piel con hipotensión, diarreas, trastornos respiratorios, aumento del tamaño del hígado y aumento de la eliminación urinaria del ácido 5-hidroxiindolacético. Habitualmente las manifestaciones cardíacas se presentan tardíamente en el curso clínico y en ocasiones faltan por completo. En el primer caso referido por dichos autores existía un soplo pulmonar y una insuficiencia del corazón derecho, pero, sorprendentemente, la autopsia no permitió descubrir alteraciones anatomopatológicas en las válvulas del lado derecho del corazón; salvo la úlcera péptica y las alteraciones articulares, que se aprecian en menos de la mitad de los enfermos, este sujeto exhibía todas las manifestaciones típicas del síndrome carcinoide funcional. En el segundo caso el enfermo manifestaba todos los rasgos del síndrome carcinoide funcional con la excepción de la tiritona durante los ataques y molestias ulcerosas o artríticas; pudo demostrarse clínicamente la afectación del corazón derecho y se confirmó por estudios especiales del corazón.

Algunas de las manifestaciones que se presentan en este síndrome son el resultado directo de la producción

excesiva de serotonina por dichos tumores; ningún otro proceso, a excepción del carcinoide, puede originar una eliminación urinaria excesiva del ácido 5-hidroxiindolacético; de aquí que la prueba cualitativa relativamente sencilla de la determinación de esta sustancia en la orina sea totalmente específica del carcinoide metastásico y cuando es positiva puede ser considerada como patognomónica.

Se han hecho intentos para controlar o abortar las crisis paroxísticas que exhiben estos enfermos, y así, en el primero de sus casos, la terapéutica con rauwolfia produjo un cierto grado de mejoría en las manifestaciones, pero no se obtuvieron buenos resultados con otras sustancias como derivados de la ergotamina, clorhidrato de difenilhidramina, cloropromazina, atropina, etc.; en el segundo caso se consideró disminuir la intensidad y frecuencia de los episodios paroxísticos mediante la administración de promazina.

Señalan dichos autores que los adenomas bronquiales, aunque se encuentran infrecuentemente, no pueden ser considerados como raros; comprenden aproximadamente el 5 por 100 del total de neoplasias bronquiales descubiertas por broncoscopia. Ha venido siendo bastante confusa la clasificación de los diversos tipos de adenomas bronquiales a causa del empleo de una terminología diferente por los diversos autores; quizás la más simple y ampliamente aceptada sea la de HAMPERL; basándose en el aspecto histológico de estos tumores, este autor dividió los adenomas bronquiales en dos grandes tipos: cilindromas y carcinoides bronquiales. Para LIEBOW, aproximadamente el 15 por 100 de los adenomas bronquiales son del tipo cilindroma y el 85 por 100 restante corresponde al tipo carcinoide. Durante muchos años se ha considerado que estos tumores no tenían potencialidad maligna, y no hace mucho FOSTER-CARTER, en una revisión de los adenomas bronquiales, manifestaba que estos tumores eran totalmente benignos; sin embargo, posteriormente se han referido bastantes casos de adenomas bronquiales con metástasis en los ganglios regionales, hígado, médula ósea y otros órganos, a pesar de lo cual la presentación de metástasis distantes de un adenoma bronquial sigue siendo un hallazgo raro.

La génesis celular del adenoma bronquial permanece todavía sin conocerse con seguridad, pero la hipótesis más predominante es la de que estos tumores proceden

de las glándulas bronquiales. FOSTER-CARTER sugirió que estos tumores son idénticos en su naturaleza a los tumores de glándulas salivares que proceden de las glándulas bronquiales. STOUT consideró la posibilidad de que el adenoma bronquial se originara a partir del oncocito, una célula peculiar que se encuentra en las glándulas y conductos glandulares de los bronquios de los sujetos adultos; sin embargo, WOMACK y GRAHAM sugirieron que los adenomas bronquiales proceden de gemas bronquiales embrionarias que no han llegado a desarrollarse normalmente. JACKSON y KONZELMANN propusieron una hipótesis, a la que se prestó poca atención, pero que últimamente ha demostrado merecerla; consideran la posibilidad de que estos tumores pueden estar relacionados con el carcinoide verdadero (argentafinoma) del tracto gastrointestinal y derivarse de elementos neurales en los bronquios.

HAMPERL aplicó el término de carcinoide bronquial a uno de los dos grandes tipos de adenoma bronquial a causa de la semejanza histológica entre este tumor y el carcinoide intestinal. Sin embargo, se aprecian claras diferencias; la principal de ellas consiste en la incapacidad para demostrar en los carcinoides bronquiales la presencia de gránulos argentafínes. Solamente en uno de los numerosos casos vistos en la literatura mostraba los citados gránulos y, en conjunto, el hecho de que la enorme mayoría de todos estos tumores no presenten dichos granos argentofílos ha sido la principal razón para no creer en la existencia de una relación, más que la semejanza histológica coincidente, entre dichos tumores y el carcinoide verdadero.

En el primer caso referido por WARNER y SOUTHREN, el síndrome carcinoide era el resultado de un adenoma bronquial metastatizante del tipo carcinoide. En el segundo, el síndrome carcinoide funcionante también apareció como resultado de un adenoma bronquial tipo carcinoide con metástasis hepáticas, las cuales fueron comprobadas histológicamente. Los autores se plantean si es posible que hasta el presente haya pasado inadvertido el síndrome carcinoide en los adenomas bronquiales metastásicos, y de la revisión de la literatura solamente encuentran un caso de KINCAID-SMITH y BROSSY, en el que a los seis años de una lobectomía por adenoma bronquial se encontró una metástasis hepática, quejándose simultáneamente el enfermo de una diarrea acuosa intermitente de carácter grave y borborígmox de diez semanas de duración; desgraciadamente, no se realizaron estudios urinarios sobre la presencia del ácido 5-hidroxiindolacético.

En vista de los dos casos referidos, WARNER y SOUTHREN consideran como probable que las relaciones entre el carcinoide bronquial primario y el carcinoide gastrointestinal son más que coincidentes y que la asociación entre adenoma bronquial y síndrome carcinoide funcional representa una entidad clínica indudable.

#### BIBLIOGRAFIA

WARNER, R. R. P. y SOUTHREN, A. L.—Am. J. Med., 24, 983, 1958.

#### LA HIPOXIA COMO GENESIS FINAL COMUN EN LA ULCERA GASTRODUODENAL

Son numerosas las razones para afirmar que la hipoxia tisular local (el término antiguo de isquemia se ha ampliado actualmente por el de hipoxia) es la alteración final que conduce a la formación de la úlcera. Ya en 1853, el propio VIRCHOW declaraba que la úlcera debía ser considerada como una alteración vascular que actúa a través de la isquemia local, puesto que el jugo gástrico puede atacar sólo a las porciones desvitalizadas de la mucosa. En años sucesivos siguió despertando interés esta tesis mencionada y ya en 1913 OPHÜLS señalaba que la importancia de los trastornos circulatorios locales en la

etiología de la úlcera gástrica y duodenal es un hecho bien establecido para la mayoría de los que han realizado un intimo estudio anatómico del proceso.

El descubrimiento de los cortocircuitos gastroduodenales ha supuesto una buena base para afirmar esta vía final común en la génesis de la úlcera, ya que se encuentra una explicación fisiopatológica para la hipoxia local y la necrosis tisular, interpretación que no depende en la existencia previa de un proceso patológico en la pared gastroduodenal. Ahora es posible aceptar en la génesis ulcerosa un mecanismo que permite al cráter ser el resultado de una actividad funcional anormal. El cráter sería, después de todo, simplemente una manifestación local de un proceso psicovisceral generalizado. Observando la gran incidencia de la úlcera y la notable propensión de la lesión a recidivar, se llega al convencimiento de que la vía común final debe ser un proceso fisiológico en vía errónea. No ocurre lo mismo con el postulado de un mecanismo hipótico que depende de una patología vascular actual si se da énfasis adecuado a las características habituales del enfermo ulceroso como su patrón emocional único, su hiperirritabilidad neurovascular general, su hiperactividad gastrointestinal y las peculiaridades secretoras de su estómago.

Antes del conocimiento de los shunts arteriovenosos, los que estudiaban el problema tenían que limitarse a mecanismos como la embolización y endarteritis obliterante intramural, pero en realidad no es posible a través de estos procesos explicar la historia natural de la úlcera. Es importante hacer notar que este mismo mecanismo de la hipoxia de la mucosa provocada fisiológicamente, operando a través de la actividad de los shunts arteriovenosos, puede explicarnos también otras enfermedades más difusas de la mucosa gastrointestinal.

En cuanto a la producción experimental de úlceras, hasta la fecha no se ha tenido éxito en la creación de algo que pueda ser comparable con la úlcera crónica del gastroduodeno humano. Hace tiempo que no es problema la producción de úlceras en los animales de experimentación, pero la dificultad interpretativa estriba en que todas las úlceras que se producen son agudas y cursan rápidamente en sentido desfavorable o, por el contrario, curan rápidamente si se elimina el estímulo artificial. Por el momento no se halla resuelto el problema de la producción de úlceras permanentes. Yendo directamente al enfermo ulceroso, y haciendo observaciones retrospectivas sobre la etiología, se obtienen resultados más productivos, ya que este intento permite sentar criterios, como las recidivas, que deben siempre ser planteados para que una explicación de la úlcera sea satisfactoria.

En la teoría hipótica se afirma que el área en que se formará la úlcera está mantenida por la actividad de los cortocircuitos en un estado de hipoxia el tiempo suficiente para deprimir su vitalidad o la resistencia normal por debajo del punto en el que las influencias nocivas locales son capaces secundariamente de lesionarla; entonces debe mantenerse el estado local de hipoxia a un nivel tal que no debe tener lugar espontáneamente la curación de un modo inmediato.

En cuanto al mecanismo de iniciación de la hipoxia, debe subrayarse que la mucosa puede llegar a esta situación en condiciones de congestión, o plétora capilar, como asimismo de isquemia. Aunque la mayoría de los autores ha presumido automáticamente que la isquemia es el proceso responsable, puede preguntárseles si un shunt cerrado permanentemente no sería más injurioso para la mucosa que un shunt abierto permanentemente. Tanto la isquemia como la paradoja fisiológica de la hipoxia a través de la plétora son capaces de deprimir la vitalidad de la mucosa hasta el punto de la necrosis, pero es probable que el último fenómeno sea la explicación más habitual por dos razones: en primer lugar, todos los autores que han tenido la oportunidad de estudiar la mucosa gástrica a través de una gastrostomía han observado la aparición de erosiones sólo como una secuela de la ingurgitación de la mucosa; este mismo fenómeno puede demostrarse ocasionalmente por el examen gastroscópico y en ciertas situaciones clínicas, ta-

les como las úlceras agudas que se derivan del shock prolongado, así como es conocido el comienzo de la destrucción de la mucosa con un periodo de estasis e hipoxemia previos; estas son, ciertamente, lesiones que curan rápidamente y que no pueden considerarse como la misma enfermedad que la úlcera crónica, pero demuestran que en determinadas circunstancias, por lo menos, la pléthora alcanzada fisiológicamente es más nociva para la mucosa que la isquemia obtenida también fisiológicamente; en el caso de la úlcera bien establecida, hay una sugerencia histopatológica de que la ingurgitación con hemorragia focal continúa actuando durante cierto tiempo en la región periulcerosa. Y en segundo término, la acción de los preparados farmacológicos habitualmente empleados para producir úlceras agudas experimentales, salvo la vasopresina, origina el cierre de los shunts; esto mismo ocurre con la actividad vagal; en efecto, en circunstancias experimentales la estimulación del vago interrumpe los cortocircuitos arteriovenosos y la vagotomía, tan eficaz en el tratamiento clínico de la úlcera, no sólo disminuye el contenido en sangre de la mucosa, sino que también agrava la ulceración por vasopresina, el único tipo de úlcera experimental que se debe claramente a una isquemia de la mucosa.

Los cortocircuitos están bajo el control de influencias tanto nerviosas como humorales. El control vasomotor neurológico del duodeno está influenciado directamente por el vago, pero depende del hipotálamo con conexiones más altas a áreas diseminadas por la mitad anterior del cerebro. El mecanismo humorar responsable es muy complicado, incluso en sus generalidades, pero parece afectar al eje hipófiso-suprarrenal y a las hormonas gastrointestinales altas intrínsecas. Hay acuerdo en que en el enfermo ulceroso hay una evidencia clara de actividad fisiológica excesiva a lo largo de ambas vías, aparte de sus repercusiones vasculares.

Es necesario deducir que el exceso fisiológico que conduce a la hipoxia de la mucosa afecta a diferentes personas por distintas vías; esto es, hay por lo menos una gran cantidad de variaciones individuales en la susceptibilidad a la formación de cráteres bajo condiciones similares de hipoxia. Además, está la interesante observación clínica de que existen numerosos enfermos que muestran los restantes datos clínicos de la enfermedad ulcerosa, pero que no llegan a desarrollar el cráter.

Con la teoría hipoxica, así como con todas las teorías de la génesis ulcerosa, el rasgo patológico más difícil de explicar es el de la circunscripción y pequeñez relativa de la lesión resultante. El problema de la explicación de las localizaciones habituales, la preponderancia de las úlceras duodenales sobre las gástricas, la rareza relativa de las úlceras de la curvadura mayor en comparación con las de la menor, etc., es casi siempre muy difícil. La vieja teoría de que el ácido gástrico interviene en la génesis ulcerosa no es capaz de explicar estos fenómenos. La teoría hipoxica no lo hace mucho mejor, pero la verdad es que se ha pensado muy poco sobre este problema. Es realmente impresionante que en los perros tratados con atofán, y que están desarrollando activamente úlceras gástricas agudas, los puntos donde se han tomado muestras biopsicas de mucosa curan espontáneamente y rápidamente; de modo similar es observación habitual en los enfermos con úlcera duodenal o gástrica crónicas que los sitios en los que se toman biopsias curan completamente en uno o dos días, a pesar de la actividad continuada por parte de la úlcera.

Los acontecimientos en el sistema de cortocircuitos gastroduodenales son indudablemente insuficientes para explicar la generación de una lesión local. La producción alternativa de isquemia generalizada de la mucosa y de pléthora constituye una reacción normal a los stress del hombre normal, y si se desarrolla una lesión focal hay que postular un área focal de excesiva hipoxia por una susceptibilidad anormal a la hipoxia fisiológica. Con el fin de determinar si interviene una hipoxia focal excesiva es necesario encontrar los medios para estudiar las actividades incoordinadas entre los shunts, para descubrir, quizás, por qué uno o varios de los shunts res-

ponden con una sensibilidad desordenada a las influencias que originan su cierre.

El fenómeno de la enfermedad obliterante secundaria de los vasos arteriales en la vecindad inmediata de úlceras establecidas permanentemente merece también un comentario en cuanto a factor probable contribuyente a la cronicidad de la lesión en algunos casos. Esto no debe confundirse con la etiología, puesto que el estudio anatómico de las úlceras crónicas demuestra datos que hablan más de efecto que de causa. Esto se sabe porque en el estudio por inyección de úlceras nuevas se aprecia uniformemente un aumento notable en la vascularidad de la submucosa alrededor y extendiéndose lejos de la base de la úlcera, mientras que en el caso de las úlceras crónicas hay una zona isquémica alrededor de los lados y la base de la lesión. La amplitud de la zona es proporcional a la intensidad de la fibrosis por debajo del cráter; esto no indica que las arterias regionales se hayan ocluidas, sino que los tejidos normales se han sustituido por un tejido conectivo relativamente hipovascular. La red anastomótica arterio-arterial en la pared gastroduodenal es tan acentuada que habría de producirse una obliteración prácticamente total del aporte arterial para que pudiera originarse la isquemia y entonces más que una úlcera circunscrita lo que se produciría sería la gangrena generalizada.

En cuanto al ciclo de curación y recidiva de la úlcera, particularmente el fenómeno que origina la recidiva de una úlcera en el mismo sitio ocupado por la lesión original, es importante hacer notar que la vascularidad de la mucosa alrededor de una úlcera se comporta muy diferentemente de la vascularidad del tejido periulceroso; así, aunque una úlcera crónica asienta en tejidos hipovasculares, la mucosa del borde del cráter es hipervasicular. El criterio de curación de una úlcera es la epitelización, o sea, curación puramente de superficie, y es razonable deducir, después de haber visto cómo se epitelizan rápidamente tanto las úlceras crónicas benignas como las cancerosas, que la mucosa puede extenderse para cubrir grandes áreas sin gran soporte vascular procedente del tejido fundamental lesionado. No se sabe si la mucosa nueva que cubre una cicatriz antigua tiene o no su complemento normal de cortocircuitos. Si la nueva mucosa se puede formar sobre una cicatriz ulcerosa relativamente asanguinea, no puede invocarse la isquemia local profunda como causa de una rotura de la mucosa y formación de una nueva úlcera; quizás la isquemia de la zona periulcerosa explica por qué algunas úlceras crónicas no se curan bien, pero no hay, en cambio, explicación en los tejidos profundos para la recidiva del cráter.

Algunos de los rasgos de la conducta clínica de la úlcera van de acuerdo con el concepto vascular de la etiología; no ocurre lo mismo con otros. Uno de los fenómenos más difíciles de explicar por la teoría propuesta es el desarrollo de la úlcera anastomótica, así como también la eficacia de algunas técnicas quirúrgicas que actúan en contra de esta forma de úlcera. Anatomopatológicamente esta lesión es muy similar a la clásica úlcera de CRUVEILHIER, y aunque es probable que represente una enfermedad diferente, la dificultad de visualizar un mecanismo por el cual pueda perturbarse el aparato local de cortocircuitos como resultado de la gastroenterostomía, constituye probablemente la principal debilidad de esta teoría. Por otro lado, la eficacia de los procedimientos quirúrgicos como tratamiento de la úlcera se comprende fácilmente. La principal responsabilidad fisiológica de los vagos es el control vascular (no secretor) del gastroduodeno y del intestino delgado y la vagotomía efectúa su mayor alteración en la actividad de los shunts. Es por ello por lo que se propone que la gastrectomía realiza su efecto favorable en el tratamiento de la úlcera duodenal, por lo menos en parte, como consecuencia de la vagotomía que lleva consigo.

#### BIBLIOGRAFIA

PALMER, E. D. y SHERMAN Jr., J. L.—A. M. A. Arch. Int. Med., 101, 1.106, 1958.

## SÍNDROME DE CUSHING Y CARCINOMA BRONCOGENO

En 1952, THORNE refirió dos casos de síndrome de Cushing asociados con carcinoma broncogénico del tipo de células en avena, haciendo mención entonces a otro caso de BROWN. Desde 1952 se han descrito otros tres casos y últimamente KOVACH y KYLE comunican el estudio de un enfermo con síndrome de Cushing y carcinoma broncogénico de células en avena, subrayando que esta combinación constituye una entidad clínica rara, pero bien delimitada.

El estudio analítico de este caso, y de los anteriormente referidos en la literatura, merece varios puntos de atención. Algunos de los enfermos ganaron de peso o mantuvieron un peso estacionario en presencia de un carcinoma rápidamente diseminado; se citan frecuentemente referencias a la obesidad o edema en dichos enfermos. El último caso era de interés en que después de un aumento inicial de peso de 14 libras comenzó a adelgazar conforme empeoraba su estado general, pero esta pérdida de peso se hizo ostensible en las extremidades y no, en cambio, en la cara, tórax y abdomen; este aumento de peso o el edema pueden representar el estado hipercorticosuprarrenal fundamental frente a una historia que apuntaba a una grave enfermedad pulmonar con o sin otros elementos sugestivos del síndrome de Cushing. Asimismo debe subrayarse la naturaleza aguda del comienzo de los rasgos de la actividad córticosuprarrenal; en los casos referidos fué impresionante el desarrollo rápido de rasgos cushingoides y en el último este desarrollo rápido era el rasgo fundamental.

En los cuatro casos referidos en los que se hicieron determinaciones electrolíticas existían alteraciones características correspondientes a la alcalosis hipokálemica; en los otros dos casos se manifestó polidipsia o poliuria que, aunque posiblemente eran el resultado de la diabetes, podían también haber estado en relación con una nefropatía hipokálemica. Esta hipokalemia con elevación simultánea del bicarbonato y disminución de los cloruros se ha observado en el síndrome de Cushing no complicado en un pequeño porcentaje de casos. THORNE ha llamado la atención sobre el hecho de que esta distorsión de los electrolitos es particularmente frecuente cuando el síndrome de Cushing se asocia con tumores del timo, una asociación que tiene semejanza estrecha, tanto clínica como histológica, con la del carcinoma broncogénico con la hiperfunción suprarrenal. La incidencia inusitadamente alta de esta anomalía electrolítica sugiere la producción de una secreción excesiva de aldosterona, pero no permite una explicación real de la rareza relativa de alcalosis en la hiperfunción suprarrenal no complicada. En tres de los enfermos con la triada de síndrome de Cushing, carcinoma broncogénico y alcalosis hipokálemica, había metástasis en la suprarrenal hipoplásica; en un cuarto caso con alteraciones electrolíticas igualmente importantes no existían, en cambio. Por lo tanto, la presencia de un potasio bajo, bicarbonato aumentado y cloruros disminuidos en casos de síndrome de Cushing debe plantear la consideración de la coexistencia de un carcinoma, particularmente de la variedad broncogena.

El curso rápidamente fatal es otra característica de los casos revisados. Hay autores que han sugerido que el estado hipercorticosuprarrenal puede haber contribuido al curso rápidamente fatal y a metástasis diseminadas. Las cifras de mortalidad en el síndrome de Cushing no tratado oscilan en las diferentes estadísticas, pero la mayoría de los autores se muestran de acuerdo en que aproximadamente el 50 por 100 de los casos exhibe una supervivencia superior a los cinco años; por lo tanto, es seguro que la historia natural del síndrome de Cushing

se abrevia marcadamente por su asociación con el carcinoma broncogénico. A la inversa, esto es, que el curso de la neoplasia pulmonar se acelere por la hiperfunción córticosuprarrenal, es también aplicable en por lo menos cinco de los siete casos referidos en la literatura.

No pueden ofrecerse datos sugestivos de un mecanismo fisiopatológico que ligue ambos procesos; es imposible establecer concluyentemente qué es lo que apareció primero y, por lo tanto, establecer una relación de causa a efecto basada en la cronología. El enfermo más joven referido sugiere que la hiperactividad suprarrenal puede haber estimulado el desarrollo del cáncer a una edad indudablemente precoz; pero, sin embargo, otros casos se presentaron en la edad en que los procesos malignos pulmonares son más frecuentes. No hay datos que apoyen la idea de que otros tumores fuera de los hipofisarios o córticosuprarrenales puedan segregar una sustancia que produzca los aspectos clínicos del síndrome de Cushing, y tampoco hay datos en el sentido de que tanto el cáncer como el síndrome de Cushing sean manifestaciones simultáneas de algún agente causal desconocido.

Existe controversia sobre el problema de si los carcinomas pueden deberse o reforzar su difusión por las hormonas adrenocorticales. Los datos experimentales demuestran que la cortisona puede provocar el crecimiento de sarcomas transplantados en animales. Sin embargo, no existen casos en que las hormonas suprarrenales o hipofisarias intervengan claramente como agentes etiológicos de los procesos neoplásicos. No obstante, DOBRINGER y cols. han podido ver cifras altas en la eliminación urinaria de delta-9-etiolcolanolona en la mayoría de los carcinomas prostáticos, así como también en algunas otras neoplasias. También se apreció la elevación de este metabolito en cinco de los siete casos de síndrome de Cushing y en tres de seis enfermos hipertensos, mientras que 22 de 24 sujetos aparentemente normales no eliminaban dicha sustancia por la orina. Sin embargo, estos datos, aunque sean estimulantes, no permiten sacar conclusiones más definitivas sobre los mecanismos que unen el carcinoma broncogénico y el síndrome de Cushing. Podría invocarse otra explicación posible; esto es, que la neoplasia actúe como un agente stressor y produzca la liberación de ACTH por la hipófisis anterior; si esto fuera así, cabría esperarse que se asociaran con las neoplasias mucho más frecuentemente los rasgos de hiperfunción suprarrenal.

Se desprende que la asociación de los dos procesos anteriores mencionados constituye una entidad clínica que no supone una mera coincidencia. Aunque no se tienen datos estadísticos en relación con la incidencia de síndrome de Cushing en la población general, puede razonarse que la verosimilitud de una entidad tan rara como el síndrome de Cushing en asociación con carcinoma broncogénico en por lo menos siete casos conocidos es altamente improbable sobre la base de la casualidad. Además, refuerza esta opinión el hecho de que los siete casos presentaron el mismo tipo histológico, la variedad anaplásica del carcinoma, en el que las células se describen como del tipo en avena. La significación de la asociación del síndrome de Cushing con este tipo particular de cáncer debe ser subrayado por el hecho de que en una gran serie de casos de carcinoma broncogénico la incidencia de la variedad de células en avena es sólo del 9 por 100. Es verosímil que la respuesta final sobre los mecanismos exactos que liguen al tumor broncogénico y al síndrome de Cushing puedan relacionarse directamente con el tipo histológico de dicha neoplasia.

## BIBLIOGRAFIA

KOVACH, R. D. y KYLE, L. H.—Am. J. Med., 24, 981, 1958.