

# REVISIONES TERAPEUTICAS

## TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE CUSHING

F. ARRIETA ALVAREZ.

CUSHING, en 1932<sup>1</sup>, describió en un enfermo que padecía un adenoma basófilo hipofisario el cuadro clínico que lleva su nombre, caracterizado por una gran variedad de datos clínicos, entre los que conviene destacar como más importantes la obesidad, osteoporosis, hipertensión y diabetes. A esta primera descripción siguió una serie de comunicaciones sobre enfermos que, con el mismo cuadro clínico, no presentaban el tumor hipofisario, y en ellos se demostró la existencia de una hiperplasia, un adenoma o un tumor suprarrenal; así surgió el término de enfermedad para designar aquellos casos cuyo origen era un adenoma hipofisario basófilo y el de síndrome de Cushing para todos los demás de etiología suprarrenal.

Hormonalmente podemos decir que el síndrome de Cushing se debe a un exceso en la producción de glucocorticoides, demostrable por la determinación en el plasma de los 17-hidroxiesteroideos (NELSON y SAMUELS<sup>2</sup>) y en la orina por la técnica de REDDY<sup>3</sup>, SMITH<sup>4</sup>, FORSAND<sup>5</sup>. Histológicamente la lesión representativa es la hiperplasia, adenoma o tumor de la zona fasciculada de la corteza suprarrenal, aunque, como veremos más adelante, los hallazgos anatopatológicos no se limitan a esta zona solamente.

### ORIGEN HIPOFISARIO DEL SÍNDROME DE CUSHING.

Durante una quincena de años el síndrome se ha considerado como primariamente suprarrenal y originado por una sobreproducción de glucocorticoides, con la misma significación etiológica que el síndrome adrenogenital suprarrenal; sin embargo, JAILER ha planteado de nuevo la vieja tesis sostenida por HEINBECKER<sup>6</sup> y CROOKE<sup>7</sup>, del origen hipotalámico o hipofisario, debido a un exceso en la producción de ACTH; en efecto, el primero describió una serie de alteraciones hipotalámicas que consideraba eran las causantes del síndrome en los llamados de origen suprarrenal, y el segundo describió en la hipófisis de los enfermos con síndrome de Cushing cambios histológicos en las células basófilas que adoptan una forma poliedrica, de gran protoplasma, con núcleo grande y que se conocen con el nombre de células de Crooke.

Como argumentos en favor de esta tesis de sobreestimulación hipofisaria primitiva, serían los hallaz-

gos observados en el hipotálamo al revisarse recientemente las relaciones que esta zona cerebral guarda con la liberación y control sobre el ACTH. En efecto, DE GROOT<sup>8</sup>, PORTER<sup>9</sup>, POOL<sup>10</sup> han demostrado, mediante estimulación del Tuber cinereum posterior o de los cuerpos mamilares, que se origina una liberación de la hormona adrenocorticotropa en perros, gatos, conejos y monos. Este hecho experimental pudo comprobarse en el humano por POOL, determinando el aumento de los 17-hidroxis en plasma durante la estimulación con electrodos colocados en el hipotálamo anterior; HELSON y HUME<sup>11</sup> logran un bloqueo en la liberación de ACTH después de lesionar la eminencia media, bloqueo que también se obtiene por lesión en el suelo del tercer ventrículo, como pudo demostrar McCARUM<sup>12</sup> y ANOUD<sup>13</sup>; todo esto viene a corroborar la importancia que sobre la secreción hipofisaria guarda el S. N. C., y, por ello, el hipotálamo; de aquí que consideren ciertos autores que estas alteraciones, descritas por HEINBECKER, pueden ser la causa de un aumento en la secreción de ACTH, causante de la hiperplasia suprarrenal.

En el síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal se ha encontrado, en algunos casos, un aumento de la secreción de ACTH (SAYERS<sup>14</sup>); otro argumento en apoyo de esta tesis es la reaparición del cuadro clínico en enfermos a los que se les había practicado una adrenalectomía subtotal, después de un período largo, en los que se les había dado de alta por curación, explicable únicamente por una sobreestimulación hipofisaria capaz de hiperplasiar el tejido suprarrenal restante.

El resultado favorable de la radioterapia hipofisaria podría ser otro argumento más en apoyo de la tesis hipofisaria.

En favor de los que defienden la tesis suprarrenal estaría, en primer lugar, la aparición del cuadro clínico en enfermos con adenoma o tumor suprarrenal; segundo, el resultado brillante quirúrgico tras la adrenalectomía bilateral en los casos de hiperplasia, adenoma o tumor; un tercer argumento sería el hecho de encontrarse en síndromes de Cushing por hiperplasia, una eliminación de ACTH completamente normal.

Sin embargo, creemos debe seguirse con la terminología de enfermedad de Cushing para designar aquellos casos en los que se comprueba la existencia de un adenoma basófilo hipofisario y englobar, dentro de la terminología de síndrome de Cushing, todos los demás que no son de causa hipofisaria tumoral.

Etiológicamente, se puede hacer la siguiente clasificación:

Cushing .....	Enfermedad, cuando es de origen tumoral hipofisario.
	Síndrome de Cushing .....
	Suprarrenal .....
	Ovárico.
	Timo.
	Bronquial.
	Pancreático.
	No suprarrenal .....
	1. <sup>a</sup> Medicamentoso.
	2. <sup>a</sup> Fisiológico.

En el síndrome de Cushing hemos realizado la siguiente clasificación, que, a nuestro juicio, nos parece más completa, dentro de la cual se engloban: 1. De origen suprarrenal, bien por hiperplasia simple, por adenoma o por tumor. 2.º Ovario. 3.º Timico. 4.º Bronquial. 5.º Pancreático. El síndrome de Cushing ovario, timico, bronquial y pancreático los denominamos de esta manera porque al cuadro de hiperfunción se asocia la existencia de una neoplasia.

una terapéutica con esteroides o con hidrazidas, en los cuales nos es dado observar obesidad, hipertensión, estrías violáceas, etc. Estos cuadros son clínicamente reversibles, ya que desaparecen al suspender la medicación o tras instituir un tratamiento dietético. Finalmente, dentro de este grupo tenemos el síndrome que denominamos fisiológico, el cual aparece entre los catorce y los dieciocho años y es reversible espontáneamente; se trata del seudo-Cushing de la pubertad.



Fig. 1.

plasia de dichos orígenes; suelen encontrarse en enfermos jóvenes, y llevan un curso progresivo fulminante. La asociación del síndrome de Cushing con estas neoplasias primitivas en otros órganos se encuentra muy citada en la literatura. En los casos de tumor ovárico la neoplasia corresponde a las células del hilario ovárico estas células que algunos autores han denominado de estirpe suprarrenal (ANDERSON<sup>15</sup>, BROWN<sup>16</sup>).

Las relaciones entre el timo y las suprarrenales de siempre han sido objeto de investigación, debido al desconocimiento de la fisiología del primero y a la relación que ambas glándulas parecen guardar entre sí, por el paralelismo estrecho que ciertas enfermedades del timo parecen tener con las suprarrenales, y avalado con el hecho comprobado de la asociación de Timoma con cuadro clínico de Cushing (FRANK y HUBLE<sup>17</sup>). La asociación del síndrome de Cushing con carcinoma bronquial ha sido señalada por DANCOT, THORNE<sup>18</sup>, HARRISON<sup>19</sup>, y entre nosotros por JIMÉNEZ DÍAZ, quien ha señalado el curso progresivo fulminante de las neoplasias pulmonares en las que existe hiperfunción suprarrenal.

Menos frecuentes son los casos en los que existe un tumor pancreático, como los descritos en la literatura por CROOKE<sup>20</sup> y DEL CASTILLO<sup>21</sup>.

Finalmente hemos hecho un último apartado, al cual denominados no suprarrenal, aunque la designación más real sería el de seudocushing, dentro del cual englobamos, por un lado, los de origen medicamentoso, que se presentan como consecuencia de

#### SINTOMATOLOGÍA.

En esta enfermedad la riqueza de síntomas y signos es muy grande, llamando la atención en primer lugar la notable obesidad de predominio troncular, adoptando la cara, de coloración rojiza, la típica forma de luna, cuello de búfalo, etc. Resaltan los brazos y las piernas, que parecen, en proporción al tamaño del cuerpo, desproporcionadamente delgadas. En la figura 1 puede observarse la distribución de la grasa anteriormente citada.

El hirsutismo en la mujer aparece con bastante frecuencia, sobre todo en aquellos casos en los que la hiperfusión suprarrenal es mixta de la zona fasciculada y de la zona reticular (fig. 2).



Fig. 2.

La osteoporosis es un fenómeno más, y puede ser tan intensa que llegue a imposibilitar al paciente permanecer de pie; impresiona ver las radiografías laterales de la columna de algunos enfermos, por la osteoporosis tan marcada, extrañándonos cómo pueden tolerarse. ALLBRIGHT<sup>22</sup> explica la osteoporosis como un fallo en la reparación de la matriz proteica de los huesos por disminución del anabolismo proteico.

La hipertensión junto con la policitemia son dos datos clínicos que faltan muy raramente en el Cushing. La aparición de estrías violáceas suele ser otro dato más; éstas, generalmente, aparecen en ambos flancos y muslos, a veces faltan en estos sitios y, sin embargo, se aprecian en región pectoral y brazos; el mecanismo de producción de las estrías se desconoce.

La diabetes de Cushing, diabetes esteroidea, reúne unas condiciones especiales. Estas son: 1.º, se caracteriza por ser metabólicamente leve; 2.º, cursa sin complicaciones; 3.º, suele ser resistente a la insulina. El mecanismo de producción de la diabetes en el Cushing no se explica solamente por un

aumento en la gluconeogénesis característica de la acción de los glucocorticoides sobre el metabolismo de los hidratos de carbono, sino que deben existir otros factores, como ocurre en la misma diabetes mellitus de mecanismo oscuro y que todavía no ha podido esclarecerse.

Existe en este síndrome una disminución del anabolismo proteico que origina una disminución en el crecimiento; hay aumento del sodio plasmático y de la reserva alcalina con disminución del potasio.

Otros síntomas pueden ser el cansancio, acné de la cara y una musculatura poco desarrollada.

En los niños suele presentarse un retraso evidente del crecimiento, incluso dentro de la esfera sexual. La asociación del Cushing con enfermedades intercurrentes e infecciosas suele ser la causa del exitus en estos pacientes, dejados libremente sin terapéutica alguna.

#### DIAGNÓSTICO DE LA HIPERFUNDIACIÓN SUPRARRENAL.

Los datos de exploración son, generalmente, lo suficientemente expresivos, para que dirijamos nuestras exploraciones en tal sentido, y para ello, sabiendo que el síndrome puede estar ocasionado tanto si existe una hiperplasia, un adenoma o un tumor, lo que verdaderamente nos interesa es alcanzar un diagnóstico más seguro acerca del tipo de lesión anatopatológica; en los niños el síndrome de Cushing suele estar producido por un carcinoma suprarrenal; así, WILKINS lo encuentra en un 80 por 100. La exploración clínica puede ser de gran valor diagnóstico, ya que, en ocasiones, la tumoración suele ser tan grande, que se palpa fácilmente en cualquier flanco renal.

**Exploraciones radiológicas.**—Tiene gran utilidad, desde la radiografía simple hasta la lumbografía, pasando por las pielografías descendentes. En la radio simple de riñón puede observarse si existe mayor densidad en una fosa renal que en otra; en la pielografía descendente, si existe desplazamiento renal o no, y con la lumbografía, tras la inyección de aire, se puede objetivar de una manera más clara el tamaño y la localización de las suprarrenales; sin embargo, el sentir de la mayoría de los autores, como PLOTZ, MELICOW, SPRAGUE, etc., es conferir al diagnóstico por lumbografía poco valor, debido al gran porcentaje de falsas imágenes, ya que, por ejemplo, PLOTZ, de 18 casos diagnosticados de tumor por la imagen radiográfica solamente pudo comprobarlo en seis de ellos en la intervención, lo que arroja un tanto por ciento elevado de error cuando se basa el diagnóstico exclusivamente en la técnica radiográfica.

#### EXPLORACIONES HORMONALES.

Los datos que el estudio hormonal arroja son siempre de una importancia grande en el diagnóstico de hiperplasia, adenoma o tumor suprarrenal. Entre las determinaciones que deben practicarse tenemos las siguientes: 17-cetoesteroides, 17-hidroxisteroides, cromatografía de 17-cetos, pruebas de estimulación, pruebas de supresión, pruebas de estimulación y supresión, determinación de estrógenos.

**17-cetoesteroides en el síndrome de Cushing.**—La eliminación androgénica en los casos de hiperplasia simple, puede ser alta, normal e incluso por

debajo de lo normal; lógicamente, esto se explica por un exceso en la producción endógena de glucocorticoides que lleguen a frenar la producción de ACTH. Estudiando periódicamente la eliminación de 17-cetos pueden comprobarse estas alternativas.

En los casos de adenoma suele ocurrir lo mismo, encontrándose valores generalmente poco elevados. En los casos de carcinoma suprarrenal la eliminación androgénica se encuentra siempre elevada, llegando, incluso, a valores siempre superiores a 35 mgrs./24 h., y en algún caso a 500 mgrs. o más.

#### 17-HIDROXIESTEROIDES EN EL SÍNDROME DE CUSHING.

Los glucocorticoides se encuentran siempre aumentados por encima de 12 mgrs./24 h. en eliminación por la orina, en cualquier tipo de lesión anatómica. Nosotros hemos encontrado en todos nuestros casos valores superiores a esta cifra, dosificando en orina los 17-hidroxis por la técnica de SMITH, FORSAM o REDDY.

Así como en el síndrome adrenogenital la sobreeliminación electiva es de los 17-cetos, en el síndrome de Cushing es de los 17-hidroxis, ya que la hiperfunción suprarrenal es de la zona fasciculada, aunque, en ocasiones, los hallazgos anatopatológicos demuestran que en el síndrome de Cushing, como en el adrenogenital, la hiperfunción no se limita exclusivamente a una zona, sino que puede ser de ambos: la fasciculada y la reticular.

#### ALDOSTERONA EN EL SÍNDROME DE CUSHING.

HYMAKER y ANDERSON describieron que en algunos síndromes de Cushing existía hipertensión con hipopotasemia, hipernatremia y aumento de la reserva alcalina; estos datos son los que caracterizan al hiperaldosteronismo que describió CONN<sup>23</sup> en un enfermo, en el que pudo demostrarse la existencia de un adenoma de la zona glomerular del córtex suprarrenal. Como anteriormente decíamos, no existe una concordia estricta entre el cuadro clínico y los hallazgos anatopatológicos, y así como en el síndrome adrenogenital puede existir una hiperplasia mixta de la zona androgénica y de la zona de los glucocorticoides, en el síndrome de Cushing puede existir metabólicamente una hiperfunción de los glucocorticoides y de los mineralcorticoides, y anatómicamente hiperplasia de las zonas glomerular y fasciculada. DOORENLOOS y BUNCHEN comunicaron el primer síndrome de Conn con cuadro clínico de síndrome de Cushing, en el que se comprobó existía un aumento de los 17-hidroxis, un aumento de la eliminación de aldosterona, alrededor de 35 gammas en veinticuatro horas, y en el estudio histológico pudo comprobarse la hiperplasia de las células glomerulares y fasciculares.

Sin embargo, la asociación de síndrome de Cushing con eliminación alta de aldosterona hay que considerarla excepcionalmente rara; así ocurre en los casos de hiperaldosteronismo primario ocasionado por un adenoma o adenomas de la zona reticular, como el descrito por HERNANDO y JIMÉNEZ DÍAZ.

#### PRUEBAS DE ESTIMULACIÓN EN EL SÍNDROME DE CUSHING.

Constituye la mejor prueba para explorar la respuesta de la corteza al estímulo fisiológico con

ACTH. Siguiendo las directrices marcadas por THORN, nosotros la tenemos standardizada de la siguiente manera: Primero recogemos orina dos días seguidos, se guarda en nevera o en hielo y determinando en ella los 17-cetos y los 17-hidroxis; el tercero y cuarto días inyectamos 25 mgrs. de ACTH en una solución de 500 c. c. de suero glucosado por vía intravenosa gota a gota, durante un período de ocho horas, siguiendo la recogida de orinas cada veinticuatro horas en iguales condiciones y determinando los cetos y los hidroxis; después se realiza la recogida de orina dos días más de la misma forma. En la figura 3 puede observarse la respuesta en un sujeto normal. Vemos cómo los 17-cetos apenas se modifican, siendo la respuesta fundamental a base de los 17-hidroxis; esta respuesta en nuestros normales nunca suele exceder de 25 a 30 mgrs./24 h., y es precisamente ésta la que puede orientar el diagnóstico de hiperplasia, adenoma o tumor.

Si el síndrome de Cushing está producido por una hiperplasia simple, entonces obtenemos una res-

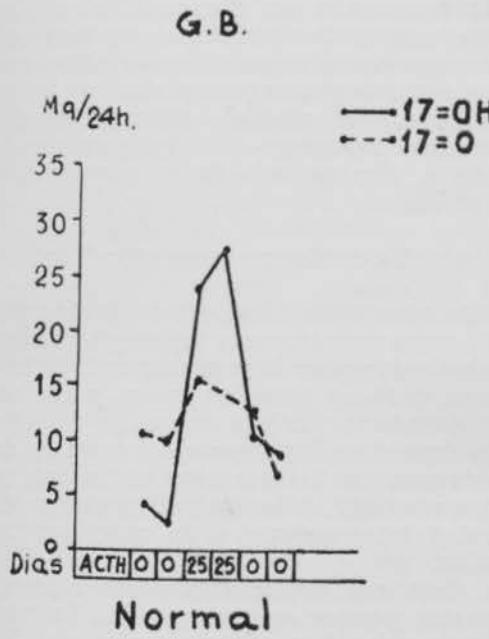


Fig. 3.

puesta muy hiperreactiva, como ocurre en el caso de la figura 4, en el que la enferma padecía una hiperplasia bilateral con síndrome de Cushing, comprobada quirúrgicamente. Si el síndrome de Cushing está ocasionado por la existencia de un adenoma, existe una respuesta al estímulo del ACTH; pero tal respuesta no suele ser hiperreactiva, como en el caso de hiperplasia simple.

Si el síndrome de Cushing está producido por un carcinoma suprarrenal, no hay respuesta al estímulo, y ello es debido a que la suprarrenal contralateral al tumor suele encontrarse atrófica, pues el exceso de producción de cortisona del tumor frena la hipófisis en su secreción de ACTH.

#### PRUEBAS DE SUPRESIÓN EN EL SÍNDROME DE CUSHING.

La prueba de supresión está basada en la frenación hipofisaria que se obtiene por medio de la cortisona o sus derivados. Propuesta por JAHLER para el diagnóstico diferencial en el síndrome adrenogenital entre hiperplasia, adenoma o tumor, con igual finalidad ha sido empleada en el síndrome de Cus-

hing por LAIDLAW<sup>24</sup> a la dosis de 10 mgrs. diarios de 9-a-fluorhidrocortisona en cuatro enfermos con hiperplasia, no encontrando supresión más que en

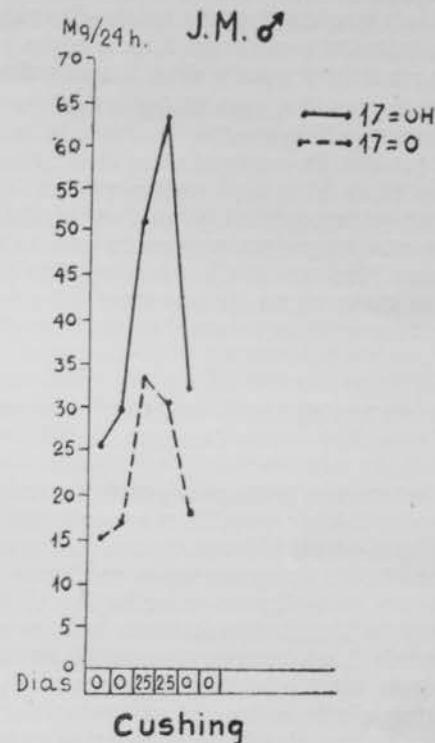


Fig. 4.

dos casos. COPE y HARRISON<sup>25, 26</sup> en tres pacientes con síndrome de Cushing por hiperplasia, administrando una dosis de 5, 10 y 15 mgrs. de 9-a-fluorhi-

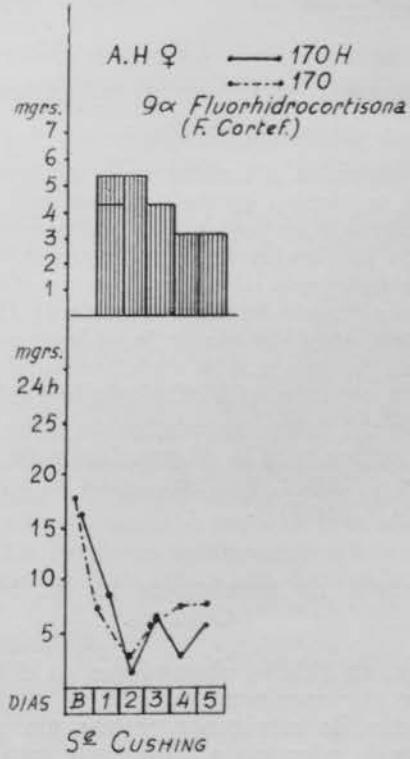


Fig. 5.

drocortisona, en los tres casos pudo obtener una respuesta supresora. Nosotros, con R. MIÑÓN, hemos practicado esta prueba en varios enfermos con síndrome adrenogenital por hiperplasia, encontrando en

ellos la acción supresora; en uno de ellos, con síndrome de Cushing, se trataba de una mujer de veintisiete años, y el efecto obtenido puede observarse en la figura 5.

La dosis que empleamos de 9-a-fluorhidrocortisona fué: primero y segundo días, 5 mgrs.; tercer día, 4 mgrs.; cuarto y quinto días, 3 mgrs. diarios.

Sin embargo, los resultados obtenidos por NAVARRO, MOXAN y WALKER les llevan a la conclusión de que la prueba de supresión en el síndrome de Cushing no tiene el mismo valor que en los casos de síndrome adrenogenital, y que, en efecto, puede obtenerse una respuesta supresora con la fluorhidrocortisona, pero que si ello no ocurre no puede interpretarse como signo de adenoma o tumor. HINMAN obtuvo respuesta supresora en un caso de adenoma.

#### PRUEBA DE ESTIMULACIÓN-SUPRESIÓN EN EL SÍNDROME DE CUSHING.

Recientemente propuesta por SEGALOFF<sup>27</sup>, está basada en la inhibición a la respuesta del ACTH por medio de 9-a-fluorhidrocortisona. La prueba se realiza con ACTH intravenosa o en forma de gel, determinando en sangre o en orina los 17-hidroxis. La cantidad de fluorhidrocortisona que se emplea viene a ser de 3 a 10 mgrs. diarios. Si se trata de una hiperplasia simple se llega a bloquear la respuesta, no ocurriendo lo mismo si se trata de un adenoma o un tumor, manteniéndose en estos casos una producción alta de 17-hidroxis.

Por el momento existe poca experiencia en torno a la presente prueba, aunque personalmente creemos que los resultados no pueden llevarnos a conclusiones mejores que las que obtenemos con las pruebas de estimulación y las de supresión, realizadas ambas por separado.

#### CROMATOGRAFÍA DE 17-CETOS EN EL SÍNDROME DE CUSHING.

Los resultados obtenidos en el síndrome de Cushing con la técnica cromatográfica en columna han sido expuestos en anteriores publicaciones<sup>28, 29</sup>, y siguiendo la técnica de DINGUEMANSE<sup>30</sup> puede observarse una serie de alteraciones metabólicas, como son el aumento en la eliminación de 11-hidroxiandrosterona, hundimiento de la androsterona con aumento en la producción de etiocolanolona, lo que arroja un cociente A/E inferior a la unidad.

Acerca del valor diagnóstico de la cromatografía de andrógenos para la diferenciación de hiperplasia, adenoma o tumor, nos remitimos al trabajo publicado con VIVANCO<sup>31</sup>.

#### ELIMINACIÓN DE ESTRÓGENOS EN EL SÍNDROME DE CUSHING.

FRANK, en 1933<sup>32</sup>, observó que en el síndrome de Cushing por carcinoma existía un aumento en la eliminación de estrógenos, y que, sin embargo, en los casos de adenoma o hiperplasia esto no ocurría. Sin embargo, CAHILL<sup>33</sup> y HAIN<sup>34</sup> comprobaron eliminaciones normales en caso de tumor. Normalmente, no solemos encontrar en el síndrome de Cushing, de la naturaleza que sea, signos de hiperestrogenismo, aunque en algún caso, como los descritos por McGEOON<sup>35</sup> y SAPHIR<sup>36</sup> con hiperplasia o adenoma, se

han encontrado eliminaciones altas de estrógenos, sin signos clínicos de hiperestrogenismo.

WEST y ALLBRIGHT<sup>37</sup> estudian una enferma de cincuenta y ocho años menopáusica con carcinoma adrenal y síndrome de Cushing, encontrando una eliminación aumentada de estrona y de estradiol, y al estimular con ACTH las suprarrenales se experimentó un aumento de ambas, doce veces más la estrona y cinco veces el estradiol; los autores anteriormente citados sugieren que en el carcinoma suprarrenal con síndrome de Cushing puede estar aumentada la eliminación de estrógenos y la de sus precursores y que el tumor puede no ser autónomo, como parece en el presente caso, al observarse una respuesta a la terapia estimuladora.

#### TRATAMIENTO

El tratamiento del síndrome de Cushing ha variado al disponer de los esteroides, cortisona, hidrocortisona, etc., con lo que el cuadro de insuficiencia suprarrenal aguda, por el cual fallecían estos enfermos en la mesa de operaciones, ha hecho disminuir el tanto por ciento elevado de mortalidad que el tratamiento quirúrgico representaba.

Dividiremos el presente capítulo en: 1.<sup>o</sup> Tratamiento medicamentoso. 2.<sup>o</sup> Radioterápico. 3.<sup>o</sup> Quirúrgico. 4.<sup>o</sup> Tratamiento de las complicaciones.

#### TRATAMIENTO MEDICAMENTOSO.

Hasta hace pocos años, por la elevada mortalidad que la suprarreñectomía representaba, los síndromes de Cushing por hiperplasia se trataban con un régimen dietético pobre en grasas y una dosis bastante elevada de tiroides con el fin de obtener una acción frenadora hipofisaria; el enfermo disminuía algo de peso, se detenía algo el proceso, para volver a reaparecer, falleciendo el paciente de una enfermedad intercurrente o de complicación cardiovascular.

La dieta era fundamentalmente hidrocarbonada y proteica y pobre en grasas y sal. La administración de tiroides desecado venía a ser de 100-200 miligramos diarios (LEVINE, KENYON<sup>38</sup>). Con el fin de prevenir la osteoporosis, WILKINS<sup>39</sup> aconseja el tratamiento con Stilbestrol a la dosis de 5 a 10 mgrs. diarios.

El tratamiento con andrógenos ha sido recomendado, empleando metiltestosterona a la dosis de 20-30 mgrs. diarios o propionato de testosterona en dosis de 150-250 mgrs. cada quince días en solución de enantato (testovirón depot).

El tratamiento con anfenona en el síndrome de Cushing ha sido estudiado más con fines de investigación que terapéuticos, obteniendo una frenación y éxito momentáneo bastante bueno; McCULLAG<sup>40</sup> lo empleó en dos casos, administrando la droga en una solución al 5 por 100 de dextrosa en agua destilada, a razón de 1 gr. por hora, vigilando el pulso, la respiración y la tensión arterial al mismo tiempo que administraba por vía oral 0,5 gr. en intervalo de cuatro horas, totalizando una dosis de gramo y medio y suspendiendo toda medicación por la noche.

Los resultados hallados pueden resumirse en una disminución en la eliminación de glucocorticoides, de la glucemia y de la tensión arterial. Las necesidades de insulina se redujeron de 45 U. de N. P. H. a 10 U. al día.

En los dos casos, como accidentes secundarios, se presentaron vómitos y dolores abdominales en uno de ellos y sólo dolores abdominales en el otro.

Sabemos por los estudios de RENOLD, PATTERSON, THORN, etc., cómo la anfenona impide la esteroidogénesis no sólo en suprarrenales normales o hiperplásicas, sino inclusive en casos de carcinoma adrenal, disminuye la eliminación alta hormonal y, aunque hoy no dispongamos de una droga ideal, carenes de reacciones secundarias como la anfenona, el camino medicamentoso del síndrome de Cushing puede llegar a ser realidad en un plazo corto.

La cortisona, hidrocortisona, fluorhidrocortisona, prednisona, prednisolona y triamcinolona no deben emplearse.

#### TRATAMIENTO RADIOTERÁPICO.

La radioterapia hipofisaria en el síndrome de Cushing por hiperplasia ha sido empleada con resultados inseguros en la mayoría de los casos, aunque en algún caso se logran resultados francamente buenos. DOHAN y RAVENTOS<sup>41</sup> analizan este problema en 12 casos de síndrome de Cushing sin tumor hipofisario, sometidos a tratamiento roentgenológico, encontrando resultados favorables en cinco de ellos y desfavorables en los restantes, aunque en tres se pudo lograr una pequeña mejoría. La respuesta favorable no depende, para estos autores, de la dosis total de irradiación administrada, sino de la dosis diaria, y ellos creen que los resultados favorables que obtuvieron fué debida a haber empleado una dosis de 129 a 101 r. diarios, mientras que en los casos con respuesta nula o poco favorable emplearon dosis inferiores a 100 r.

La dosis total administrada en ciclos viene a ser de 3.800 a 5.000 r.

Los resultados favorables a la terapia física suele iniciarse a los tres meses de iniciado la radioterapia, siendo verdaderamente claro a los seis meses de tratamiento. Como norma general se tiende a suprimir la radioterapia cuando al segundo o tercer mes no se observa mejoría alguna; estos casos desfavorables son sometidos a tratamiento quirúrgico.

Complicaciones.—Las complicaciones que en el transcurso del tratamiento radioterápico se pueden presentar son: 1.<sup>a</sup> Insuficiencia hipofisaria. 2.<sup>a</sup> Necrosis cerebral o de los tejidos adyacentes. 3.<sup>a</sup> Muerte súbita e inexplicable.

La aparición de insuficiencia hipofisaria en el transcurso de la radiación hipofisaria se caracteriza por astenia, pérdida de peso, anorexia, frialdad y pérdida del vello secundario. WELLER<sup>42</sup>, SPILLANE<sup>43</sup> describieron estos fenómenos; el segundo autor cita un caso que se acompañó de atrofia óptica y cortical a los dos años de recibir 6.000 r. administrada en treinta y dos días.

El segundo punto de necrosis cerebral parece estar relacionado con las condiciones individuales más que a la cantidad y dosis administrada (MALAMUD<sup>44</sup>, BODEN<sup>45</sup>).

Los casos de muerte súbita fueron descritos por KERR<sup>46</sup> y SOSMAN<sup>47</sup> en el curso radioterápico cuando llevaba administrado el caso del primero 2.150 r. en quince días, y 500 r. el del segundo.

Resumen.—El tratamiento radioterápico puede iniciarse en los casos de síndrome de Cushing por hiperplasia simple, en dosis de 100 a 130 r. diarios, hasta totalizar una dosis de 3 a 5.000 r., y si pasados tres meses no se objetiva mejoría alguna, disponer el tratamiento quirúrgico.

#### TRATAMIENTO QUIRÚRGICO.

Constituye el tratamiento de elección no sólo en los casos de adenoma y tumor, sino en los de hiperplasia simple bilateral; los resultados obtenidos suelen ser brillantes, y el riesgo operatorio en la actualidad, si se toman las medidas oportunas, es pequeño.

En los casos de adenoma o tumor, la suprarrenal contralateral suele encontrarse atrófica, dato que conviene tener en cuenta, ya que si se practica una adrenalectomía sobre esta glándula puede producirse en el curso operatorio muerte súbita por insuficiencia suprarrenal aguda; lo aconsejable es abstenerse o practicar una resección subtotal mínima en caso de duda.

En los casos de hiperplasia simple la operación se realiza en dos tiempos; en un primer tiempo se practica una adrenalectomía, llevándose las 4/5 partes de la suprarrenal, y en un segundo tiempo la adrenalectomía total de la suprarrenal restante.

Acerca de elección de suprarrenal en el primer tiempo operatorio, no existe predilección por una u otra suprarrenal, aunque algunos autores suelen elegir la suprarrenal derecha para el primer tiempo operatorio, debido a ser menor el campo operatorio y el abordaje a la suprarrenal más dificultado. El tratamiento preoperatorio, operatorio y postoperatorio es fundamental, dado el enorme riesgo operatorio que tiene esta operación si el enfermo no es convenientemente tratado. Antes de ser operado deberá tenerse un control del sodio, potasio y reserva alcalina, con el fin de ser tratado convenientemente y vaya a la operación normalizado de sus constantes metabólicas; si el enfermo fuese diabético, será tratado con insulina soluble en la cantidad necesaria, valorándose de tal forma en cada caso a sus necesidades metabólicas, permitiendo unas glucosurias hasta de 15 gr. absoluta en las veinticuatro horas sin cetosis.

Aunque exista diabetes, deberá seguirse el tratamiento hormonal que a continuación detallamos, porque la descompensación diabética no suele presentarse, a pesar del empleo de esteroides del tipo de la cortisona y sus derivados, si se administra la insulina necesaria.

El día anterior a la operación se le pueden administrar 100 mgrs. de acetato de cortisona por vía intramuscular, o 25 mgrs. de hidrocortisona intravenosa, o 30 mgrs. de prednisona, o 25 mgrs. de prednisolona, o 15 mgrs. de triamcinolona por vía oral.

En el curso operatorio se le administrará en una solución de 500 c. c. de suero fisiológico 5 por 100 de glucosa, 100 mgrs. de hidrocortisona gota a gota en un periodo de dos a cuatro horas, al mismo tiempo que se le sigue al enfermo el curso tensinal, previendo las caídas tensionales mediante la administración de noradrenalina intravenosa.

Durante las primeras veinticuatro horas al enfermo se le administran 100 mgrs. de cortisona cada ocho horas o 25 mgrs. de hidrocortisona intravenosa.

El segundo y tercer días del postoperatorio, 100 miligramos de cortisona cada doce horas, intramuscular; el cuarto y quinto días, 50 mgrs. de acetato de cortisona cada veinticuatro horas, intramuscular.

Pasados estos días puede pasarse a la administración de cortisona o cualquiera de sus derivados por vía oral.

Durante el postoperatorio deberá extremarse la vigilancia en los iones, sobre todo en lo que respecta al potasio, para condicionar la cantidad de corti-

sona que debe administrarse, así como un control de la tensión arterial nos es muy útil en tal sentido. Los peligros de la intervención, una vez pasadas las primeras cuarenta y ocho horas, son mínimos. Por la gran facilidad a la infección y complicaciones pulmonares que estos pacientes presentan, es muy útil el uso de antibióticos, empleándose habitualmente penicilina a la dosis de 400.000 u. cada 4 horas y estreptomicina 1 gr. cada veinticuatro horas; esto no invalida el empleo de otros antibióticos de mayor espectro bacteriano si las condiciones particulares así lo aconsejasen.

Es necesario, después del tratamiento quirúrgico, vigilar el estado de función suprarrenal. Para ello, a las dos semanas del postoperatorio, se mantiene durante cuatro días sin medicación esteroidea y se precede a la recogida de orinas, determinando en ellas la eliminación de 17-cetos y 17-hidroxis, al mismo tiempo que se dosifica en sangre sodio y potasio; una vez valorado el estado de insuficiencia, se les administra la medicación sustitutiva como si el enfermo padeciese una enfermedad de Addison, en el caso de apreciar la existencia de insuficiencia.

La dosis de mantenimiento se valora en cada caso según el grado de astenia, pérdida de peso y tensión arterial; en la actualidad, nuestra experiencia en este sentido nos ha llevado a mantenerlos diariamente con una dieta rica en hidratos de carbono, seis gramos de sal al día y 2,5 mgrs. al día de prednisolona.

El tratamiento con 9-a-fluorhidrocortisona, a razón de 0,5 mgrs. diarios, nos ha dado muy buenos resultados, aunque en algún caso lo hemos suspendido por la formación de edemas, debido al gran poder retentivo del sodio (1). La 9-a-FH nos fué de una gran utilidad no sólo en el tratamiento de la enfermedad de Addison, sino que en estos enfermos pudimos practicar la prueba de estimulación sin que en ningún caso se presentasen accidentes graves o de muerte al practicar la prueba, como han sido señalados en la literatura. Las pruebas de supresión han sido igualmente realizadas con este preparado.

Hoy en día no tenemos experiencia con el derivado fluorhidroprednisolona conocido con el nombre de triamcinolona, aunque, por lo descrito en la literatura, los resultados clínicos pueden parangonarse a los de la fluorhidrocortisona, aunque su poder retentivo de sodio es nulo.

Puede ocurrir, y de hecho ha sido descrito, la reaparición de los síntomas después de la extirpación quirúrgica, pasados algunos años en que todos los síntomas clínicos habían desaparecido; ello es debido a una hiperplasia del tejido suprarrenal remanente. Por esto se aconseja que la cantidad de tejido suprarrenal que debe dejarse es 1/5 de la glándula total, y con ello las posibilidades de reaparición de la enfermedad son mínimas.

En estos casos de recidiva del proceso, después de la adrenalectomía subtotal, el tratamiento que se aconseja es la reintervención, extremando las medidas de precaución médicas en el pre y operatorio.

El cuadro de insuficiencia suprarrenal postoperatorio puede desaparecer, al cabo de los meses, espontáneamente, en cuyo caso sobra toda medicación sustitutiva.

#### TRATAMIENTO DE LAS COMPLICACIONES.

*Diabetes de Cushing.*—La diabetes en las hipertensiones suprarrenales no encierra los peligros de

la acidosis por intensas y glucosúricas que parezcan. Siguiendo las directrices generales, deben ser tratadas con un régimen dietético, hipocalórico, de 1.000 a 1.500 calorías e insulina.

Característica de este tipo de diabetes es la resistencia a la insulina, por lo que para la glucosuria que estos enfermos presentan es necesaria una cantidad mayor de insulina que lo normal en enfermos con diabetes pancreática. El tipo de insulina que se debe emplear debe ser una única inyección al día; para ello preferimos la lenta, por sus condiciones especiales de duración y absorción, como indica R. MÉNÓN, puesta antes del desayuno, ya que se amolda perfectamente de esta forma al horario y distribución de la alimentación en nuestro país.

*Osteoporosis del Cushing.*—Como tratamiento medicamentoso ha sido empleado el stilbestrol a la dosis de 5-10 mgrs. diarios, testosterona en forma de propionato o metiltestosterona. Los resultados obtenidos suelen ser muy poco satisfactorios.

SKEELS<sup>48</sup> acepta la reversibilidad de la osteoporosis del Cushing, cuando los pacientes se tratan correctamente, y presenta un caso con osteoporosis intensa y fracturas múltiples vertebrales sometida a adrenalectomía; cuatro años después las lesiones poróticas habían desaparecido totalmente, presentando una remineralización completa y contornos normales de los cuerpos vertebrales.

#### ULCERA GÁSTRICA O DUODENAL ESTEROIDEA.

La asociación de acromegalia con úlcera gástrica fué señalada hace años, desconociéndose el mecanismo de producción de las úlceras hipofisarias, descubriendo por los trabajos de KRAKAUER<sup>49</sup> que la administración de ACTH va seguida de un aumento en la secreción de clorhídrico y de pepsina, atribuible al exceso de producción de cortisona endógena. La asociación de enfermedad de Addison con úlcera gástrica es enormemente rara; no así la de síndrome de Cushing con úlcera gástrica. MOGENA ha presentado un trabajo sobre la participación suprarrenal en el mecanismo de producción de úlceras, encontrando en tres enfermos con síndrome de Cushing una úlcera; en una enferma, después de ser tratada de la hiperfunción suprarrenal con radioterapia, desaparecieron las molestias gástricas, desapareciendo el ulcus.

Es frecuente encontrar en la literatura casos de perforación gástrica con motivo de la administración de cortisona o sus derivados; para evitar estas complicaciones, JOHNSON comprueba una disminución en la respuesta gástrica mediante el empleo de anticolinérgicos del tipo de los bloqueantes.

*Hipertensión y alteraciones renales.*—Uno de los síntomas característicos del síndrome de Cushing es la hipertensión, generalmente benigna, y fácilmente remite a un tratamiento dietético pobre en sodio y reposo, así como a los hipotensores habituales, siendo enormemente rara que un enfermo haga una hipertensión nefrógena maligna.

Sin embargo, KARK y SOOTHILL<sup>50</sup> describen dos casos de síndrome de Cushing a los que fueron extirpadas las suprarrenales por presentar una hiperplasia simple, en los que al practicarles una biopsia renal, encontraron un aumento de grosor de la basal de los capilares glomerulares, uniformemente por todo el glomérulo, sin aumento de la sustancia PAS y una discreta degeneración en el túbulos contor-

(1) Agradecemos a los laboratorios Upjohn Company la donación de F-Cortef para la realización del trabajo.

neado proximal, recordando al cuadro histológico de las nefritis pierde potasio. Pocos meses después de curada su enfermedad, en una nueva biopsia renal, pudieron comprobar la desaparición de las lesiones anteriormente descritas.

Cuando el enfermo ha respondido convenientemente a la terapéutica instaurada, bien radioterápica o quirúrgica, la desaparición de todos los síntomas: obesidad, hipertensión, diabetes, se realiza de una forma paulatina, pero completa, impresionando el cambio logrado con los recursos terapéuticos al convertirse los pacientes en seres con una morfología totalmente distinta a la que presentaban previamente.

Finalmente diremos solamente unas palabras acerca de los casos con tumor suprarrenal originarios del síndrome clínico o tumor de otros órganos, como ovario, pulmón, páncreas, timo, etc. En el caso del carcinoma suprarrenal existen casos de curación total sin recidivas, después de la extirpación quirúrgica; sin embargo, la presentación de metástasis es frecuente. GILSANZ tiene publicado un caso en el cual apareció una metástasis hepática hiperfuncional a los cinco meses de extirpado el tumor en un niño de seis años con síndrome de Cushing. En los restantes casos de síndrome de Cushing con tumor originario en los órganos anteriormente citados, el curso es rápido y progresivo, y de muy mal pronóstico en plazo corto, con profundas alteraciones metabólicas.

#### BIBLIOGRAFIA

1. CUSHING, L. H.—John Hopkins Hosp., 50, 137; 1932.
2. NELSON, D. D., y SAMUELS, H. T.—J. Clin. Endocrinol., 12, 519; 1952.
3. REDDY, W.—J. Clin. Endocrinol., 16, 380; 1956.
4. SMITH, R.; MELLINGER, R. C., y PATTI, A.—J. Clin. Endocrinol., 14, 336; 1954.
5. FORSHAM, P. H.—Cita Collojura on Endocrinology, vol. III, 299; 1955.

6. HEINBECKER, P.—Medicine, 23, 225; 1944.
7. CROOKE, A. C.—J. Path. and Bact., 41, 339; 1935.
8. DE GROOT, J., y HARRIS, G. W.—Am. P. Physiol., 111, 335; 1950.
9. PORTER, R. W.—Recent. Prog. Hormone Research, 10, 1; 1954.
10. PORTER, R. W.—Am. J. Physiol., 172, 515; 1953.
11. NELSON, D. H., y HUME, D.—J. Clin. Endocrinol., 15, 840; 1955.
12. MCCARUM, S. H.—Proc. Soc. Exptl. Biol. Med., 87, 318; 1954.
13. ANOUD, D. K.—Judiam. J. Med. Research, 42, 231; 1954.
14. SAYERS, G.—J. Clin. Endocrinol., 15, 754; 1955.
15. ANDERSON, E. J.—New Ment. Disease, 99, 511; 1944.
16. BROWN, W. H.—Lancet, 2, 1022; 1928.
17. HUBLE, D.—Quart. J. Med., 18, 133; 1949.
18. THORNE, M. G.—Guy's Hosp. Exp. Rep., 101, 251; 1952.
19. HARRISON, M. T.—Lancet, 1, 23; 1957.
20. CROOKE, A. C.—J. Path. Bact., 58, 667; 1947.
21. DEL CASTILLO, E. B.—Prass Med., 58, 783; 1950.
22. ALBRIGT, F., y REIFENSTEIN, W.—Williams and Wilkins. Baltimore. Cap. 6, 165; 1948.
23. CONN, J. W.—J. Lab. Clin. Med., 43, 661; 1955.
24. LAIDLAW, T. C., y REDDY, W.—J. New England J. Med., 253, 747; 1955.
25. COPE, C. L., y HARRISON, R.—J. Brit. M. J., 2, 193; 1956.
26. COPE, C. L., y HARRISON, R.—J. Brit. M. J., 2, 457; 1955.
27. SEGALOFF, L.—J. Clin. Endocrinol., 18, 556; 1958.
28. ARRIETA, F.—Rev. Clin. Esp., 60, 45; 1956.
29. ARRIETA, F.—Rev. Clin. Esp., 65, 80; 1957.
30. DINGUEMANSE, E.—J. Clin. Endocrinol., 12, 66; 1952.
31. VIVANCO, F.—Rev. Clin. Esp., 65, 80; 1957.
32. FRANK, R. T.—Proc. Soc. Exper. Biol. Med., 31, 1204; 1953.
33. CAHILL, G. F., y ROBINSON, J. W.—J. Urol., 61, 680; 1943.
34. HAIN, A. M.—J. Path. Bact., 59, 267; 1947.
35. McGEON, C. G., y GADNER, L. I.—J. Clin. Endocrinol., 12, 1513; 1952.
36. SAPHIR, W., y PACKER, M. L.—JAMA, 107, 1286; 1936.
37. WEST, C. D., y ALBRIGT, F.—J. Clin. Endocrinol., 18, 15; 1958.
38. KENYON, A. T.—Surgery, 16, 194; 1944.
39. WILKINS.—Trastornos endocrinos de la infancia y adolescencia, 1952.
40. McCULLAGH, G.—J. Clin. Endocrinol., 18, 134; 1958.
41. DOHAN, F. C.—J. Clin. Endocrinol., 17, 8; 1957.
42. WEILER, O.—Arztl. Wschräschur., 7, 818; 1952.
43. SPILLANE, I. D.—Brain, 74, 72; 1951.
44. MALAMUD, N.—J. Neurosurgery, 11, 353; 1954.
45. EODEN, G.—J. Fac. Radiologist., 2, 79; 1950.
46. KERR, H. D.—Am. J. Roentgenol., 60, 348; 1948.
47. SOSMEN, M. C.—Am. J. Roentgenol., 62, 1; 1949.
48. SKEELS, R. F.—J. Clin. Endocrinol., 18, 61; 1958.
49. KRAKAUER, F. J.—J. Clin. Endocrinol., 17, 165; 1957.
50. KARK, R. M., y SOOTHILL, J. F.—J. Clin. Endocrinol., 17, 148; 1957.

## NOVEDADES TERAPEUTICAS

**Hialuronidasa para las dermatosis.** — GOKHALE (*JAMA*, 167, 1767, 1958) había observado que la infiltración celular y el crecimiento reaccional de tejido conectivo que se presentan en lesiones crónicas de algunas dermatosis, son, en gran parte, responsables de su cronicidad. Para evitar ese factor, el autor ensayó las inyecciones locales de hialuronidasa en conjunción con otras drogas en 11 enfermos, a la dosis de 150 unidades de hialuronidasa disueltas en 1-2 c. c. de solución salina isotónica, una vez a la semana o cada quince días, con un total de 8-12 inyecciones. En ocho enfermos se vieron resultados satisfactorios, y, en conjunto, los resultados fueron favorables, tanto desde el punto de vista clínico como cosmético.

**Cloruro de cobalto en el hipertiroidismo.** — PIMENTEL-MALAUSSEN, ROCHE y LAYRISSE (*JAMA*, 167, 1719, 1958) han administrado cloruro de cobalto por vía oral a ocho enfermos con hipertiroidismo. En cuatro de ellos se vió una marcada mejoría cli-

nica y evidencia del bloqueo de la síntesis de la hormona tiroidea. En tres de estos casos se realizó una tiroidectomía, y el aspecto histológico del tiroides correspondía a la hiperplasia folicular. Uno de los cuatro enfermos que respondieron fué estabilizado durante 117 días con la terapéutica de cobalto en aparente remisión clínica. Otro enfermo, que respondió bien inicialmente, se hizo resistente a la droga y hubo de tratarse de otra forma como preparación para la intervención. En tres casos no se vió respuesta a la droga; uno de ellos no respondió al metimazol ni al perclorato potásico, por lo que hubo de hacerse una terapéutica con  $I^{131}$ .

**Psoralen para el vitíligo.** — SRIVASTAVA (*JAMA*, 167, 1769, 1958) ha administrado methoxsalen por vía oral y local en 100 enfermos de vitíligo. Se dió la droga a la dosis diaria de 0,7 mgrs. por kilo de peso y externamente, bajo la forma loción; por término medio el tratamiento se inició en adultos con 10 mg. diarios en la primera semana, aumentando después