

SINDROME DE CUSHING. EXPERIENCIA PERSONAL*

DR. AMADO RUIZ SÁNCHEZ**

HACE MEDIO siglo, Harvey Cushing, a la sazón profesor de cirugía en la Universidad de Harvard, publicó su famosa comunicación sobre la hipófisis y sus trastornos,¹ marcándose con ésto la iniciación de toda una era sobre la importancia endócrina de la hipófisis, era que continuamos viviendo y que cada día vemos ensancharse abarcando casi todos los aspectos de la medicina. Dos décadas más tarde el mismo Harvey Cushing² publicaba su segunda monografía "Adenomas Basófilos del Cuerpo Pituitario" donde daba a conocer una entidad clínica que él clasifica como "basofilismo hipofisario", queriendo significar el cuadro metabólico con osteoporosis, obesidad centrípeta y dolorosa, glicosuria, hipertensión, etc., para el que Bishop y Clothes,³ unos meses más tarde, propusieron el nombre de síndrome de Cushing. En su concepción clínica primitiva el ilustre neuro-cirujano de Harvard apoyaba la escuela que hacía recaer en la hipófisis la patogenia de este cuadro clínico y fue necesario esperar a Albright⁴ y a Kepler⁵ para que se diese la importancia debida a la suprarrenal como asiento anatómico de la alteración endócrino-metabólica que venía a convertirse en una enfermedad primitivamente suprarrenal, por hiperplasia, por adenoma o por carcinoma, capaz de explicar no sólo las alteraciones anatómicas y funcionales descritas por Cushing sino el conjunto integral de las manifestaciones clínicas que le darían la personalidad patológica que hoy le conocemos.

Nos sorprende a la fecha, no obstante las publicaciones en todas partes del mundo sobre esta entidad, que aún no se delimite de manera absoluta e indudable la etiopatogenia del síndrome de Cushing. Un editorial reciente de la revista de Endocrinología Clínica y Metabolismo sugiere tres hipótesis para explicarlo:⁶

* Trabajo leído por su autor en la sesión ordinaria del 21 de noviembre de 1962.

** De la División de Farmacología Clínica de la Facultad de Medicina. Universidad de Guadalajara.

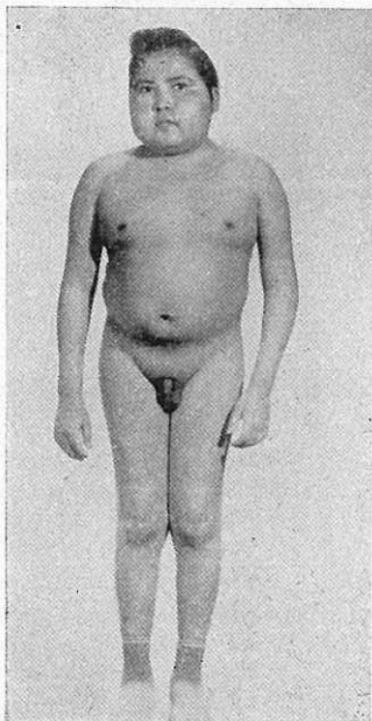


FIG. 1. Aspecto exterior del caso No. 1 (A.M.) con síndrome de Cushing por hiperplasia adrenocortical.



FIG. 2. Aspecto exterior del caso No. 2 con síndrome de Cushing por hiperplasia adrenocortical.

1. La presencia de una enfermedad suprarrenal intrínseca con aumento de la sensibilidad a la estimulación de la corticotropina.⁷⁻⁸
2. Un adenoma basófilo que elabore grandes cantidades de corticotropina.⁶
3. Una enfermedad hipotalámica que estimule a la hipófisis a secretar cantidades grandes de corticotropina.⁸

Cualquiera que sea el mecanismo patogénico que se ajuste a la verdad clínica, el hecho indiscutible y que todos los días vemos en la clínica, es que el enfermo con síndrome de Cushing se nos presenta como un hipercorticoidismo natural o que, inclusive, lo podemos producir artificialmente bajo la forma de síndrome de Cushing iatrogénico mediante la sobreadministración de sustancias esteroides, de uso medicamentoso.

MATERIAL DE ESTUDIO

De 1948 a la fecha nosotros hemos tenido la oportunidad de estudiar 5 casos de síndrome de Cushing en el Hospital Civil de Guadalajara, tres jovencitos de 13, 16 y 17 años y dos mujeres de 40 y 54 años de edad.

En nuestros enfermos dominaban los siguientes síntomas: obesidad pletórica de predominio en cabeza y tronco con miembros superiores e inferiores muy delgados, cara de luna llena, giba dorso-cervical, hirsutismo, estriaciones cutáneas, hipertensión diastólica y sistólica, debilidad muscular y astenia. (Fig. 1). Algunos síntomas tuvieron más intensidad que otros, como los trastornos mentales de negativismo y despersonalización, siendo más evidentes en los dos últimos casos de jovencitos que en las mujeres; la osteoporosis igualmente tuvo manifestaciones clínicas más ostensibles en los jovencitos de 13 y 17 años que en las dos mujeres de 40 y 54 años. Algunos síntomas muy prominentes sólo se presentaron en uno o dos de los enfermos, como el caso de la sudoración profunda con gran sensación de calor que presentó A.M., que estudiamos en el presente año, circunstancia que daba margen a una rubicundez de las mejillas que daba la apariencia de plétora sanguínea; circunstancia similar en el caso de P.I., de 17 años de edad que estudiamos en 1957; nos llamó la atención la calvicie que presentó la enferma, G.A. de 40 años de edad, signo éste simultáneo a gran hipertriosis en otras partes del cuerpo como la cara, el pecho, la espalda y los muslos (Figs. 2, 3 y 12).

Los estudios hormonales nos señalaron cifras altas de 17-cetosteroides y 17-hidroxycorticoides en la orina, llegando a 23.5 mgs. los primeros y 2.5 los segundos. La prueba de estimulación suprarrenal con HACT intramuscular casi triplicó los valores de 17-cetosteroides y 17-hidroxycorticoides urinarios y la de inhibición con cortisona los redujo sensiblemente. (Fig. 4). La prueba de Thorn pre-operatoria no pudo realizarse por la ausencia de eosinófilos circulantes, pero

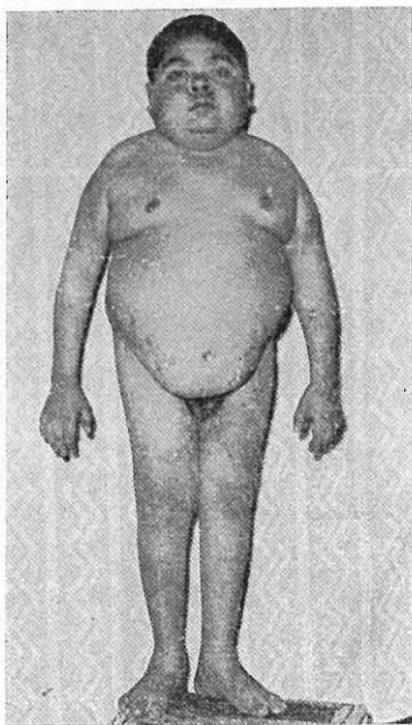


FIG. 3. Aspecto exterior del caso No. 3 con síndrome de Cushing por hiperplasia adrenocortical.

los niveles sanguíneos de éstos en el post-operatorio fueron muy altos. Las pruebas de tolerancia a la glucosa fueron de tipo diabético en dos de los casos y en el tercero no variaron, sensiblemente, antes ni después de la operación. Los niveles

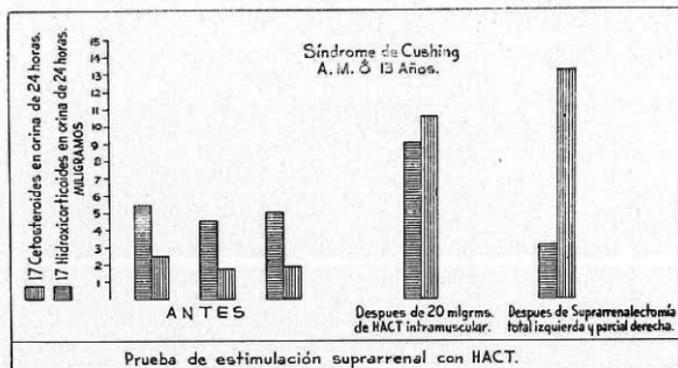


FIGURA 4

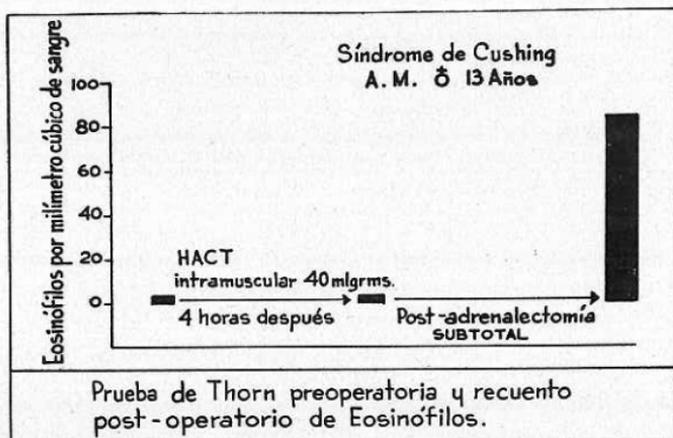


FIGURA 5

séricos de sodio y potasio, dentro de límites normales, tampoco variaron en este mismo enfermo antes ni después de la operación. (Figs. 5 y 6).

En estos tres enfermos había signos francos de osteoporosis en el cráneo, en las vértebras, en las costillas y en los huesos de las manos y los antebrazos. En

dos de ellos se practicó urografía ascendente con retroneumoperitoneo y sólo en una hubo sospechas de masa ocupante sobre el riñón izquierdo. (Figs. 7, 8 y 9).

Cabe mencionar que radiológicamente la hipófisis de estos enfermos no presentó alteraciones de importancia.

Las dos enfermas restantes tenían estriaciones cutáneas, hirsutismo, hipertensión, trastornos menstruales, clítoris grande, particularmente la enferma con car-

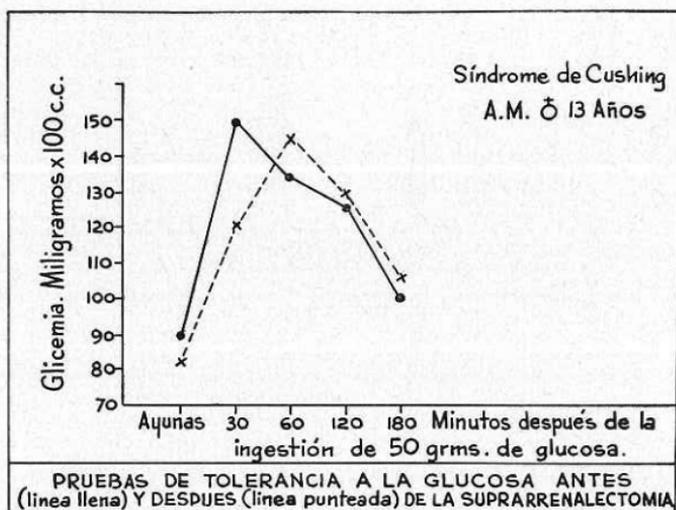


FIGURA 6

cinoma adrenocortical en la cual el hirsutismo y la osteoporosis eran más acentuados. A la urografía ascendente con retroneumoperitoneo, ésta presentó una imagen de "flor marchita" característica radiológicamente de masa ocupante en el polo superior del riñón derecho, que resultó un carcinoma adrenocortical difuso. (Fig. 10). En la otra enferma, probablemente con un adenoma adrenocortical, los niveles de 17-cetosteroides en orina de 24 horas fueron de 12.2 rags. y la prueba de inhibición suprarrenal con cortisona los redujo a 7.7 mgs. como promedio; además presentaba una curva de tolerancia a la glucosa de tipo diabético. (Figs. 11, 12 y 13).

En base del cuadro clínico característico, los hallazgos radiológicos y las alteraciones hormonales habidas se hizo el diagnóstico de síndrome de Cushing en los cinco casos.

Las variaciones de las concentraciones urinarias de 17-cetosteroides tienen

gran valor como ayuda diagnóstica en los padecimientos de las suprarrenales, midiendo de una manera más o menos directa la capacidad esteroidogénica de ésta. Su interpretación correcta, asociada al cuadro clínico ayuda mucho al diagnóstico definitivo de la enfermedad.

Recientemente se ha introducido la manera de estimar en los líquidos orgánicos el grupo genérico más completo de esteroides suprarrenales como son cor-

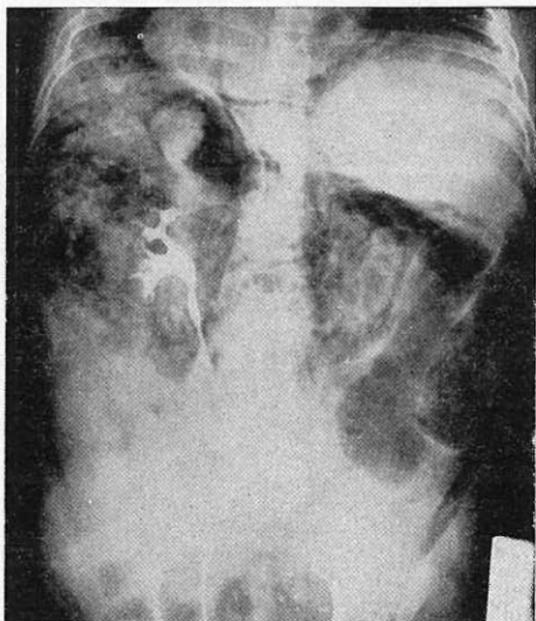


FIG. 7. Urografía ascendente con retroneumoperitoneo del lado derecho del caso No. 1.

tisona, hidrocortisona, tetrahydrocortisona, desoxitetrahydrocortisona, etc., lo cual ha tenido un gran valor práctico y una gran significación clínica pues mediante sus determinaciones puede juzgarse del estado funcional de las suprarrenales independientemente de otras fuentes de 17-cetosteroides como son los testículos.

Si bien es cierto que las alteraciones metabólicas y las manifestaciones sintomáticas del síndrome de Cushing son bien reconocidas, lo que es más difícil es establecer la diferenciación clínica, desde el punto de vista etiológico, entre las lesiones benignas de la suprarrenal que causan este síndrome (adenomas e hiperplasias) y las lesiones malignas (carcinomas), todas ellas causantes de un

cuadro de hiperfunción córtico-suprarrenal. Ahora que los avances de la terapia supletoria hormonal son una realidad de efectos verdaderamente extraordinarios y que los avances quirúrgicos han podido realizar con un margen casi de seguridad las extirpaciones bilaterales de las suprarrenales enfermas, se ha presentado la necesidad de evaluar la hiperfunción córtico-suprarrenal en el síndrome de Cushing para determinar el tipo de lesión que lo causa.⁹ Esto sienta la necesidad

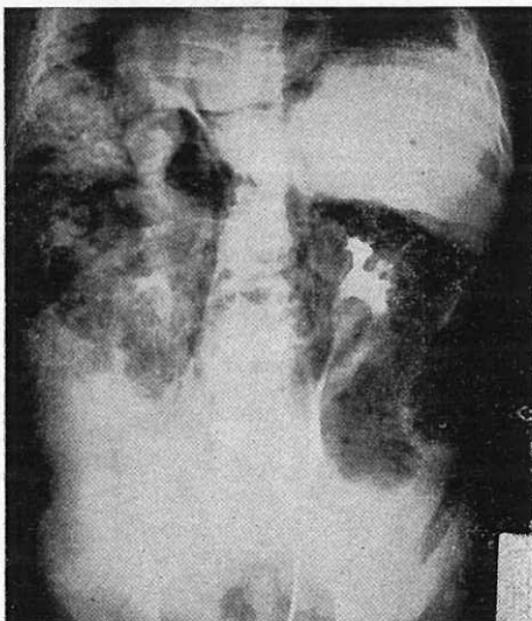
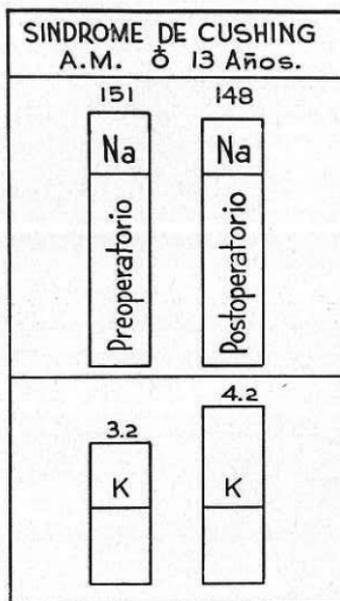


Fig. 8. Urografía ascendente con retroneumoperitoneo del lado izquierdo del caso No. 1.

Fig. 8. Urografía ascendente con retroneumoperitoneo del lado izquierdo del caso No. 1. de establecer si en las suprarrenales existe un crecimiento tumoral o tan sólo una hiperplasia o sea un crecimiento de tamaño con hiperfunción, pues la conducta a seguir en el tratamiento podrá ser muy diferente en uno y en otro caso. En consecuencia urgía buscar un método diagnóstico para establecer clínicamente el criterio de cada una de estas dos variantes del síndrome de Cushing.

Los avances recientes en la bioquímica de los esteroides y la introducción de métodos exactos y seguros para la estimación de sus metabolitos en líquidos orgá-

nicos ha permitido conceder valor diagnóstico a las determinaciones de las hormonas glucocorticoides de la corteza suprarrenal en el plasma y a los niveles urinarios de su excreción, con la intención básica de diferenciar la hiperplasia del tumor adrenocortical.



Miliequivalentes en Sodio y Potasio antes y después de la suprarrenalectomía.

FIGURA 9

TRATAMIENTO

De los tres hombres con hiperplasia adrenocortical, dos fueron operados; en el caso uno se hizo adrenalectomía total izquierda y subtotal derecha y en el caso dos, sólo adrenalectomía total izquierda; histológicamente las piezas operatorias señalaron hiperplasia difusa de la zona fascicular córtico-adrenal.

El tratamiento hormonal pre, trans y post-operatorio fue el siguiente: 100 mgs. de acetato de cortisona intramuscular 12 horas antes y 2 horas antes de la ope-

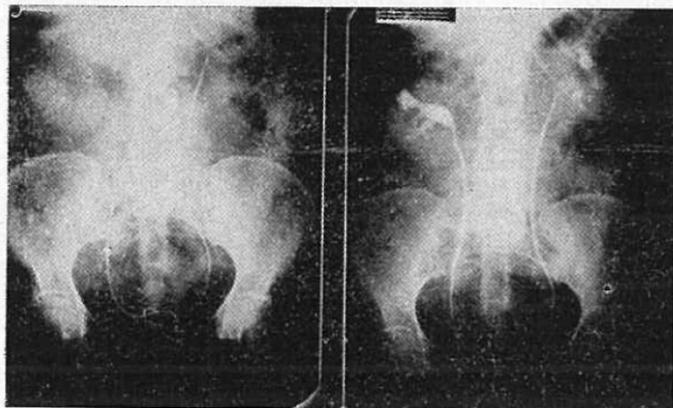


FIG. 10. Urografía ascendente en el caso 5 de síndrome de Cushing por carcinoma adrenocortical del lado derecho. Nótese los cálices renales del lado derecho con aspecto de "flor marchita".

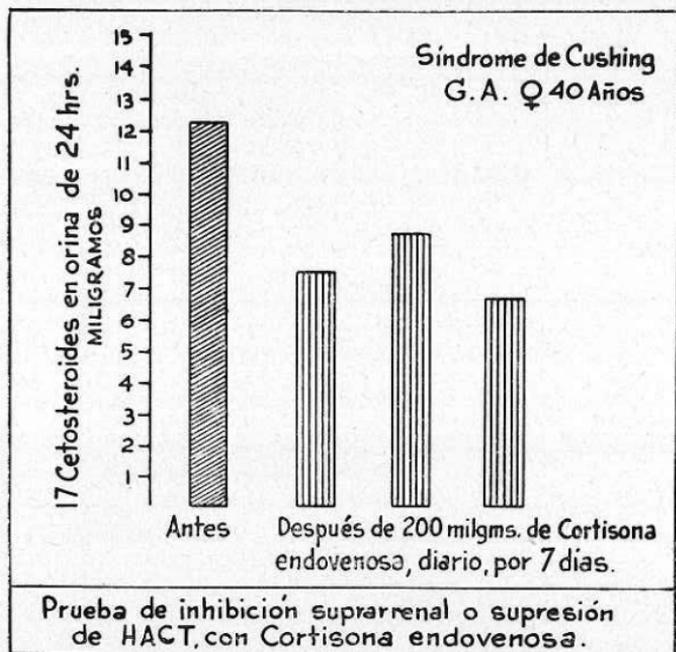


FIGURA 11



Manifestaciones Clínicas dominantes en nuestros cinco casos de Síndrome de Cushing.

FIGURA 12

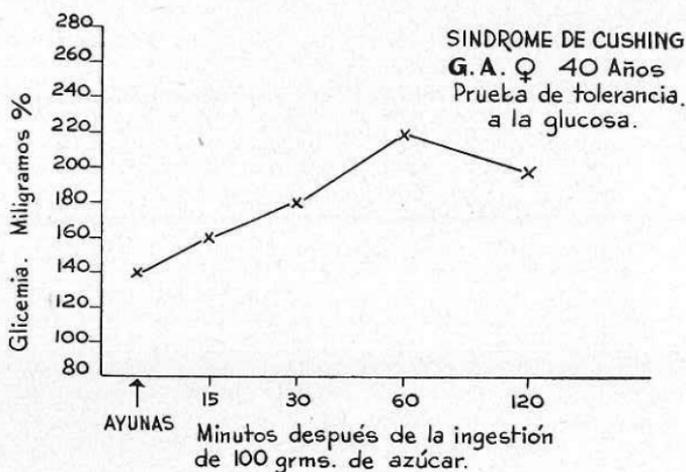


FIGURA 13

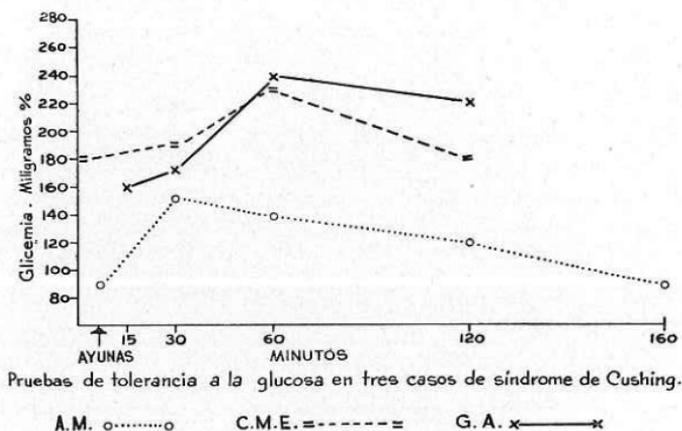


FIGURA 14

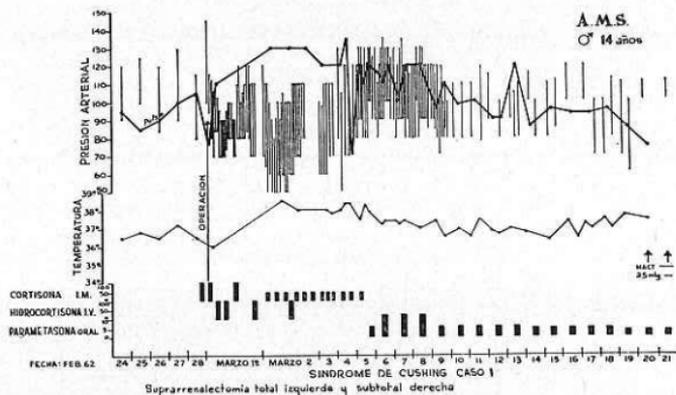


FIG. 15. Suprarrenalectomía total izquierda y sub-total derecha, en el caso 1. Evolución de la presión arterial y tratamiento trans y post-operatorio.

ración, 100 mgs. de succinato de hidrocortisona en 500 c.c. de solución glucosada al 5% en el trans-operatorio y al terminar la operación. A partir de 6 horas después de la operación, 50 mgs. de acetato de cortisona intramuscular cada 4 horas el primer día, cada 6 horas el segundo día, cada 8 horas el tercer día y cada 12 horas el cuarto día. El quinto día se inició el tratamiento oral con cortisona en el caso dos y parametasona en el caso uno, a razón de 35 mgs. la primera ó 3 mgs. la segunda, cada 6 horas día y noche, durante 10 días, para descender luego a una dosis de sostenimiento de 25 mgs. de cortisona cada 12 horas ó 2 mgs. de parametasona cada 12 horas. La figura N° 4 representa la evolución clínica del caso número 1, al cual fue menester aplicarle HACT en venoclisis antes de abandonar el hospital, por hipotensión discreta presentada al 20º día de la adrenalectomía. En este mismo enfermo los estudios hormonales post-operatorios señalaron una recaída de los 17-cetosteroides urinarios y, probablemente en relación con la terapia sustitutiva esteroide intensa, un alza de los esteroides cetogénicos. (Figura 15).

De las dos enfermas estudiadas sólo fue operada la que presentó una imagen radiológica de tumoración suprarrenal derecha. Se le hizo extirpación total de la suprarrenal de este lado encontrándose que estaba ocupada por carcinoma adrenocortical difuso de gran malignidad al estudio histológico. La enferma fue operada en 1948, así lo reportamos ante la Academia Mexicana de Cirugía⁵³ y fue publicado al año siguiente en su revista "Cirugía y Cirujanos", antes de la era de los esteroides y no pudo salir del shock post-operatorio, no obstante la administración de cantidades extraordinarias hasta de 500 c.c. de lo que entonces se conocía como extracto cortical y dosis muy altas de acetato de desoxicorticosterona. Esta misma experiencia la han tenido autores como Riggs,¹⁰ Mannix y Glen,¹¹ Cope y Raker,¹² Nelson,¹³ Sprague y Salassa¹⁴ que también perdieron a sus enfermos con carcinoma adrenocortical cuando fueron suprarrenalectomizados antes de la era de la corticoterapia.

La otra enferma con síndrome de Cushing no aceptó la intervención quirúrgica y se le aconsejó aplicación de rayos X a la hipófisis pero desapareció de nuestro control.

COMENTARIOS

En términos generales, cuando la enfermedad ha avanzado bastante, probablemente entre 3 y 5 años, los signos físicos de los enfermos con síndrome de Cushing son tan ostensibles que la sospecha diagnóstica se impone a la exploración simple, pero cuando no ha transcurrido mucho tiempo en la evolución clínica de la enfermedad o cuando se presenta con participación de otros desórdenes anatómicos y funcionales, así como metabólicos y endócrinos, resulta materialmente difícil el diagnóstico diferencial; entonces, sólo una minuciosa investigación clínica, una evaluación bioquímica de las condiciones hormonales y un

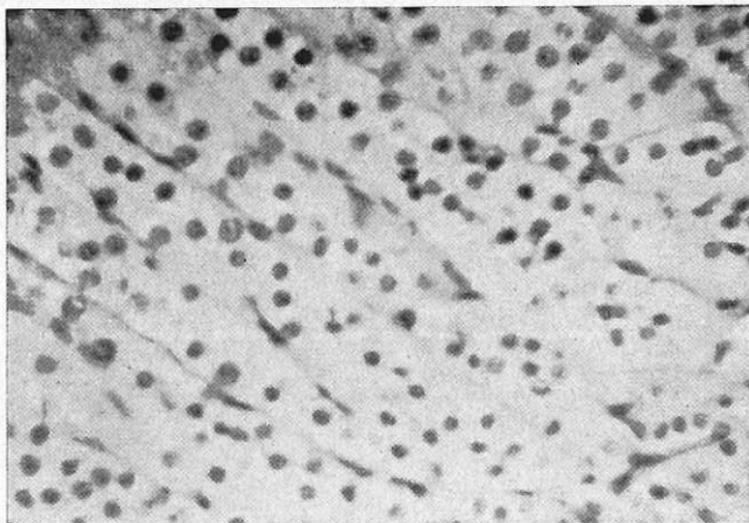


FIG. 16. Aspecto histológico de la zona fascicular de la suprarrenal del lado izquierdo extirpada al enfermo del caso 1.

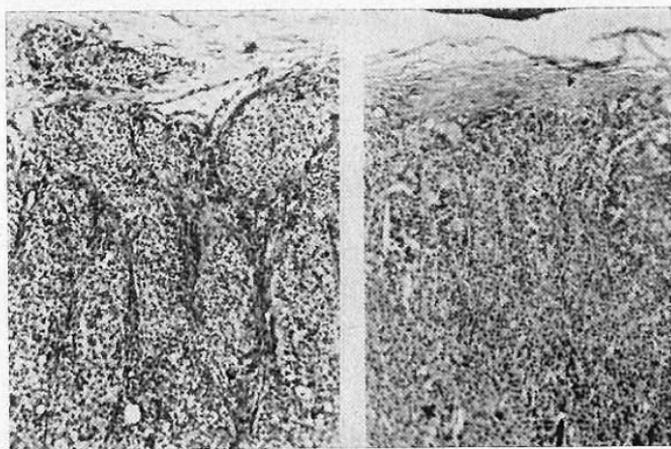


FIG. 17. Aspecto histológico del carcinoma adrenocortical extirpado a la enferma del caso 5.

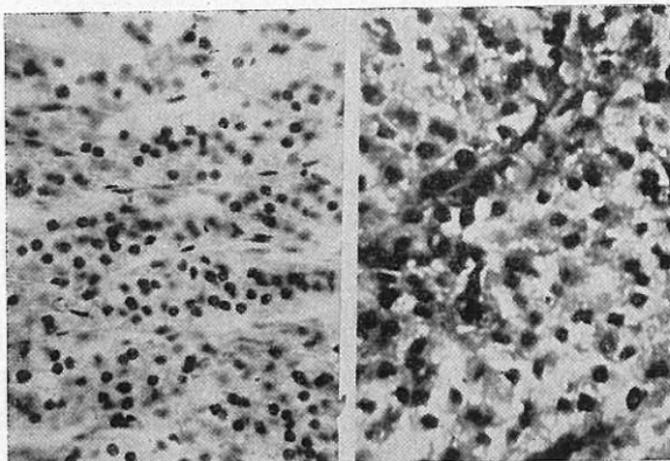
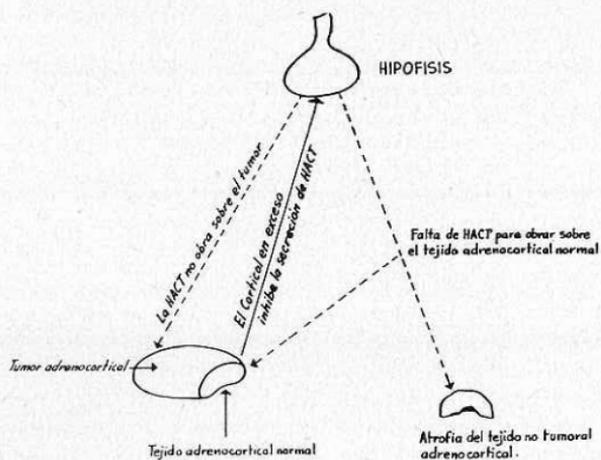


FIG. 18. La misma figura anterior a mayor aumento.



ELABORACION DE CORTISOL Y HACT EN EL SÍNDROME DE CUSHING DEBIDO A TUMOR ADRENOCORTICAL

FIGURA 19

estudio pormenorizado de todos los aparatos y sistemas nos permiten la mejor aproximación diagnóstica.

ESTEROIDOGENOSIS Y DEGRADACIÓN METABÓLICA DE LOS ESTEROIDES ADRENOCORTICALES EN EL SÍNDROME DE CUSHING

Muy recientemente, en el curso del presente año, un grupo de investigadores de la Universidad de Baylor, en Texas, encabezado por Race,¹⁶ ha realizado análisis químicos y cromatográficos de glándulas suprarrenales procedentes de enfermos con síndrome de Cushing por hiperplasia adrenocortical y de sujetos normales y reportó, como era de esperarse, que los corticosteroides contenidos en las adrenales de los primeros eran muchas veces más que los contenidos en las adrenales de los segundos.

Partieron los autores de la consideración de que el conocimiento actual sobre la producción de esteroides por las suprarrenales se ha obtenido de las observaciones siguientes:

- a) Estudio de la sangre venosa adrenal y de la sangre periférica.^{16, 17, 18, 19}
- b) Incubación in-vitro de tejido adrenal, con estimulación por corticotrofina exógena o sin ella.^{20, 21}
- c) Mediante la utilización de radioisótopos.^{22, 23, 24}
- d) Por la extracción de estos esteroides y sus metabolitos en la orina^{25, 26, 27} y por
- e) Estudio de extractos glandulares individuales.^{28, 29}

La diferencia en el contenido de corticoides y 17-cetosteroides entre las glándulas del sujeto con síndrome de Cushing y las del sujeto normal es muy manifiesta, llegando a ser de 5 a 20 tantos más en los primeros que en los segundos.

Creemos que estos datos bioquímicos tienen mucha importancia para aclarar definitivamente la patogenia del síndrome de Cushing y su relación con todo el sistema endócrino humano.

Tratando de relacionar este hipercorticoidismo funcional y orgánico en el síndrome de Cushing con los niveles de hormona adrenocorticotropa circulante que debieron haber existido en el enfermo en vida, los autores insisten que en los sujetos normales, sin estimulación exógena de HACT los niveles plasmáticos de corticoides oscilan alrededor de 2.5 a 13.8 microgramos por 100 c.c. en las mujeres y de 2.0 a 14.3 en los hombres. En el síndrome de Cushing los valores promedios que han sido encontrados^{30, 31} giran entre 7 y 35 microgramos por 100 c.c., con un promedio de 20. En el síndrome de Cushing los autores calculan que la cantidad de corticosteroides circulantes en el volumen plasmático total giraba alrededor de 652 microgramos; así por cada microgramo de corticoides del enfermo en los tejidos se consideraba que había 5.5 microgramos cir-

culantes en el torrente sanguíneo y 132 microgramos excretados en la orina.

Es interesante hacer notar, por último, que las glándulas suprarrenales de enfermos con síndrome de Cushing contenían muchísimo menos colesterol y ésteres del colesterol que las glándulas suprarrenales normales, en probable relación con la capacidad de biosíntesis de adrenocorticoides por parte del tejido adrenal enfermo superactivo.

Ahora bien, siendo la suprarrenal el lugar donde se biosintetizan los glucocorticoides cortisona e hidrocortisona (cortisol) ¿cuál es su destino? Los corticoides una vez elaborados son vertidos directamente a la sangre donde sufren una serie de cambios metabólicos de oxidación y reducción, particularmente a su paso por el hígado y son eliminados por último bajo la forma de metabolitos degradados por el riñón, y muy ligeramente por las heces, sin que el anillo estructural del ciclo pentano haya sufrido ninguna modificación.³² Esta degradación metabólica de los glucocorticoides ha sido intensamente estudiada en los últimos años por autores de todas las latitudes del mundo^{33, 34, 35} A su llegada a la sangre, los dos principales glucocorticoides, cortisona e hidrocortisona, que son intercambiables metabólicamente gracias a la óxido-reducción a nivel del carbono 11, se combinan con la albúmina y las glucoproteínas del plasma en forma muy íntima, según la explicación de Eick-Nes³⁶ y Sandberg,³⁷ quienes han sostenido que el plasma humano contiene una proteína con una gran avidez para estos corticoides y que ha sido designada "transcortina", siendo un sistema muy importante en el transporte de los corticoides, con los que forma un verdadero complejo que se considera inactivo hormonalmente, siendo la parte que permanece no adsorbida la activa. Esta hipótesis, dice Soffer³² tiene implicaciones muy importantes en lo que respecta a los niveles sanguíneos de cortisol. Es obvio que con un sistema de este tipo que oculta la fracción inactiva del cortisol bajo la forma de transcortina y la parte activa del mismo como no adherida a las proteínas del plasma, la determinación de los valores plasmáticos de cortisol sea más difícil de interpretarse en su relación con el estado fisiológico del individuo.³⁸

Cierta o no esta hipótesis, parece evidente que los glucocorticoides circulantes caminan adheridos a las proteínas del plasma y que han de sufrir una degradación metabólica en el hígado; ahí perderán la cadena alfa-cetólica del carbono 17 y se degradarán en 17-cetosteroides para eliminarse por el riñón; sólo una pequeña porción conservará esta cadena característica del efecto anti-inflamatorio y anabólico de los esteroides y se eliminarán con ella bajo la forma de 17-hidroxycorticoides, como el cortol, la tetrahidrocortisona o urocortisona y la de-soxitetrahidrocortisona o urocortisol. Estos son los principales metabolitos con 21 carbonos (C21) que se estiman por los métodos bioquímicos más precisos.^{32, 39}

Con objeto de demostrar si efectivamente en el síndrome de Cushing se encuentran cantidades anormalmente grandes de corticotrofina hipofisiaria, Williams y colaboradores⁴⁰ han realizado experimentos que les han permitido concluir: 10

enfermos de síndrome de Cushing que habían sufrido previamente adrenalectomía bilateral, sin presentar evidencias radiológicas de tumor hipofisiario y ocho enfermos con enfermedad de Addison sirviendo como control, fueron estudiados con respecto a sus niveles plasmáticos de HACT, sin recibir ningún tratamiento y bajo la acción de cortisol exógeno y se encontró que sistemáticamente los enfermos con síndrome de Cushing tuvieron niveles plasmáticos de HACT más altos que los enfermos del grupo testigo. Como se sabía que el cortisol plasmático, en cierta forma, es lo que determina la secreción de HACT, la mejor condición fisiológica para estudiar la elaboración de la hormona adrenocorticotropa sería en sujetos adrenalectomizados (padeciendo síndrome de Cushing), en todo comparable a sujetos con enfermedad de Addison cuyas suprarrenales prácticamente no trabajan. Ambos grupos de enfermos, sin adrenales funcionantes, mantendrían sus niveles plasmáticos de esteroides sólo de fuente exógena y podrían servir para este experimento, bajo el criterio de que la única diferencia existente entre ambos sería el que el primer grupo padecía enfermedad de Cushing y el segundo no.⁴⁰

Las conclusiones de semejante experimento fueron las siguientes:

1. Los niveles plasmáticos de cortisol y de sus metabolitos en los enfermos addisonianos fueron similares a los encontrados en los casos de síndrome de Cushing adrenalectomizados.
2. La secreción excesiva de cortisol que caracteriza a la enfermedad de Cushing es el resultado de una secreción también excesiva de HACT por la hipófisis y como un aumento del cortisol hemático frena la secreción de HACT y correspondientemente la del cortisol mismo, se vio que en los enfermos con síndrome de Cushing se necesitan cantidades patológicamente grandes de cortisol para realizar este mecanismo de auto-regulación.^{41, 42, 43}
3. Este estudio representa el primer esfuerzo para conocer el control de los niveles de cortisol mediante el HACT hipofisiario, en el síndrome de Cushing.
4. Los enfermos con síndrome de Cushing tienen niveles sanguíneos de HACT más altos que cualquier otro tipo de sujeto, niveles que pueden ser imaginables entre 3 y 80 miliunidades por 100 c.c. de sangre. En una persona normal las cantidades tan grandes de cortisol provocarían una inhibición de la secreción de HACT, manifestada por la atrofia adrenal y por la falta de respuesta del cortisol plasmático, cuyos niveles no podrían elevarse.

Comparablemente el sujeto con síndrome de Cushing, no obstante sus cantidades extraordinarias de HACT plasmático, subsiste secretando más HACT y a tal grado que sus suprarrenales presentan una gran actividad y por ensayos biológicos se pueden estimar niveles plasmáticos muy altos

de HACT (hipercortisolismo debido a hiperfunción adrenocortical bilateral).

5. El exceso de HACT secretado por la hipófisis en el síndrome de Cushing explica los principales trastornos que aparecen en esta enfermedad: hiperplasia adrenal, hipersecreción adrenal y respuesta exagerada de la suprarrenal a la administración de HACT.^{44, 45}
6. El hecho de que el síndrome de Cushing pueda ser curado por hipofisectomía o por irradiación de la hipófisis y el hecho también de que la secreción adrenal pueda ser bloqueada por la administración de corticosteroides exógenos, apoyan el criterio de que el síndrome de Cushing sea debido a un exceso de HACT.
7. Con esto ya no hay argumentos en favor de la hipótesis que suponía que el síndrome de Cushing era debido a un trastorno intrínseco primario de la adrenal con hiperplasia e hipersecreción.
8. Como resultado de este estudio se puede aceptar que los niveles sanguíneos supranormales de HACT son característicos del síndrome de Cushing o, como los autores dicen textualmente "de la enfermedad de Cushing".
9. El único punto que queda por dilucidar es el por qué en el síndrome de Cushing hay una excesiva elaboración de HACT.

El tratamiento del síndrome de Cushing nos ofrece un ejemplo muy claro de los resultados obtenidos con los avances de la endocrinología moderna, permitiendo mantener una vida productiva y casi normal a los enfermos con suprenalectomías bilaterales, gracias a una terapia sustitutiva bien controlada y gracias también a que los adelantos de la química farmacéutica moderna han permitido la introducción al comercio de preparados supletorios de las hormonas suprarrenales, de gran actividad y que en pequeñas dosis son capaces de hacer las veces de las glándulas extirpadas. Además, los progresos maravillosos de la cirugía y de todas sus ramas conexas han permitido que se vuelvan operables muchas condiciones antes inaccesibles a la cirugía o que acarreaban una altísima cifra de mortalidad post-operatoria. Así, todo se ha reunido para permitir un control clínico-quirúrgico de resultados extraordinarios. Nos ha tocado presenciar en poco más de una década de la era bioquímica y endocrinológica de la medicina, cómo ha sido posible conquistar algunas enfermedades no accesibles antes a la mano del médico. Antes de 1948 las glándulas suprarrenales, normales, hiperplásicas o tumorales prácticamente no podían extirparse al sujeto humano porque no se disponía de los esteroides suprarrenales que permitiesen la terapia sustitutiva de estas glándulas y casi todos los intentos reportados en la literatura se acompañaban con la muerte trans-operatoria de los enfermos o, si bien les iba, en el curso de las primeras 24 a 48 horas después de la operación; el shock y la insuficiencia suprarrenal sub-aguda, sin medios bioquímicos para contrarrestarlos,

orillaban a que la mayor parte de los enfermos no saliesen del colapso provocado por la anestesia. Fue menester que Hench y Kendall⁴⁶ en 1948 hiciesen realidad clínica la aplicación de la cortisona, que Mason, Myers y Kendall⁴⁷ en América y el grupo de Reichstein⁴⁸ en Suiza habían aislado, en 1936. Cuando Sarett⁴⁹ logró la biosíntesis de este compuesto en 1946 y se pudo disponer de él en cantidades ilimitadas y baratas, el pronóstico cambió y nació con ello la verdadera era de la hormonoterapia sustitutiva de los padecimientos suprarrenales.

En condiciones de stress, como sucede con el acto quirúrgico y la anestesia, Sayers,⁵⁰ Vogt y Long⁵¹ han demostrado que la estimulación del sistema nervioso simpático pone en libertad adrenalina y noradrenalina, las cuales, por vía humoral y a través del hipotálamo van a provocar la liberación de hormona adrenocorticotropa de la hipófisis, encargada a su vez de favorecer la elaboración y liberación de las hormonas de la corteza suprarrenal de acción glucocorticoide.

Durante el stress, ha sido demostrado por Sayers,⁵⁰ los tejidos mortificados o agredidos consumen más esteroides sanguíneos que de ordinario, disminuyendo así la concentración circulante de éstos, lo cual viene a convertirse en un estímulo para la liberación de HACT, hormona que a su vez obra sobre la corteza suprarrenal estimulando la liberación de glucocorticoides, restaurando así los niveles plasmáticos de éstos, necesarios para las acciones fisiológicas múltiples, metabólicas, electrolíticas y humorales en general que tienen las glándulas suprarrenales en su corteza.

Cuando el stress provocado por la agresión del agente físico, químico o biológico no es muy intenso y hay ocasión de una respuesta de adaptación tipo Selye,⁵² todo se resuelve favorablemente, pero cuando la condición de stress es tan profunda como la producida por la insuficiencia suprarrenal aguda y el shock irreversible que traen las suprarrenalectomías sin la restitución supletoria de las hormonas que elabora la suprarrenal, y que se encargan de mantener los niveles tensionales de la sangre y las concentraciones electrolíticas, entre otras cosas, sobreviene entonces una crisis con alteraciones anatómicas y funcionales irreversibles que conduce fácilmente a la muerte. Precisamente esto acontece (y acontecía seguramente antes de que se dispusiese de los esteroides córtico-adrenales), cuando se hace una ablación quirúrgica de una glándula hiperfuncionante, hiperplasiada o tumoral en el caso del síndrome de Cushing y no se provee adecuada y oportunamente con la medicación esteroide específica como es la cortisona, la hidrocortisona (cortisol) y la desoxicorticosterona. La administración pre-operatoria sistemáticamente bien llevada y la medicación trans-operatoria oportuna y bien sostenida, así como la continuación post-operatoria por tiempo prolongado de estos esteroides y muy particularmente de la hidrocortisona, aporta los elementos bioquímicos suficientes para que no se establezca el síndrome vásculo-depresivo de shock hipoadrenérgico, de colapso vascular periférico, que mataba a casi todos los enfermos de síndrome de Cushing, que, ante los fracasos de medicacio-

nes inespecíficas llegaban a la mesa quirúrgica como último recurso, a sabiendas de la advertencia del cirujano del factible desarrollo de una condición de shock que desarrollado durante la operación, se prolongaba por algunas horas después de ésta y seguramente casi en todos los casos de ablaciones extensas de tejido suprarrenal orillaría a la muerte; sólo los casos felices en que la extirpación era unilateral y la glándula del lado opuesto no estaba atrofiada y subsistía elaborando esteroides capaces de contrarrestar el stress del acto quirúrgico y anestésico; sólo entonces, la destreza quirúrgica se compensaba con la salvación de los enfermos. También cuando la exéresis quirúrgica se practicaba sobre una parte de una suprarrenal y la glándula contralateral estaba intacta, también entonces la condición hormonal de esta última podía librar la batalla del stress quirúrgico y dar sobrevida a los enfermos.

Por eso, ahora que disponemos de una terapia supletoria con hormonas específicas de la corteza suprarrenal y que las minucias técnico-quirúrgicas han llegado casi a la perfección, junto con los extraordinarios avances de la quimioterapia y antibiología profiláctica de infecciones, se impone que el tratamiento quirúrgico del síndrome de Cushing se realice lo más temprano que se pueda en la evolución de la enfermedad, para no dar margen a que los trastornos metabólicos, en los que consiste este padecimiento endócrino, provoquen alteraciones viscerales y, también para que las complicaciones tan frecuentes en él no tengan tiempo de establecerse.

En este sentido, la escuela quirúrgica de la Universidad de Cornell⁵⁸ da mucha importancia al papel que juega el internista en el estudio integral y en el manejo pre, trans y post-operatorio de los enfermos con síndrome de Cushing, tan frágiles en sus condiciones orgánicas, tan susceptibles de complicaciones vasculares, óseas, electrolíticas y metabólicas y con un desequilibrio hormonal constante que puede hacer crisis en cualquiera de los órganos, aparatos o sistemas; enfermos con condiciones cardiovasculares muy precarias, inestables psíquicamente, con líquidos orgánicos mal balanceados y que necesitan una terapia esteroide sencilla pero bien precisa, bien balanceada y manejada por manos con juicio y experiencia.

SUMARIO Y CONCLUSIONES

- 1a. Se señala el síndrome de Cushing como una alteración endócrino-metabólica con asiento anatómico en la suprarrenal, primitivamente y, secundariamente en la hipófisis o el hipotálamo.
- 2a. Se hace una exposición sumaria de 5 casos de síndrome de Cushing atendidos en el Hospital Civil de Guadalajara de 1948 a la fecha: tres casos de jovencitos, entre 13 y 17 años, con hiperplasia adrenocortical, un caso de adenoma de la corteza suprarrenal en una mujer de 40 años

- de edad y un último caso de carcinoma adrenocortical en una enferma de 54 años de edad.
- 3a. Las manifestaciones clínicas dominantes fueron: obesidad pletórica de tipo centrípeto, miembros superiores e inferiores muy delgados, cara de luna llena, giba dorso-cervical, estriaciones cutáneas, hipertensión diastólica y sistólica, hirsutismo, debilidad muscular y astenia, etc., etc.
 - 4a. Los estudios hormonales señalaron cifras altas de 17-cetosteroides e hidrocorticoides en la orina. La prueba de estimulación suprarrenal con HACT intramuscular casi triplicó los valores de estos metabolitos urinarios y la prueba de inhibición suprarrenal con cortisona los redujo considerablemente. Las pruebas de tolerancia a la glucosa fueron de tipo diabético.
 - 5a. De los tres casos con hiperplasia adrenocortical en uno se hizo adrenalectomía total izquierda y sub-total derecha y en otro sólo adrenalectomía total izquierda, habiéndose casi recuperado de su padecimiento. De las dos mujeres sólo fue operada la que presentó el carcinoma adrenocortical, habiendo fallecido en el post-operatorio inmediato porque cuando se operó (1948) aún no se contaba con la terapia esteroide. El tratamiento hormonal pre, trans y post operatorio consistió en la administración de acetato de cortisona intramuscular antes de la operación, succinato de hidrocortisona durante la operación y acetato de cortisona por vía intramuscular cada 6 horas después de la operación para mantener a base de parametasona la terapia sustitutiva por tiempo indefinido.
 - 6a. Se hace el comentario de que a la fecha puede establecerse, contrariamente a la opinión clásica, que en el síndrome de Cushing sí existe una sobreelaboración de hormona adrenocorticotropa que da margen a niveles plasmáticos circulantes altos, de ella y de sus metabolitos. Esta secreción excesiva de HACT origina una elaboración también excesiva de cortisol, que caracteriza al síndrome de Cushing, con el correspondiente aumento de los metabolitos urinarios de su degradación metabólica.
 - 7a. En la actualidad, el tratamiento del síndrome de Cushing nos ofrece un bello ejemplo de los avances de la Endocrinología moderna, permitiendo mantener con vida productiva y casi normal a los enfermos con suprarrenalectomías bilaterales, gracias a una terapia sustitutiva bien controlada y gracias también a que los adelantos de la química farmacéutica moderna han permitido la introducción de preparados supletorios de las hormonas suprarrenales, de gran actividad y que a dosis pequeñas son capaces de hacer las veces de las glándulas extirpadas. Además, los progresos maravillosos de la cirugía, en esta era bioquímica y endocrinológica de la medicina, han permitido que se vuelvan operables muchas

condiciones antes inaccesibles o que acarrearán una altísima mortalidad operatoria. El internista ha puesto su grano de arena en este progreso, realizando un estudio integral de los enfermos y haciendo posible el manejo pre, trans y post-operatorio de estos enfermos tan frágiles en sus condiciones orgánicas, tan susceptibles de complicaciones vasculares, electrolíticas y metabólicas y con un desequilibrio hormonal capaz de hacer

MANIFESTACIONES CLINICAS DOMINANTES

<i>Enfermo</i>	A. M. (1962)	P. I. (1957)	C. M. (1954)	G. A. (1954)	A. E. (1948)
Sexo	M.	M.	M.	F.	F.
Edad	14	17	16	40	54
Obesidad pletórica	*	*	*	*	*
Cara de luna llena	*	*	*	*	*
Giba dorso-cervical	*	*	*	*	*
Vientre globuloso y péndulo	*	*	*	*	*
Miembros superiores e inferiores delgados	*	*	*	*	*
Estriaciones cutáneas	*	*	*	*	*
Hirsutismo	*	*	*	*	*
Hipertensión	*	*	*	*	*
Trastornos diabéticos	*	*	*	*	*
Osteoporosis	*	*	*	*	*
Debilidad muscular	*	*	*	*	*
Astenia	*	*	*	*	*
Trastornos menstruales	*	*	*	*	*
Clitoris grande	*	*	*	*	*
Trastornos mentales	*	*	*	*	*
Dolor lumbar	*	*	*	*	*
Negativismo	*	*	*	*	*
Sudoración profusa	*	*	*	*	*
Sensación de calor	*	*	*	*	*
Rubor de las mejillas	*	*	*	*	*

17-CETOSTEROIDES EN ORINA DE 24 HORAS EN 4 ENFERMOS CON SÍNDROME DE CUSHING

A.M.	5.4 mgs.	Después de administrar 40 Mgs. de HACT intramuscular: (prueba de estimulación suprarrenal.)
	4.6 "	
	5. "	
	10.5 "	
	3.1 "	Una semana después de suprarrenalectomía sub-total:
		Esteroides cetogénicos:
	13.1 "	
P. I.	13.8 "	
C.M.	23.5 "	
G.A.	12.1 "	Después de administración de 200 Mgs. diarios de cortisona, por una semana (prueba de inhibición suprarrenal)
	7.5 "	
	8.7 "	
	6.8 "	

SINDROME DE CUSHING. ESTUDIO DE 5 CASOS

Diagnóstico:

Hiperplasia adrenocortical	3 casos.
Adenoma adrenocortical	1 caso.
Carcinoma adrenocortical	1 caso.

Tratamiento quirúrgico:

Adrenalectomía unilateral total	1 caso.
Adrenalectomía unilateral total y parcial del lado opuesto.	1 caso.
Adrenalectomía unilateral total por carcinoma adrenocortical	1 caso.

Clasificación histopatológica:

Hiperplasia adrenocortical	2 casos.
Carcinoma adrenocortical difuso	1 caso.

crisis en cualquiera de sus órganos, aparatos o sistemas; bajo el juicio y la experiencia del internista. Estos enfermos con condiciones cardiovascularmente tan precarias, inestables psíquicamente, con líquidos orgánicos mal balanceados y que necesitan una terapia esteroide sencilla pero bien precisa, pueden convertirse otra vez en individuos sanos y productivos para la sociedad y contentos de sí mismos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cushing, H.: *The Pituitary Body and its Disorders*. J. B. Lippincot Co., Philadelphia, 1912.
2. Cushing, H.: *Basophil Adenomas of the Pituitary Body*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 50: 137, 1932.
3. Bishop, P. M.F., and Close, M. B.: *A case of basophil adenoma of the anterior lobe of the pituitary*. Guy's Hosp. Rep. 82: 143, 1932.
4. Albright F.: *Cushing's syndrome. Its pathological physiology, Its relationship to the adrenogenital syndrome, and its connection with the problem of the body to injurious agents*. Harvey Lectures, 38: 123, 1942-43.
5. Kepler, E. J., Kennedy, R. L. J., Davis, A. G. and Walters, W.: *Suprarenal Cortical Syndrome and Pituitary Basophilism*. Proc. Staff Meet. Mayo Clin. 9: 169, 1934.
6. Jailer, J. W., Longson, D. and Christy, N. P.: *Cushing's syndrome and adrenal or pituitary disease?* J. Clin. Endocrinol. 16: 1276, 1956.
7. Albright, F., Parson, W., and Bloomberg, E.: *Cushing's syndrome interpreted as hyperadrenocorticism leading to hypergluconeogenesis: results of treatment with testosterone propionate*. J. Clin. Endocrinol. 1: 375, 1941.
8. Heinbecker, P., and Pfeiffenberger, M.: *Further clinical and experimental studies on the pathogenesis of Cushing's syndrome*. Am. J. Med. 9: 3, 1950.
9. Sprague, R. G., Kvale, W. F., and Priestley, J. T.: *Management of certain hyperfunctioning lesions of the adrenal cortex and medula*. J.A.M.A. 151: 629, 1953.
10. Riggs, B. J. Jr., and Sprague, R. G.: *Association of Cushing's syndrome and neoplastic disease. Observations in 232 cases of Cushing's syndrome and Review of Literature*. Arch. Intern. Medicine, 108: 85, 1961.
11. Mannix, H., and Glenn, F.: *Hypertension in Cushing's syndrome*. J.A.M.A. 180: 225, 1962.

12. Cope, O., and Raker, J. W.: *Cushing's disease the surgical experience in the care of 46 cases*. New England J. Med. 253: 119, 1955.
13. Nelson, D. H., Meakin, J. W., Dealy, J. B. Jr., Matson, D. D., Emerson, K., Jr., and Thorn, G. W.: *ACTH-producing tumor of the pituitary gland*. New England J. Med. 259: 161, 1958.
14. Salassa, R. M., Kearns, T. P., Kernohan, J. W., Sprague, R. G., and MacCarty, C. S.: *Pituitary tumors in patients with Cushing's syndrome*. J. Clin. Endocrinol. & Metab. 19: 12, 1959.
15. Race, G. J., Wu, H. M., Hamilton, C. F., Thompson, J. E., and Austin, D. J.: *Steroid Contents of Human Adrenals. As found in Cushing's syndrome, metastatic carcinoma, and Sudden Death*. J.A.M.A. 181: 104, 1962.
16. Sweat, M. L.: *Adrenocorticosteroids in Peripheral and Adrenal Venous Blood of Man*. J. Clin. Endocr. 15: 1043, 1955.
17. Hudson, F. B., and Lombardo, M. E.: *Analysis of Human Adrenal Vein Blood and Adrenal Glands for Steroid¹⁴ Substances*. J. Clin. Endocr. 15: 324, 1955.
18. Weichelsbaum, T. E., and Margraf, H. W.: *Isolation and Identification of Adrenocortical Steroids in Human Peripheral Plasma I. Naturally Occurring C₂₁ Steroids Acetate (11-dehydrocorticosterone acetate) and "free" tetrahydrocortisone in normal Plasma*. J. Clin. Endocr. 20: 1341, 1960.
19. Romanoff, E. B., Hudson, P., and Pincus, G.: *Isolation of Hydrocortisone and Corticosterone from Human Adrenal Vein Blood*. J. Clin. Endocr. 13: 1546, 1953.
20. Dyrenfurth, I., et al.: *Studies in Patients with Adrenocortical Hyperfunction. III. In Vitro Secretion of Steroids by Human Adrenal Glands*. J. Clin. Endocr. 20: 765, 1960.
21. Cooper, D. Y. et al.: *Relationship Between Steroid Output in Adrenal Vein Blood and Steroid Formation of Adrenal Incubates of Hypertensive Patients*. Fed. Proc. 17: 205, 1958.
22. Fukushima, D. K., et al.: *Metabolic Transformation of Hydrocortisone 4 C-14 in Normal Man*. J. Biol. Chem. 235: 2246, 1960.
23. Ayres, P. J., et al.: *Use of 16 H-3 Aldosterone in Studies on Human Peripheral Blood*. Ciba Fndtn. Colloq. Endocr. 11: 309, 1957.
24. Kliman, B., and Peterson, R. E. M.: *Double Isotope Derivative Assay of Aldosterone in Biological Extracts*. J. Biol. Chem. 235: 1639, 1960.
25. Dyrenfurth, I., Beck, J. C., and Venning, E. H.: *Studies in Patients with Adrenocortical Hypertension. II. Corticosteroid Excretion Pattern*. J. Clin. Endocr. 20: 751, 1960.
26. Touchstone, J. C., et al.: *Isolation of Corticosterone Metabolites from Urine of Normal Man*. Arch. Biochem. 81: 5, 1959.
27. Ulick, S., Laragh, J. H., and Lieberman, S.: *Isolation of Urinary Metabolite of Aldosterone and its Use to Measure Rate of Secretion of Aldosterone by Adrenal Cortex of Man*. Trans. Amer. Physicians 121: 255, 1958.
28. Neher, R.: *Aldosterone and other adrenocortical hormones in Human Adrenals and Adrenal Tumors*, in: Muller, A., and O'Conner, C.: *International Symposium on Aldosterone*. London: J. A. Churchill, Ltd. 1958, p. 11.
29. Neher, R., and Wettstein, A.: *Physicochemical detection and Measurement of Aldosterone in Body Juices and Tissue*. Acta Endocr. (KBH) 18: 386, 1955.
30. Dyrenfurth, I., et al.: *Studies in Patients with Adrenocortical Hypertension: I. Effect of Corticotropin on Levels of Corticosteroids, 17-Ketosteroids and Aldosterone*. J. Clin. Endocr. 20: 735, 1960.
31. Steenburg, R. W., Smith, L. L., and Moore, F. D.: *Conjugated 17-OH-CS in Plasma: Measurement and Significance in relation to surgical trauma*. J. Clin. Endocr. 21: 39, 1961.
32. Soffer, L. J., Dorfman, R. I., and Gabrilove, J. L.: *The Human Adrenal Gland*. Lea & Febiger. Philadelphia, 1961.
33. Pincus, G.: *Hydrocortisone, its newer analogs and Aldosterone as Therapeutic agents. Part I. Pharmacology of Hydrocortisone. The Biosynthesis of Adrenal Steroids*. 61: 283 (May 25), 1955. Ann. Acad. Sc. N. Y.
34. Dorfman, R. I.: *Hydrocortisone, its newer analogs and Aldosterone as therapeutic agents. Special Aspects of Adrenocortical Steroids Metabolism*. Ann. N. Y. Acad. Sc. 61: 291 (May 25), 1955.

35. Peterson, R. E., and Wyngaarden, J. B.: *Hydrocortisone, its newer analogs and Aldosterone as therapeutic Agents. The Physiological Disposition and Metabolic Fate of Hydrocortisone in Man.* Ann. N. Y. Acad. Sc. 61: 297 (May 25), 1955.
36. Eik-Nes, K., Schellman, J. A., Lumry, R., and Samuels, L. T.: *The Binding of Steroids to Proteins. I. Solubility Determinations.* J. Biol. Chem. 206: 411, 1954.
37. Sandberg, A. A., and Slounwhite, W. R.: *Transcortin: A corticosteroid-binding Protein of Plasma 11. Levels in Various conditions and the Effects of Treatment.* J. Clin. Invest., 38: 1290, 1959.
38. Sandberg, A. A.: *A Corticosteroid-binding Plasma Protein.* J. Clin. Invest. 37: 928, 1958.
39. Wilson, H., Borris, J. J., and Garrison, M. M.: *Chromatographic procedure for the determination of Urinary corticosteroids and C19 steroids.* J. Clin. Endocrinol. & Metab. 18: 643, 1958.
40. Williams, C. W., Island, D., Oldfield, R. A. A., and Liddle, G. W.: *Blood corticotropin (ACTH) levels in Cushing's disease.* J. Clin. Endocrinol. & Metab. 21: 426, 1961.
41. Jailer, J. W., Longson, D., and Christy, N. P.: *Studies in Cushing's syndrome. II. Adrenal weight-maintaining activity in the plasma of patients with Cushing's syndrome.* J. Clin. Invest. 36: 1608, 1957.
42. Clayton, B. E.: *Some observations on adrenocorticotrophin in blood.* Proc. Roy. Soc. Med., 51: 558, 1958.
43. Liddle, G. W.: *Tests of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome.* J. Clin. Endocrinol. & Metab. 20: 1539, 1960.
44. Schwartz, T. B.: *Adrenal hyperresponsiveness resulting from prolonged corticotropin therapy.* J. Clin. Endocrinol. & Metab. 19: 269, 1959.
45. Nugent, C. A., Eik-Nes, K., Samuels, L. T., and Tyler, F. A.: *Changes in Plasma levels of 17-hydroxycorticosteroids during the intravenous administration of adrenocorticotropin (ACTH). IV. Response to prolonged infusions of small amounts of small amounts of ACTH.* J. Clin. Endocrinol. & Metab. 19: 334, 1959.
46. Hench, P. S., Kendall, E. C., Slocumb, H. C., and Polley, H. F.: *The effect of hormone of the adrenal cortex and of pituitary adrenocorticotropin on rheumatoid arthritis.* Proc. Staff Meet., Mayo Clin., 24: 181, 1949.
47. Mason, H. L., Myers, C. S., and Kendall, E. C.: *Chemical studies of the suprarenal cortex. II. The identification of a substance which possesses the qualitative action of cortin; its conversion into a diketone closely related to androstenedione.* J. Biol. Chem., 116: 267, 1936.
48. Reichstein, T.: *Über Bestandteile der Nebennieren Rinde VI. Trennungsmethoden, sowie Isolierung der Substanzen F. a. H. und J.* Helvet. Chim. Acta, 19: 1107, 1936.
49. Sarett, L. H.: *Partial synthesis of pregnene-4-triol-17 (B), 20(B)-21-dione-3, 11 and pregnene-4-diol-17(B), 21-trione-3,11,20 monoacetate.* J. Biol. Chem., 162: 601, 1946.
50. Sayer, G.: *The adrenal gland and Homeostasis.* Physiol. Rev., 30: 241, 1950.
51. Vogt, M.: *Medullary cortical relationships in the adrenal.* In: Ciba Foundation Colloquia on Endocrinology, 8: 241, 1955.
52. Selye, H.: *Textbook of Endocrinology.* Acta Endocrinológica. Montreal, Canadá. 1950.
53. Chávez, I., Mendiola R., y A. Ruiz Sánchez: *Carcinoma Adrenocortical Asociado a Síndrome de Cushing.* Cirugía y Cirujanos. XVII: 301, 1949.