

UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
DEPARTAMENT DE MEDICINA

**ANALISIS COSTE-BENEFICIO
Y EFICACIA DE LAS PRUEBAS
UTILIZADAS EN EL
DIAGNOSTICO DIFERENCIAL
DEL SINDROME DE CUSHING**

**Memoria presentada por Jaume Puig de Dou para optar al Grado de
Doctor en Medicina y Cirugía 2001**

AGRADECIMIENTOS :

- A la Dra. Susan Webb, directora de la presente tesis, por animarme desde un inicio en la puesta en marcha del estudio, por su apoyo e inestimables muestras de amistad durante la realización del proyecto, así como su pertinaz insistencia para la finalización del mismo.
- A los adjuntos (Dr. J.M. Pou, Dr. A.Pérez, Dra. R. Corcoy, Dr. M. Puig-Domingo, Dr. J.A. Arroyo) y residentes del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, por su dedicación en la difícil empresa de formarme como endocrinólogo.
- A la Dra. A. Caixàs, gracias a su experiencia clínica y de investigación, siempre fuente de buenos y prácticos consejos.
- Al Dr. Rodriguez Espinosa del Servicio de Bioquímica del Hospital de Santa Creu i Sant Pau, por sus facilidades a la hora de aportar los datos de las pruebas bioquímicas, utilizadas en el estudio.
- Al Dr. Francisco Cano , Jefe de Servicio del Hospital del Mar, así como adjuntos (Dra. M. Soler, Dra. A. García-Rico, Dr. A. Goday), enfermería (Sra. E. Corominas) y residentes, por su incondicional ayuda e interés en la realización del estudio.
- Al Servicio de Urgencias del Hospital del Mar por su cálida acogida y sus muestras de apoyo desde un primer momento.
- Al Dr. A. Sitges y Dra. M. Girvent, compañeros de la asignatura de Nutrición en la Universitat Pompeu i Fabra, por sus sabios consejos, y sus palabras de aliento para completar el estudio.
- A mi mujer, Xenia, y a mis padres, Jaume y Roser, por su perseverancia y ayuda desinteresada en los momentos más difíciles.

INDICE GENERAL

	pág.
1. INTRODUCCION.....	9
1.1 Síndrome de Cushing.....	10
1.1.1 Generalidades	11
1.1.2 Diagnóstico sindrómico.....	18
1.1.2.1 Pruebas bioquímicas iniciales.....	18
a-) Cortisoluria urinaria/24 horas	18
b-) Supresión con 1 mg de dexametasona.....	20
1.1.2.2 Pruebas de diagnóstico sindrómico definitivo.....	21
a-) Prueba de frenación débil con dexametasona	21
b-) Corticoliberina/PFDD.....	22
c-) Otras pruebas.....	23
1.1.3 Diagnóstico etiológico	24
1.1.3.1 Hormona adrenocorticotropa.....	25
1.1.3.2 Prueba de frenación fuerte con dexametasona.....	26
1.1.3.3 Prueba de la metopirona.....	27
1.1.3.4 Prueba de corticoliberina.....	28
1.1.3.5 Lisina-vasopresina/argininina- vasopresina.....	30
1.1.3.6 Cateterismo de los senos petrosos inferiores.....	30
1.1.3.7 Técnicas de imagen.....	32
a-) Suprarrenales.....	32
b-) Hipófisis.....	33
c-) Secreción ectópica de ACTH.....	33
1.1.4 Coste del proceso diagnóstico	34
2.MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA.....	36

2.1	Introducción	37
2.2	Caracterización de las pruebas diagnósticas.....	38
2.2.1	Definición de una prueba diagnóstica.....	38
2.2.2	Validez de las pruebas diagnósticas.....	39
2.2.3	Evaluación de las pruebas diagnósticas	40
	a-) Sensibilidad.....	41
	b-) Especificidad.....	41
	c-) Relación sensibilidad-especificidad.....	41
	d-) Valor predictivo.....	41
	e-) Cociente de probabilidad.....	42
2.2.4	Pruebas combinadas.....	43
	a-) Combinación en serie.....	43
	b-) Combinación en paralelo.....	44
2.2.5	Aplicabilidad de una prueba diagnóstica.....	44
2.2.6	Evaluación económica del procedimiento diagnóstico.....	45
3.	OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO.....	47
4.	MATERIAL Y METODOS.....	50
4.1	Pacientes seleccionados	51
4.1.1	Características generales.....	51
4.1.2	Diagnóstico sindrómico.....	52
4.2	Pruebas de diagnóstico etiológico.....	53
4.2.1	ACTH basal.....	53
4.2.2	Cortisol libre urinario y cortisolemia.....	54
4.2.3	Sulfato de dehidroepiandrosterona.....	55
4.2.4	Prueba de frenación fuerte con dexametasona.....	56
4.2.5	Prueba de la metopirona.....	56
4.2.6	TAC abdominal	57

4.2.7 Estudio de imagen de la región hipofisaria.....	57
4.2.8 Cateterismo de los senos petrosos inferiores.....	58
4.3 Análisis estadístico.....	61
4.4 Coste de las pruebas utilizadas.....	62
5. RESULTADOS	67
5.1 Distribución etiológica del síndrome de Cushing.....	68
5.2 Síndrome de Cushing de origen suprarrenal.....	72
5.2.1 ACTH basal.....	72
5.2.2 Cortisol libre urinario y cortisolemia.....	73
5.2.3 Sulfato de dehidroepiandrosterona.....	74
5.2.4 Pruebas dinámicas.....	75
5.2.4.1 Prueba de frenación fuerte con dexametasona.....	75
5.2.4.2 Prueba de la metopirona.....	76
5.2.5 Técnicas de imagen	77
5.2.5.1 TAC abdominal.....	77
5.2.5.2 RM/TAC hipofisaria	78
5.3 Síndrome de Cushing de origen hipofisario y/o ectópico.....	79
5.3.1 ACTH basal.....	79
5.3.2 Cortisol libre urinario y cortisolemia.....	80
5.3.3 Sulfato de dehidroepiandrosterona.....	80
5.3.4 Pruebas dinámicas.....	81
5.3.4.1 Prueba de frenación fuerte con dexametasona.....	81
5.3.4.2 Prueba de la metopirona.....	83
5.3.5 Técnicas de imagen	84
5.3.5.1 TAC abdominal.....	84
5.3.5.2 RM/TAC hipofisaria	84
5.3.6 Cateterismo de los senos petrosos inferiores.....	86
5.4 Hiperplasia suprarrenal.....	88

5.4.1 Hiperplasia macronodular bilateral.....	88
5.4.2 Hiperplasia micronodular.....	91
5.5 Evaluación de las pruebas diagnósticas.....	93
6. ESQUEMAS DIAGNOSTICOS.....	104
6.1 Diseño de los esquemas diagnósticos.....	105
6.1.1 Introducción.....	105
6.1.2 Metodología	105
6.1.3 Coste del proceso diagnóstico sin un algoritmo diagnóstico previo	108
6.2 Esquema diagnóstico más eficiente.....	110
6.2.1 ACTH basal.....	110
6.2.2 Síndrome de Cushing de origen adrenal.....	111
6.2.3 Síndrome de Cushing de origen extra-adrenal.....	112
6.3 Esquema diagnóstico más eficaz con el menor número de CSPI posibles.....	114
7. DISCUSION.....	117
8. CONCLUSIONES.....	128
9. BIBLIOGRAFIA	131

Índice alfabético de abreviaturas

ACTH.....	Hormona adrenocorticotropa
AVP.....	Arginina-vasopresina
Cl _{creat}	Aclaramiento de creatinina
CLU.....	Cortisol libre urinario
CBG.....	Proteína transportadora de cortisol
CRH.....	Corticoliberina
C _s	Cortisol en suero
CSPI.....	Cateterismo de senos petrosos inferiores
DHEA-s.....	Sulfato de dehidroepiandrosterona
11-DOC.....	11 desoxicortisol
DXM.....	Dexametasona
EC.....	Enfermedad de Cushing
HMB.....	Hiperplasia macronodular bilateral
HMN.....	Hiperplasia micronodular bilateral
IRMA.....	Análisis inmunoradiométrico
LVP.....	Lisina vasopresina
MBE.....	Medicina basada en la evidencia
17OH-CS.....	17 hidroxicorticoides
PFDD.....	Prueba de frenación débil con dexametasona
PFFD.....	Prueba de frenación fuerte con dexametasona
PM.....	Prueba de la metopirona

RIA.....	Radioinmunoanálisis
RM.....	Resonancia magnética
Se-ACTH.....	Secreción ectópica de ACTH
TAC.....	Tomografía axial computerizada
SC.....	Síndrome de Cushing
SR.....	Suprarrenal
VPN.....	Valor predictivo negativo
VPP.....	Valor predictivo positivo

1. INTRODUCCION

1. INTRODUCCION

1.1 SINDROME DE CUSHING ENDOGENO

1.1.1 Generalidades

Las características clínicas del síndrome de Cushing (SC) endógeno son el resultado de la exposición prolongada, de los diferentes tejidos y órganos, al exceso de cortisol producido por la corteza suprarrenal, descrito por primera vez y de manera pormenorizada en 1932 por el propio Cushing (1).

Los esteroides libres circulantes difunden libremente a través de la membrana celular e interactúan sobre un receptor citosólico (2). La unión entre la hormona y el receptor activado actúa sobre el ADN nuclear promoviendo un aumento o disminución de la transcripción genética por múltiples mecanismos (3,4). Esto da lugar a la producción de proteínas que serán responsables de la acción hormonal en ese tejido. Un esteroide determinado concitará un efecto en un tejido cuando éste disponga del receptor adecuado. Incluso en un tejido generará diversos efectos si sus células disponen de varios receptores capaces de ser activados por esa hormona. Los receptores citosólicos de los glucocorticoides son miembros de una gran superfamilia de receptores activados por ligandos que comparten homología y son similares a los oncogenes v-erb A, a la cual pertenecen también los receptores de la vitamina D, T₃ libre, y ácido retinoico (5). Dichos receptores tienen una afinidad variable por las distintas hormonas, determinando a su vez una alta o baja actividad biológica.

El SC es una alteración multisistémica. El exceso de glucocorticoides causan alteraciones en casi todo el organismo en proporción directa al tiempo de exposición y a la magnitud de la elevación sobre los valores fisiológicos. No existen síntomas patognomónicos del SC (6), así que el diagnóstico clínico se basará en la aparición más o menos simultánea de diversos signos y síntomas (7). No obstante, lo más característico es la relativamente rápida aparición de obesidad de predominio central y facial (facies de luna llena), con depósitos de grasa en región supraclavicular y región posterior del cuello (6). Las características clínicas del SC, así como la frecuencia de aparición de las mismas, quedan reflejadas en la *tablas 1.1, 1.2 y 1.3*.

Tabla 1.1: Signos y síntomas del SC (8)

<i>Generales</i>
Obesidad central
Debilidad muscular proximal
Hipertensión arterial
Alteraciones psiquiátricas
Cefalea
<i>Piel</i>
Estrías rojo-vinosas (>1cm de ancho)
Equimosis espontánea
Plétora facial
Acné
Hiperpigmentación
Hirsutismo
Infecciones micóticas cutáneas
<i>Trastornos endocrino-metabólicos</i>
Hipopotasemia, alcalosis
Osteopenia
Retraso en la maduración ósea
Alteraciones menstruales, impotencia, disminución de la libido
Intolerancia a la glucosa, diabetes
Nefrolitiasis, poliuria
Recuento leucocitario elevado

Tabla 1.2: Incidencia de los síntomas y signos del SC en niños y adolescentes

SIGNOS Y SINTOMAS	Magiakou ⁽⁹⁾
	%
	(n=67)
Obesidad	90
Disminución del crecimiento	83
Hirsutismo	81
Estrías rojo-vinosas	63
Edema	63
Acné	52
Hipertensión arterial	51
Debilidad	45
Equímosis	27
Retraso en la maduración ósea	14

Tabla 1.3: Incidencia de los síntomas y signos en el SC en adultos

SIGNOS Y SINTOMAS	Ross⁽⁷⁾	Urbanic⁽¹⁰⁾
	(%)	(%)
	(n=70)	(n=31)
Disminución de la libido	100	55
Obesidad	97	79
Facies de luna llena	88	-
Alteraciones menstruales	84	69
Hirsutismo	81	64
Hipertensión arterial	74	77
Equímosis	62	77
Depresión	62	48
Estrías rojo-vinosas	56	51
Debilidad	56	90
Giba de búfalo	54	-
Osteopenia/fracturas	50	48
Edema	50	48
Intolerancia oral a la glucosa	50	39
Cefalea	47	-
Acné	21	35

El SC no tratado condicionará una progresión de la obesidad central, miopatía, dermatopatía (atrofia cutánea, estrías, equímosis e hirsutismo), psicopatías, intolerancia a la glucosa, hipercolesterolemia, hipertensión

arterial, arteriosclerosis, inmunosupresión y en último término la muerte (11). Por tal motivo, el objetivo del clínico es identificar a dichos pacientes tan pronto como sea posible para evitar las complicaciones devastadoras que resultan del efecto prolongado de la hipercortisolemia sobre el organismo.

La incidencia del SC endógeno no está bien establecida. En USA se calcula que aproximadamente cada año se producen de 2 a 13 nuevos casos por millón de habitantes (12,13). En relación a la distribución etiológica del SC varía según las fuentes, no obstante es la enfermedad de Cushing (EC) sin duda alguna, la causa más frecuente, oscilando entre el 60-80% del total de casos. Probablemente en las diferentes series publicadas en la literatura, existe un sesgo negativo en relación a la incidencia real del SC secundario a adenomas suprarrenales, dado que muchos de los estudios epidemiológicos se realizan en hospitales de referencia donde se derivan los casos de difícil diagnóstico. En la *tabla 1.4* se recogen algunas de estas series.

Tabla 1.4: Distribución etiológica del síndrome de Cushing.

	*Orth ₍₆₎ (n=630)	Contreras ₍₁₄₎ (n=50)	Verhelst ₍₁₅₎ (n=91)	Tyrrell ₍₁₆₎ (n=76)	Al-Saadi ₍₁₇₆₎ (n=43)	Invitti ₍₁₇₎ (n=426)	Flack ₍₁₈₎ (n=113)
ACTH dependiente (%)	80	84	82	88	65	73	88
Enfermedad Cushing	68	78	63	79	60	68	80
Secrecion ectópica de ACTH	12	6	19	9	5	6	8
ACTH independiente (%)	20	16	18	12	35	27	12
Adenoma	10	4	11	8	19	19	7
Carcinoma	8	12	7	4	12	6	2
Hiperplasia macronodular	1	-	-	-	2	2	-
Hiperplasia micronodular	1	-	-	-	2	-	3

* La distribución etiológica resultante proviene del estudio de 146 pacientes propios más 484 obtenidos de artículos publicados en la literatura.

Imagen 1.1: Rubicundez y fascies en luna llena en un paciente afecto de un SC



Imagen 1.2: Obesidad troncular y estrías abdominales en un paciente afecto de SC



Imagen 1.3: Hematomas en extremidades inferiores en paciente afecto de un SC



1.1.2 Diagnóstico sindrómico

Múltiples son los motivos que dificultan el despistaje inicial o *screening* del SC: Por un lado la baja prevalencia de la enfermedad, alrededor de 10 casos por cada 10⁶ habitantes (13), y por otro; el hecho de que un buen número de situaciones pueden producir un hipercorticismismo sin padecer un SC, el denominado “pseudo-cushing” (*ver tabla 1.5*). Ambas premisas, asociadas a la disponibilidad de pruebas o *tests* que poseen una alta sensibilidad pero baja especificidad (19), producen un elevado número de falsos positivos, que aumentan innecesariamente la realización de nuevas pruebas de diagnóstico sindrómico. Por dicho motivo el *screening* del SC se tiene que limitar a individuos con una elevada sospecha clínica de padecer la enfermedad (20). A su vez, el clínico ha de ser consciente, previo a la realización del *screening*, de otras situaciones frecuentes responsables de hipercorticismismo, tales como la ingesta exógena de corticoides, alcoholismo, enfermedades psiquiátricas, así como situaciones de estrés físico y mental, para interpretar su posterior resultado.

1.1.2.1 Pruebas bioquímicas iniciales

a-) Cortisoluria urinaria/ 24 horas

Es la medida de la excreción acumulativa durante 24 horas del cortisol plasmático libre, no unido a proteínas. Es la prueba con mayor sensibilidad (95-100%) y especificidad (98%) para el *screening* del SC, siempre y cuando la muestra de orina sea recogida correctamente (objetivada por la excreción de creatinina) (6,19,21-26, 177). Actualmente tres son los métodos utilizados en la determinación del cortisol libre urinario (CLU): HPLC (27), métodos de radioinmunoanálisis (28), y métodos competitivos de unión a proteínas (29). Probablemente la HPLC es el mejor método, pues evita interferencias con posibles fuentes exógenas de

corticoides (30). A pesar de que los valores de CLU dependen de cada método y referencias de cada laboratorio, la presencia en situación de no estrés de un CLU superior a 690-830 nmol/24h en dos determinaciones se considera diagnóstico. En individuos sanos el CLU es inferior a 280 nmol/24h. Cuando nos hallemos en valores intermedios será necesario la realización de otras pruebas para el diagnóstico definitivo del síndrome. También hay que resaltar, que en caso de un SC cíclico pueden presentarse valores normales de CLU, siendo necesarias múltiples determinaciones a lo largo de 3-6 meses para su diagnóstico (31-37).

Tabla 1.5: Causas de hipercorticismo no debido a un SC (“Pseudo-Cushing”)

1-) Estrés psíquico y/o físico

- Intervenciones quirúrgicas, traumatismos
- Malnutrición, ejercicio crónico
- Hospitalización

2-) Enfermedades psiquiátricas

- Depresión crónica, anorexia nerviosa, crisis de ansiedad
- Alcoholismo y drogodependencia

3-) Alteraciones metabólicas

- Amenorrea hipotalámica
- Resistencia glucocorticoidea
- Elevación de la CBG. Gestación, hipertiroidismo, anticonceptivos, estrógenos
- Hipoglicemia
- Obesidad

CBG: Proteína transportadora de cortisol

b-) Supresión con 1 mg de dexametasona (DXM)

La prueba consiste en administrar 1 mg de DXM a las 23 horas y medir el nivel cortisol en suero (C_s) a las 8 horas del día siguiente (38). La ventaja de utilizar la DXM es que no produce reacciones cruzadas con el cortisol endógeno. Los individuos normales presentarán tras la supresión un C_s inferior a 80 nmol/L (38,188), pero tradicionalmente se ha considerado normal resultados por debajo los 138 nmol/L. Esta prueba presenta una sensibilidad parecida al CLU (98%) pero una menor especificidad (70-80%) aumentando el número de falsos positivos (21,32,39-41). Por tanto, su aplicación se reservará cuando no sea posible la recogida de orina de 24 horas o ésta se realiza de manera incorrecta. Algunos autores han utilizado, en la prueba de supresión con 1 mg, el cortisol en saliva en lugar del C_s , obteniendo una especificidad próxima al 100%, sobretodo en pacientes con un Cushing cíclico (39).

En la *tabla 1.6* se reflejan diferentes causas que alteran el resultado y la interpretación de la prueba de supresión con 1 mg.

Tabla 1.6: Errores en la interpretación de la prueba con 1 mg de DXM

1-) Falsos Positivos

- “Pseudo-Cushing” (Tabla 6)
- Artefactos relacionados con la prueba
 - Error laboratorio, interferencias
 - Insuficiente liberación de DXM a la circulación
 - No cumplimiento (olvido de la toma)
 - Disminución en la absorción
 - Aumento del metabolismo
 - Fármacos: Fenitoína, carbamacepina, rifampicina, fenobarbital

2-) Falsos negativos

- Insuficiencia renal crónica ($Cl_{\text{creat}} < 15 \text{ ml/min}$)
 - Disminución del metabolismo de la DXM (Insuficiencia hepática, fármacos)
 - Síndrome de Cushing cíclico
-

1.1.2.2 Pruebas de diagnóstico sindrómico definitivo

Cuando el CLU se encuentra elevado pero inferior a los 690-830 nmol/24h y/o la presentación clínica es ambigua, se requiere de nuevas pruebas para confirmar el diagnóstico de SC, diferenciándolo del “pseudo-cushing.” No es necesario realizar dicha confirmación si la sospecha clínica es elevada y el CLU se encuentra por encima de los 690-830 nmol/24h (32,42-44,177)

a-) Prueba de frenación débil con dexametasona

Dicha prueba consiste en la administración de 0.5 mg de DXM cada 6 horas durante 48 horas consecutivas (8 dosis), determinando la concentración de C_s inmediatamente antes de la

primera dosis de DXM y a las 6 horas de la última (45,46,178), y/o la concentración del CLU basal y durante el segundo día de la frenación. Se considera diagnóstico la ausencia de supresión del CLU a 70 nmol/24h y/o de C_s a 138 nmol/L (6,178). La DXM es un sustituto del cortisol endógeno, y teóricamente en pacientes con “pseudo-Cushing” la secreción de ACTH tiene que ser apropiadamente suprimida a diferencia de los pacientes con SC. No obstante el PFDD presenta una baja sensibilidad (59-71%) y una especificidad con una amplia variabilidad (74-100%) dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados (14,32,47-49, 178).

b-) Corticoliberina/PFDD

Para intentar aumentar la sensibilidad del PFDD en el diagnóstico sindrómico del SC se ha ideado un nuevo *test* que combina dicha prueba con una estimulación con CRH. La prueba consiste en la realización de PFDD seguida de la administración, a las 6 horas de la última dosis de la supresión, de 1 μ g/kg de peso de CRH y determinación del C_s a los 15 minutos. La presencia de un C_s superior a 40 nmol/L se considera diagnóstico. En pacientes con “pseudo-Cushing” el ACTH es apropiadamente suprimido por la DXM y no responde al estímulo del CRH, mientras que en el SC el tumor es habitualmente resistente a la DXM y responde al CRH. La combinación de ambos *tests* ha elevado, para algunos autores, la sensibilidad y especificidad al 100% en el diagnóstico sindrómico del SC (47,48).

c-) Otros pruebas

Otras pruebas han sido utilizadas en el diagnóstico sindrómico del SC. Entre ellos se incluyen:

- Determinación del C_s nocturno. En los pacientes con SC, a diferencia de los pacientes depresivos, se altera el ritmo circadiano y los niveles de C_s nocturnos se encuentran elevados. Así valores nocturnos superiores a 208 nmol/L son indicativos de SC (49,50). La principal dificultad radica en la recogida de muestras lo que obliga al ingreso hospitalario del paciente.

- Determinación nocturna del cortisol en saliva. Respecto al C_s tiene la ventaja que en la saliva el cortisol se mantiene estable como mínimo durante un periodo de una semana (51), simplificando la recogida de muestras y evitando el ingreso hospitalario del paciente (52)

- Test de supresión con DXM o hidrocortisona endovenosa. Tiene el mismo fundamento que la PFDD, pero no precisa un ingreso hospitalario y facilita la recogida de muestras (53,54).

- Test de naloxona. Se basa en la capacidad de este antagonista opioide de estimular la secreción de CRH. Debido a que la secreción endógena de CRH se encuentra suprimida en pacientes con SC, la naloxona libera menos CRH (y en consecuencia menos ACTH y C_s) lo que no ocurre en los pacientes deprimidos (55).

- Test de CRH (66,80,181,182), el test desmopresina (56) o lisina-vasopresina (LVP) (57) o test combinados CRH/LVP (58,59).

Ambas pruebas se basan en la mayor o menor capacidad de respuesta del ACTH a un secretagogo. A nivel práctico, se encuentra un importante solapamiento entre pacientes afectados de una EC y sujetos normales (60). Debido a ello su uso se reserva fundamentalmente al diagnóstico etiológico del SC (61).

- Hipoglicemia insulínica. En los pacientes deprimidos el hipercorticismismo es moderado y transitorio, debido a una supresión incompleta del eje hipotálamo-hipofisario; por eso, puede resultar estimulado por una hipoglicemia, actuando a través de la secreción de CRH (62). En cambio, en el SC, la hipoglicemia no estimula el cortisol.

Algunas de estas pruebas diagnósticas cuentan con una experiencia de uso reducida y todas ellas presentan, según las diferentes series publicadas en la literatura, sensibilidades inferiores a la prueba combinada CRH/PFDD, sobretodo en el diagnóstico diferencial entre SC y pseudo-Cushing. Debido a ello no pueden ser consideradas pruebas de primera línea en el diagnóstico sindrómico del SC.

1.1.3 Diagnóstico etiológico

Una vez realizado el diagnóstico sindrómico, es indispensable identificar la causa responsable del SC para seleccionar el tratamiento más apropiado (19,63).

El diagnóstico etiológico del SC ha evolucionado de manera significativa en los últimos 20 años gracias a la introducción de nuevas tecnologías y procedimientos diagnósticos con una mayor sensibilidad y especificidad. Es necesario por tanto, una adaptación del clínico-

endocrinólogo a dichos avances, para conseguir un esquema diagnóstico más eficaz, simple y económico, evitando desde el inicio, la realización de un sinfín de pruebas sin una orientación clara, “para encontrar algo alterado”.

1.1.3.1 Hormona adrenocorticotropa

Teóricamente la determinación de la ACTH plasmática, si es lo suficientemente sensible, ha de permitir la diferenciación entre las causas de síndrome de Cushing dependiente e independiente de ACTH. Así valores inadecuadamente bajos de ACTH en relación al CLU y/o C_s , orientaran a un SC ACTH-independiente, en el cual una excesiva producción de cortisol por un tejido adrenal anormal suprimiría la secreción de CRH y ACTH, y a la inversa, valores de ACTH “normales“ o elevados en relación al CLU y C_s , sugerirán un SC ACTH-dependiente, en el cual un exceso de producción de ACTH, hipofisario o ectópico, estimularía la corteza suprarrenal provocando un excesiva cantidad de cortisol (6).

El desarrollo de técnicas inmunoradiométricas (IRMA) altamente específicas, usando anticuerpos monoclonales ha mejorado claramente la evaluación de pacientes con enfermedades tiroideas y paratiroides. Del mismo modo el desarrollo de técnicas IRMA para el ACTH, con límites de detección inferiores o iguales a 1 pmol/L, en pacientes con SC tendría que aumentar significativamente la sensibilidad y especificidad de la determinación de ACTH en el diagnóstico etiológico del SC (64-67). La diferencia entre los métodos de IRMA respecto al RIA consiste fundamentalmente en la capacidad del primero para discriminar valores plasmáticos bajos (68-70), mientras que para valores elevados ambos métodos presentan una parecida sensibilidad. (A excepción de un único caso

descrito de “big-ACTH” de secreción ectópica, que se detectó por RIA y no por IRMA dada la menor especificidad del anticuerpo utilizado en el RIA) (66,71). Esto permitirá *a priori* una mejor diferenciación de las formas de ACTH-dependientes e independientes que antaño. No obstante la determinación de hormonas en plasma tiene sus dificultades, dada la fragilidad de su estructura peptídica. Por tanto, es indispensable que la recogida de muestras y la manipulación de las mismas se haga bajo un control riguroso. En el caso del ACTH incluye la utilización de materiales de vidrio siliconado o plástico para la extracción y la conservación en hielo para su rápido traslado y manipulación (72).

1.1.3.2 Prueba de frenación fuerte con dexametasona

La prueba consiste en la administración de 2 mg DXM durante 48 horas y determinar el C_s y el CLU basal (o 17OH-CS) tras finalizar la supresión (45,183). La DXM es un potente glucocorticoide sintético, que como tal tiene la capacidad de inhibir la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal en presencia de un funcionamiento normal del mecanismo de retroalimentación negativa, y a altas dosis es capaz de suprimir la secreción de ACTH en los tumores de origen hipofisario. Por tanto, cuando se produce una disminución del CLU y/o C_s superior al 50% del valor basal, se considera que el paciente presenta una EC (18,73). Si no es así el paciente presentará probablemente una secreción ectópica de ACTH (Se-ACTH) o una causa adrenal responsable del SC (31,74,75). La especificidad y sensibilidad de esta prueba reportadas en la literatura es muy variable y oscilan entre el 65-100% y 60-100% respectivamente (18,19,60,76-81,185). Además, aproximadamente un 10% de los tumores ectópicos, sobretudo los carcinoides

bronquiales, presentan una frenación superior al 50%. Además, la eficacia diagnóstica de la PFFD puede verse limitada por: una muestra de orina incompleta, las fluctuaciones diarias en la secreción del cortisol endógeno, enfermedades hepáticas y renales, medicación concomitante, o el método de laboratorio empleado (18,79). Se ha intentado modificar los criterios diagnósticos iniciales (frenación del CLU > 90% y/o 17OH-CS > 67%), sobretudo en el diagnóstico diferencial de la EC y la Se-ACTH, para conseguir especificidades próximas al 100% (82). No obstante con estas modificaciones, se disminuye también la eficacia y la sensibilidad de la prueba, aumentando el número de falsos negativos (18).

1.1.3.3 Prueba de la Metopirona

La prueba se basa en la capacidad de la metopirona para bloquear la actividad de la 11 hidroxilasa, enzima que interviene en la última etapa de la síntesis del cortisol. A consecuencia de esta inhibición disminuye la concentración circulante de cortisol y aumenta la ACTH, que estimulará la secreción suprarrenal del 11 desoxicortisol (11-DOC), precursor inmediato del cortisol (45). La prueba de la metopirona (PM) intenta explorar la integridad del mecanismo de retroalimentación negativa a la inversa de lo que sucede en la PFFD. Para la realización de la prueba se determinan en situación basal y tras la administración de 750 mg de metopirona cada cuatro horas durante 24 horas (6 dosis), el C_s y el 11-DOC y la ACTH en plasma, (83). También se pueden medir los niveles en orina de 24 horas de los 17-OHCS (metabolito del 11-DOC) antes y después de la metopirona (62). Los pacientes con EC presentan un aumento del 11-DOC y/o de la excreción urinaria del 17-OHCS (62), a diferencia de los pacientes afectados de una Se-ACTH o un

tumor adrenal, donde la secreción de ACTH hipofisaria se halla suprimida (73). Dependiendo de los criterios diagnósticos utilizados, la PM presenta una sensibilidad y especificidad variable que oscilan entre el 38-71% y 53-100% respectivamente (6,32,77,84). Se requiere el ingreso hospitalario para su realización por razones de seguridad y cumplimiento de la medicación (asegurar una recogida correcta de las muestras y controlar la aparición de síntomas de insuficiencia suprarrenal aguda secundaria a la metopirona, tales como vómitos e hipotensión) (6).

La utilización conjunta de los resultados positivos en la PFFD o en la PM puede aumentar la sensibilidad hasta en un 88% manteniendo el 100% de la especificidad (6).

1.1.3.4 Prueba de la corticoliberina

La prueba se basa en la capacidad de los pacientes con EC de responder al estímulo de la CRH aumentando la secreción de ACTH (y en consecuencia el C_s), a diferencia del SC adrenal o ectópico (85,86,186). Los tumores hipofisarios secretores de ACTH, a diferencia de los ectópicos y adrenales, presentan habitualmente receptores para la CRH y exhiben una respuesta exagerada a la administración de la CRH (63). Así una elevación de la ACTH superior al 35% y/o del C_s superior al 20% respecto al valor basal es sugestivo de una EC (70,80,186). La sensibilidad y especificidad del test reportada en la literatura varía entre un 86-93% y 88-100% respectivamente (46,80,87,186), dependiendo de si se determina la ACTH o el C_s y según el porcentaje de incremento respecto a los valores basales utilizados. No obstante, aproximadamente un 10% de los pacientes con EC no presentan dicha elevación post-CRH (falso-negativo), sobretudo en situaciones de hipercorticismos severo, donde

el mecanismo de retroalimentación negativo produce una menor respuesta o más tardía al estímulo con CRH. Y viceversa, pacientes con Se-ACTH con hipercorticismos leves, principalmente carcinomas bronquiales, pueden presentar dicha respuesta (88,89). Teóricamente, y dado que la EC es la etiología más frecuente del SC (80-90%) se necesitarían nuevas pruebas de localización en el caso de una respuesta negativa a la CRH. Habitualmente la prueba es bien tolerada y no se presentan reacciones adversas significativas (flushing, tensión cervical...(20), y raramente hipotensión y taquicardia (90)); por lo tanto, se puede realizar ambulatoriamente. El problema fundamental de la prueba es el elevado coste económico de la CRH, y a veces la dificultad para la obtención de la CRH (en España debe ser autorizada individualmente para cada paciente por el Ministerio de Sanidad y Consumo) (91).

1.1.3.5 Lisina-vasopresina/Arginina-vasopresina

La lisina-vasopresina (LVP) o arginina vasopresina (AVP), al igual que la CRH se comporta como un secretagogo de la ACTH (92). La prueba consiste en determinar la ACTH y/o el C_s antes y después de la administración de 10U im de LVP (56,93), siendo los resultados superponibles a la prueba de CRH (94). Del mismo modo, se han descrito en pacientes afectos de una Se-ACTH, sobretodo carcinomas bronquiales, resultados equívocos (95).

No obstante, a diferencia de la prueba de CRH, se ha observado un efecto directo de la LVP sobre la suprarrenal, tanto en animales (96,97) como humanos (98), que dificultaría en algunos casos la interpretación de la prueba.

1.1.3.6 Cateterismo de los senos petrosos inferiores

La prueba consiste en determinar simultáneamente la ACTH a nivel de ambos senos petrosos inferiores y a nivel periférico. La sangre abandona el lóbulo anterior hipofisario por numerosas venas hipofisarias que desembocan en las venas adenohipofisarias laterales, las cuales a su vez drenan en los senos cavernosos ipsilaterales. Los senos cavernosos desembocan en los senos petrosos inferiores, los cuales siguen un curso posterior y caudal hacia las venas yugulares (63). Por tanto, el método más directo para demostrar la hipersecreción hipofisaria de ACTH consiste en documentar un gradiente central versus periférico de ACTH, mediante la obtención al mismo tiempo de muestras sanguíneas directamente del lecho vascular de drenaje hipofisario y de una vía periférica. Si además de las determinaciones basales se obtienen otras tras el estímulo con CRH, aumenta significativamente su eficacia diagnóstica (78).

El CSPI tiene dos misiones: 1) confirmar o no el origen hipofisario de la ACTH y 2) si se confirma, intentar localizar el tumor dentro de la glándula (78,81), con una mayor sensibilidad y especificidad que la RM y/o la TAC (99-101). Según la literatura se trata del método con mayor fiabilidad para el diagnóstico diferencial de las formas de SC ACTH-dependientes alcanzando una sensibilidad y especificidad próxima al 100% cuando se obtiene un gradiente central/periférico superior a 2 o 3 (sin o con CRH) (17,78,81,101, 102,185). La localización del tumor dentro de la glándula hipofisaria puede ser predecida entre un 55-80% si el gradiente entre ambos senos petrosos es superior a 1.4 (63,78,101,103). No obstante, se trata de un método invasivo y como tal no exento de riesgos. Es preciso la presencia de un experto neurorradiólogo y un equipo que de manera sistemática recoja y procese las muestras de ACTH para evitar errores (104). Las complicaciones comprenden: hematomas inguinales, perforaciones vasculares, defectos transitorios del sistema nervioso central e infartos cerebrales (105). No obstante, en manos expertas dichas complicaciones son inferiores al 0.2% (106).

Es importante reconocer que el CSPI no debe utilizarse para diferenciar sujetos normales o “pseudo-cushing” de los pacientes afectados de un SC, por lo que no es una prueba para alcanzar el diagnóstico sindrómico (107).

Asimismo, en los últimos años se han utilizado otras técnicas de localización cruentas en el diagnóstico etiológico del SC ACTH-dependiente, como son la obtención de muestras para ACTH, de las venas yugulares (108,184) o directamente del seno cavernoso (109,110). No obstante, la sensibilidad y especificidad descrita para dichos procedimientos es menor que para el CSPI (19,108).

1.1.3.7 Técnicas de imagen

a-) Suprarrenales

Para el estudio morfológico de las suprarrenales la TAC es la prueba de elección. Es necesario la realización de cortes finos (entre 5-3 mm), para visualizar en toda su extensión la rama medial y lateral de ambas suprarrenales. Su utilidad se basa en la eficacia para detectar lesiones y en la uni o bilateralidad de las mismas (19, 74,111). El estudio del grado de atenuación de las imágenes obtenidas por la TAC en Unidades Handfield aporta información sobre las características de benignidad o malignidad de los tumores suprarrenales (112).

La RM presenta una sensibilidad parecida a la TAC en la visualización de las suprarrenales (74,113,114), tanto normales como patológicas, pudiendo aportar más información en relación a las características de benignidad o malignidad del tumor (74,115,116); no obstante, no se considera en la actualidad un procedimiento de primera línea en el estudio morfológico de las glándulas suprarrenales (63).

La gammagrafía suprarrenal con radioyodocolesterol, aporta muy poca información adicional a la TAC, siendo útil en circunstancias muy concretas, como la localización de tejido adrenal ectópico o restos de suprarrenal causante de un hipercortisolismo tras una suprarrenalectomía bilateral (117).

b-) Hipófisis

La RM presenta una mayor sensibilidad que la TAC en la detección de lesiones de pequeño tamaño en la región hipofisaria (118,119), factor muy importante a tener en cuenta, pues la gran mayoría de enfermos con EC presentan microadenomas de tamaño inferior a los 10 mm de diámetro. Por dicho motivo, la RM con el contraste gadolinio-DTPA es la prueba de elección en el estudio de la región hipofisaria (6). No obstante, aproximadamente un 5% de los microadenomas absorben el gadolinio y se vuelven isointensos confundiendo con el resto de la glándula. Por dicho motivo es fundamental la realización de imágenes tanto antes como después de la inyección del contraste (32).

c-) Secreción ectópica de ACTH

Una vez realizado el diagnóstico de Se-ACTH se plantea la necesidad de localizar el tumor primario. A veces, la radiología simple de tórax es suficiente para la identificación del tumor responsable del síndrome (84,120), sobretodo en casos de carcinomas de células pequeñas de pulmón, aunque existen series donde dicho tumor se hizo evidente posteriormente a una adrenalectomía (82). Otras pruebas en la búsqueda inicial del tumor primitivo incluyen la TAC torácica, capaz de identificar carcinoides bronquiales inferiores a 1cm de diámetro (120) así como tumores mediastínicos, y la TAC abdominal (84). No obstante, revisiones recientes otorgan a la RM torácica mayor sensibilidad que la TAC en la detección de carcinoides bronquiales (121). La gammagrafía con octreótida marcada, ($^{123}\text{I}/^{111}\text{In-Tyr-octreótida}$), con capacidad de unirse a los receptores tipo 2 de somatostatina, ha permitido la localización de gran variedad de tumores con presencia de dichos

receptores, incluidos los carcinoides (122-126). Otras técnicas más específicas incluyen la determinación de ACTH en el aspirado de un lavado bronquial (127), o tras la punción percutánea de lesiones sospechosas (128), así como la identificación de gradientes de ACTH en múltiples lechos venosos (84,129,130). No obstante, la experiencia acumulada es escasa y no son técnicas que puedan ser utilizadas de manera generalizada, sino en casos muy particulares (131). A pesar de las múltiples técnicas diagnósticas expuestas, algunos casos de Se-ACTH no son clínicamente manifiestos hasta pasados más de 11 años del diagnóstico inicial de SC (132), siendo necesaria la realización de revisiones periódicas para intentar localizar el tumor primario.

1.1.4 Coste del proceso diagnóstico

Hasta la fecha, en los dos hospitales de donde proceden los pacientes incluidos en este estudio, se estaba realizando el diagnóstico etiológico del SC sin que estuviera establecido previamente un algoritmo decisorio. Es decir, se realizaban en cada paciente las diferentes pruebas diagnósticas analizadas en este trabajo (ACTH, Cs, CLU, DHEA-s, PFFD, PM, TAC abdominal, TAC/RM hipofisaria), y según el resultado más o menos concordante obtenido entre todas ellas se establecía el diagnóstico etiológico definitivo, reservándose el CSPI para los casos más dudosos. Este proceder es relativamente habitual, y tampoco en la literatura y textos básicos, se establece con claridad algoritmos de diagnóstico etiológico del SC (189, 190).

A nivel económico el diagnóstico etiológico del SC, sin un algoritmo diagnóstico establecido previamente, tal y como se realizaba hasta ahora, puede implicar unos costes elevados, con una reducción de la eficacia diagnóstica (aumento del número de errores diagnósticos), porque

la realización de múltiples pruebas aumenta los resultados contradictorios entre ellas, y en definitiva la confusión en la localización de la enfermedad.

2. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

2. MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA

2.1 INTRODUCCION

Por la MBE entendemos el uso juicioso, explícito y consecuente de las mejores evidencias médicas disponibles para el manejo de los pacientes individuales (147). Es decir, la MBE consiste en la integración de la experiencia clínica individual con la mejor evidencia externa disponible procedente de la investigación científica una vez asegurada la revisión exhaustiva y crítica de la literatura (133,147). Por la experiencia clínica individual entendemos el dominio del conocimiento y el juicio que los clínicos individuales adquieren a través de la experiencia y la práctica clínica. Por las evidencias externas disponibles entendemos aquella investigación clínicamente relevante, a menudo procedente de las ciencias básicas de la medicina, pero especialmente de la investigación clínica centrada en los pacientes, y que se realiza sobre la exactitud y precisión de las pruebas diagnósticas, el poder de los marcadores pronósticos, la eficacia y la seguridad de los regímenes terapéuticos, rehabilitadores y preventivos (134,148). Es la evidencia clínica que invalida las pruebas diagnósticas y los tratamientos previamente aceptados, y los sustituye por otros nuevos que son más potentes, exactos, eficaces y seguros (135). Hay que evitar argumentos como “ya lo está haciendo todo el mundo”, porque permanentemente están surgiendo nuevos tipos de evidencias que, cuando las conocemos y comprendemos, crean cambios importantes y frecuentes en la forma de cuidar a nuestros pacientes (136). Dichas evidencias pueden conformar, pero nunca sustituir, la experiencia clínica individual y, es esta experiencia clínica individual la que decide si las evidencias externas se puedan aplicar por completo al paciente individual y, si así ocurre, cómo

deben integrarse en una decisión clínica. La práctica de la MBE es un proceso de aprendizaje que dura toda la vida (134,148).

En este capítulo nos centraremos en la utilización de los principios básicos de la MBE en el proceso diagnóstico, para posteriormente aplicarlo en el proceso de diagnóstico etiológico del SC.

2.2 CARACTERIZACION DE PRUEBAS DIAGNOSTICAS

2.2.1 Definición de una prueba diagnóstica

Una prueba diagnóstica es cualquier procedimiento utilizado para la obtención de información clínica en un paciente y así identificar personas que pueden beneficiarse de una intervención terapéutica. Las pruebas diagnósticas pueden ser procedimientos diagnósticos instrumentales, exploraciones físicas, encuestas... Se realizan para verificar la naturaleza de un síntoma, signo o un síndrome o en consultas de pacientes bajo sospecha de enfermedad, y solamente se han de utilizar cuando sirvan para modificar el manejo de un problema. El objetivo primordial de un diagnóstico es establecer la prevalencia o probabilidad de una enfermedad en función de un determinado perfil clínico. El diagnóstico debe enmarcarse dentro de un proceso general de toma de decisiones. Debe permitirnos avanzar en la resolución del problema a través de dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿qué tiene este paciente?, ¿sirve para decidir nuestra actuación? Las pruebas diagnósticas deben modificar nuestro grado de incertidumbre desplazando la probabilidad de que el paciente presente la enfermedad, bien hacia la confirmación, o bien hacia su definitivo descarte (137). Para seleccionar las pruebas diagnósticas para confirmar o excluir un diagnóstico, nos basaremos en la precisión, exactitud, seguridad,

aceptación y coste (138). En el caso del SC, es fundamental acceder a pruebas que permitan un diagnóstico etiológico preciso y así poder aplicar el tratamiento óptimo, evitando errores diagnósticos que nos conducirán a una cirugía errónea no exenta de complicaciones y con un elevado coste económico.

2.2.2 Validez de las pruebas diagnósticas

Para valorar si son válidos los resultados de una prueba diagnóstica, evitando sesgos e inexactitudes, tiene que responderse a tres preguntas básicas (134):

1.-) ¿Tuvo lugar una comparación independiente y ciega con un patrón de referencia de diagnóstico? Para saber si un paciente presenta o no la alteración de interés, debe someterse tanto a la prueba diagnóstica sometida a validación como a un patrón de referencia o prueba diagnóstica “confirmatoria”. Para evitar sesgos, los resultados obtenidos a través de la prueba diagnóstica a estudio y la prueba confirmatoria no tienen que conocerse hasta que hayan sido aplicadas en todos los pacientes incluidos en el estudio. Deben evitarse sesgos de sobreinterpretación del patrón de referencia, en caso de que la prueba diagnóstica a estudio sea positiva, o infrainterpretación, en caso de ser ésta negativa. La prueba diagnóstica confirmatoria, o patrón de referencia, utilizada en el diagnóstico etiológico del SC ha sido el estudio anatomopatológico de la pieza quirúrgica.

2.-) ¿Se evaluó la prueba diagnóstica en un espectro adecuado de pacientes? La prueba diagnóstica será útil si se ha elegido una muestra que abarque el espectro más completo de enfermedad, y una adecuada y suficiente población de estudio. A su vez, debe haberse aplicado a pacientes con distintas afecciones que se confundan habitualmente con la alteración de

interés examinada. En el estudio etiológico del SC, estuvieron representadas las diferentes causas del síndrome, con una distribución similar a lo que ocurre en la población general.

3-) ¿Se aplicó el patrón de referencia con independencia del resultado de la pruebas diagnósticas? Cuando los pacientes obtienen un resultado de la prueba diagnóstica negativo, los investigadores están tentados de renunciar a aplicar el patrón de referencia, y cuando éste es agresivo o arriesgado puede resultar inadecuado hacerlo. Hay que exigir una gran calidad en el patrón de referencia. En nuestro estudio, en todos los pacientes hay una confirmación anatomopatológica, excepto en dos de ellos donde la práctica de una prueba agresiva, con alta sensibilidad y especificidad como es el CSPI, se utilizó como patrón de referencia válido.

2.2.3 Evaluación de las pruebas diagnósticas

Una vez asumida la validez, sin sesgos, de unas pruebas diagnósticas tras responder afirmativamente a las preguntas básicas del apartado anterior, nuestro esfuerzo se centrará en conocer cuales son las “*probabilidades a posteriori*” de presentar o no una determinada enfermedad. Para ello disponemos de los siguientes modelos probabilísticos (137,139-141):

a-) Sensibilidad

Es la proporción de individuos con la enfermedad que tienen una prueba positiva, es decir “la tasa de los verdaderos positivos”. Exigiremos una elevada sensibilidad en enfermedades graves si éstas son tratables, siempre y cuando los falsos positivos no produzcan traumas psicológicos o económicos, como por ejemplo la realización de un tratamiento innecesario con elevados costes y riesgos.

b-) Especificidad

Es la proporción de individuos libres de enfermedad y que tienen una prueba negativa, es decir “la tasa de los verdaderos negativos”. Exigiremos una elevada especificidad cuando la enfermedad es grave pero no curable y el conocimiento de la ausencia de la enfermedad es valioso tanto personal como socialmente y los falsos positivos generan traumas psicológicos y económicos.

c-) Relación sensibilidad-especificidad

Es importante llegar a un equilibrio entre sensibilidad y especificidad en una determinada prueba diagnóstica. Al aumentar la sensibilidad de una prueba diagnóstica, se alcanza un determinado punto donde pequeños aumentos de sensibilidad van acompañados de reducciones muy grandes de especificidad, porque es mayor el número de falsos positivos que se obtienen.

d-) Valor predictivo

Valor predictivo positivo (VPP): Es la probabilidad de que un individuo con un resultado positivo tenga la enfermedad, es decir, enfermos con prueba positiva entre todas las pruebas positivas.

Exigiremos un VPP alto cuando el tratamiento de un falso positivo tenga consecuencias indeseables.

Valor predictivo negativo (VPN): Es la probabilidad de que un individuo con un resultado negativo no tenga la enfermedad, es decir, individuos libres de enfermedad con prueba negativa dentro de todos aquellos con pruebas negativas. Exigiremos un VPN alto cuando el descuido de los falsos negativos tenga consecuencias indeseables.

Los valores predictivos dependen de la prevalencia de la enfermedad dentro de la población estudiada. La prevalencia es la relación entre individuos con la enfermedad respecto el número total de individuos. Este concepto se denomina también “*probabilidad a priori*”, y significa la probabilidad de que un individuo de una población tenga la enfermedad en cuestión antes de realizarse las pruebas diagnósticas. Al aumentar la prevalencia aumenta el VPP al disminuir el número de falsos positivos, y viceversa, al disminuir la prevalencia aumenta el VPN porque disminuyen el número de falsos negativos.

e-) Cociente de probabilidad

El cociente de probabilidad es la razón entre la probabilidad de un resultado en presencia de la enfermedad y la probabilidad de un resultado en ausencia de la enfermedad. Expresa cuántas veces más probable es que se encuentre un resultado en personas enfermas en comparación con no enfermas. Cuando más se aleja el cociente del valor 1, hacia 0 o infinito, mejor es y más información aporta la prueba. Se utiliza para valorar la calidad de una prueba, y además, para calcular la “*probabilidad a posteriori*” de la enfermedad. Para una misma prevalencia o “*probabilidad a priori*”, una prueba

diagnóstica con un cociente de probabilidad positivo alto tiende a aumentar la “probabilidad a posteriori” de un resultado y viceversa una prueba diagnóstica con un cociente de probabilidad negativo fuerte tiende a disminuir la “probabilidad a posteriori” de un resultado.

2.2.4 Pruebas combinadas

Habitualmente, una única prueba diagnóstica no es suficiente para llegar a un determinado diagnóstico, siendo necesario crear un esquema diagnóstico a partir de la combinación de varias pruebas diagnósticas para obtener entre todas ellas un cociente de probabilidad significativo (142,143); suficientemente elevado para confirmar un diagnóstico o bajo para descartarlo.

a-) Combinación en serie

La prueba A se utiliza en primer lugar y a todos los positivos se aplica la prueba B. Las pruebas en serie se realizan de manera secuencial. Todas las pruebas tienen que ser positivas para confirmar la enfermedad:

$$(++) = +$$

Las pruebas en serie disminuyen la sensibilidad al aumentar la proporción de falsos negativos, aumentando la especificidad y el VPP al disminuir la proporción de falsos positivos.

b-) Combinación en paralelo

Las pruebas A y B se aplican simultáneamente. Un resultado positivo en cualquiera de las pruebas se considera evidencia de enfermedad. Todos los positivos en una de ambas se considera positivo:

$$(+ -) = +, (++) = +, (- +) = +$$

Las pruebas en paralelo aumentan la sensibilidad y el VPN al aumentar el número de falsos negativos, pero disminuyen la especificidad al aumentar la proporción de falsos positivos.

2.2.5 Aplicabilidad de una prueba diagnóstica

Buscamos idealmente pruebas con una gran exactitud diagnóstica, es decir una alta sensibilidad y especificidad, o desde otro punto de vista con la mínima proporción de falsos positivos y negativos posibles (134). Sin embargo, la persecución de la mínima cantidad de resultados falsos pueden hacer que la prueba, con una elevada exactitud diagnóstica, sea de poca utilidad desde un punto de vista práctico o clínico (136). Necesitamos esquemas diagnósticos, que además de eficaces, sean aplicables dentro de nuestro entorno, es decir, que puedan ser realizados e interpretados de manera competente y reproducible y que sus eventuales consecuencias justifiquen su coste (134). Por ejemplo, la realización a todo paciente con un SC de un CSPI probablemente sería un método diagnóstico exacto pero difícilmente aplicable.

2.2.6 Evaluación económica del procedimiento diagnóstico

En general, el objetivo de una evaluación económica sobre un procedimiento diagnóstico es tomar una decisión entre varias alternativas con parecida eficacia. Toda evaluación requiere comparación, debiéndose considerar todas las alternativas relevantes (144). Es incorrecto que en un estudio económico se calculen los costes y beneficios de un sólo esquema diagnóstico, ya que se trataría de una evaluación parcial (145).

Entre los esquemas diagnósticos con una eficacia y aplicabilidad clínica idéntica, es necesario realizar una valoración económica, a través de *estudios de minimización de costes*, para buscar cuál de ellos es el más eficiente (más barato) (146). Es suficiente comparar los costes de cada una de las alternativas y elegir aquélla con un coste menor.(145).

No obstante, si hay diferencias significativas en términos de eficacia y/o aplicabilidad clínica entre diferentes esquemas diagnósticos, será necesario conocer el coste adicional del esquema más eficaz para valorar su rentabilidad en términos económicos, es decir si el beneficio extra en términos de eficacia diagnóstica compensa el coste adicional, a través de *estudios de coste-beneficio* (145,187). Los estudios de coste-beneficio en la práctica médica se basan en la comparación de los costes medidos en unidades monetarias, con los resultados expresados también en unidades monetarias (ahorro de recursos, reincorporación al trabajo...). Dentro de los costes se incluyen los directos, indirectos e intangibles (145). Los costes directos son los derivados de los servicios médicos (consultas, hospitalización, pruebas diagnósticas, efectos adversos de los tratamientos...). Los costes indirectos provienen de los cambios en la capacidad productiva del individuo, fundamentalmente la pérdida de días de trabajo. Los costes intangibles intentan medir el coste del dolor y sufrimiento, y son difícilmente cuantificables (145). Del mismo modo que los costes habrá que considerar tres tipos de beneficios distintos, directos

(ahorro de recursos), indirectos (reincorporación al trabajo) e intangibles (sentimiento de salud percibida) (145).

En todo proceso diagnóstico los costes están configurados principalmente por los gastos derivados directamente de los servicios médicos (determinaciones bioquímicas, pruebas radiológicas, consultas, días de hospitalización...). A su vez, si el proceso diagnóstico no tiene una completa eficacia, se añadirán los gastos propios de una cirugía inadecuada y sus complicaciones así como los costes intangibles del daño psíquico de una intervención sin una correcta indicación. Los costes indirectos en el proceso diagnóstico se derivan de pruebas diagnósticas que requieran días de ingreso hospitalario o pruebas agresivas de consecuencias irreparables que repercutan negativamente en la capacidad productiva del individuo (187). Los beneficios de un determinado esquema diagnóstico derivarán de su eficacia diagnóstica. Y a igualdad de eficacia y aplicabilidad, el esquema diagnóstico más barato será el más eficiente (187). En el estudio etiológico del SC la correcta localización de la causa responsable del síndrome permitirá llevar a cabo el procedimiento quirúrgico más adecuado (hipofisario, suprarrenal o del tumor primario en caso de una Se-ACTH), evitando una cirugía errónea y sus costes adicionales.

3. OBJETIVOS E HIPOTESIS DE TRABAJO

3. OBJETIVO E HIPOTESIS DE TRABAJO

Una vez realizado el diagnóstico clínico y bioquímico del SC, el siguiente paso es identificar su origen etiológico para instaurar el procedimiento terapéutico más apropiado y eficaz.

Habitualmente el diagnóstico etiológico del SC se obtiene a través de la combinación de múltiples tests endocrinológicos que valoran la integridad o no de los mecanismos de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal y técnicas de imagen utilizadas fundamentalmente para objetivar la morfología y tamaño de la glándula hipofisaria y ambas suprarrenales. Dichas pruebas, a veces de difícil interpretación, presentan sensibilidades variables y ninguna una absoluta especificidad. Debido a ello, a pesar de la realización de un estudio exhaustivo, con cierta frecuencia se obtienen resultados no concluyentes. En otros casos la realización de una completa batería de pruebas sin un criterio diagnóstico claro es probablemente innecesario. En términos económicos dicho esfuerzo diagnóstico representa un elevado coste que pudiera ser minimizado.

El objetivo de nuestro trabajo consiste en establecer, a raíz del estudio de 90 pacientes con SC de origen endógeno con confirmación anatómo-patológica, un esquema de diagnóstico etiológico eficaz con la máxima simplificación y el mínimo coste, evitando la realización de múltiples tests que pueden, inclusive, dificultar la localización de la lesión y confundir al clínico, aumentando innecesariamente los costes diagnósticos.

En resumen, en el plan de trabajo de esta tesis se plantean los siguientes OBJETIVOS:

1º-) Valoración de la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo, valor predictivo negativo y cociente de probabilidad de las pruebas utilizadas en el diagnóstico etiológico de los 90 pacientes afectos de un SC, con confirmación anátomo-patológica.

2º-) Valoración económica de las pruebas utilizadas.

3º-) Establecer según los resultados obtenidos en los apartados anteriores, el esquema de actuación más eficaz desde el punto de vista de rentabilidad diagnóstica y económica.

4 . MATERIAL Y METODOS

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 PACIENTES SELECCIONADOS

4.1.1 Características generales

Durante el periodo comprendido entre Enero de 1982 y Junio de 1999, 90 pacientes, 80 mujeres y 10 varones, con una edad media entre $35,7 \pm 13,1$ años, fueron diagnosticados de SC. Los pacientes fueron reclutados en dos hospitales de Barcelona ciudad: el Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, y el Hospital del Mar. El 97,8% (88/90) de los pacientes incluidos en el estudio presentaron como mínimo tres síntomas y/o signos sugestivos de un SC al diagnóstico (los signos y síntomas considerados como sugestivos de SC se reflejan en la *tabla 1.1*). Solamente en dos pacientes, dos mujeres afectas de una EC, el SC fue diagnosticado en presencia de un único signo sugestivo; en un caso en el contexto de una obesidad mórbida de predominio central y en otro durante el estudio hormonal de un hirsutismo sin otros signos de virilización.

Se obtuvo confirmación anátomo-patológica, a través de la pieza quirúrgica o necropsia, en 88 de ellos. En 2 casos afectos de un síndrome de Se-ACTH, a pesar de la intensiva búsqueda llevada a cabo, no ha sido posible todavía averiguar la fuente exógena de ACTH a los 4 y 10 años de su diagnóstico inicial. En dicha búsqueda, se incluyeron múltiples técnicas de imagen tales como la TAC tóraco-abdominal, ecografía abdominal y gammagrafía con ^{123}I - ^{111}In -octreótida. En una paciente, la presencia de captaciones en la región duodenal y cabeza pancreática en el estudio gammagráfico derivó en la necesidad de realizar una laparotomía exploradora que tampoco demostraría patología alguna.

4.1.2 Diagnóstico sindrómico

El diagnóstico sindrómico del SC se realizó a raíz de una presentación clínica sugestiva y/o estudio bioquímico compatible que incluyó dos determinaciones de CLU en 24 horas (y/o prueba de frenación nocturna con 1 mg de DXM) y la realización de una PFDD con 0.5 mg cada 6 horas de DXM durante 48 horas.

La secuencia y los criterios diagnósticos de hipercorticismismo utilizados fueron los siguientes: En primer lugar se realizó la determinación del CLU, como mínimo en dos muestras consecutivas. Si la recogida de orina no era correcta, objetivada por la diuresis y la creatinuria en 24 horas, se recogían más de las dos muestras inicialmente establecidas. Si a pesar de ello, persistían las dificultades en la obtención de muestras de orina válidas, se realizaba una prueba de frenación con 1 mg de DXM en dosis única oral a las 23.00 h y determinación del C_s a las 8.00 h del día siguiente. La presencia en situación de no estrés, de un cortisol libre urinario > 280 nmol/24horas en dos muestras y/o la presencia de un cortisol plasmático basal (a las 8:00), tras la supresión con 1 mg de DXM, superior a 138 nmol/L se consideró diagnóstico de una situación de hipercorticismismo. A continuación para llevar a cabo el diagnóstico diferencial entre un SC y “pseudo-Cushing” se realizó, previa anamnesis pormenorizada de factores identificables de “pseudo-Cushing” y exploración física completa buscando rasgos característicos de SC, una PFDD, durante un ingreso hospitalario para minimizar los problemas derivados de la recogida de muestras secuenciales a la supresión: CLU durante 24 horas basal y durante el segundo día de supresión, y el C_s basal y 6 horas después de la última dosis de DXM. El criterio diagnóstico utilizado para proseguir posteriormente en el diagnóstico etiológico

diferencial del SC fue la presencia de un CLU > 70 nmol/24horas durante el 2º día de frenación y/o un C_s a las 48 horas > 138 nmol/L.

4.2 PRUEBAS DE DIAGNOSTICO ETIOLOGICO

4.2.1 ACTH basal

Se efectuaron en los 90 pacientes como mínimo dos determinaciones basales de ACTH plasmática (entre las 8.00 y las 9.00 horas de la mañana), evitando en lo posible punciones venosas traumáticas. Se utilizó para la extracción material de plástico o vidrio siliconado, y un tubo EDTA frío para la recogida y posterior transporte de las muestras (10). Ya en el laboratorio, dichas muestras se centrifugaron a 4°C y el plasma obtenido se congeló inmediatamente, conservándose a - 80° C, temperatura en la cual la ACTH presenta una estabilidad aproximadamente de 1 mes. Hasta el año 1992 inclusive, la determinación de ACTH se realizó por técnicas de radioinmunoanálisis quimioluminiscente competitivo (ACTH-RIA DSL) con valores de normalidad entre 3,1-22 pmol/L y un límite de detección de 2 pmol/L. A partir de 1993 se introdujo un método inmunométrico quimioluminiscente no competitivo (Lumitest-ACTH e Immulite-ACTH) con un rango de normalidad entre 2-13,2 pmol/L y un límite de detección de 1 pmol/L (Ver *tabla 4.1*).

Tabla 4.1: Métodos utilizados en la determinación de la ACTH plasmática

	Método	Rango de normalidad (pmol/L)	Límite de detección (pmol/L)	Periodo de uso (años)
ACTH-RIA DSL (Diagnostic Systems Laboratories)	RIA	3,1-22	2	1986-1992
Lumitest-ACTH (BRAHMS Diagnostica)	IRMA	2,2-13,2	1	1993-1996
Immulite-ACTH (Diagnostics Products Corporation)	IRMA	2-10,1	1	1997-1999

4.2.2 Cortisol libre urinario y cortisolemia

Para la determinación del CLU se utilizó un método de RIA convencional (Coat-A-Count, Diagnostic Products Corporation) (*tabla 4.2*). Del mismo modo las técnicas de RIA fueron empleadas para la determinación del C_s . Durante el periodo de estudio tres fueron los métodos RIA empleados (Coat-A-Count, Amerlite, ACS:18), y cuyas características técnicas se detallan en la *tabla 4.3*.

Tabla 4.2: Métodos utilizados en la determinación del CLU

	Método	Rango de normalidad (nmol/24 h)	Límite de detección (nmol/L)	Periodo de uso (años)
Coat-A-Count (CAC) (Diagnostics Products Corporation)	RIA	27,6-220,7	5,5	1986-1999

Tabla 4.3: Métodos utilizados en la determinación del C_s

	Método	Rango de normalidad (nmol/L)	Límite de detección (nmol/L)	Periodo de uso (años)
Coat-A-Count (CAC) (Diagnostics Products Corporation)	RIA	138-690	Inferior: 15 Superior: 1380	1986-1990
Amerlite	RIA	138-690	Inferior: 18 Superior: 1400	1991-1996
Automated Chemiluminiscense Systems:18 (ACS:18) (CHIRON Diagnostics)	RIA	118,6-618	Inferior: 5,5 Superior: 2069	1997-1999

4.2.3 Sulfato de dehidroepiandrosterona

Para la determinación de DHEA-s se utilizó un método de RIA en fase sólida. Los valores de normalidad variaban en función del sexo y la edad (ver *tabla 4.4*).

Tabla 4.4: Métodos utilizados en la determinación del DHEA-s

	Método	Rango de normalidad (μmol/L)	Límite de detección (μmol/L)	Periodo de uso (años)
Coat-A-Count (CAC) (Diagnostics Products Corporation)	RIA	2-12 en mujeres 6-15,5 en varones	0,2	1986-1999

4.2.4 Prueba de frenación fuerte con dexametasona

En la mayoría de los casos se realizó dicha prueba en régimen de hospitalización, según el procedimiento descrito por Liddle (45,183). Por vía oral se administraron 2 mg de DXM cada 6 horas durante 48 horas consecutivas (8 dosis). La respuesta se midió por el CLU y/o C_s . Para el CLU se obtuvieron dos muestras de orina de 24 horas cada una; la primera se recogió el día previo al inicio de la prueba y la última durante el segundo día de estar tomando la DXM. Para el C_s , se obtuvo una muestra de sangre inmediatamente antes de iniciar la prueba y otra a las 6 horas de la última dosis de DXM. Se consideró como frenación positiva una disminución de los valores de CLU y/o del C_s superior al 50% respecto al valor basal (18, 73). Para la determinación del CLU y el C_s se utilizaron las técnicas anteriormente descritas según el año en que se practicó la prueba.

4.2.5 Prueba de la metopirona

Se realizó dicha prueba siempre en régimen de hospitalización. Se obtuvo en situación basal, previo al inicio de la prueba, muestras de sangre para medir en suero y plasma, el C_s , 11-DOC, la ACTH, y tras la administración de 750 mg de metopirona cada cuatro horas durante 24 horas (6 dosis) (83,149). Se consideró que la prueba era sugestiva de una EC si post-metopirona (a las 4 horas de la última dosis), los valores de 11-DOC eran superiores a 230 nmol/L, y los valores de ACTH se duplicaban respecto a los basales. Como criterio de validez de la prueba, el C_s tenía que descender por debajo de 180 nmol/L. Valores superiores indicaban dosis de metopirona insuficientes (73,77). Para la determinación del 11-DOC se utilizó un método RIA convencional (Nosolvex 11 DOC Compound S, ICN Diagnostic Division, ver *tabla 4.5*). Para la

determinación de C_s y ACTH se utilizaron las técnicas previamente descritas según el año en que se hizo la prueba.

Tabla 4.5: Métodos utilizados en la determinación del 11-DOC

	Método	Rango de normalidad (nmol/L)	Límite de detección (nmol/L)	Periodo de uso (años)
Nosolvex 11-DOC Compound S (ICN Diagnostic Division)	RIA	Basal < 25	1,4	1986-1995

4.2.6 TAC abdominal

Se utilizó la TAC del tipo Siemens Somaton Plus DR2 (Erlangen, Alemania). Se practicaron cortes sagitales centrados en la región suprarrenal, con una distancia máxima entre planos de 0,5 a 1 cm.

4.2.7 Estudio de imagen de la región hipofisaria

Hasta el año 1986 la TAC con y sin contraste fue el único método de imagen utilizado para el estudio de la región hipofisaria. Posteriormente a dicha fecha se introdujo la RM, siendo utilizada como prueba radiológica de elección para el estudio de la región hipofisaria. En un total de 12 pacientes, les fueron practicados ambos métodos radiológicos, TAC y RM.

La RM fue realizada con un equipo del tipo de General Electric Signa 1.5 T o Toshiba NRT/50^a, con cortes sagitales y coronales de 2-5 mm de grueso en secuencias T_1 y T_2 centrados en la región hipofisaria.

Para la realización de la TAC se utilizó un modelo Siemens DR 2, con cortes coronales y sagitales de 2 mm de grueso, centrados en la región hipofisaria, antes y después de la inyección de contraste yodado

endovenoso; en varios casos se realizaron reconstrucciones sagitales de las imágenes obtenidas (15).

4.2.8 Cateterismo de los senos petrosos inferiores

El CSPI se empezó a realizar a partir de Enero de 1990 en un total de 28 pacientes (23 EC y 5 ectópicos). Tras la cateterización de cada uno de los senos petrosos inferiores por vía femoral (105), se realizaron extracciones simultáneas por vía periférica y por ambos senos petrosos antes y después (3, 5 y 10 min) de la inyección de 100µg de CRH para la determinación de ACTH. Se consideró que el paciente presentaba una EC cuando el cociente entre ACTH central/periférico era superior a 3 (78). Asimismo, en dicho supuesto, si el cociente entre ambos senos petrosos, derecho e izquierdo, era superior 1,4 se consideró la lateralización de la lesión causante de la EC.

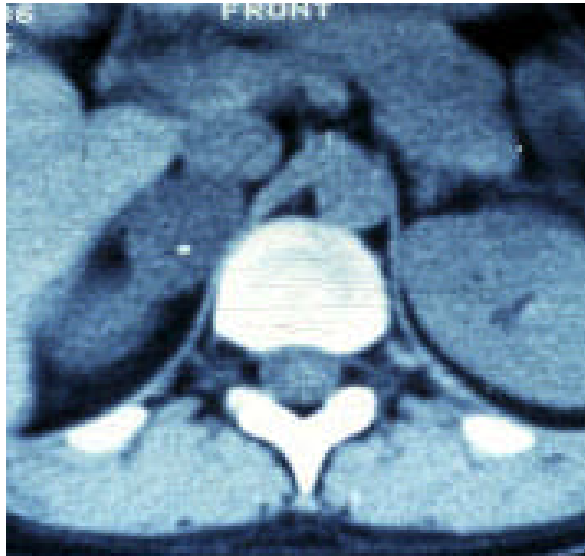
Imagen 4.1: Adenoma hipofisario por RM de un paciente afecto de una EC



Imagen 4.2: Cateterización de los senos petrosos



Imagen 4.3: Adenoma suprarrenal por TAC abdominal



4.3 ANALISIS ESTADISTICO

Para cada prueba diagnóstica se determinó la sensibilidad, especificidad, VPP, VPN, cociente de probabilidad positivo y negativo, así como la probabilidad *a priori* y *posteriori* (ver tabla 4.6). Los valores se expresan en porcentajes, incluyéndose los intervalos de confianza del 95%.

El ACTH plasmático basal y la TAC abdominal se utilizaron para establecer el diagnóstico diferencial entre las causas de SC de origen adrenal de las extradrenales. El valor de ACTH normal o elevado fue considerado como prueba positiva para causa extradrenal de la enfermedad. En relación al TAC abdominal, la objetivización de una lesión unilateral fue considerada como prueba positiva, y un tumor adrenal, como causa etiológica, como enfermedad presente.

Posteriormente, los resultados de la radiología hipofisaria, PFFD y PM fueron utilizados para diferenciar la EC del resto de causas etiológicas del SC. Una EC, dada su mayor prevalencia, fue considerada como resultado positivo y el resto de causas como negativas. Asimismo, los resultados de la radiología hipofisaria, PFFD, PM y CSPI se utilizaron para establecer el diagnóstico diferencial entre la EC y la Se-ACTH. En estos casos la presencia de una enfermedad hipofisaria fue considerada como resultado positivo y la de una Se-ACTH como negativo.

Todo los datos se expresaron, utilizando métodos de estadística descriptiva, como la $\text{media} \pm \text{DS}$. En el caso de concentraciones de ACTH plasmáticas indetectables, se expresaron numéricamente, para propósitos estadísticos, como el 50% del límite de detección del método (150) (p. ej. una ACTH < 1 pmol/L se expresó como 0,5 pmol/L). Se aplicó a todas las variables un test de Kolmogorov-Smirnov para identificar cuáles seguían una distribución normal y cuáles no. Para las

variables con una distribución normal se utilizó una t de Student con corrección de Boferroni para su comparación, y una U de Mann Whitney para aquéllas con una distribución no normal, considerándose que existían diferencias estadísticamente significativas a partir de valores de $p < 0,05$.

Tabla 4.6: Características operativas de los resultados de una prueba diagnóstica

Sensibilidad:	$\frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos negativos}} \times 100$
Especificidad:	$\frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos positivos}} \times 100$
VPP:	$\frac{\text{Verdaderos positivos}}{\text{Verdaderos positivos} + \text{falsos positivos}} \times 100$
VPN:	$\frac{\text{Verdaderos negativos}}{\text{Verdaderos negativos} + \text{falsos negativos}} \times 100$
Cociente probabilidad positivo:	$\frac{\text{Sensibilidad}}{1 - \text{Especificidad}}$
Cociente de probabilidad negativo:	$\frac{1 - \text{Sensibilidad}}{\text{Especificidad}}$
Probabilidad a priori o pre-prueba:	Prevalencia
Probabilidad post-prueba:	$\frac{\text{Sensibilidad} \times \text{prevalencia}}{(\text{Sensibilidad} \times \text{prevalencia}) + [(1 - \text{espec.}) \times (1 - \text{prev.})]}$

4.4 COSTE DE LAS PRUEBAS UTILIZADAS

Los costes que a continuación se detallan, expresados en pesetas, incluyen exclusivamente el valor de las pruebas, sin tener en cuenta los gastos de personal y la utilización del espacio físico de los diferentes servicios implicados (gastos de agua, electricidad..). El coste diario de un ingreso corresponde a los datos del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau del año 1999.

4.4.1 ACTH plasmático

	Precio por determinación	Precio total (x 2)
ACTH precio medio	1.434	2.867
- RIA-DSL	1.349	2.698
- Lumitest	1.462	2.924
- Imulite	1.490	2.980

4.4.2 Cortisol libre urinario y creatinuria

	Precio por determinación	Precio total (x 2)
CLU Count-A-	477	954
Count	20	40
Creatinuria		

4.4.3 Cortisolemia

	Precio por determinación	Precio total (x 2)
C_s precio medio	446	892
- CAC	480	954
- Amerlite	478	942
- ACS:18	380	780

4.4.4 Sulfato de dehidroepiandrosterona

	Precio por determinación
DHEA-s	617
- DPC	718
- Immulite	515

4.4.5 Prueba de frenación fuerte con dexametasona

	Precio parcial	Precio total
CLU precio medio	477	954
C _s precio medio	446	892
Creatinuria	20	40
Dexametasona (2mg x 8)	32	256
Ingreso hospitalario (x 3)	18.500	55.500
PFFD		57.642

4.4.6 Prueba de la metopirona

	Precio parcial	Precio total
11-DOC	1.357	2.714
C _s precio medio	446	892
ACTH precio medio	1.434	2.868
Metopirona (750mg x 4)		2.160
Ingreso hospitalario (x 2)	18.500	37.000
Prueba metopirona		45.634

4.4.7 Pruebas radiológicas

	Precio total
Rx tórax	6.900
TAC abdominal o hipofisario	19.000
Gammagrafía suprarrenal con radiyodocolesterol	49.000
RM hipofisaria	28.000

4.4.8 Cateterismo de los senos petrosos inferiores

	Precio parcial	Precio total
CRH		30.000
Radiología, catéteres...		167.000
ACTH precio medio (x 15)	1.434	21.510
Ingreso hospitalario (x 2)	18.500	37.000
CSPI		255.510

4.4.9 Cirugía

	Precio total
Transesfenoidal	3.500.000
Adrenalectomía bilateral	3.500.000

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 DISTRIBUCION ETIOLOGICA DEL SC

La causa del SC fue de origen suprarrenal en 25 pacientes con la siguiente distribución: un tumor suprarrenal en 20 casos (17 adenomas y 3 carcinomas), una hiperplasia macronodular bilarteral (HMB) en 4 y una hiperplasia micronodular (HMN) en un único caso. La causa del SC fue extradrenal en 65 pacientes: una EC en 56 casos y una Se-ACTH en otros 9 casos (ver *tabla 5.1,5.2,5.3 y gráfica 5.1*). La causa de la EC fue un macroadenoma hipofisario (> 1cm) productor de ACTH en 6 pacientes, y un microadenoma en los 50 restantes. De los 9 pacientes con una Se-ACTH, 4 de ellos se diagnosticaron a raíz de la aparición súbita (inferior a los 3 meses) de signos y síntomas compatibles con un hipercorticismismo y en el contexto de una neoplasia de base conocida. En los 5 restantes, el tumor responsable del exceso de producción de cortisol se diagnosticó *a posteriori*, siendo oculto al inicio del estudio etiológico del SC. De los pacientes afectados de una Se-ACTH no oculta, en 2 de ellos fue secundaria a un carcinoma indiferenciado de células pequeñas de pulmón (*oat-cell*), otro a un carcinoma medular de tiroides, y un cuarto a un tumor neuroendocrino diseminado (con metástasis hepáticas). De los 5 pacientes afectados de una Se-ACTH oculta, 2 fueron secundarios a sendos carcinoides bronquiales, uno a un carcinoide tímico, faltando todavía por localizar el origen en dos de ellos a pesar de la intensiva búsqueda llevada a cabo, 4 y 10 años tras su diagnóstico inicial.

Tabla 5.1: Distribución etiológica del SC.

	nº pacientes	%
Origen adrenal	25	27,8
- Adenoma suprarrenal	17	18,9
- Carcinoma suprarrenal	3	3,3
- HMB	4	4,4
- HMN	1	1,2
Origen extradrenal	65	72,2
- Hipofisario	56	62,2
- Se-ACTH	9	10,0

Tabla 5.2: Distribución etiológica del SC extradrenal

	nº pacientes	%
Hipofisario	56	86,2
- Macroadenoma	6	9,2
- Microadenoma	50	77,0
Se-ACTH	9	13,8
- No oculta	4	6,1
- Oculta	5	7,7

Tabla 5.3: Distribución etiológica de la Se-ACTH

	n° pacientes
Se-ACTH no oculta	4
- Carcinoma <i>Oat-cell</i> pulmonar	2
- Carcinoma medular de tiroides	1
- Neoplasia diseminada	1
Se-ACTH oculta	5
- Carcinoide bronquial	2
- Carcinoide tímico	1
- No conocida	2

Gráfica 5.1: Distribución etiológica del SC

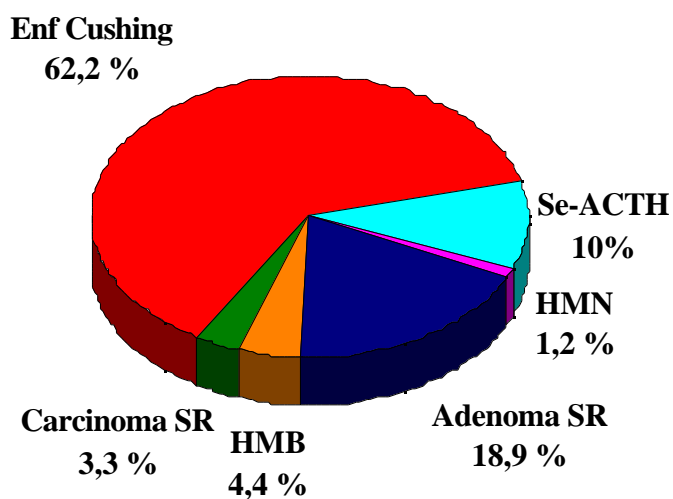
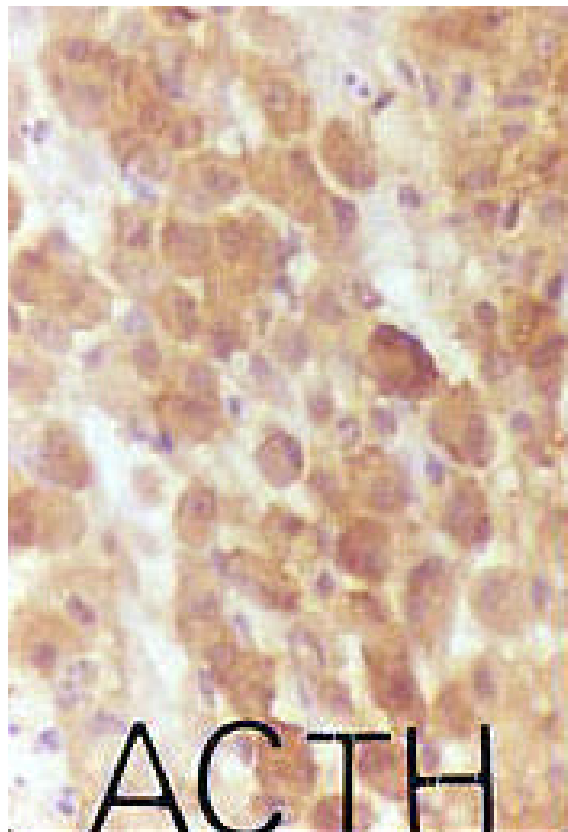


Imagen 5.1: Pieza postquirúrgica de un adenoma suprarrenal



Imagen 5.2: Inmunohistoquímica de un adenoma hipofisario productor de ACTH



5.2 SC DE ORIGEN SUPRARRENAL

En este apartado se incluyen las causas de SC que se originan a raíz de un tumor suprarrenal, en total 17 adenomas y 3 carcinomas. Se excluyen las hiperplasia macronodular bilateral (HMB) y la hiperplasia micronodular (HMN) que debido a sus peculiaridades se abordarán en apartado posterior.

5.2.1 ACTH basal

Todos los pacientes (n=20) con un tumor adrenal como causa del SC presentaron todos, valores de ACTH inferiores al límite inferior de la normalidad, independientemente del método utilizado para su determinación (inferior a 3,1 pmol/L por RIA y a 2-2,2 pmol/L por IRMA) (*tabla 5.5*). No se encontraron diferencias significativas entre adenomas y carcinomas suprarrenales en relación al valor de ACTH basal (*tabla 5.4*). Si se encontraron diferencias significativas en relación al método de laboratorio (RIA o IRMA) utilizado en relación a los adenomas suprarrenales, presentando por IRMA valores significativamente menores que por RIA. En 15 de estos pacientes (75%), 14 adenomas y 1 carcinoma, los valores de ACTH plasmáticos fueron indetectables, lo que significó, según el método utilizado, valores de ACTH inferiores a 2 pmol/L por RIA y 1 pmol/L por IRMA (*tabla 5.6*).

Tabla 5.4: Valores de ACTH plasmáticos (por IRMA y RIA) en el SC de origen adrenal

	Adenoma suprarrenal	Carcinoma suprarrenal	p
ACTH basal (pmol/L)	1,01 ± 0,47	1,06 ± 0,09	n.s.

Tabla 5.5: Valores de ACTH plasmáticos en el SC de origen adrenal según método utilizado

	ACTH Total (pmol/L)	ACTH RIA (pmol/L)	ACTH IRMA (pmol/L)	p
Tumor adrenal	1,03 ± 0,38	1,15 ± 0,31	0,83 ± 0,41	< 0,05
- Adenoma suprarrenal	1,01 ± 0,47	1,16 ± 0,00	0,75 ± 0,48	< 0,05
- Carcinoma suprarrenal	1,06 ± 0,09	1,10 ± 1,0	1,20 ± 0,38	n.s.

Tabla 5.6: Pacientes con ACTH indetectable en el SC de origen adrenal

	Nº de pacientes	%
Tumor adrenal	15/20	75,0
- Adenoma suprarrenal	14/17	82,4
- Carcinoma suprarrenal	1/3	33,3

5.2.2 Cortisol libre urinario y cortisolemia

No hubo diferencias significativas entre adenomas y carcinomas suprarrenales en relación al C_s y CLU (tabla 5.7).

Tabla 5.7: Valores de C_s y CLU en el SC de origen adrenal

	Adenoma suprarrenal	Carcinoma suprarrenal	p
C_s (nmol/L)	644,4 ± 153,0	801,3 ± 351,2	n.s.
CLU (nmol/24 horas)	833,4 ± 709,4	713,3 ± 239,1	n.s.

5.2.3 Sulfato de dehidroepiandrosterona

El valor de DHEA-s basal se determinó en 17 pacientes con un SC de origen suprarrenal, 14 adenomas y los 3 carcinomas. Los pacientes afectados de un carcinoma suprarrenal presentaron valores de DHEA-s significativamente más elevados que los pacientes con un adenoma suprarrenal. Todas las determinaciones de DHEA-s en los pacientes con un carcinoma suprarrenal fueron superiores al límite bajo de la normalidad ($> 2 \mu\text{mol/L}$) establecido por el laboratorio de referencia. De los 14 adenomas, tan solo en 2 pacientes (14,3%), el valor de DHEA-s fue normal, hallándose un valor inferior en el resto ($< 2 \mu\text{mol/L}$) (tabla 5.8,5.9).

Tabla 5.8: Valores de DHEA-s en el SC de origen adrenal

	Adenoma suprarrenal	Carcinoma suprarrenal	p
DHEA-s ($\mu\text{mol/L}$)	0,83 \pm 0,95	20,3 \pm 13,7	< 0,05

Tabla 5.9: Pacientes con DHEA-s $< 2 \mu\text{mol/L}$ en el SC de origen adrenal

	Nº de pacientes	%
Adenoma suprarrenal	12/14	85,7
Carcinoma suprarrenal	0/3	0,0

5.2.4 Pruebas dinámicas

5.2.4.1 Prueba de frenación fuerte con dexametasona

La PFFD se realizó en 18 de los 20 pacientes (90%) con un SC de origen adrenal. En 1 paciente (5,6%), no se pudo interpretar el resultado de CLU por problemas en la recogida de las muestras de orina. Exclusivamente en un caso, un adenoma suprarrenal, se produjo una frenación paradójica superior al 50% tanto en relación al C_s como CLU basal (84% respecto al C_s y 82% respecto al CLU). En el resto (17/18), no se produjo la frenación o ésta fue inferior al 50%, resultados concordantes con la localización adrenal del SC. En el 72,2% y en el 76,5% de estos pacientes, la frenación obtenida al final del test fue inferior al 10% en relación al valor basal de C_s y de CLU respectivamente (*Tabla 5.10*).

Tabla 5.10: Resultados del PFFD en los pacientes con SC de origen adrenal

	CLU (n=17)	C_s (n=18)
Frenación (>50%)	1 (5,9%)	1 (5,6%)
No Frenación		
< 50%	16 (94,1%)	17 (94,4%)
10-49%	3 (17,6%)	4 (22,2%)
< 10%	13 (76,5%)	13 (72,2%)

5.2.4.2 Prueba de la metopirona

La PM se realizó en un total de 14 pacientes, 13 adenomas y 1 carcinoma suprarrenal. En 2 pacientes no se produjo una frenación adecuada del C_s por debajo de 180 nmol/L por lo que la prueba no tuvo validez. En 9 pacientes se obtuvo el resultado esperado por la etiología adrenal del SC que presentaban, con la ausencia de la duplicación del valor de ACTH respecto al basal y valores de 11-DOC inferiores a 230 nmol/L post-metopirona. En los 3 casos restantes los resultados de ACTH y 11-DOC fueron compatibles con una EC (*tabla 5.11*).

Tabla 5.11: Resultados de la PM en los pacientes con un SC de origen adrenal

	Tumor suprarrenal (n=14)
Prueba de la Metopirona	
11 DOC < 230 nmol/L + No ACTH x2	9 (64,3%)
11 DOC > 230 nmol/L + ACTH x2	3 (21,4%)
Prueba no válida	2 (14,3%)

5.2.5 Técnicas de imagen

5.2.5.1 TAC abdominal

La TAC abdominal con planos centrados en la región suprarrenal se practicó en los 20 pacientes con un SC por un tumor suprarrenal. En todos ellos la TAC identificó correctamente la lesión. En 15 de ellos la localización fue izquierda y en los 5 restantes el tumor se localizó en la suprarrenal derecha. El tamaño de la lesión osciló entre los 2 cm y los 9 cm, presentando los carcinomas suprarrenales tamaños significativamente superiores a los adenomas (tabla 5.12). Los 3 carcinomas suprarrenales presentaron por TAC un diámetro máximo superior o igual a 8 cm (diámetro máximo en los adenomas inferior a 6 cm), existiendo invasión local en un caso y signos radiológicos de malignidad (zonas hemorrágicas y necróticas) en otro. La suprarrenal contralateral a la lesión, a diferencia de las HMB (ver pág 88), no se encontró aumentada de tamaño ni se apreciaron nodulaciones o masas en ninguno de los adenomas ni carcinomas suprarrenales (tabla 5.12).

Tabla 5.12: Tamaño por TAC de los SC de origen adrenal

	Adenoma suprarrenal	Carcinoma suprarrenal	p
Tamaño (cm)	3,2 ± 1,8	8,2 ± 1,5	< 0,05

5.2.5.2 RM/TAC hipofisario

Las pruebas de imagen hipofisaria se realizaron en 18 de los pacientes con un SC de origen suprarrenal. En total se practicaron 6 TAC y 12 RM. En 2 pacientes (11,1%), uno por TAC y otro por RM, se encontraron sendos microadenomas hipofisarios con diámetro máximo inferior a los 6 mm (5 y 2 mm respectivamente), considerándose incidentalomas hipofisarios que podrían haber dado lugar a errores o confusión en la localización diagnóstica. Asimismo, en 3 pacientes (16,7%) la RM informó de la existencia de una silla turca parcialmente vacía (*tabla 5.13*).

Tabla 5.13: TAC/RM de los pacientes con SC de origen adrenal

	TOTAL (n=18)	TAC HIPOFISIS (n=6)	RM HIPOFISIS (n=12)
No lesión	13 (72,2%)	5 (83,3%)	8 (66,7%)
Lesión			
Microadenoma	2 (11,1%)	1 (16,7%)	1 (8,3%)
Silla turca vacía	3 (16,7%)	0 (0%)	3 (25,0%)

5.3 SC DE ORIGEN HIPOFISARIO Y/O ECTOPICO

5.3.1 ACTH basal

Los 65 pacientes con un SC de origen extradrenal presentaron valores de ACTH basales normales o elevados. En ningún caso dicho valor se encontró por debajo de los límites de la normalidad: inferior a 3,1 pmol/L por RIA y a 2-2,2 pmol/L por IRMA. Los valores de ACTH en los pacientes afectados de Se-ACTH fueron significativamente superiores a los pacientes con una EC. Los valores de ACTH por RIA fueron superiores a los hallados por IRMA pero sólo hubo diferencias significativas entre ambos métodos en relación a la Se-ACTH (*tabla 5.14,5.15*).

Tabla 5.14: Valores de ACTH plasmáticas en el SC de origen extradrenal

	Enfermedad de Cushing	Se-ACTH	p
ACTH Total* (pmol/L)	23,1 ± 16,8	40,1 ± 26,6	< 0,05

*IRMA + RIA

Tabla 5.15: Valores de ACTH plasmáticas en el SC de origen extradrenal

	ACTH total (pmol/L)	ACTH RIA (pmol/L)	ACTH IRMA (pmol/L)	p
Enfermedad de Cushing	23,1 ± 16,8	27,7 ± 19,6	17,4 ± 10,5	n.s.
Se-ACTH	40,1 ± 26,6	56,0 ± 29,0	24,1 ± 8,7	< 0,05

En 2 de los 9 pacientes con Se-ACTH (%) los valores de ACTH estuvieron dentro de los límites de la normalidad; en 20 de los 56 pacientes con EC, el valor de ACTH se encontró en los límites de la normalidad (*tabla 5.16*).

Tabla 5.16: Número de pacientes en relación al valor de ACTH “normal” o elevada.

	ACTH “normal”	ACTH elevado
Enfermedad de Cushing (n=56)	20/56 (35,7%)	36/56 (64,3%)
Se-ACTH (n=9)	2/9 (22,2%)	7/9 (77,8%)

5.3.2 Cortisol libre urinario y cortisolemia

Los valores de C_s y CLU fueron significativamente superiores en los casos de Se-ACTH respecto a las EC (*tabla 5.17*).

Tabla 5.17: Valores de C_s y CLU en el SC de origen extradrenal

	Enfermedad Cushing	Se-ACTH	p
C_s (nmol/L)	710,5 ± 202,5	1334,7 ± 2055,3	< 0,05
CLU (nmol/24 horas)	1367,1 ± 419,0	5359,6 ± 6395,5	< 0,05

5.3.3 Sulfato de dehidroepiandrosterona

El valor de DHEA-s basal se determinó en 41 pacientes con un SC de origen extradrenal, 38 EC y 3 Se-ACTH. No se encontraron diferencias significativas entre ambos. Todas las determinaciones de DHEA-s en los pacientes con un SC de origen extradrenal fueron “normales” o elevados,

Ninguno de los 41 pacientes presentó un valor de DHEA-s inferior a 2 $\mu\text{mol/L}$ (*tabla 5.18*).

Tabla 5.18: Valores de DHEA-s en el SC de origen extradrenal

	Enf Cushing	Se-ACTH	p
DHEA-s ($\mu\text{mol/L}$)	9,2 \pm 4,9	9,6 \pm 4,5	n.s.

5.3.4 Pruebas dinámicas

5.3.4.1 Prueba de frenación fuerte con dexametasona

La PFFD se realizó en 63 de los 65 pacientes (97,9%) con un SC de origen extradrenal (56 pacientes con EC y 7 pacientes con Se-ACTH). En 10 pacientes (17,5%), no se pudo interpretar el resultado de CLU por problemas en la recogida de las muestras de orina, y en 6 pacientes solamente se determinó el C_s .

De los 56 pacientes con una EC en los que se realizó la prueba, en 8 casos (14,3%) no se produjo la frenación esperada del C_s (superior al 50%).

En relación al CLU, de los 41 pacientes con EC en que se obtuvo la muestra de orina, no se produjo la frenación en sólo 2 casos (4,9%), y tampoco en ellos se observó frenación en los niveles de C_s . En 3 pacientes hubo una discordancia entre el C_s y CLU dado que se produjo la frenación del CLU pero no del C_s . En el 41,1% y en el 51,2% de estos pacientes, la frenación obtenida al final del test fue superior al 90% en relación al valor basal de C_s y de CLU respectivamente (*Tabla 5.19*).

De los 7 pacientes con Se-ACTH en que se practicó la prueba de frenación fuerte, en 2 casos (28,6%) se obtuvo una frenación paradójica del C_s . En relación al CLU, de los 6 pacientes en los que se obtuvo la muestra de orina se produjo una frenación paradójica en 2 (33,3%). Fueron los mismos pacientes que presentaron una frenación superior al 50% en relación al C_s basal. En ninguno de ellos fue dicha frenación superior al 90% en relación a los valores basales de C_s y CLU (*tabla 5.20*).

Tabla 5.19: Resultados del PFFD en los pacientes con SC de origen hipofisario

	CLU (n=41)	C_s (n=56)
Frenación		
> 50%	39 (95,1%)	48 (85,7%)
> 90%	21 (51,2%)	23 (41,1%)
No frenación	2 (4,9%)	8 (14,3%)

Tabla 5.20: Resultados del PFFD en los pacientes con SC de origen ectópico

	CLU (n=6)	C_s (n=7)
Frenación		
> 50%	2 (33,3%)	2 (28,6%)
> 90%	0 (0%)	0 (0%)
No frenación	4 (66,7%)	5 (71,2%)

5.3.4.2 Prueba de la metopirona

La PM se realizó en 45 pacientes: 38 EC y 7 Se-ACTH. En 5 pacientes (11,1%), 4 con una EC y 1 con una Se-ACTH, no se redujo el nivel del C_s por debajo de 180 nmol/L por lo que la prueba no tuvo validez.

De los 34 pacientes con EC en los cuales la prueba fue válida, en 4 casos no se observó la duplicación respecto al valor basal de los niveles de ACTH ni valores de 11-DOC post-metopirona por encima de 230 nmol/L, concordantes con la etiología hipofisaria que presentaban. En los 30 restantes, los resultados de ACTH y 11-DOC fueron compatibles con una EC.

De los 6 pacientes con una Se-ACTH en los que la prueba tuvo validez, en 2 casos los resultados de ACTH y 11-DOC post-metopirona fueron compatibles con una EC (*tabla 5.21*)

Tabla 5.21: Resultados de la PM en los pacientes con un SC de origen extradrenal

	Enf Cushing (n=38)	Se-ACTH (n=7)
Prueba de la Metopirona		
11 DOC > 230 nmol/L + ACTH x2	30 (79,0%)	2 (28,6%)
11 DOC < 230 nmol/L + No ACTH x2	4 (10,5%)	4 (57,1%)
Prueba no válida	4 (10,5%)	1 (14,3%)

5.3.5 Técnicas de imagen

5.3.5.1 TAC abdominal

La TAC abdominal se practicó en 62 pacientes con un SC de origen extraadrenal, 54 con una EC y 8 con una Se-ACTH.

De los 54 pacientes con una EC, en 10 casos (18,5%) se visualizó una lesión unilateral, una masa suprarrenal derecha o izquierda, informándose en los casos restantes de la existencia de una hiperplasia bilateral o suprarrenales normales.

De los 8 pacientes con una Se-ACTH, 3 presentaron una hiperplasia bilateral siendo normal en el resto. No se visualizaron lesiones unilaterales en ninguno de ellos (*tabla 5.22*).

Tabla 5.22: TAC abdominal de los pacientes con SC de origen extradrenal

	Enfermedad Cushing (n=54)	Se-ACTH (n=8)
Hiperplasia bilateral	13 (24,1%)	3 (37,5%)
Normal	31 (57,4%)	5 (62,5%)
Lesión unilateral	10 (18,5%)	0 (0%)

5.3.5.2 RM/TAC hipofisario

Las pruebas de imagen hipofisaria se realizaron en los 65 pacientes con un SC de origen extradrenal. En total se practicaron 35 TAC y 43 RM.

De los 56 pacientes con una EC se visualizó la presencia de una adenoma hipofisario por TAC y/o RM en 33 casos (58,9%), siendo considerados 27 como microadenomas y 6 como macroadenomas. En 1 paciente (1,8%) se informó la RM como silla turca parcialmente vacía. En relación a la técnica utilizada, la RM presentó una mayor sensibilidad que la TAC, reconociendo un adenoma hipofisario en el 58,3% de casos con EC; la TAC sólo visualizó un adenoma en el 46,9% de los casos. En 12 pacientes se practicaron ambas técnicas, TAC y RM. En 5 de ellos la TAC no mostró lesión hipofisaria pero sí la RM, por el contrario, en ningún caso se visualizó lesión hipofisaria por TAC y no por RM (*tabla 5.23*).

Tabla 5.23: TAC/RM de los pacientes con SC de origen hipofisario

	TOTAL (n=56)	TAC Hipófisis (n=32)	RM Hipófisis (n=36)
Lesión	33 (58,9%)	15 (46,9%)	21 (58,3%)
Microadenoma	27 (48,2%)	13 (40,6%)	17 (47,2%)
Macroadenoma	6 (10,7%)	2 (6,3%)	4 (11,1%)
Silla turca vacía	1 (1,8%)		1 (2,8%)
No lesión	22 (39,3%)	17 (53,1%)	14 (38,9%)

De los 9 pacientes con una Se-ACTH, en un único caso (11,1%), se visualizó por la RM un “incidentaloma” hipofisario con diámetro máximo de 5 mm, pudiendo haber dado lugar a confusión en la localización diagnóstica (*tabla 5.24*).

Tabla 5.24: TAC/RM de los pacientes con SC de origen ectópico

	TOTAL (n=9)	TAC HIPOFISIS (n=3)	RM HIPOFISIS (n=7)
No Lesión	8 (88,9%)	3 (100%)	6 (85,7%)
Lesión	1 (11,1%)	0 (0%)	1 (14,3%)

5.3.6 Cateterismo de los senos petrosos inferiores

El CSPI con CRH se realizó en 28 pacientes con un SC de origen extradrenal, 5 Se-ACTH y 23 EC. En 2 pacientes (7,1%) no se pudieron obtener muestras por dificultades en la cateterización de ambos senos petrosos, y en un tercer caso sólo se pudo obtener muestras de un único seno siendo suficiente para el diagnóstico (excluyendo el origen ectópico). De los 26 pacientes de los cuales se obtuvieron resultados, el CSPI localizó correctamente la lesión en todos ellos, 21 EC y 5 Se-ACTH (*tabla 5.25*). En los 21 pacientes con EC el CSPI mostró una lateralización izquierda en 8 casos y derecha en 11. No obstante en sólo 11 de estos pacientes la cirugía confirmó dicha lateralización (57,9%) (*tabla 5.26*). Ningún paciente presentó complicaciones graves tras el CSPI.

Tabla 5.25: CSPI de los pacientes con SC de origen extradrenal

	TOTAL CSPI (n=28)	Enfermedad Cushing (n=23)	Se-ACTH (n=5)
Diagnóstico	26 (92,9%)	21 (91,3%)	5 (100%)
No diagnóstico	2 (7,1%)	2 (8,7%)	0 (0%)

Tabla 5.26: Lateralización del CSPI en los pacientes con EC

	Enfermedad Cushing (n=21)
Lateralización derecha	11 (52,4%)
Lateralización izquierda	8 (38,1%)
No Lateralización	2 (9,5%)

5.4 HIPERPLASIA SUPRARRENAL

Dadas las peculiaridades clínico-patológicas de las hiperplasias macronodulares (HMB) y micronodulares (HMN), su análisis requiere de una valoración independiente del resto de causas etiológicas del SC.

5.4.1 Hiperplasia macronodular bilateral

La HMB fue la causa etiológica de un SC en 4 casos. El valor de ACTH plasmática fue indetectable en 3 de los 4 pacientes, presentando el otro paciente un valor basal normal. Los valores basales de CLU y C_s no fueron significativamente diferentes al resto de casos con SC de causa suprarrenal. El valor de DHEA-s fue bajo en 3 de los 4 pacientes (coincidiendo con los que presentaron una ACTH baja) y normal en el otro caso. En relación a las pruebas dinámicas, la PFFD no mostró, en ninguno de los 4 casos, una reducción del CLU y C_s respecto al basal superior al 50%, y en todos ellos dicha frenación fue inferior al 10%, presentando la PM resultados dispares (2 sugestivos de una EC y otros 2 no). La TAC abdominal fue diagnóstico en los 4 pacientes presentando masas bilaterales de tamaños variables (entre 2 y 8 cm en ambas suprarrenales). La RM y/o TAC hipofisaria reveló una silla turca parcialmente vacía en 1 caso, no apreciándose lesiones en el resto. Las características generales y los valores individuales de las pruebas diagnósticas de los 4 pacientes con HMB se reflejan en la *tablas 5.27 y 5.28*.

Tabla 5.27: HMB características generales y media de los valores de laboratorio

HMB (n=4)	
Sexo (H/M)	2/2
Edad (años)	47,0 ± 7,3
ACTH (pmol/L)	3,0 ± 4,0
C_s (nmol/L)	638,9 ± 150,3
CLU (μmol/24 horas)	508,0 ± 104,6

Tabla 5.28: HMB: Resultados de las pruebas diagnósticas

	ACTH (pmol/L)	C_s (nmol/L)	CLU (nmol/24h)	DHEA-s (μmol/L)	PFFD	PM*	TAC abd	TAC/RM hipof
Paciente 1	9.6	614	690	10,8	No Frenación	EC	Bilateral	STPV
Paciente 2	<2,0	602	883	0,54	No Frenación	EC	Bilateral	Normal
Paciente 3	<2,0	402	437	0,36	No Frenación	No EC	Bilateral	Normal
Paciente 4	<1,0	414	596	0,62	No Frenación	No EC	Bilateral	Normal

*EC: sugestivo de EC

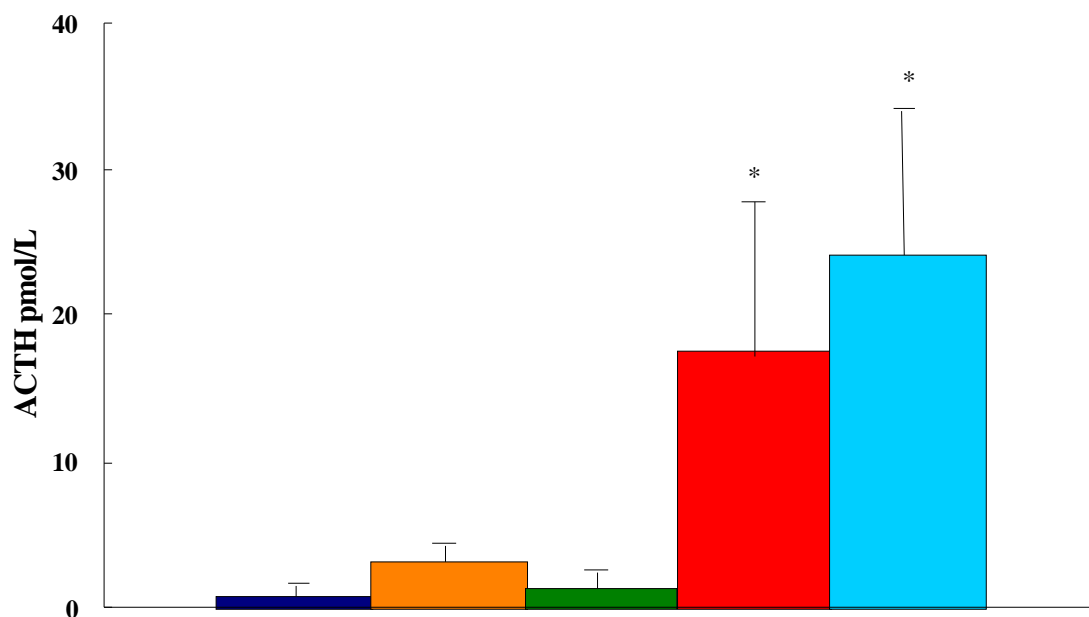
5.4.2 Hiperplasia micronodular

Una sola paciente presentó una HMN como causa del SC. Correspondía a una mujer de 13 años de edad con clínica de hipercorticismo desde los 7 años. Las determinaciones analíticas mostraron una ACTH basal indetectable (por IRMA), un C_s medio de 458 nmol/L, un CLU medio de 380 μ mol/L. La PFFD no produjo frenación respecto a los valores basales de C_s y CLU, y en la PM no se observó la duplicación de los valores de ACTH ni valores de 11-DOC superiores a 230 nmol/L post-metopirona. La TAC abdominal visualizó suprarrenales de tamaño y morfología normales y la RM no evidenció lesión hipofisaria (*tabla 5.29*).

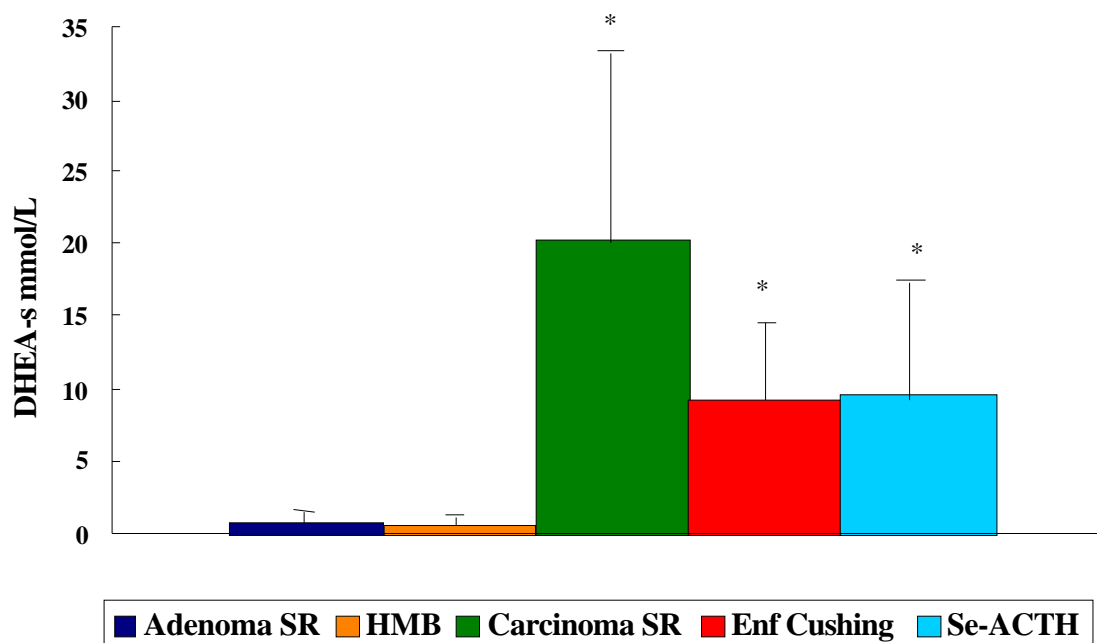
Tabla 5.29: Datos de la paciente con una HMN

	ACTH (pmol/L)	C_s (nmol/)	CLU (nmol/24h)	DHEA-s	PFFD	PM	TAC abd	TAC/RM hipof
Paciente 1	< 1	458	380	-	No Frenación	No EC	Normal	Normal

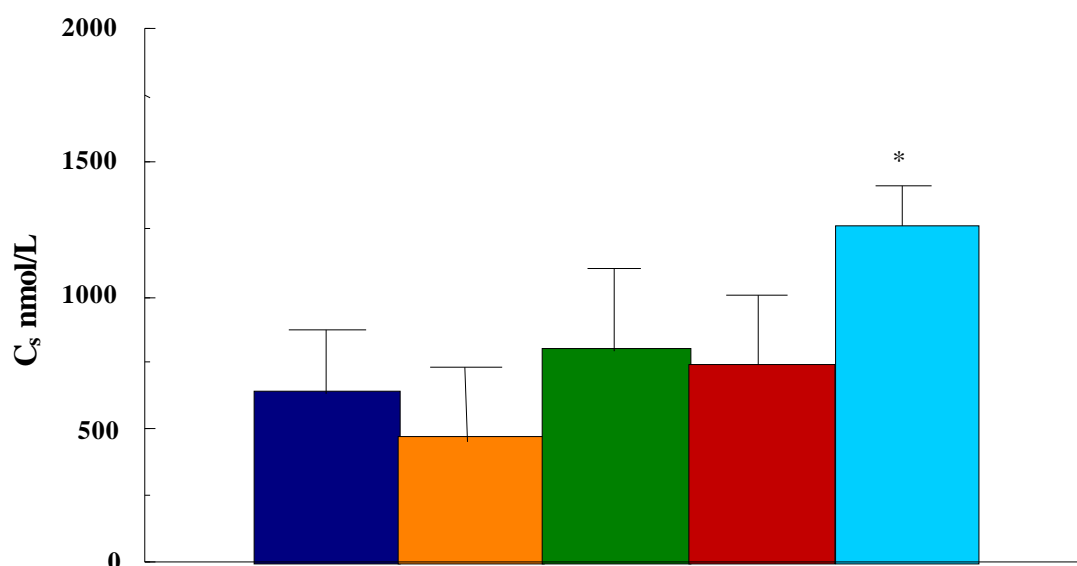
Gráfica 5.2: ACTH plasmático según causa etiológica del SC



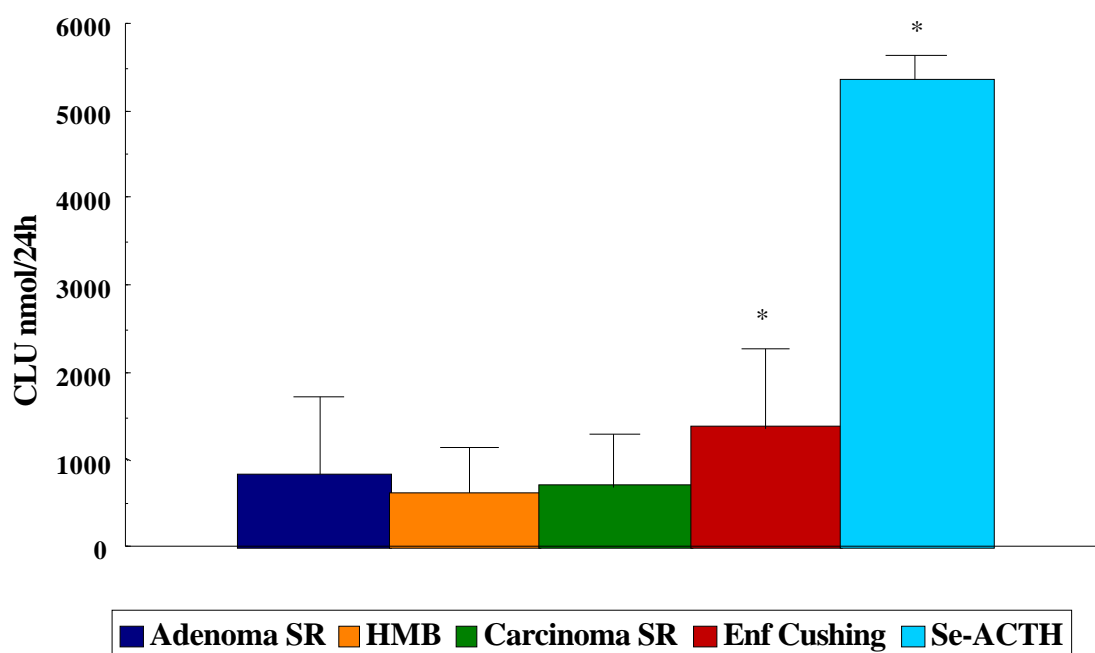
Gráfica 5.3: Niveles de DHEA-s según causa etiológica del SC

* $p < 0,05$

Gráfica 5.4: Cortisol en suero (C_s) según causa etiológica del SC



Gráfica 5.5: Cortisol libre urinario (CLU) según causa etiológica del SC



* $p < 0,05$

5.5 EVALUACION DE LAS PRUEBAS DIAGNOSTICAS

5.5.1 ACTH basal

a-) ACTH basal por IRMA, niveles bajos (<2,2 pmol/L) *versus* normales o elevados (>2,2 pmol/L), en el diagnóstico diferencial entre SC de origen no suprarrenal y suprarrenal (adenoma, carcinoma, HMB, HMN)

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	100%	-
Especificidad:	100%	-
VPP:	100%	-
VPN:	100%	-
CPP:	∞	-
CPN:	0	-
Probabilidad pre-test:	74,4 %	67,7 - 81,1 %
Probabilidad post-test:	100%	-

b-) ACTH basal por RIA, niveles bajos (<3,1pmol/L) *versus* normales o elevados (>3,1 pmol/L), en el diagnóstico diferencial entre SC de origen no suprarrenal y suprarrenal (adenoma, carcinoma, HMB, HMN)

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	100 %	-
Especificidad:	92,9 %	86,0 - 99,8 %
VPP:	97,1 %	94,3 - 99,9 %
VPN:	100 %	-
CPP:	14,1	7,14 - 500
CPN:	0	-
Probabilidad pre-test:	70,2 %	63,6 - 76,8 %
Probabilidad post-test:	97,1 %	94,7 - 99,5 %

5.5.2 Prueba de frenación fuerte con dexametasona: Cortisoluria

a-) Frenación del CLU en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH y el SC de origen suprarrenal (adenoma, carcinoma, HMB, HMN). En 11 de los 80 pacientes en los que se practicó la prueba (13,8%) la recogida de las muestras de orina fue incorrecta y no se han incluido los resultados.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	95,1 %	91,7 - 98,5 %
Especificidad:	89,3 %	83,5 - 95,1 %
VPP:	92,8 %	88,8 - 96,8 %
VPN:	92,5 %	87,4 - 97,6 %
CPP:	8,89	5,56 - 20,10
CPN:	0,05	0,02 - 0,10
Probabilidad pre-test:	59,4 %	53,4 - 65,3 %
Probabilidad post-test:	92,9 %	89,8 - 96,0 %

b-) Frenación del CLU en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH. Se excluyeron 10 de los 57 pacientes (17,5%) por una recogida de las muestras de orina incorrecta.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	95,1 %	91,7 - 98,5 %
Especificidad:	66,6 %	47,3 - 85,9 %
VPP:	95,1 %	91,7 - 98,5 %
VPN:	66,6 %	47,3 - 85,9 %
CPP:	2,85	1,74 - 6,99
CPN:	0,07	0,02 - 0,18
Probabilidad pre-test:	87,2 %	82,3 - 92,1 %
Probabilidad post-test:	95,1 %	92,0 - 98,2 %

c-) Frenación del CLU superior al 90% respecto al valor basal en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* resto de causas etiológicas.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	51,2 %	43,3 - 59,0 %
Especificidad:	100%	-
VPP:	100%	-
VPN:	58,3 %	51,2 - 65,4 %
CPP:	∞	-
CPN:	0,49	0,41 - 0,57
Probabilidad pre-test:	59,4 %	53,4 - 65,3 %
Probabilidad post-test:	100%	

d-) Frenación del CLU superior al 90% en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	51,2 %	43,4 - 59,0 %
Especificidad:	100 %	
VPP:	100 %	
VPN:	23,1 %	14,8 - 31,4 %
CPP:	∞	
CPN:	0,49	0,41 - 0,57
Probabilidad pre-test:	87,2 %	82,3 - 92,1 %
Probabilidad post-test:	100%	

5.5.3 Prueba de frenación fuerte con dexametasona: Cortisolemia

a-) Frenación del C_s en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH y el SC de origen suprarrenal (adenoma, carcinoma, HMB, HMN).

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	85,7 %	81,0 - 90,4 %
Especificidad:	90,0 %	84,5 - 95,5 %
VPP:	94,1 %	90,8 - 97,4%
VPN:	75,0 %	67,8 - 82,2 %
CPP:	8,57	5,20 - 20,1
CPN:	0,16	0,10 - 0,22
Probabilidad pre-test:	65,1 %	60,0 - 70,2 %
Probabilidad post-test:	94,1 %	91,6 - 96,6 %

b-) Frenación del C_s en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	85,7 %	81,0 - 90,4 %
Especificidad:	71,4 %	54,3 - 88,5 %
VPP:	96,0 %	93,2 - 98,8 %
VPN:	38,4 %	24,9 - 51,9 %
CPP:	3,00	1,77 - 7,86
CPN:	0,19	0,11 - 0,35
Probabilidad pre-test:	88,9 %	84,9 - 92,9%
Probabilidad post-test:	96,0 %	93,5 - 98,5 %

c-) Frenación del C_s superior al 90% respecto al valor basal en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* resto de causas etiológicas.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	41,1 %	34,5 - 47,7 %
Especificidad:	100 %	-
VPP:	100 %	-
VPN:	47,6 %	41,3 - 53,9 %
CPP:	∞	-
CPN:	0,59	0,52 - 0,66
Probabilidad pre-test:	65,1 %	60,0 - 70,2 %
Probabilidad post-test:	100%	-

d-) Frenación del C_s superior al 90% respecto al valor basal en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	41,1 %	34,5 - 47,7 %
Especificidad:	100 %	-
VPP:	100 %	-
VPN:	17,5 %	11,5 - 23,5 %
CPP:	∞	-
CPN:	0,59	0,52 - 0,66
Probabilidad pre-test:	88,9 %	84,9 - 92,9 %
Probabilidad post-test:		100%

5.5.4 Prueba de la metopirona

a-) Diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH y el SC de origen suprarrenal (adenoma, carcinoma, HMB, HMN). La prueba no fue válida, por ausencia de frenación del C_s, en 7 de 64 casos (10,9%)

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	88,2 %	82,7 - 93,7 %
Especificidad:	69,6 %	60,0 - 79,2 %
VPP:	81,1 %	74,7 - 87,5 %
VPN:	80,0 %	71,1 - 88,9 %
CPP:	2,90	2,07 - 4,50
CPN:	0,17	0,08 - 0,29
Probabilidad pre-test:	59,6 %	53,1 - 66,1 %
Probabilidad post-test:	81,1 %	75,9 - 86,3 %

b-) Prueba de la metopirona en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH. La prueba no fue válida, por ausencia de frenación del C_s, en 5 de 45 casos (11,1%).

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	88,2 %	82,7 - 93,7 %
Especificidad:	66,7 %	47,5 - 85,9 %
VPP:	93,8 %	89,5 - 98,1 %
VPN:	50,0 %	32,3 - 67,8 %
CPP:	2,65	1,90 - 7,09
CPN:	0,18	0,07 - 0,36
Probabilidad pre-test:	85,0 %	79,4 - 90,7 %
Probabilidad post-test:	93,7 %	89,9 - 97,5 %

5.5.5 Resonancia magnética hipofisaria

a-) Presencia o ausencia de lesiones hipofisarias en la RM en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* la Se-ACTH y SC de origen suprarrenal.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	58,3 %	50,1 – 66,5 %
Especificidad:	90,9 %	84,8 – 97,0 %
VPP:	91,3 %	85,4 – 97,2 %
VPN:	57,1 %	48,7 – 65,5 %
CPP:	6,41	3,30 – 22,17
CPN:	0,46	0,35 - 0,59
Probabilidad pre - test:	62,1 %	55,7 – 68,5 %
Probabilidad pot-test:	91,3 %	87,6 – 95,0 %

b-) Presencia o ausencia de lesiones hipofisarias en la RM en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	58,3 %	50,1 – 66,5 %
Especificidad:	85,7 %	72,4 – 98,9 %
VPP:	95,5 %	91,1 – 99,9 %
VPN:	28,6 %	18,7 – 38,5 %
CPP:	4,08	1,82 – 60,54
CPN:	0,49	0,34 - 0,69
Probabilidad pre-test:	83,7 %	78,1 – 89,3 %
Probabilidad pot-test:	95,5 %	92,3 – 98,7 %

c-) Lesión superior o igual a 7mm de diametro en la RM en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* resto de causas etiológicas.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	16,7 %	10,5 - 22,9 %
Especificidad:	100 %	-
VPP:	100 %	-
VPN:	18,9 %	12,5 - 25,3 %
CPP:	∞	-
CPN:	0,83	0,77 - 0,90
Probabilidad pre-test:	83,7 %	78,1 - 89,3 %
Probabilidad pot-test:	100 %	-

d-) Lesión hipofisaria en la RM superior o igual a 7 mm de diámetro en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	16,7 %	10,5 - 22,9 %
Especificidad:	100 %	-
VPP:	100 %	-
VPN:	42,3 %	35,4 - 49,2 %
CPP:		-
CPN:	0,83	0,77 - 0,90
Probabilidad pre-test:	62,0 %	55,6 - 68,4 %
Probabilidad pot-test:	100 %	-

5.5.6 TAC hipofisaria

a-) Presencia o ausencia de lesiones hipofisarias en la TAC en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* la Se-ACTH y SC de origen suprarrenal.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	46,9 %	38,1 - 55,7 %
Especificidad:	90,9 %	82,2 - 99,6 %
VPP:	93,8 %	87,8 - 99,8 %
VPN:	37,0 %	27,7 - 46,3 %
CPP:	5,15	2,14 - 139,25
CPN:	0,58	0,44 - 0,75
Probabilidad pre-test:	74,4 %	67,7 - 81,1 %
Probabilidad pot-test:	93,7 %	90,0 - 97,4 %

b-) Presencia o ausencia de lesiones hipofisarias en la TAC en el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	46,9 %	38,1 - 55,7 %
Especificidad:	100 %	-
VPP:	100 %	-
VPN:	15,0 %	7,0 - 23,0 %
CPP:	∞	-
CPN:	0,53	0,44 - 0,62
Probabilidad pre-test:	91,4 %	86,7 - 96,1 %
Probabilidad post-test:	100%	-

5.5.7 TAC abdominal

a-) Valor de la TAC abdominal en el diagnóstico de lesiones suprarrenales unilaterales compatibles con un adenoma o carcinoma suprarrenal *versus* el resto de causas etiológicas.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	100 %	-
Especificidad:	85,1 %	80,7 - 89,5 %
VPP:	64,7 %	56,0 - 73,4 %
VPN:	100 %	-
CPP:	6,71	5,18 - 9,52
CPN:	0	-
Probabilidad pre-test:	23,0 %	18,5 - 27,5 %
Probabilidad post-test:	66,7 %	61,6 - 71,8 %

b-) TAC abdominal en el diagnóstico diferencial de SC de origen suprarrenal (lesión) y no suprarrenal (no lesión)

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	96,0 %	92,1 - 99,9 %
Especificidad:	58,1 %	51,8 - 64,4 %
VPP:	49,0 %	41,9 - 56,1 %
VPN:	97,1 %	94,3 - 99,9 %
CPP:	2,29	1,91 - 2,81
CPN:	0,07	0,00 - 0,15
Probabilidad pre-test:	28,7 %	23,9 - 33,5 %
Probabilidad post-test:	48,0 %	42,6 - 53,4 %

5.5.8 Cateterismo de los senos petrosos inferiores

a-) CSPI para el diagnóstico diferencial de la EC *versus* Se-ACTH.
En 2 de los 28 pacientes (7.1%) no se pudo obtener muestras porque no se consiguió cateterizar los senos petrosos inferiores.

	%	IC del 95%
Sensibilidad:	100 %	-
Especificidad:	100 %	-
VPP:	100 %	-
VPN:	100 %	-
CPP:	∞	-
CPN:	0	-
Probabilidad pre-test:	80,8 %	73,1 - 88,5 %
Probabilidad post-test:	100 %	-

6. ESQUEMAS DIAGNOSTICOS

6. ESQUEMAS DIAGNOSTICOS

6.1 DISEÑO DE LOS ESQUEMAS DIAGNOSTICOS

6.1.1 Introducción

Hasta la fecha, en los dos hospitales de donde proceden los pacientes incluidos en este estudio, se estaba realizando el diagnóstico etiológico del SC sin que estuviera establecido previamente un algoritmo decisorio previo. Es decir, se realizaban en cada paciente las diferentes pruebas diagnósticas analizadas en este trabajo (ACTH, Cs, CLU, DHEA-s, PFFD, PM, TAC abdominal, TAC/RM hipofisaria), y según el resultado más o menos concordante obtenido entre todas ellas se establecía el diagnóstico etiológico definitivo, reservándose el CSPI para los casos más dudosos. Este proceder es relativamente habitual, y tampoco en la literatura y textos básicos, se establece con claridad algoritmos de diagnóstico etiológico del SC (189, 190).

A nivel económico el diagnóstico etiológico del SC, sin un algoritmo diagnóstico establecido previamente, tal y como se realizaba hasta ahora, puede implicar unos costes elevados, porque la realización de múltiples pruebas aumenta los resultados contradictorios entre ellas, y en definitiva la confusión en la localización de la enfermedad, no reduciendo la tasa de errores diagnósticos.

6.1.2 Metodología

Una vez analizadas por separado las características operativas de las pruebas diagnósticas utilizadas (sensibilidad, especificidad, VPP, VPN...), las hemos combinado de manera secuencial, para analizar todos los

posibles esquemas de diagnóstico etiológico de SC. En cada uno de los esquemas diagnósticos que hemos obtenido, se han valorado inicialmente, el número de diagnósticos correctos e incorrectos.

Posteriormente se ha analizado el coste económico derivado de cada una de las pruebas utilizadas, y dado el caso, de la cirugía realizada. A dichos costes directos (pruebas diagnósticas y cirugía), se ha añadido el coste de una intervención quirúrgica innecesaria que se produce tras un diagnóstico incorrecto (ej: una cirugía transesfenoidal en un paciente afecto de una Se-ACTH). Dada la accesibilidad limitada al uso diagnóstico de los CSPI, debido a sus dificultades técnicas y necesidad de equipos especializados, hemos contabilizado también en los resultados el número de CSPI necesarios. Este dato será de utilidad para valorar la aplicabilidad de los esquemas diseñados, ante la posibilidad o no, de acceso a dicha prueba diagnóstica en el sistema sanitario en que nos movamos.

En todos los esquemas diseñados se han calculado el número de diagnósticos erróneos, el número de CSPI realizados y el coste económico global de todo el proceso diagnóstico, **por cada 1000 nuevos diagnósticos de SC**, manteniendo la distribución etiológica de la población a estudio. En una primera valoración de eficacia y efectividad, los resultados (diagnósticos correctos, costes..) se han obtenido aplicando el valor porcentual medio que caracteriza a cada una de las pruebas, que utilizadas de forma secuencial, configuran ese determinado organigrama diagnóstico. Posteriormente, en el mismo esquema, se han analizado los mismos resultados (diagnósticos correctos, costes...) aplicando los valores porcentuales extremos de cada prueba diagnóstica, a partir del intervalo de confianza del 95%, expresando un rango de resultados, del más favorable al más desfavorable (ver tabla de resultados).

Está claro que en los primeros pasos de cualquiera de los posibles algoritmos diagnósticos que utilicemos, dado a que se deberán aplicar a toda la población a estudio, necesitan de pruebas con una elevada especificidad, con el objetivo de reducir al mínimo el número de falsos positivos que conducirían, en un buen número de pacientes, a un error diagnóstico, y en el caso de SC a una cirugía inadecuada. Una cirugía errónea lleva consigo, además de un aumento de la morbi-mortalidad, un elevado coste. Asimismo, por ser aplicadas a toda la población a estudio (es decir al global de pacientes), las pruebas realizadas en los primeros pasos del proceso diagnóstico es necesario que a parte de su elevada eficacia sean también de menor coste posible para mantener la eficiencia diagnóstica. En los algoritmos diagnósticos diseñados se han combinado en los primeros pasos de la decisión diagnóstica pruebas con un especificidad superior al 90% independientemente de su sensibilidad y de su coste.

Este proceder podría criticarse porque no tiene en cuenta inicialmente la sensibilidad de la prueba. No obstante, el falso negativo, no conllevará de entrada un error, porque al no ser diagnosticado se le aplicará secuencialmente nuevas pruebas que permitirán probablemente el diagnóstico en otro momento del algoritmo decisorio. A diferencia del falso positivo que al ser diagnosticado de una enfermedad que no padece o que no se localiza correctamente, no proseguirá el estudio diagnóstico siendo tratado con un procedimiento erróneo.

A partir de las premisas anteriormente expuestas, se han obtenido dos esquemas diagnósticos: el primero, el de mayor eficiencia, y un segundo, el de mayor eficacia con el menor número de CSPI (teniendo en cuenta las dificultades de generalizar el uso del CSPI).

1º. Esquema diagnóstico más eficiente.

Es el esquema de diagnóstico etiológico con el que se obtienen el mayor número de diagnósticos correctos, y que es

económicamente más rentable. Es decir, entre los esquemas diagnósticos con mayor eficacia, es el de menor coste.

2°. Esquema diagnóstico más eficaz con el menor número de CSPI.

Es el esquema diagnóstico más eficaz con el menor número de CSPI posibles. Dado que el CSPI es una prueba que no es posible realizar en todos los centros hospitalarios porque requiere de un equipo especializado y con experiencia, se ha buscado el mejor esquema diagnóstico con el menor número de CSPI posibles.

6.1.3 Coste del proceso diagnóstico sin un algoritmo diagnóstico previo

Como hemos resñado con anterioridad, hasta la fecha, en los dos hospitales de donde proceden los pacientes incluidos en este estudio, se estaba realizando el diagnóstico etiológico del SC sin que estuviera establecido previamente un algoritmo decisorio previo. Es decir, se realizaban en cada paciente las diferentes pruebas diagnósticas analizadas en este trabajo (ACTH, Cs, CLU, DHEA-s, PFFD, PM, TAC abdominal, TAC/RM hipofisaria), y según el resultado más o menos concordante obtenido entre todas ellas se establecía el diagnóstico etiológico definitivo, reservándose el CSPI para los casos más dudosos.

El coste económico que llevaba asociado el diagnóstico de los 90 pacientes con SC incluidos en el estudio, siguiendo la rutina diagnóstica establecida, se elevó a 32.051.382 de ptas. (356.126 ptas de media por paciente) con un total de 4 errores diagnósticos en la localización del SC

(*tabla 6.1*). Se demuestra así que la realización de una batería de pruebas sin un algoritmo diagnóstico previo implica unos costes elevados con una reducción de la eficacia diagnóstica (aumento del número de errores diagnósticos), porque la realización de múltiples pruebas aumenta los resultados contradictorios entre ellas, y en definitiva la confusión en la localización de la enfermedad.

Tabla 6.1: Resultados tras la aplicación de la rutina diagnóstica utilizada hasta la fecha

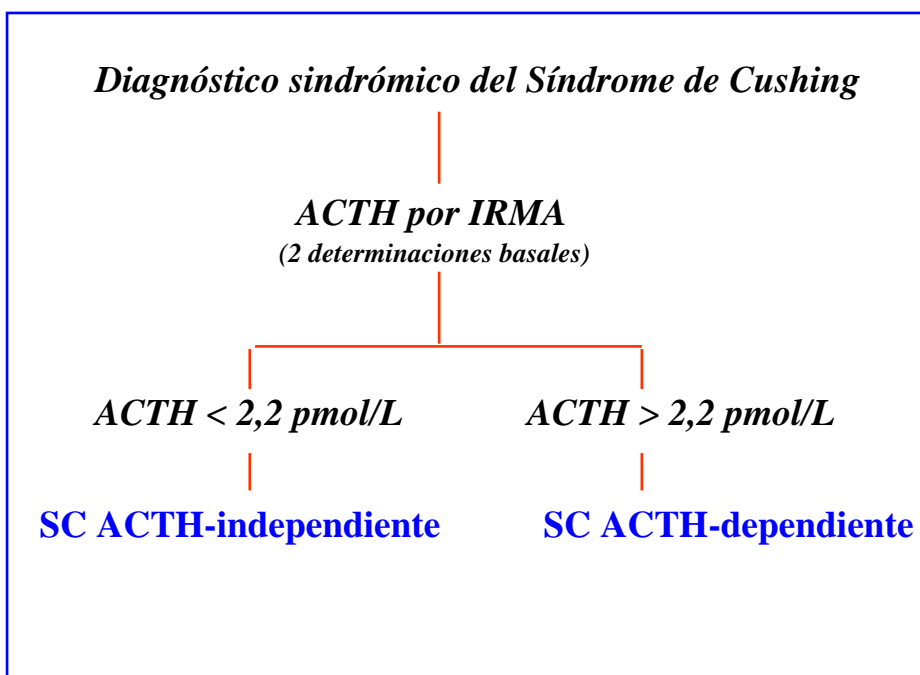
DEL TOTAL DE PACIENTES	
(n=90)	
Errores diagnósticos (nº)	4
Total de CSPI (nº)	28
Coste (millones ptas.)	32.1

6.2 ESQUEMA DIAGNÓSTICO MAS EFICIENTE

6.2.1 ACTH basal

Para diferenciar los distintos tipos etiológicos del SC, adrenal y extradrenal, lo más eficaz y eficiente es en un primer paso la determinación por IRMA de la ACTH basal. La utilización de otras técnicas diagnósticas (RM, PFFD, TAC, niveles de C_s y CLU...) son claramente menos sensibles y específicas, y aumentan significativamente los costes. La ACTH por IRMA presenta una sensibilidad y especificidad del 100% en dicho diagnóstico diferencial (*esquema 6.1*).

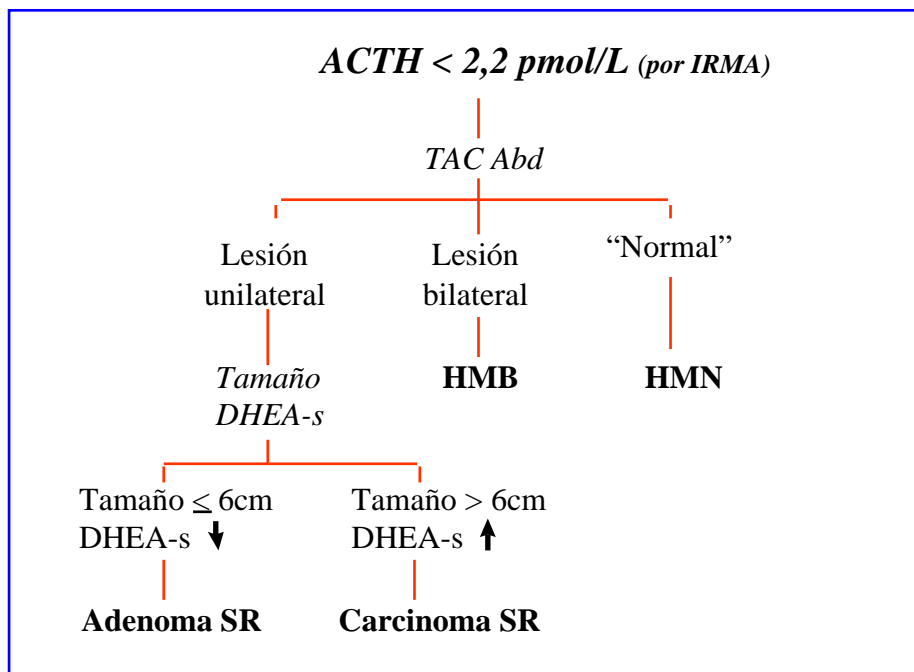
Esquema diagnóstico 6.1: ACTH basal



6.2.2 SC de origen adrenal

En caso de hallarnos ante un SC ACTH-independiente (ACTH plasmática indetectable o baja) el siguiente paso será la realización de una TAC abdominal en cortes finos centrados en la región suprarrenal, para distinguir la causa etiológica; un adenoma o carcinoma si la lesión es unilateral, una HMB si la lesión es bilateral, y una HMN si ambas suprarrenales son de aspecto normal. El tamaño de la lesión por TAC y los valores plasmáticos de la DHEA-s pueden ser de utilidad para diferenciar el carcinoma del adenoma suprarrenal. En caso de un carcinoma suprarrenal el tamaño será mayor y la DHEA-s presentará niveles más elevados (*esquema 6.2*).

Esquema diagnóstico 6.2: ACTH-independiente, origen adrenal

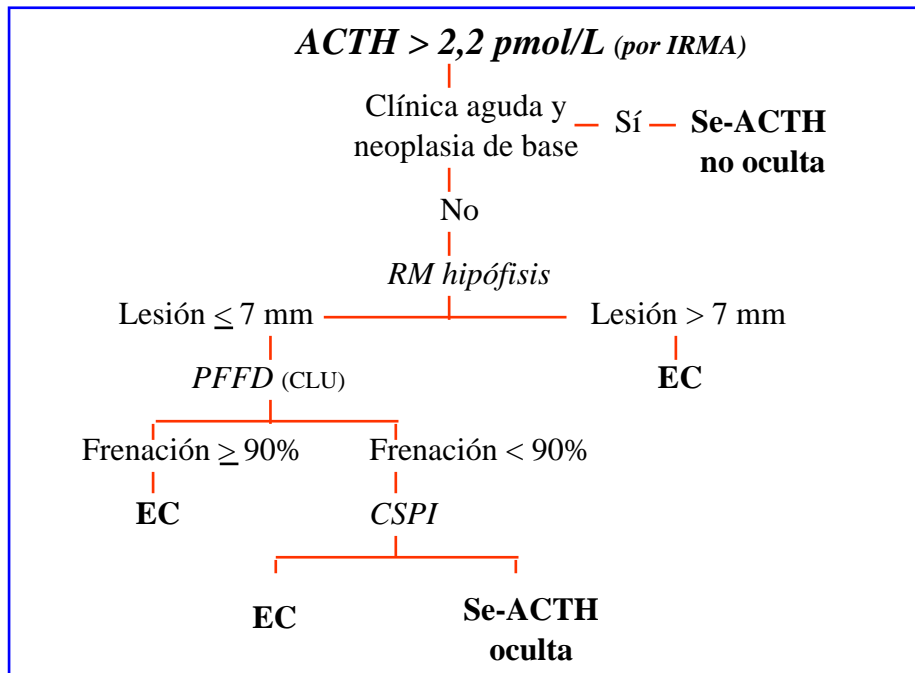


6.2.3 SC de origen extra-adrenal

En caso de hallarnos ante un SC ACTH-dependiente (ACTH plasmática “normal” o elevada) el siguiente paso diagnóstico será descartar una causa de Se-ACTH no oculta. La Se-ACTH no oculta se caracteriza por una clínica de hipercorticismismo de presentación aguda (inferior a 3 meses) y la presencia de una neoplasia de base conocida. Una vez descartado la Se-ACTH no oculta, la siguiente prueba diagnóstica será la realización de una RM hipofisaria. Si la RM muestra una lesión hipofisaria superior o igual a 7 mm, nos hallaremos ante una EC. Si la lesión es inferior a 7 mm o no existe lesión hipofisaria alguna, será necesaria la realización de una PFFD, utilizando preferentemente los niveles de CLU, en caso de no poder garantizarse una recogida correcta se medirán los niveles de C_s . Una frenación del CLU superior al 90% es diagnóstica de una EC como causa del SC, pero si dicha frenación es inferior al 90% será necesario realizar un CSPI, con estimulación mediante CRH, para establecer el diagnóstico diferencial etiológico definitivo entre EC y Se-ACTH.

Como hemos visto en nuestra serie, aproximadamente en un 7,1% de los pacientes sometidos a un CSPI no obtenemos diagnóstico por problemas técnicos (habitualmente la imposibilidad de cateterizar los senos petrosos). En este reducido número de pacientes, en los que no hemos obtenido ningún diagnóstico, nos basaremos en el resultado de la PFFD realizada con previamente, para llegar a un diagnóstico definitivo. Si dicha frenación es superior al 50% el diagnóstico será de una EC, si es inferior una Se-ACTH (*esquema 6.3*).

Esquema diagnóstico 6.3: ACTH-dependiente



EC: Enfermedad de Cushing, Se-ACTH: secreción ectópica de ACTH

Con dicho esquema el error diagnóstico medio es de 3 pacientes por cada 1000 nuevos diagnósticos (con un intervalo que oscila desde 1 a 11 diagnósticos erróneos), minimizando el número de intervenciones quirúrgicas innecesarias, y evitando la morbi-mortalidad que pueden llevar asociadas. Asimismo, el número de CSPI a realizar es elevado; aproximadamente en el 30% de los nuevos diagnósticos de SC será necesaria la realización de un CSPI para llegar a un diagnóstico etiológico. En la *tabla 6.2* se resume el resultado final del esquema diagnóstico obtenido.

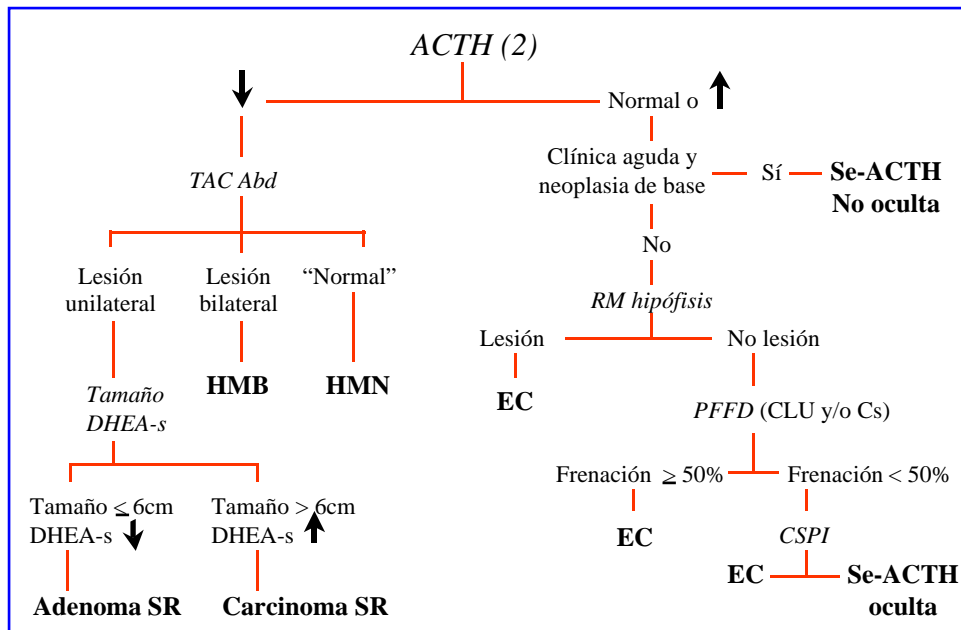
Tabla 6.2: Resumen del esquema diagnóstico más eficiente

Por cada 1000 SC de nuevo diagnóstico	
Errores diagnósticos (nº)	3 (Intervalo: 1 a 11)
Total de CSPI (nº)	309 (Intervalo: 254 a 369)
Coste (millones ptas.)	156.8 (Intervalo: 123.3 a 205.7)

6.3 ESQUEMA DIAGNOSTICO MAS EFICAZ CON EL MENOR NUMERO DE CSPI POSIBLES

La diferencia con el esquema más eficiente, anteriormente descrito, se centra en el diagnóstico diferencial del SC ACTH-dependiente. Una vez descartado una Se-ACTH no oculta entre las causas de un SC extra-adrenal, el siguiente paso es la realización de una RM hipofisaria. Si la RM muestra una lesión hipofisaria nos hallaremos ante una EC. Si no encontramos lesión hipofisaria alguna, realizaremos una PFFD, utilizando el CLU, siempre y cuando aseguremos una correcta recogida de las muestras de orina. Si la frenación obtenida es superior al 50% sospecharemos una EC como causa etiológica. Si dicha frenación es inferior al 50%, respecto al CLU basal, realizaremos a continuación un CSPI, con estimulación mediante CRH, para discernir entre una EC y una Se-ACTH (*esquema 6.4*).

Esquema 6.4: Esquema diagnóstico más eficaz con el mínimo número de CSPI



Con dicho esquema el error diagnóstico medio es de 24 pacientes por cada 1000 nuevos diagnósticos (con un intervalo que oscila desde 9 a 36 diagnósticos erróneos). Asimismo, ajustándose al objetivo del algoritmo diseñado, el número de CSPI a realizar se reduce significativamente respecto al esquema anterior, facilitando el diagnóstico. Aproximadamente sólo en el 6% de los nuevos diagnósticos de SC será necesaria la realización de un CSPI para llegar a un diagnóstico etiológico. En la *tabla 6.3* se resume el resultado final del esquema diagnóstico obtenido.

Tabla 6.2: Resumen del esquema diagnóstico más eficaz con el mínimo número de CSPI posibles

Por cada 1000 SC de nuevo diagnóstico	
Errores diagnósticos (nº)	24 (Intervalo: 9 a 36)
Total CSPI (nº)	61 (Intervalo: 59 a 65)
Coste (millones ptas.)	144.6 (Intervalo: 116.5-184.6)

7. DISCUSSION

7. DISCUSION

Una vez confirmado el hipercorticismismo, es indispensable identificar la causa etiológica del SC para seleccionar el procedimiento terapéutico más apropiado y eficaz (19,43). El primer paso consiste en diferenciar el SC ACTH-independiente, en el cual una excesiva producción de cortisol por la glándula adrenal es la responsable del síndrome, del SC ACTH-dependiente en el cual valores de ACTH en plasma inapropiadamente elevados estimulan la corteza suprarrenal produciendo cortisol en exceso (6). Ambas causas etiológicas del SC pueden ser diferenciadas con la determinación en plasma de ACTH (46), sobretodo por métodos de IRMA de última generación cuya sensibilidad y especificidad son próximas al 100% (19). A pesar que el mejor momento para medir la concentración en plasma de ACTH es entre la medianoche y las 2.00 de la madrugada (151,152), cuando las concentraciones plasmáticas son las más bajas, habitualmente la determinación en ayun(*tabla 6.1*)as es suficiente (53,72,153). Debido a que la secreción de ACTH en pacientes con SC es episódica (154), es apropiado obtener muestras de ACTH plasmático como mínimo en dos días distintos. En nuestra serie la determinación de la concentración plasmática basal de ACTH en dos muestras distintas fue suficiente para diferenciar el SC ACTH-dependiente del independiente con una sensibilidad y especificidad del 100 y 96.5% respectivamente. Dicha sensibilidad y especificidad fue del 100% si el método utilizado para la determinación de ACTH era un IRMA. En un único caso de un SC de origen adrenal (una HMB), las dos determinaciones de ACTH (por RIA) se hallaron dentro de los límites de la normalidad, confundiendo el diagnóstico inicial.

1º-) Concentraciones plasmáticas de ACTH indetectables o bajas (<3,1 pmol/l por RIA o 2,2 pmol/l por IRMA). El paciente presentará un SC ACTH-independiente. El siguiente paso consistirá en la realización de una TAC abdominal, con cortes finos centrados en la región suprarrenal, para visualizar la glándula. En nuestro estudio, al igual que en otras series publicadas (155,156), los pacientes con un SC ACTH-independiente, la sensibilidad y la especificidad de la TAC abdominal para su diagnóstico diferencial es del 100%. Si se objetiva una lesión suprarrenal unilateral nos encontraremos ante un tumor suprarrenal (adenoma o carcinoma) como responsable del SC. El tamaño de la lesión superior a 6 cm o la presencia de signos de malignidad (hemorragias o necrosis intraglandular, invasión de tejido extraadrenal...) nos orientará hacia la presencia de un carcinoma suprarrenal (113,115). En nuestra serie, el tamaño medio de los carcinomas suprarrenales fue significativamente mayor que los adenomas, y todos los carcinomas tenían un tamaño superior a los 6 cm de diámetro. Si en la TAC abdominal aparecen lesiones bilaterales nos hallaremos ante un HMB (111), y si ambas suprarrenales son de aspecto normal ante una HMN (8,75,157).

La determinación de la DHEA-s también resulta de utilidad para el diagnóstico diferencial entre adenoma y carcinoma suprarrenal. Valores de DHEA-s indetectables o bajos se relacionarán con un adenoma suprarrenal, y valores elevados con un carcinoma suprarrenal.

La realización de una PFFD o de una PM a pesar de su elevada sensibilidad y especificidad, no aporta ninguna ventaja diagnóstica, aumentando significativamente los costes.

En los pacientes con un SC ACTH-independiente, la realización de una prueba de imagen hipofisaria (TAC y/o RM hipofisaria) puede confundir el diagnóstico, ya que el 8,7% de los pacientes con un SC

ACTH-independiente (2 adenomas suprarrenales, uno por TAC y otro por RM), presentaron un incidentaloma hipofisario. Asimismo, en 4 pacientes (3 adenomas y 1 HMB) apareció un silla turca parcialmente vacía en el estudio radiológico hipofisario.

2°-) Concentraciones plasmáticas de ACTH normales o elevadas ($>3,1$ pmol/l por RIA o $2,2$ pmol/l por IRMA). La estrategia diagnóstica se orientará a diferenciar entre una EC o una Se-ACTH.

Aunque los valores de ACTH y C_s tienden a ser más elevados en pacientes con Se-ACTH, existe una evidente superposición entre ambos grupos de pacientes, y no puede utilizarse aisladamente los niveles de ACTH o C_s para su diagnóstico diferencial (62,158-160). Asimismo, la presentación clínica de ambas entidades puede ser similar y la neoplasia de base responsable de la Se-ACTH puede no mostrarse clínicamente evidente hasta varios años después del diagnóstico inicial del SC (82). En nuestra serie, un 44,4% de los pacientes con una Se-ACTH (4/9) presentaron una forma no oculta, es decir, el SC apareció simultánea o posteriormente a otra neoplasia de base conocida, conjuntamente con una clínica de hipercorticismos aguda (inferior a 3 meses). Esta frecuencia de formas no ocultas de Se-ACTH es similar a otros estudios publicados (84,160,161).

Como hemos comentado en páginas previas, tradicionalmente el diagnóstico diferencial del SC se ha basado en el resultado obtenido de múltiples pruebas bioquímicas y estudios radiográficos (32,79). Las pruebas que se realicen para dicho diagnóstico etiológico tienen que tener una elevada especificidad para evitar una cirugía inapropiada y reducir costes directos (16,19,43,160). Así, la PFFD presenta una baja especificidad para diferenciar la EC de la Se-ACTH (10,19,21,80,162), sobretodo cuando la causa de la Se-ACTH es un carcinóide bronquial

(80,159,163-165). La sensibilidad de la PFFD recogida en la literatura varía entre un 65-100% , y la especificidad entre 60-100% (18,76-79,160). Entre un 22-33% de los casos de Se-ACTH son diagnosticados erróneamente si se valora sólo dicha prueba (78,79,160), y aproximadamente un 20% de los pacientes con una EC no muestran la supresión esperable de más del 50% respecto al valor basal (21, 73,78,80,160). En nuestra serie la sensibilidad y especificidad de la PFFD varió en función de la muestra escogida, orina (CLU) o suero (C_s), para valorar el resultado de la frenación. Cuando se analizó la frenación en relación al CLU la sensibilidad y especificidad fue del 95,1 y 66,6% respectivamente. Debe destacarse la dificultad, a pesar de que la prueba se desarrollaba en condiciones de ingreso hospitalario, para la recogida de muestras de orina de 24 horas; y así hasta en un 17,5% de los pacientes no se pudo interpretar el resultado del CLU por este motivo. Cuando se valoró la frenación en relación al C_s la sensibilidad fue menor, del 85,7%, pero con una mayor especificidad del 71,4%. Para alcanzar una especificidad del 100% en la PFFD, fue necesario que el resultado de la frenación, tanto en relación al CLU como el C_s , produjere un descenso superior al 90% respecto al valor basal. Pero con dicho criterio de frenación, se redujo la sensibilidad respectivamente a un 51,2% y a un 41,1% (CLU y C_s). Los factores que influyen en la eficacia diagnóstica de la PFFD recogidos en la literatura son múltiples: muestras incompletas de la orina de 24 horas, fluctuaciones diarias de la secreción de cortisol, interferencia de distintas medicaciones, reducción del filtrado glomerular, insuficiencia hepática, o técnicas de laboratorio deficientes (18,79). También otras pruebas funcionales pueden asimismo aportar resultados erróneos o inconcluyentes. A pesar que algunos autores han reportado una elevada sensibilidad y especificidad en relación a la PM (77), hoy en día se considera una prueba obsoleta (32,19). En nuestra serie la PM se mostró

como una prueba de baja eficacia lejos de la sensibilidad y especificidad de la PFFD, con un coste similar. También en muchas ocasiones, 11,1% de los pacientes, la PM no fue válida por la ausencia de frenación del C_s.

La RM y/o la TAC hipofisaria se han utilizado en el diagnóstico diferencial de la EC y la Se-ACTH (103,119). No obstante, el pequeño tamaño de los tumores hipofisarios habitualmente responsables de la EC reducen su eficacia diagnóstica (119). En nuestros pacientes, la RM hipofisaria presentó una mayor sensibilidad, pero una menor especificidad, que la TAC en el diagnóstico diferencial entre EC y Se-ACTH, debido a que fue capaz de distinguir lesiones hipofisarias de menor tamaño. A pesar de su mayor sensibilidad, la RM sólo detectó lesión hipofisaria en el 58,3% de las EC, y de ellos sólo el 11,1% fueron superiores a 1 cm (macroadenomas). Por otro lado, el 14,3% de los pacientes con una Se-ACTH (1/9) presentaron por RM un microadenoma hipofisario, pudiendo confundir el diagnóstico. (Recordar que 2 pacientes con un adenoma suprarrenal también presentaron un incidentaloma hipofisario). En todos los pacientes con una lesión hipofisaria en el estudio radiológico, sin presentar una EC como causa responsable del SC, la lesión fue inferior a los 6 mm de diámetro máximo. Asimismo, un paciente con EC presentó una silla turca parcialmente vacía, fenómeno ya descrito en series previas (166). La presencia de un incidentaloma hipofisario se ha descrito entre un 12 a un 37% de la población general (167-170), y también en pacientes con una Se-ACTH (14,171), limitando la utilidad diagnóstica de estas pruebas (169). Es decir, en relación a estos resultados la presencia de una lesión en la RM no es diagnóstica, no pudiéndose descartar que se trate de un incidentaloma hipofisario. No obstante si la lesión hipofisaria presenta un tamaño igual o superior a los 7 mm, es diagnóstica de EC como causa etiológica del SC. La TAC abdominal tampoco es útil para distinguir entre la EC y la Se-ACTH, incluso la presencia de lesiones unilaterales (18,5%

de los pacientes afectos de una EC), podría confundir el diagnóstico inicial de SC ACTH-dependiente.

Sin duda, la prueba descrita con mayor sensibilidad y especificidad para el diagnóstico diferencial entre una EC y una Se-ACTH es el CSPI, para calcular el cociente entre ACTH central y periférico previa estimulación con CRH (78,102,107,185). Nuestro estudio también lo confirma, siendo la sensibilidad y especificidad del 100% en los casos que el CSPI se realizó con éxito. En relación a la capacidad del CSPI para la localización dentro de la glándula hipofisaria del tumor responsable de la EC, sólo el 57,9% de EC presentaron una lateralización correcta (cociente superior a 1,4 entre el seno cavernoso derecho e izquierdo), resultado muy parecido a lo comunicado en otras publicaciones (17,78,81,101,102). En tan solo 2 casos de una EC (7,1%) no pudo establecerse el diagnóstico etiológico de EC *versus* Se-ACTH, por la imposibilidad de cateterizar ambos senos petrosos. Las complicaciones graves de esta técnica reportadas en la literatura incluyen hematomas cerebrales, perforación vascular, isquemia cerebral transitoria e infartos cerebrales (105,106). La incidencia de dichas complicaciones se reduce cuando la prueba es realizada por un neuroradiólogo experto (153). En nuestra serie de CSPI no se presentó ninguna complicación grave. En los casos de una secreción ectópica de CRH sería posible que el cociente entre ACTH central y periférico pudiera introducir confusión en el diagnóstico (172), no obstante, el número de casos de secreción de CRH descritos en la literatura hasta ahora no superan la veintena (8). En dichos casos, los niveles circulantes elevados de CRH pueden ser de ayuda (173), dado que el CRH no es detectable en sangre periférica excepto en mujeres durante el embarazo (174). Actualmente, nuevas técnicas de localización intraoperatoria de tumores hipofisarios, como la ecografía intraquirúrgica, se están utilizando

con buenos resultados (175), no obstante son precisos más estudios randomizados y una mayor experiencia antes de generalizar su uso.

Una vez analizada la capacidad diagnóstica y el coste de cada una de las pruebas utilizadas en el estudio, se combinaron para diseñar el esquema de diagnóstico etiológico del SC más eficiente, es decir, el que ofrecía una mejor relación entre la eficacia y el coste. Asimismo, dada la imposibilidad en todos los centros de la realización de un CSPI, también se diseñó el esquema diagnóstico más eficaz con el menor número de CSPI posibles.

Desde un inicio, se desecharon aquellos esquemas con una eficacia diagnóstica claramente inferior al resto. Cabe destacar que ninguno de los esquemas diagnósticos obtenidos presentó una eficacia del 100%, que podría llegar a justificar su uso independientemente de su coste. Una vez demostrada la imposibilidad de una eficacia diagnóstica del 100%, se estableció el esquema diagnóstico más eficiente (el de mayor eficacia con un menor coste). Sin duda, el paso limitante en el diagnóstico diferencial del SC se centra en los casos de un SC ACTH-dependiente, para diferenciar una EC de una Se-ACTH oculta, debido a la superposición de resultados entre las distintas pruebas estudiadas, que condiciona una reducción en su eficacia diagnóstica. Las pruebas de diagnóstico etiológico del SC, como hemos expuesto, tienen una elevada sensibilidad y especificidad para la detección de la EC, pero dicha sensibilidad y especificidad es baja en el diagnóstico de la Se-ACTH oculta. Esta eficacia diagnóstica, elevada para la EC y baja para la Se-ACTH, no es en nuestra población un factor limitante, dada la baja incidencia de Se-ACTH oculta respecto a la EC (5.6% de Se-ACTH oculta *versus* 62.2% de EC). Así, aplicando el esquema diagnóstico que proponemos, manteniéndose el

número de casos de EC, sería necesario que la incidencia de la Se-ACTH se incrementase 2.5 veces para que el error diagnóstico aumentase en un sólo caso.

A nivel económico, lo que encareció un determinado algoritmo diagnóstico fueron los diagnósticos erróneos, que conllevaron a una cirugía innecesaria, porque la diferencia económica entre procedimientos diagnósticos y terapéuticos es muy importante. El tratamiento quirúrgico es económicamente mucho más caro que cualquier procedimiento diagnóstico, por ejemplo la cirugía transesfenoidal tiene un coste 10 veces superior que la práctica de un CSPI, una PFFD, una RM y dos determinaciones de ACTH. En definitiva, el error diagnóstico asociado a una cirugía inadecuada llevó consigo una elevada carga económica, (además de un aumento significativo de la morbi-mortalidad). Por dicho motivo, en general, los esquemas más eficaces también fueron los más eficientes.

En el esquema más eficiente propuesto, el número de CSPI a realizar fue elevado; aproximadamente en un 30% de los nuevos diagnósticos de SC sería necesaria la realización de un CSPI para llegar a un diagnóstico etiológico. Este dato implica la necesidad de crear centros especializados donde centralizar la puesta en práctica del protocolo diagnóstico. El número de CSPI se redujo significativamente en el segundo algoritmo diseñado; fue necesario un CSPI sólo en un 6% de los nuevos diagnósticos de SC, a pesar que también se redujo de manera significativa la eficacia diagnóstica. En relación al coste, la mínima diferencia en relación al ahorro económico con los esquemas más económicos diseñados, aproximadamente una media 20 millones de ptas. por cada 1000 nuevos diagnósticos, no justifica en ningún caso la gran

diferencia en términos de eficacia diagnóstica, como mínimo de 10 diagnósticos erróneos más por cada 1000 nuevos casos de SC. Podemos diseñar algoritmos diagnósticos más baratos, pero a costa de reducir significativamente su eficacia.

La aplicabilidad del esquema diagnóstico que hemos propuesto, en otras poblaciones con distinta incidencia de las causas etiológicas del SC, tendrá como principal factor limitante, como en nuestra población, la prevalencia de Se-ACTH ocultas. Cuanto mayor sea el número de Se-ACTH ocultas menor será la eficacia diagnóstica, mayor el número de errores diagnósticos y por tanto mayor coste (mayor número de cirugía inadecuada, menor eficiencia). A pesar de ello, el número de diagnósticos erróneos no aumenta de manera significativa en las distintas poblaciones escogidas de muestra según diferentes series publicadas (ver *tabla 7.3*). La explicación es que a pesar que en determinadas series puedan aumentar los casos de una Se-ACTH, como causa etiológica del SC, éstas siguen siendo minoritarias (la serie con mayor número de Se-ACTH es la Verhelst (15) con una prevalencia del 19%), permitiendo mantener la validez del esquema diseñado. En definitiva, la eficacia y eficiencia diagnóstica del algoritmo propuesto se mantiene en todas las poblaciones en las que se ha aplicado, y teóricamente sólo podría ver disminuida su validez en poblaciones con una prevalencia de Se-ACTH oculta superior a la EC.

Tabla 7.3: Aplicabilidad del esquema diagnóstico a otras poblaciones de SC

	Verhelst ₍₁₅₎	Orth ₍₆₎	Flack ₍₁₈₎	Al- Saadi ₍₄₎
Incidencia (%)				
- ACTH-independente	18	20	12	35
- Enfermedad de Cushing	63	68	80	60
- Se-ACTH	19	12	8	5
Por cada 1000 diagnósticos				
- Errores diagnósticos (nº)	4	3	3	2
- CSPI (nº)	362	362	348	272
- Coste medio (ptas.)	169.850.570	169.354.122	166.645.284	133.207.456

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1. La determinación de la ACTH por IRMA es la prueba con mayor eficacia y menor coste en el diagnóstico diferencial entre síndrome de Cushing de origen adrenal y extra-adrenal.
2. En caso de un síndrome de Cushing ACTH-independiente (ACTH baja), la realización de una TAC abdominal y la determinación del sulfato de dehidroepiandrosterona (DHEA-s) es suficiente para establecer el diagnóstico.
3. En caso de un síndrome de Cushing ACTH-dependiente (ACTH normal o elevada), la realización de una RM hipofisaria, una prueba de frenación fuerte con dexametasona (utilizando como punto de corte un descenso de los valores de cortisol libre urinario superior al 90%), y un cateterismo de senos petrosos inferiores, es la combinación más eficaz y eficiente para establecer el diagnóstico.
4. En función de las conclusiones previas y con las pruebas reseñadas, proponemos un algoritmo de diagnóstico etiológico de síndrome de Cushing de elevada eficacia y bajo coste, con un error diagnóstico medio de 3 pacientes por cada 1000 síndromes de Cushing nuevos.
5. El esquema diagnóstico propuesto, precisa de la realización de un elevado número de cateterismos de senos petrosos inferiores, 3 de cada 10 nuevos diagnósticos. Será necesaria, debido a las dificultades técnicas del cateterismo, la concentración de esta técnica en centros especializados para poder llevar a cabo el protocolo diagnóstico.

6. El algoritmo de diagnóstico etiológico diseñado mantiene su eficacia y eficiencia en otras series publicadas con diferentes prevalencias, respecto a la nuestra, en las causas etiológicas del síndrome de Cushing..

9. BIBLIOGRAFIA

- 1.- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations. Bull Johns Hopkins Hosp 1932;1:137-195.
- 2.- Baxter JD, Rousseau GG. Glucocorticoid hormone action. New York: Springer Verlag, 1979.
- 3.- Akerblom IW, Slater ER, Beato M, Baxter JD, Mellon PL. Negative regulation by glucocorticoid through interference with a cAMP responsive enhancer. Science 1988;241:3503.
- 4.- Jonat C, Rahmsdorf HJ, Park KK, Cato AC, Gebel S, Ponta H et al. Antitumor promotion and anti-inflammation: down-modulation of AP1-fos/jun activity by glucocorticoid hormone. Cell 1990;62:1189-1202.
- 5.- Evans RM: The steroid and thyroid hormone receptors superfamily. Science 1988;240:889-895.
- 6.- Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995;332:791-803.
- 7.- Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome, killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. Lancet 1982;2:646-649.
- 8.- Nieman LK. Unusual causes of Cushing's syndrome. In Clinical Endocrinology Update'97 Syllabus. Dallas: The Endocrine Society press, 1997, pp 233-240.

- 9.- Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gómez MT, Doppman JL, Cutler GB et al. Cushing's syndrome in children and adolescents: Presentation, diagnosis and therapy. *N Eng J Med* 1994;331:629-636.
- 10.- Urbanic RC, George JM. Cushing's disease: 18 years experience. *Medicine* 1981;60:14-24.
- 11.- Yanovski JA, Cutler GB. Glucocorticoid action and the clinical features of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;3:487-509.
- 12.- Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:539-546.
- 13.- Nieman LK, Cutler GB. Cushing's Syndrome. In the Groot LJ (ed): *Endocrinology*. Philadelphia: WB Saunders, 1995, pp 1741-1769.
- 14.- Contreras P, Araya V. Síndrome de Cushing: Una revisión a propósito de una casuística nacional. *Rev Med Chile* 1995;123:350-362.
- 15.- Verhelst JA, Trainer PJ, Howlett TA, Perry L, Rees LH, Grossman AB, et al. Short and long-term responses to metyrapone in the medical management of 91 patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991;35:169-178.
- 16.- Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forsham PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986;104:180-186.

- 17.- Invitti C, Giraldi PF, de Martin M, Cavagnini F. Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study group of the Italian Society of Endocrinology on the pathophysiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:440-448
- 18.- Flack MR, Oldfield EH, Cutler GB, Zweig MH, Malley JD, Chrousos GP, Loriaux DL. Urine free cortisol in the high doses dexamethasone suppression test for the differential diagnosis of the Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1992;116:211-217.
- 19.- Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:191-210.
- 20.- Meier CA, Biller BMK Clinical and biochemical evaluation of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:741-762.
- 21.- Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979;28:955-977.
- 22.- Contreras LN, Hane S, Tyrrell JB. Urinary cortisol in the assessment of pituitary-adrenal function: Utility of 24-hours and spot determinations *J Clin Endocrinol Metab* 1986;62:965-969.
- 23.- Burke CW, Beardwell CG. Cushing's syndrome. An evaluation the clinical usefulness of urinary free cortisol and other steroid measurements in diagnosis. *Q J Med* 1973;42:175-204.

- 24.- Mengden T, Hubmann P, Muller J, Greminger P, Vetter W. Urinary free cortisol versus 17-hydroxycorticosteroids: A comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome. *Clin Invest* 1992;70:545-548.
- 25.- Sheeler LR. Cushing's syndrome. *Clev Clin J Med* 1998;55:329-337.
- 26.- Trainer PJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1991;34:317-330.
- 27.- Machacek DA, Jiang NS. Measurement of endogenous and synthetic glucocorticoids by column liquid chromatography *Clin Chem* 1986;32:1163.
- 28.- Snow K, Jiang NS, Kao PC, Scheithauer BW. Biochemical evaluation of adrenal dysfunction: The laboratory perspective. *Mayo Clin Proc* 1992;67:1055-1065.
- 29.- Murphy BEP. Evaluation of cortisol determinations by competitive protein-binding radioassay. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:343-348.
- 30.- Lin CL, Wu TJ, Machacek DA, Jiang NS, Kao PC. Urinary free cortisol and cortisone determined by high performance liquid chromatography in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:151-155.
- 31.- Hermus AR, Pieters GF, Borm GF, Verhofstad AA, Smals AG, Benraad TJ et al. Unpredictable hypersecretion of cortisol in Cushing's

- disease. Detection by salivary cortisol measurement. *Acta Endocrinol* 1993;128:428-432.
- 32.- Tsigos C, Chrousos GP. Differential diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Annu Rev Med* 1996;47:443-461.
- 33.- Walker AB, Leese GP, Vora JP. Diagnostic difficulties in periodic Cushing's syndrome. *Postgrad Med J* 1997;73:426-428.
- 34.- Atkinson AB, McCance DR, Kennedy L, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome first diagnosed after pituitary surgery; A trap for the unwary. *Clin Endocrinol* 1992;36:297-299.
- 35.- Mosnier-Pudar H, Thomopoulos P, Bertagna X, Fournier C, Guiban D, Luton JP. Long-distance and long-term follow up of a patient with intermittent Cushing's disease by salivary cortisol measurements. *Eur J Endocrinol* 1995;133:313-316.
- 36.- Vagnucci AH, Evans E. Cushing's disease with intermittent hypercortisolism. *Am J Med* 1986;80:83-88.
- 37.- Velkeniers B, Beckers A, Stevenaert A et al. Cyclical Cushing's syndrome. A case report. *Pathol Res Pract* 1991;187:603-607.
- 38.- Nugent CA, Nichols T, Tyler FH. Diagnosis of Cushing's syndrome: single dose dexamethasone suppression test. *Arch Intern Med* 1965;116:172-176.

- 39.- Barrou Z, Guiban D, Maroufi A, Fournier C, Dugue MA, Luton JP et al. Overnight dexamethasone suppression test: Comparison of plasma and salivary cortisol measurement for the screening of Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 1996;134:93-96.
- 40.- Connolly CK, Gore MB, Stanley N, Wills MR. Single-dose dexamethasone suppression in normal subjects and hospital patients. *BMJ* 1968;2:665-667.
- 41.- Cronin C, Igoe D, Duffy MJ, Cunningham SK, McKenna TJ. The overnight dexamethasone suppression test is a worthwhile screening procedure. *Clin Endocrinol* 1990;33:27-33.
- 42.- Gold PW, Gwirtsman H, Avgerinos PC, Nieman LK, Gallucci TW, Kaye W et al. Abnormal hypothalamic-pituitary-adrenal function in anorexia nervosa: Pathophysiologic mechanisms in underweight and weight-corrected patients. *N Eng J Med* 1986;314:1335-1342.
- 43.- Tsigos C, Papanicolaou DA, Chrousos CP. Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. *Bailliere's Clin Endocrinol Metab* 1995;9:315-336.
- 44.- Wand S, Dobs AS. Alterations in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in actively drinking alcoholics. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;72:1290-1295.
- 45.- Liddle GW, Estep HL, Kendall JW, Williams WC, Townes AW. Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:875-894.

- 46.- Kaye TB, Crapo L. The Cushing's syndrome: an update on diagnosis tests. *Ann Intern Med* 1990;112:434-444.
- 47.- Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:348-352.
- 48.- Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration: a new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *JAMA* 1993;229:2232-2238.
- 49.- Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Bosser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1995;43:545-550.
- 50.- Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1163-1167.
- 51.- Chen YM, Cintron NM, Whitson PA. Long term storage of salivary cortisol samples at room temperature. *Clin Chem* 1992;38:304-305.
- 52.- Tunn S, Mollmann H, Barth J, Derendorf H, Krieg M. Simultaneous measurement of cortisol in serum and saliva after different forms of cortisol administration. *Clin Chem* 1992;38:1491-1494.

- 53.- Shilo S, Rösler A. Single intravenous bolus of dexamethasone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab* 1995;8:27-33.
- 54.- Streeten DHP, Anderson GH, Brennan S, Jones C. Suppressibility of plasma adrenocorticotropin by hydrocortisone. Potential usefulness in the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1114-1120.
- 55.- Jackson RV, Hockings GI, Torpy DJ, Grice JE, Walters MM, Strakosch CR. New diagnostic tests for Cushing's syndrome: Uses of naloxone, vasopresin and alprazolam. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1996;23:579-581.
- 56.- Sakai Y, Horiba N, Tozawa F, Sakai K, Kuwayama A, Demura H et al. Desmopressin stimulation test for diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Endocr J* 1997;44:687-695.
- 57.- Malerbi DA, Fragoso CM, Vieira-Filho AHG, Brenha EML, Mendonça BB. Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2233-2237.
- 58.- Liu JH, Muse K, Contreras P, Gibbs D, Vale W, Rivier J et al. Augmentation of ACTH-releasing activity of synthetic corticotropin-releasing factor by vasopressin in women. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:1087-1089.

- 59.- Lamberts SWJ, Verleun T, Oosterom R, De Jong F, Hackeng WHL. Corticotropin- releasing factor (ovine) and vasopressin exert a synergistic effect on adrenocorticotropin release in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;58:298-303.
- 60.- Tabarin A, San Galli F, Dezoce S, Leprat F, Corcuff JB, Latapie JL, et al. The corticotropin-releasing factor test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: A comparison with lysine-vasopressin test. *Acta Endocrinol* 1990;123:331-338.
- 61.- Orth DN. Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocrine Reviews* 1992;13:164-191.
- 62.- Besser GM, Edwards CRW. Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;1:451-490.
- 63.- Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiological diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:511-537.
- 64.- Findling JW. Clinical application of a new immunoradiometric assay for ACTH. *The Endocrinologist* 1992;2:360-365.
- 65.- Findling JW, Engeland WC, Raff H. The use of immunoradiometric assay for the measurement of ACTH in human plasma. *Trends Endocrinol Metab* 1990;1:283-287.

- 66.- Raff H, Findling JW. A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem* 1989;35:596-600.
- 67.- Kertesz G, Bourcier B, Cailla H, Jean F. Immunoradiometric assay of succinylated corticotropin: an improved method for quantification of ACTH. *Clin Chem* 1998;44:78-85.
- 68.- Slyper AH, Findling JW. Use of a two-site immunoradiometric assay to resolve factitious elevation of ACTH in primary pigmented nodular adrenocortical disease. *J Pediatr Endocrinol* 1994;7:61-63.
- 69.- Sharp AM, Walters CA, Wong SD, Catersson ID. IRMA and RIA compared for assessing dexamethasone suppression of corticotropin in plasma. *Clin Chem* 1992;38:149.
- 70.- Young WF, Carney JA, Musa BV, Wulffraat NM, Lens JW, Drexhage HA. Familial Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: reinvestigation 50 years later. *N Eng J Med* 1989;321:1659-1664.
- 71.- Lacroix A, Bolte E, Tremblay J, Dupre J, Portras P, Fournier H et al. Gastric inhibitory polypeptide-dependent cortical hypersecretion. A new cause of Cushing's syndrome. *N Eng J Med* 1992;327:974-980.
- 72.- Sriussadaporn S, Ploybutr S, Peerapatdit T, Nitiyanant W, Vannasaeng S, Vichayanroit A. Nocturnal 8mg dexamethasone test: A practical and accurate test for identification of the cause of endogenous Cushing's syndrome. *Br J Clin Pract* 1996;50:9-13.

- 73.- Carpenter PC. Diagnostic evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1988;17:445-472.
- 74.- Bornstein SR, Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenocortical tumors: recent advances in basic concepts and clinical management. *Ann Intern Med* 1999;130:759-771.
- 75.- Doppman JL, Travis WD, Nieman L, Miller DL, Chrousos GP, Gómez MT et al. Cushing's syndrome due to primary pigmented nodular adrenocortical disease: findings at CT and MR imaging. *Radiology* 1989;172:415-420.
- 76.- Miller JW, Crapo L. The biochemical diagnoses of hypercortisolism. *The Endocrinologist* 1994;4:7-16.
- 77.- Avgerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, Nieman LK, Cutler GB. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of Cushing's syndrome: a comparison. *Ann Intern Med* 1994;121:318-327.
- 78.- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Eng J Med* 1991;325:987-905.
- 79.- Aron DC, Raff H, Findling JW. Effectiveness versus efficacy: The limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin

dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:1780-1785.

- 80.- Nieman LK, Chrousos GP, Oldfield EH, Avgerinos PC, Cutler GB, Loriaux DL. The ovine corticotropin-releasing hormone stimulation and the dexamethasone suppression test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986;105:862-867.
- 81.- Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H. Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. Early recognition of the occult ACTH-ectopic syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;74:408-413.
- 82.- Flint LD, Jacobs EC. Belated recognition of adrenocorticotrophic hormone-producing tumors in post adrenalectomized Cushing's syndrome. *J Urol* 1974;112:688-692.
- 83.- Sindler BH, Griffing GT, Melby JC. The superiority of the metyrapone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1983;74:657-662.
- 84.- Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GH. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: Comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol* 1986;24:699-713.

- 85.- Chrousos GP, Schuermeyer TH, Doppman J, Oldfield EH, Schulte HM, Gold PW et al. Clinical applications of corticotropin-releasing factor. *Ann Intern Med* 1985;102:344-358.
- 86.- Boscaro M, Rampazzo A, Sonino N, Merola G, Scanarini M, Mantero F. Corticotropin releasing hormone stimulation test: Diagnostic aspects in Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 1987;10:297-302.
- 87.- Grossman AB, Howlett TA, Perry L, Coy DH, Savage MO, Lavender P et al. CRF in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: A comparison with the dexamethasone suppression test. *Clin Endocrinol* 1988;29:167-178.
- 88.- Loriaux DL, Nieman L. Corticotropin-releasing hormone testing in pituitary disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991;20:363-369.
- 89.- Malchoff CD, Orth DN, Abboud C, Carney JA, Pairolero PC, Carey RM. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor responsive to dexamethasone, metyrapone and CRF. *Am J Med* 1988;84:760-764.
- 90.- Runkle I, López-Maciá A, Rubio MA, Salcedo MC, De Pablos I, Charro A. Hipotensión severa en el test de la hormona liberadora de corticotropina humana. *Endocrinología* 1994;41:20.
- 91.- Queraltó JM, Rodríguez-Espinosa J, Mora J. Probes de funció endocrina. En: *Directori d'anàlisi del Servei de Bioquímica*. Barcelona: Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, 1995.

- 92.- Gwinup G, Steinberg T, King CG, Vernikos-Danellis J. Vasopressin-induced ACTH secretion in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:927-930.
- 93.- Raux MC, Binoux M, Luton JP, Gourmelen M, Girard F. Studies of ACTH secretion control in 116 cases of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:186-197.
- 94.- Columbo P, Passini E, Re T. Effect of desmopressin on ACTH and cortisol secretion in states of ACTH excess. *Clin Endocrinol* 1996;44:703-710.
- 95.- Arit W, Dahia PLM, Fallies F. Ectopic ACTH production by a bronchial carcinoid tumour responsive to desmopressin in vivo and in vitro. *Clin Endocrinol* 1997;47:623-627.
- 96.- Schneider EG. Effect of vasopressin on adrenal steroidogenesis. *Am J Physiol* 1988;255:R806-R811.
- 97.- Hinson JP, Vinson GP, Porter ID, Whitehouse BJ. Oxytocin and arginine vasopressin stimulate steroid secretion by isolated perfused adrenal gland. *Neuropeptides* 1987;10:1-7.
- 98.- Demura R, Demura H, Nunokawa T, Baba H, Miura K. Responses of plasma ACTH, GH, LH and 11-hydroxycorticosteroids to various stimuli in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1972;34:852-859.

- 99.- Landolt AM, Schubiger O, Maurer R, Girard J. The value of inferior petrosal sinus sampling in diagnosis and treatment of Cushing's disease. *Clin Endocrinol* 1994;40:485-492.
- 100.- Booth GL, Redelmeier DA, Grosman, Kovacs K, Smith HS, Ezzat S. Improved diagnostic accuracy of inferior petrosal sinus sampling over imaging for localizing pituitary pathology in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2291-2295.
- 101.- McCance DR, McIlrath E, McNeill A, Gordon DS, Hadden DR, Kennedy L et al. Bilateral inferior sinus sampling as a routine procedure in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1989;30:157-166.
- 102.- Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F. Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1991;73:53-59.
- 103.- De Herder WW, Uitterlinden P, Pieterman H, Tanghe HL, Kwekkeboom DJ, Pols HD et al. Pituitary tumour localisation in patients with Cushing's disease by magnetic resonance imaging. Is there a place for petrosal sinus sampling? *Clin Endocrinol* 1994;40:87-92.
- 104.- Chan FL, Lam KS. Venous sampling: its role in localization of endocrine tumours. *Ann Acad Med Singapore* 1993;22:707-713.
- 105.- Miller DL, Doppman JL. Petrosal sinus sampling: Technique and rationale. *Radiology* 1991;178:37-47.

- 106.- Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Oldfield EH, Chang R. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. *Radiology* 1992;185:143-147.
- 107.- Yanovski JA, Cutler GB, Doppman JL, Miller DL, Chrousos GP, Oldfield EH et al. The limited ability of inferior petrosal sinus sampling with corticotropin-releasing hormone to distinguish Cushing's disease from pseudo-cushing states or normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:503-509.
- 108.- Doppman JL, Nieman LK, Chang R, Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP et al. Selective venous sampling from the cavernous sinuses is not more reliable technique than sampling from the inferior petrosal sinuses in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995;80:2485-2489.
- 109.- Oliverio PJ, Monsein LH, Wand GS, Debrum GM. Bilateral simultaneous cavernous sinus sampling using corticotropin-releasing hormone in the evaluation of Cushing's disease. *Am J Neuroradiol* 1996;17:1669-1674.
- 110.- Teramoto A, Nemoto S, Takakura K, Sasaki I, Machida T. Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;76:637-641.
- 111.- Swain JM, Grant CS, Schlinkert RT, Thompson GB, Vanheerden JA, Lloyd RV et al. Corticotropin-independent macronodular adrenal hyperplasia. A clinicopathologic correlation. *Arch Surg* 1998;133:541-546.

- 112.- Kawashima A, Sandler CM, Fishman EK, Charnsangavej C, Yasumori K, Honda H et al. Spectrum of CT findings in nonmalignant disease of the adrenal gland. *Radiographics* 1998;18:393-412.
- 113.- Stratakis CA, Chrousos GP. Adrenal cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:15-25.
- 114.- Perry RR, Nieman LK, Cutler GB, Chrousos GP, Loriaux DL, Doppman JL et al. Primary adrenal causes of Cushing's syndrome. Diagnosis and surgical management. *Ann Surg* 1989;210:59.
- 115.- Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:69-90.
- 116.- Doppman JL, Reining JW, Dwyer AJ, Frank JP, Norton J, Loriaux DL et al. Differentiation of adrenal masses by magnetic resonance imaging. *Surgery* 1987;102:1018-1026.
- 117.- Rufini V, Salentnich I, Troncone I. Radiocholesterol scintigraphy in Cushing's syndrome. *Rays* 1992;17:40-48.
- 118.- Webb SM, Rusalleda J, Schwarzstein S, Calaf-Alsina J, Rovira A, Matos G et al. Computerized tomography versus magnetic resonance imaging: a comparative study in hypothalamic-pituitary and parasellar pathology. *Clin Endocrinol* 1992;36:459-465.
- 119.- Naidich MJ, Russell EJ. Current approaches to imaging of the sellar region and pituitary. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999;28:45-79.

- 120.- Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing's syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992;117:209-214.
- 121.- Doppman JL, Pass HI, Nieman LK, Findling JW, Dwyer AJ, Feuerstein IM et al. Detection of ACTH-producing bronchial carcinoid tumors: MR imaging versus CT. *AJR* 1991;156:39-43.
- 122.- Philopponneau M, Nocaudie M, Epelbaum J, De Keyzer Y, Lalau JD, Marchandise X et al. Somatostatin analogs for the localization and preoperative treatment of an adrenocorticotropin-secreting bronchial carcinoid tumor. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:20-24.
- 123.- De Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, Hofland LJ, Reubi JC, Kwekkeboom DJ et al. Somatostatin receptor scintigraphy: Its value in tumour localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med* 1994;96:305-312.
- 124.- Lamberts SW, de Herder WW, Krenning EP, Reubi JC. A role of (labeled) somatostatin analogs in the differential diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:17-19.
- 125.- Matte J, Roufosse F, Rocmans P, Schoutens A, Jacobovitz D, Mockel J. Ectopic Cushing's syndrome and pulmonary carcinoid tumour identified by [¹¹¹In-DTPA-D-Phe1] octeotride. *Postgrad Med J* 1998;74:108-110.

- 126.- Mansi L, Rambaldi PF, Panza N, Esposito D, Esposito V, Pastore V. Diagnosis and radioguided surgery with ¹¹¹In-pentetreotide in a patient with paraneoplastic Cushing's syndrome due to a bronchial carcinoid. *Eur J Endocrinol* 1997;137:688-690.
- 127.- Doppman JL, Pass HL, Nieman L, Cutler GB, Chrousos GP, Loriaux DL. Failure of bronchial lavage to detect elevated levels of adrenocorticotropin (ACTH) in patients with ACTH producing bronchial carcinoids. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:1302-1304.
- 128.- Doppman JL, Loughlin T, Miller DL, Pass HL, Chrousos GP, Cutler GB et al. Identification of ACTH-producing intrathoracic tumors by measuring ACTH levels in aspirated specimens. *Radiology* 1987;163:501-503.
- 129.- Boscaro M, Rampazzo A, Paoletta A, Roseano P, Pagotto V, Fallo F et al. Selective venous sampling in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Neuroendocrinol* 1992;55:264-268.
- 130.- Drury PL, Ratter S, Tomlin S, Williams J, Dacie JE, Rees LH et al. Experience with selective venous sampling in the diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Br Med J* 1982;284:9-12.
- 131.- Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab North Am* 1994;23:585-606.
- 132.- DeStephano DB, Lloyd RV, Schteingart DE. Cushing's syndrome produced by a bronchial carcinoid tumor. *Human Pathol* 1984;15:890-892.

- 133.- Sackett DL, Rosenberg W, Muir JA, Haynes RB, Richardson WS. Evidence based medicine: What is and what isn't. It's about integrating individual clinical expertise and the best external evidence. *BMJ* 1996;312:71-72.
- 134.- Sackett DL, Richardson WS, Rosenberg W, Haynes RB. Medicina basada en la evidencia. Como ejercer y enseñar la MBE. Madrid: Churchill Livingstone España, 1997.
- 135.- Gabriel Sánchez R, Pladevall Vila M. Evaluación de la evidencia en medicina: revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicine* 1998;7:4845-4851.
- 136.- Muir Gray JA. Atención sanitaria basada en la evidencia. Cómo tomar decisiones en gestión y política sanitaria. Madrid: Churchill Livingstone España, 1997.
- 137.- Gómez de la Cámara A. Caracterización de pruebas diagnósticas. *Medicine* 1998;7:4872-4877.
- 138.- Sox HC, Blatt MA, Higgins MC, Marton KI. Medical decision making. Boston: Butterworth-Heinemann, 1980.
- 139.- Barry HC, Ebell MK. Test characteristics and decision rules. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997;26:45-65.
- 140.- Queraltó JM. Pruebas diagnósticas cuantitativas. Curvas de rendimiento diagnóstico. *Medicine* 1990;6:70-77.

- 141.- Pozo Rodríguez F. Utilización clínica de pruebas diagnósticas. En: Tratado de Epidemiología clínica. Universidad de Alicante, 1996.
- 142.- Weinstein MC, Fineberg HV. Clinical decision analysis. Philadelphia: Saunders Company, 1980.
- 143.- Sackett DL, Haynes RB, Tugwell P. Clinical epidemiology: A basic science for clinical medicine (2nd ed.). Boston: Little Brown Company, 1991.
- 144.- Department of Clinical Epidemiology and Biostatistics, Mc Master University Health Sciences Centre, Hamilton, Ont. How to read clinical journals VII: To understand an economic evaluation (part A). Can Med Assoc J 1984;130:1428-1433.
- 145.- Sacristán JA, Soto J, Reviriego J, Galende I. Farmacoeconomía : el cálculo de la eficiencia. Med Clin 1994;103:143-149.
- 146.- Taylor TN, Chrischilles EA. Economic evaluation of interventions in Endocrinology. Endocrinol Metab Clin North Am 1997;26:67-87.
- 147.- Evidence-based medicine working group. Evidence based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. JAMA 1992;268:2920-2925.
- 148.- Davidoff FF, Maynes B, Sackett DL, Smith R. Evidence based medicine. A new journal to help doctors identify the information they need. BMJ 1995;310:1085-1086.

- 149.- Moore AA, Aitken R, Burke C, Gaskell S, Groom G, Holder G et al. Cortisol assays: guidelines for the provision of a clinical biochemistry service. *Ann Clin Biochem* 1985;22:435-454.
- 150.- Dickstein G, DeBold CR, Gaitan D, DeCherney GS, Jackson RV, Sheldon WR et al. Plasma corticotropin and cortisol responses to ovine corticotropin releasing hormone (CRH), arginine vasopressin (AVP), CRH plus AVP, and CRH plus metyrapone in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2934-2941.
- 151.- Weitzman DE, Fukushima DK, Nogeire C, Roffwarg H, Gallagher TF, Hellman L. Twenty-four hour pattern of the episodic secretion of cortisol in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;33:14-22.
- 152.- Veldhuis JD, Iranmanesh A, Johnson ML, Lizarralde G. Amplitude, but not frequency, modulation of adrenocorticotropin secretory bursts gives rise to the nyctohemeral rhythm of the corticotropic axis in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;71:452-463.
- 153.- Freda PU, Wardlaw SL, Bruce JN, Post KD, Golland RS. Differential diagnosis in Cushing's syndrome. Use of corticotropin-releasing hormone. *Medicine* 1995;74:74-82.
- 154.- Shapiro MS, Shenkam L. Variable hormonogenesis in Cushing's syndrome. *Q J Med* 1991;79:351-363.

- 155.- Dunnick NR, Schaner EG, Doppman JL, Strott CA, Gill JR, Javadpour N. Computer tomography in adrenal tumors. *Am J Roentgenol* 1987;132:43-46.
- 156.- Doppman JL, Nieman LK, Travis WD, Miller DL, Cutler GB, Chrousos GP et al. CT and MRI of massive macronodular adrenocortical disease: a rare cause of autonomous primary adrenal hypercortisolism. *J Comput Assist Tomogr* 1991;15:773-779.
- 157.- Donaldson MDC, Grant DB, O'Hare MJ, Shackleton CHL. Familial congenital Cushing's syndrome due to bilateral nodular adrenal hyperplasia. *Clin Endocrinol* 1981;14:519-526.
- 158.- Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB, Shinsako JH, Fitzgerald PA, Norman D et al. Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome: differentiation between Cushing's disease and the ectopic ACTH syndrome. *Ann Intern Med* 1981;94:647-652.
- 159.- Leinung MC, Young WF, Whitaker MD, Scheithauer BW, Trastek VF, Kvols LK. Diagnosis of corticotropin-producing bronchial carcinoid tumours causing Cushing's syndrome. *Mayo Clin Proc* 1990;65:1314-1321.
- 160.- Jex RK, Van Heerden JA, Carpenter PC, Grant CS. Ectopic ACTH syndrome. Diagnostic and therapeutic aspects. *Am J Surg* 1985;149:276-282.
- 161.- Findling JW, Tyrrell JB. Occult ectopic secretion of corticotropin. *Arch Intern Med* 1986;146:929-933.

- 162.- Carpenter PC. Cushing's syndrome: an update of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1986;61:49-58.
- 163.- Strott CA, Nugent CA, Tyler FH. Cushing's syndrome caused by bronchial adenomas. *Am J Med* 1968;44:97-104.
- 164.- Mason AMS, Ratcliffe JG, Buckle RM, Mason AS. ACTH secretion by bronchial carcinoid tumours. *Clin Endocrinol* 1972;1:3-25.
- 165.- Ankotche A, Raffin-Sanson ML, Mosnier-Pudard H, Bertagna X, Luton JP. Ectopic ACTH-secreting tumors: a heterogenous entity. *Presse Med* 1997;26:1330-1333.
- 166.- Mancini A, Calabro F, Lagonigro G, Saporosi A, Colosino C, Anile C et al. Cushing's syndrome: new variants and association with empty sella syndrome. *J Nucl Med Allied Sci* 1990;34:59-66.
- 167.- Parent AD, Bebin J, Smith RR. Incidental pituitary adenomas. *J Neurosurg* 1981;54:228-231.
- 168.- Burrow GN, Wortzman G, Rewcastle NB, Holgate RC, Kovacs K. Microadenomas of the pituitary and abnormal sellar tomograms in an unselected autopsy series. *N Eng J Med* 1981;304:156-158.
- 169.- Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH. Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994;120:817-820.

- 170.- Aron DC, Howlett TA. Pituitary incidentalomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2000;29:205-222.
- 171.- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:705-730.
- 172.- Young J, Deneux C, Grino M, Oliver C, Chansa P, Schaison G. Pitfall of petrosal sinus sampling in a Cushing's syndrome secondary to ectopic adreno-corticotropin releasing hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:305-308.
- 173.- Schteingart DE, Lloyd RV, Akil H, Chandler WF, Ibarra-Pérez G, Rosen SG et al. Cushing's syndrome secondary to ectopic corticotropin-releasing hormone-adrenocorticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:770-775.
- 174.- Sasaki A, Shinkawa O, Margioris AN, Liotta AS, Sato S, Murakami O et al. Immunoreactive corticotropin-releasing hormone in human plasma during pregnancy, labor and delivery. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:224-229.
- 175.- Ram Z, Shawker TH, Bradford MH, Doppman JL, Oldfield EH. Intraoperative ultrasound-directed resection of pituitary tumors. *J Neurosurg* 1995;83:225-230.
- 176.- Al-Saadi N, Diederich S, Oelkers W. A very high dose dexamethasone suppression test for differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol* 1998;48:45-51.

- 177.- Eddy R, Jones A, Lloyd G, Gilliland PF. Cushing's syndrome: a prospective study of diagnostic methods. *Am J Med* 1973;55:621-629.
- 178.- Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sherindan B. Evidence for low dose dexamethasone suppression to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997;34:222-229.
- 179.- Laudat MH, Cerdas S, Fournier C, Guiban D, Guilhaume B, Luton JP. Salivary cortisol measurements: A practical approach to assess pituitary-adrenal function. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;66:343-348.
- 180.- Raff H, Raff JL, Findling JW. Late-night salivary cortisol as a screening test for Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:2681-2686.
- 181.- Gold PW, Loriaux DL, Roy A, Kling MA, Calabrese JR, Kellner CH et al. Responses to corticotropin-releasing hormone in the hypercorticism of depression and Cushing's disease. Pathophysiologic and diagnostic implications. *N Eng J Med* 1986;314:1329-1335.
- 182.- Zacharieva S, Matrosov P, Stoeva I, Kirilov G. Corticotropin-releasing factor stimulation test in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Exp Clin Endocrinol* 1989;93:19-28.
- 183.- Liddle GW. Test of pituitary-adrenal suppressibility in the diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1960;20:1539-1560.
- 184.- Doppman JL, Olfield EH, Nieman LK. Bilateral sampling of the internal jugular vein to distinguish between mechanism of

adrenocorticotropin hormone-dependent Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1998;128:33-36.

185.- Midgette AS, Aron DC. High-dose dexamethasone suppression testing versus inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnoses of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: decision analysis. *Am J Med Sci* 1995;309:162-170.

186.- Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB. A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993;77:1308-1312.

187.- Eisenberg JM. Clinical economics. A guide to economic analysis of clinical practices. *JAMA* 1989;262:2879-2886.

188.- Pavlatos FC, Smilo RP, Forsham PH. A rapid screening test for Cushing's syndrome. *JAMA* 1965;193:720-723.

189.- Foz M. Enfermedades de la glándula suprarrenal. En Farreras-Rozman *Medicina Interna* (12^a ed.) Barcelona: Ediciones Doyma 1992.

190.- Williams GH, Dluhy RG. Enfermedades de la corteza suprarrenal. En Harrison *Principios de Medicina Interna* (3^a ed.). Madrid: McGraw-Hill 1994.

