

Utilidad del cortisol plasmático nocturno en el diagnóstico del síndrome de Cushing

M. BORONAT CORTÉS, D. MARRERO ARENCIBIA, A. OJEDA PINO Y LÓPEZ PLASENCIA, M. SUÁREZ CABRERA*, y F.J. NOVOA MOGOLLÓN

Sección de Endocrinología y Nutrición. Interna. Hospital *Servicio de Medicina Universitario Insular. Las Palmas de Gran Canaria.

La determinación del cortisol plasmático nocturno se ha propuesto como una alternativa en el diagnóstico del síndrome de Cushing, principalmente para diferenciar entre pacientes con síndrome de Cushing y sujetos con estados de pseudosíndrome de Cushing.

Se analizaron retrospectivamente las medidas de cortisol plasmático a medianoche en 28 pacientes con sospecha clínica de síndrome de Cushing y elevación de la excreción de cortisol libre urinario (20 pacientes con síndrome de Cushing y 8 con pseudosíndrome de Cushing). No se realizaron estudios endocrinológicos el día del ingreso. En los 2 días posteriores se tomaron muestras para cortisol sérico a las 8.00 y a las 24.00 h. Los resultados se compararon con otras pruebas diagnósticas realizadas simultáneamente (cortisol libre urinario y test de supresión con 1 mg de dexametasona).

El cortisol plasmático a las 24.00 h fue el único parámetro que distinguió a todos los pacientes con síndrome de Cushing de aquellos con pseudosíndrome de Cushing. Su valor más bajo entre los pacientes con síndrome de Cushing fue de 11,9 µg/dl, sin que se apreciaran diferencias entre los resultados obtenidos el segundo y el tercer día de ingreso. En el grupo de pacientes con pseudosíndrome de Cushing, 3 casos presentaron un cortisol nocturno no suprimido durante el segundo día de hospitalización (6,1-10,2 µg/dl), mientras que todas las determinaciones obtenidas 24 horas más tarde proporcionaron valores menores de 5 µg/dl. Estos datos indican que el estudio del cortisol a medianoche puede requerir de un ingreso de al menos 48 h cuando se evalúa a pacientes con pseudosíndrome de Cushing.

Palabras clave: Síndrome de Cushing. Pseudosíndrome de Cushing. Cortisol nocturno. Cortisol libre urinario.

UTILITY OF NOCTURNAL PLASMA CORTISOL IN THE DIAGNOSIS OF CUSHING'S SYNDROME

The determination of midnight plasma cortisol has been proposed as an alternative for the diagnosis of Cushing's syndrome, especially in order to differentiate patients with Cushing's syndrome from subjects with pseudo-Cushing's.

We retrospectively analysed the results of midnight cortisol measurements on 28 subjects with clinical suspicion of Cushing's syndrome and raised excretion of urinary free cortisol (20 patients with true Cushing's syndrome and 8 with pseudo-Cushing's states). No endocrine studies were carried out on the day of admission. Blood samples for serum cortisol assay were withdrawn at 8.00 and 24.00-h during the two following consecutive days. The results were compared to other laboratory investigations simultaneously performed (24 hours urinary free cortisol and overnight 1 mg dexamethasone suppression test).

Midnight cortisol was the only parameter that distinguished all patients with Cushing's syndrome from those with pseudo-Cushing's states. The lowest 24.00-h cortisol measured in a patient with Cushing's syndrome was 11.9 µg/dl and there were no differences between values obtained on either the second or the third day of hospital admission. In the pseudo-Cushing's group three cases showed unsuppressed midnight cortisol on the second day of hospitalisation (6.1-10.2 µg/dl), while cortisol concentrations were clearly blunted (< 5 µg/dl) in all eight subjects when assessed 24 hours later. These data indicate that the measurement of midnight cortisol could require admission for at least 48 hours when patients with pseudo-Cushing syndrome are assessed.

Key words: Cushing's syndrome. Cushing's pseudosyndrome. Night cortisol. Urinary free cortisol.

La pérdida del ritmo circadiano en la secreción de cortisol se considera una parte fundamental de la fisiopatología del síndrome de Cushing, y su investigación se ha utilizado clásicamente para establecer el diagnóstico de esta entidad.

Tradicionalmente el ritmo de cortisol se ha evaluado mediante la comparación entre las concentraciones plasmáticas de cortisol determinadas en varios momentos a lo largo del día¹. Este tipo de estudios, sin embargo, quedó en descrédito durante los últimos años, tras la publicación de varios artículos que demostraban que algunos pacientes con enfermedad de Cushing presentaban patrones normales en el ritmo de cortisol^{2,3}.

Correspondencia: Dr. M. Boronat Cortés.
Sección de Endocrinología y Nutrición. Hospital Universitario Insular.
Avda. Marítima del Sur, s/n. 35016 Las Palmas de Gran Canaria.
Correo electrónico: mboronat@ctv.es

Manuscrito recibido el 27-11-2000; aceptado para su publicación el 26-3-2001.

TABLA 1. Presentación clínica de los casos en los que se

| | |
|--|------------|
| Índice de masa corporal (kg/m ²) | 33,8 ± 7,4 |
| Obesidad central | 7/8 (87%) |
| Hipertensión arterial | 6/8 (75%) |
| Hirsutismo | 3/4 (75%) |
| Dislipemia | 5/8 (62%) |
| Oligomenorrea | 2/4 (50%) |
| Diabetes mellitus | 4/8 (50%) |
| Plétora facial | 4/8 (50%) |
| Estrías rosadas | 3/8 (37%) |
| Litiasis renal | 2/8 (37%) |
| Furunculosis | 2/8 (25%) |

Recientemente nuevos trabajos han reavivado el estudio del ritmo circadiano para el diagnóstico del síndrome de Cushing, analizando simplemente la secreción de cortisol a la hora del nadir nocturno en sujetos sanos (alrededor de las 24.00 h)⁴⁻⁷. Estos estudios han demostrado que la medición del cortisol plasmático nocturno proporciona tasas de especificidad y sensibilidad cercanas al 100% para el diagnóstico del síndrome de Cushing, mejorando los resultados de otras pruebas diagnósticas habitualmente utilizadas. Además, en uno de estos estudios los valores de cortisol plasmático nocturno permitieron diferenciar a pacientes con síndrome de Cushing de un grupo de individuos con pseudo-síndrome de Cushing⁵. Esta condición, típicamente asociada a la obesidad visceral, el alcoholismo crónico, la depresión mayor y otras alteraciones neuropsiquiátricas, parece derivar de una activación crónica del eje hipotálamo-hipofiso-adrenal⁸, lo que motiva la aparición de alteraciones fenotípicas y hormonales muy similares a las observadas en el verdadero síndrome de Cushing, complicando seriamente el diagnóstico diferencial entre ambas entidades⁹.

Sin embargo, hasta la fecha se han publicado pocos trabajos que hayan evaluado el cortisol plasmático nocturno en pacientes con hipercortisolismo no asociado a síndrome de Cushing, además no existe consenso respecto a las condiciones en las que debe ser recogida la muestra y no se ha establecido un valor que permita establecer un punto de corte para asentar el diagnóstico.

Aquí revisamos retrospectivamente la eficacia diagnóstica de la medición de cortisol plasmático a las 24.00 h en una serie de pacientes ingresados para estudio de hipercortisolismo. Los resultados se han comparado a los obtenidos con la realización de los procedimientos más habituales en el cribado del síndrome de Cushing (cortisol libre en orina de 24 h y test de supresión con 1 mg de dexametasona).

MATERIAL Y MÉTODOS

Pacientes

Desde enero de 1985 a diciembre de 1999, 28 pacientes ingresaron para estudio de hipercortisolismo en nuestra sección de endocrinología. Todos los pacientes presentaban elevación del cortisol libre urinario en, al menos, una muestra de orina de 24 h recogida de forma ambulatoria antes del ingreso. La determinación de cortisol libre urinario se había solicitado en todos los casos por sospecha clínica de síndrome de Cushing.

De estos 28 pacientes, 20 fueron finalmente diagnosticados de síndrome de Cushing (18 mujeres; edad media ± desviación estándar [DE]: 39,1 ± 1,4 años). La causa del síndrome de Cushing obedecía a enfermedad de Cushing en 14 casos, adenoma suprarrenal en tres, carcinoma suprarrenal en uno y tumores secretores de hormona adrenocorticotropa (ACTH) ectópica en dos. Los pacientes con enfermedad hipofisaria fueron hospitalizados para reevaluación hormonal cuando se demostró una elevación persistente o recidivante de la excreción urinaria de cortisol tras fracaso de la

cirugía transfenoidal inicial (ocho casos) o repetida (un caso). Por tanto, se realizaron un total de 29 estudios diagnósticos en los 20 pacientes con síndrome de Cushing. En aquellos casos con enfermedad de Cushing persistente pese al tratamiento quirúrgico, el diagnóstico definitivo se confirmó con la mejoría clínica y la normalización de la excreción de cortisol libre urinario tras el tratamiento con radioterapia hipofisaria.

En los 8 pacientes restantes (4 mujeres; edad: 41,5 ± 21,4 años) se descartó el síndrome de Cushing después de comprobar la ausencia de progresión de las manifestaciones clínicas características del síndrome de Cushing durante un período de seguimiento mínimo de un año, así como por la interpretación de los resultados obtenidos con la investigación hormonal completa. Ésta incluyó un test de hipoglucemia insulínica en dos pacientes (casos 2 y 4), que demostró una respuesta normal del cortisol plasmático en ambos. No obstante, debido al incremento de los valores de cortisol libre urinario durante el seguimiento tras el ingreso, uno de estos dos pacientes (caso 2) reingresó 12 meses después para una segunda evaluación. La presentación clínica de los pacientes en los que no se confirmó el diagnóstico de síndrome de Cushing se resume en la tabla 1.

Protocolo

Durante los primeros 5 días del ingreso todos los individuos se sometieron a los mismos estudios hormonales, dirigidos a la confirmación del síndrome de Cushing.

Los pacientes ingresaron en su mayoría durante la tarde. A su llegada se canalizó una vía venosa en el antebrazo, pero no se realizó ningún análisis endocrinológico durante el primer día. En los días segundo y tercero se recogieron sendas muestras de orina de 24 h para la cuantificación de la excreción de cortisol libre y se tomaron muestras de sangre a las 8.00 y 24.00 h para la determinación de cortisol plasmático. Los dos días siguientes se utilizaron para realizar un test de Nugent, administrando a los pacientes 1 mg de dexametasona a las 23.00 h del cuarto día y realizando una extracción sanguínea para medición de cortisol plasmático a las 8.00 h del día siguiente. Ninguno de los pacientes presentaba enfermedades intercurrentes en el momento del ingreso, y todos fueron informados de los procedimientos diagnósticos a los que iban a ser sometidos antes de que éstos se llevaran a cabo.

Determinaciones hormonales

El cortisol plasmático se midió mediante radioinmunoensayo, usando kits comerciales de Cis Bio International (Gif-Sur-Yvette, Cedex, Francia). El cortisol libre urinario se cuantificó por radioinmunoensayo en un laboratorio externo (Laboratorios Reference, Barcelona). Dado que durante el período de estudio se emplearon diferentes tipos de ensayos con rangos de normalidad distintos, los resultados del cortisol libre urinario se han expresado como el múltiplo del límite superior de la normalidad del respectivo ensayo empleado en cada caso.

RESULTADOS

Cortisol plasmático a las 24.00 h

El valor mínimo de cortisol plasmático a las 24.00 h de entre todos los análisis efectuados a pacientes con síndrome de Cushing fue de 11,9 µg/dl. No se hallaron diferencias entre los resultados obtenidos durante el segundo y el tercer día de ingreso (tabla 2).

En el grupo de pacientes sin síndrome de Cushing la mediana de cortisol plasmático nocturno fue de 3,6 µg/dl (rango, 0,6-10,2) el segundo día de estudio, y de 2,3 µg/dl (rango 1,0-4,4) el tercer día. Si bien no se observó solapamiento entre ninguno de estos valores y aquellos registrados en los pacientes con síndrome de Cushing, en tres de los casos sin síndrome de Cushing se evidenciaron cifras de cortisol plasmático relativamente altas (superiores a 5 µg/dl) en la noche del segundo día del ingreso. Esto contrasta con las determinaciones realizadas 24 h más tarde, en las que los 8

TABLA 2. Resultados de los 29 estudios hormonales en los casos con síndrome de Cushing

| | Día 2 | | | Día 3 | | | |
|---------|----------|--------------------|---------------------|-----------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | CLU | Cpl 8.00 h (µg/dl) | Cpl 24.00 h (µg/dl) | CLU | Cpl 8.00 h (µg/dl) | Cpl 24.00 h (µg/dl) | Test Nugent (µg/dl) |
| Mediana | 2,2 | 23,3 | 22,1 | 2,4 | 22,8 | 19,8 | 20,0 |
| Rango | 0,9-48,1 | 11,2-71,8 | 12,7-81,8 | 0,6-105,3 | 12,7-88,5 | 11,9-86,3 | 4,6-89,6 |

CLU: cortisol libre en orina de 24 horas (múltiplo del límite superior del rango normal); Cpl: cortisol plasmático.

TABLA 3. Resultados de los estudios hormonales en los casos en los que se descartó síndrome de Cushing

| Caso | Día 2 | | | Día 3 | | | |
|------|-------|--------------------|---------------------|-------|--------------------|---------------------|---------------------|
| | CLU | Cpl 8.00 h (µg/dl) | Cpl 24.00 h (µg/dl) | CLU | Cpl 8.00 h (µg/dl) | Cpl 24.00 h (µg/dl) | Test Nugent (µg/dl) |
| 1 | 0,6 | 8,4 | 0,8 | 0,6 | 14,9 | 1,0 | 0,4 |
| 2 | 1,1 | 12,2 | 8,4 | 2,5 | 18,1 | 1,7 | 0,8 |
| 2' | 1,2 | 24,4 | 8,2 | 1,5 | 24,4 | 2,4 | 0,7 |
| 3 | 1,3 | 12,4 | 6,1 | 1,3 | 14,4 | 1,9 | 0,6 |
| 4 | 1,2 | 9,9 | 10,2 | 1,6 | 21,7 | 4,4 | 26,5 |
| 5 | 1,3 | 10,2 | 0,6 | 0,4 | 17,8 | 1,1 | 0,3 |
| 6 | 1,6 | 11,8 | 2,7 | 2,1 | 12,6 | 3,8 | 1,8 |
| 7 | 1,5 | 16,1 | 3,6 | 1,8 | 13,4 | 2,3 | 0,6 |
| 8 | 0,8 | 21,1 | 2,3 | 0,6 | 11,7 | 3,0 | 0,7 |

CLU: cortisol libre en orina de 24 horas (múltiplo del límite superior del rango normal); Cpl: cortisol plasmático.

pacientes presentaban concentraciones de cortisol completamente suprimidas. En el caso 2, que ingresó en dos ocasiones espaciadas por 12 meses para excluir definitivamente el síndrome de Cushing, se observaron valores de cortisol nocturno inferiores a 5 µg/dl únicamente en el tercer día de ambas hospitalizaciones. Los estudios realizados en los individuos en los que se descartó síndrome de Cushing se recogen en la tabla 3.

Cortisol libre en orina de 24 h

En dos de los pacientes con enfermedad de Cushing se evidenciaron valores de cortisoluria normales en una de las dos orinas recogidas, pero sólo cuando se les estudió tras fracaso de la cirugía transesfenoidal. Las restantes determinaciones de cortisol libre urinario en los pacientes con síndrome de Cushing estaban por encima del rango normal establecido, con valores entre 1,1 y 105,3 veces el límite superior de la normalidad (tabla 2).

Entre los pacientes sin síndrome de Cushing, un caso presentó valores de cortisol libre urinario dentro de los límites de la normalidad en una de las dos muestras de orina, y 2 casos presentaron valores normales en ambas determinaciones.

Test de supresión nocturna con 1 mg de dexametasona

En la evaluación diagnóstica inicial, todos los pacientes con síndrome de Cushing respondieron patológicamente a la frenación con dexametasona (cortisol plasmático a las 8.00 h superior a 5 µg/dl). Un paciente con enfermedad de Cushing presentó una supresión en el rango alto de la normalidad (4,6 µg/dl) en la evaluación postoperatoria.

Entre los 8 pacientes sin síndrome de Cushing, sólo uno tuvo una respuesta inapropiada al test de Nugent. En dicho paciente el test de supresión con 1 mg de dexametasona se repitió unos meses más adelante en medio ambulatorio, confirmándose una ausencia de supresión en la secreción del cortisol plasmático.

DISCUSIÓN

La medida de la excreción diaria de cortisol libre urinario representa la aproximación más fiable para cuantificar la secreción de cortisol. Esta determinación se encuentra anormalmente incrementada en prácticamente el 100% de los pacientes con síndrome de Cushing^{9,10}, y está considerada como el primer método a realizar para el diagnóstico de esta patología^{11,12}.

Sin embargo, de la revisión de la bibliografía se puede concluir que, al menos cuando se mide mediante técnicas habituales, la determinación de cortisol libre urinario ofrece una especificidad diagnóstica relativamente baja^{3,13}. Coincidiendo con ello, en nuestra experiencia utilizándolo como técnica de cribado, sólo 20 de los 28 pacientes con elevación del cortisol libre urinario fueron finalmente diagnosticados de síndrome de Cushing. Los errores en la recogida de la orina (p. ej., no desechar la orina de la primera micción del día que comienza la recogida) pueden traducirse ocasionalmente en resultados falsos positivos. Éste pudo ser el caso en dos de nuestros ocho pacientes en los que se descartó síndrome de Cushing. Ambos presentaron valores elevados de cortisol libre urinario en muestras de orina recogidas ambulatoriamente que, en cambio, resultaron normales cuando el estudio se efectuó en el hospital. En los 6 casos restantes sin síndrome de Cushing, sin embargo, la excreción urinaria de cortisol también excedió el rango normal durante el ingreso hospitalario. Aunque estos pacientes no estaban diagnosticados de trastornos clásicamente relacionados con el hipercortisolismo, como el alcoholismo o la depresión mayor, los rasgos clínicos que motivaron su estudio y la constatación de la incrementada secreción de cortisol probablemente permiten etiquetarlos como casos de seudosíndrome de Cushing.

Los resultados de la frenación rápida con 1 mg de dexametasona apoyaban el diagnóstico de síndrome de Cushing en la evaluación inicial de todos los pacientes en los que éste se confirmó. Asimismo, la respuesta a esta prueba fue normal en 7 de los 8 casos en los que finalmente se descartó el diagnóstico, incluso aceptando criterios más exigentes (reducción del cortisol plasmático a 1,8 µg/dl), recientemente propuestos para aumentar la sensibilidad de la prueba¹⁴. Aunque hay que tener en cuenta que sólo se realizó el test de Nugent a pacientes ya seleccionados por su co-

nocida elevación de la excreción de cortisol urinario, y siempre de manera controlada en medio hospitalario, estos resultados indican que la supresión rápida con dexametasona podría ser superior al cortisol libre urinario como procedimiento de elección en el diagnóstico del síndrome de Cushing. Algunos autores ya han expresado esta opinión¹⁵, pero no es compartida por la mayoría de autoridades en la materia. De acuerdo con los resultados de numerosos estudios, ni la supresión tradicional con dosis bajas de dexametasona ni la supresión nocturna con 1 mg son capaces de diferenciar con precisión entre los enfermos con verdadero síndrome de Cushing y aquellos con un exceso de cortisol de origen funcional^{9,12,16}.

Hace unos años Yanovski et al¹⁶ introdujeron un nuevo estudio dinámico basado en la estimulación con CRH tras el test de supresión con dosis bajas de dexametasona. Estos autores estudiaron a un grupo de pacientes con síndrome de Cushing y otro con estados de seudosíndrome de Cushing, consiguiendo una precisión diagnóstica del 100% con esta prueba. Sin embargo, este estudio es costoso, requiere métodos muy sensibles para la determinación del cortisol plasmático y su validez no se ha confirmado en estudios posteriores¹⁷, por lo que no ha resuelto la dificultad para descartar con seguridad el seudosíndrome de Cushing.

Durante los últimos años, se ha propuesto la medida del cortisol plasmático a medianoche para el diagnóstico del síndrome de Cushing, planteándose como una forma simple de poner en evidencia el aplanamiento del ritmo de secreción de cortisol característico de este trastorno. Un estudio retrospectivo de Newell-Price et al⁴ analizó la cifra de cortisol plasmático nocturno en 150 pacientes con diagnóstico confirmado de síndrome de Cushing. Los resultados se compararon con los obtenidos en un grupo control de 20 sujetos jóvenes sanos y 9 pacientes con enfermedades no endocrinológicas. Todos los pacientes con síndrome de Cushing tenían concentraciones de cortisol superiores a 1,8 µg/dl, mientras que éstas eran indetectables en los controles. En este estudio los pacientes habían permanecido ingresados, al menos durante 48 h, antes de la realización de los estudios hormonales, y la toma de muestras para la medida del cortisol plasmático se produjo en los 2 primeros min después de despertar a los pacientes. Los autores de este trabajo han enfatizado, posteriormente⁹, la importancia de un ingreso hospitalario, al menos de 48 h, antes de realizar determinaciones de cortisolemia nocturna, con objeto de evitar falsos positivos debidos al estrés de la hospitalización. Sin embargo, su estudio no suministró datos sobre la evolución de la cortisolemia nocturna a lo largo del ingreso y, además, no incluyó a pacientes con seudosíndrome de Cushing, por lo que la repercusión del ingreso prolongado sobre la precisión diagnóstica no quedó demostrada. De manera similar, otro estudio retrospectivo publicado más recientemente examinó el cortisol plasmático a las 24.00 h en 103 pacientes con síndrome de Cushing y 144 pacientes con sospecha del mismo, en los que finalmente se descartó el diagnóstico⁶. Se realizó un análisis de cortisol en plasma a las 24.00 h a cada paciente tras, al menos, 2 días de hospitalización. Todos los pacientes con síndrome de Cushing presentaron valores de cortisol superiores a 5 µg/dl, un punto de corte previamente propuesto por otros autores¹¹. Sin embargo, un número considerable de sujetos en el grupo control también superó esta cifra, lo que provocó que la especificidad fuera tan sólo de un 77%. No se especificaron los valores de cortisol a las 24.00 h en individuos con hipercortisolemia sin síndrome de Cushing, por lo que no es posible valorar el papel del cortisol nocturno en pacientes con seudosíndrome de Cushing a

partir de este trabajo.

La revisión de nuestra casuística confirma que el cortisol a las 24.00 h es una prueba muy segura para el diagnóstico del síndrome de Cushing, que supera a otros métodos diagnósticos tradicionales. Asimismo, nuestros resultados reflejan la influencia del estrés en la medición del cortisol plasmático nocturno en pacientes hospitalizados con situaciones de seudosíndrome de Cushing, y pone de relieve el valor de repetir su determinación dos días consecutivos. Tres de nuestros pacientes pertenecientes a este grupo mostraron valores de cortisol plasmático superiores a 5 µg/dl el segundo día de ingreso, mientras que ninguno de ellos sobrepasó esta cifra 24 h más tarde. En uno de ellos este fenómeno se comprobó en dos ingresos distintos, separados por un período de 12 meses.

El único estudio previo que específicamente evaluó la capacidad del cortisol nocturno para distinguir entre síndrome y seudosíndrome de Cushing proviene del National Institute of Health⁵. De acuerdo con sus resultados en un gran grupo de pacientes (234 con síndrome de Cushing y 23 con seudosíndrome de Cushing), para alcanzar una especificidad del 100% en el diagnóstico de síndrome de Cushing, los valores de cortisol plasmático nocturno deberían ser superiores a 7,5 µg/dl. Pese a ser más elevado, este punto de corte conseguía mantener una excelente sensibilidad (96%), aunque algunos pacientes con síndrome de Cushing verdadero exhibían cifras más bajas, y hubiesen, por tanto, sido clasificados erróneamente siguiendo este criterio. En este estudio se tomaron muestras de cortisol plasmático a las 24.00 h en una sola ocasión, y sólo se estableció un período de ingreso prolongado antes del análisis en aquellos pacientes que provenían de zonas geográficas con distinta franja horaria a la del hospital.

A pesar de haber estudiado sólo un número reducido de pacientes, nuestra experiencia sugiere que un período de hospitalización de 48 h y dos determinaciones consecutivas de cortisol a las 24.00 h podrían haber mejorado los resultados obtenidos en estos grandes estudios. Sin embargo, uno de los mayores problemas en la comparación con todos estos trabajos radica en que, tratándose de un estudio retrospectivo, no podemos analizar algunas de las condiciones de la obtención de la muestra, susceptibles de influenciar los resultados hormonales. En concreto, no se registró si los pacientes estaban dormidos en el momento en que se les iba a practicar la extracción de sangre, circunstancia esta que Newell-Price et al⁴ sostienen puede ser de gran trascendencia en la interpretación de los resultados. Por otro lado, hay que recordar que se había informado a nuestros pacientes del protocolo diagnóstico al que iban a ser sometidos, y no se puede descartar que la espera a la venoextracción haya contribuido a generar un mayor estrés asociado al procedimiento.

La medición de cortisol plasmático nocturno no es práctica como prueba de cribado. En la mayoría de los casos con sospecha de síndrome de Cushing el cuadro clínico y las pruebas hormonales ambulatorias pueden confirmar o descartar el diagnóstico. Sin embargo, su empleo puede convertirse en una herramienta eficaz para descartar el síndrome de Cushing en algunos pacientes con seudosíndrome de Cushing en los que el diagnóstico diferencial sea más complejo, por ejemplo, en aquellos casos con respuestas patológicas a la supresión con dexametasona. En estas circunstancias, para lograr la mayor seguridad diagnóstica, sugerimos realizar determinaciones de cortisol plasmático a las 24.00 h tras, al menos, 48 h de hospitalización del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Melby JC. Assessment of adrenocortical function. *N Engl J Med* 1971; 285: 735-739.
2. Glass AR, Zavadil III AP, Halberg F, Cornelissen G, Schaaf M. Circadian rhythm of, serum cortisol in Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1984; 59: 161-165.
3. Refetoff S, Van Cauter E, Fang VS, Laderman C, Graybeal ML, Landau RL. The effect of dexamethasone on the 24-hour profile of adrenocorticotropin and cortisol in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1985; 60: 527-535.
4. Newell-Price J, Trainer P, Perry L, Wass J, Grossman A, Besser M. A single sleeping midnight cortisol has 100% sensitivity for the diagnosis of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1995; 43: 545-550.
5. Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB Jr, 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.
6. Görge R, Knappe G, Gerl H, Ventz M, Stahl F. Diagnosis of Cushing's syndrome: re-evaluation of midnight plasma cortisol vs urinary free cortisol and low-dose dexamethasone suppression test in a large patient group. *J Endocrinol Invest* 1999; 22: 241-249.
7. Samuels MH, Brandon DD, Isabelle LM, Cook DM, Graham KE, Purnell JQ et al. Cortisol production rates in subjects with suspected Cushing's syndrome: assessment by stable isotope dilution methodology and comparison to other diagnostic methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 22-28.
8. Tsigos C, Chrousos GP. Physiology of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis in health and dysregulation in psychiatric and autoimmune disorders. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 451-466.
9. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocrin Rev* 1998; 19: 647-672.
10. Mengden T, Hubmann P, Muller J, Greminger P, Vetter W. Urinary free cortisol vs 17-hydroxycorticosteroids: a comparative study of their diagnostic value in Cushing's syndrome. *Clin Invest* 1992; 70: 545-548.
11. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
12. Findling JW, Raff H. Newer diagnostic techniques and problems in Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1999; 28: 191-210.
13. Pearson Murphy BE. Lack of specificity of urinary free cortisol determinations: why does continue? *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 2258.
14. Wood PJ, Barth JH, Freedman DB, Perry L, Sheridan B. Evidence for the low dose dexamethasone suppression test to screen for Cushing's syndrome-recommendations for a protocol for biochemistry laboratories. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 222-229.
15. Montwill J, Igoe D, McKenna TJ. The overnight dexamethasone test is the procedure of choice in screening for Cushing's syndrome. *Steroids* 1994; 59: 296-298.
16. Yanovski JA, Cutler GB, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. *JAMA* 1993; 269: 2232-2238.
17. Duclos M, Corcuff JB, Roger P, Tabarin A. The dexamethasone-suppressed corticotrophin-releasing hormone stimulation test in anorexia nervosa. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 725-731.