

## DE LA PRENSA MÉDICA EXTRANJERA

Servicio de Endocrinología. Hospital La Paz, Madrid

### TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DEL SÍNDROME DE CUSHING\*

*Dr. Juan José Díez*

El síndrome de Cushing es la consecuencia clínica de la presencia de concentraciones circulantes anormalmente elevadas y mantenidas de glucocorticoides, ya sean éstos de producción endógena o administrados exógenamente.<sup>1-14</sup> Pocas manifestaciones de este síndrome son específicas, pero la constelación clínica que lo caracteriza es fácil de reconocer cuando están presentes síntomas y signos tales como obesidad central, plétora facial, debilidad muscular, hirsutismo, trastornos menstruales, hipertensión, hiperglucemia, astenia y depresión.

La causa más común de este síndrome es la administración de glucocorticoides sintéticos para el tratamiento de enfermedades crónicas (síndrome de Cushing exógeno). En lo que respecta, no obstante, al hipercortisolismo endógeno, el neurocirujano *Harvey Cushing*, en su descripción del síndrome que hoy lleva su nombre, reconoció que tumores originados tanto en las células basófilas de la hipófisis como en la corteza suprarrenal podían dar lugar a los mismos síntomas clínicos.<sup>15</sup> De ahí la diferenciación clásica entre el síndrome de Cushing dependiente e independiente de corticotropina (ACTH).

La primera de estas posibilidades, es decir, el síndrome de Cushing dependiente de ACTH, se presenta en aproximadamente el 85 % de los pacientes. Una anormal secreción de ACTH estimula la corteza suprarrenal para producir cantidades excesivas de cortisol. A su vez, la hipersecreción de ACTH puede tener su origen en un adenoma hipofisario (enfermedad de Cushing, el 80 % de los casos dependientes de ACTH), o bien en la secreción ectópica de este péptido (20 %), generalmente por un carcinoma pulmonar de células pequeñas o un tumor carcinoide de localización variable.<sup>16-19</sup> Otra forma más rara de síndrome de Cushing dependiente de ACTH se debe a la secreción ectópica de hormona liberadora de corticotropina (CRH).<sup>20-22</sup> El síndrome de Cushing no dependiente de ACTH se presenta en un 15 % de los pacientes y tiene su origen en la mayoría de los casos en un tumor suprarrenal (adenoma o carcinoma), aunque también puede generarse por hiperplasia suprarrenal bilateral de la que existen varios tipos que se recogen en la tabla 1.

Los objetivos del tratamiento del síndrome de Cushing son los siguientes:<sup>23</sup>  
a) restaurar la secreción normal de cortisol;  
b) erradicar cualquier tumor que amenace

la vida del paciente; c) evitar la dependencia permanente de medicamentos, y d) evitar la deficiencia hormonal permanente. El tratamiento de elección para el síndrome de Cushing dependiente de ACTH es la exéresis quirúrgica del tumor responsable de la hipersecreción de esta hormona, ya se trate de un adenoma hipofisario<sup>24-28</sup> o de un tumor ectópico.<sup>22</sup> En los casos de hipercortisolismo de origen suprarrenal el tratamiento inicial ha de ser la cirugía suprarrenal, que será unilateral en los casos de adenoma<sup>29</sup> o bilateral en los casos de hiperplasia suprarrenal macro o micronodular.<sup>30</sup> El tratamiento médico nunca es curativo en los pacientes con síndrome de Cushing.<sup>31-33</sup> No obstante, los agentes farmacológicos que a continuación se comentan (tabla 2) desempeñan un importante papel en el tratamiento del hipercortisolismo endógeno. Tras una revisión de los aspectos más importantes de la farmacología y aplicaciones clínicas de estos compuestos en pacientes con síndrome de Cushing, se presenta una visión sintética del papel que desempeñan estos agentes en el tratamiento y de las posibles actitudes terapéuticas a seguir en los pacientes con las diversas causas de hipercortisolismo endógeno.

## AGENTES INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE ACTH

### BROMOCRIPTINA

*Mecanismo de acción.* La bromocriptina (2-bromo-alfa-ergocriptina) es un derivado del ácido lisérgico con potente actividad agonista dopaminérgica con preferencia por los receptores D<sub>2</sub>. La capacidad de estimular los receptores de dopamina en el sistema nervioso central ha permitido su empleo con éxito en el tratamiento de pacientes con algunos tipos de tumores hipofisarios, fundamentalmente los secretores de prolactina y hormona del crecimiento (GH).

*Acciones y usos clínicos.* En lo que respecta a la secreción de ACTH, los estudios iniciales sugirieron una supresión aguda de la secreción de esta hormona en algunos pacientes con enfermedad de Cushing o síndrome de Nelson.<sup>34-37</sup> No obstante, su eficacia en el tratamiento del síndrome de Cushing hipofisario ha sido relativa y los resultados variables según los autores.<sup>37-50</sup> De hecho, en un estudio la bromocriptina no fue más eficaz que el

TABLA 1. Etiología del síndrome de Cushing endógeno

Síndrome de Cushing dependiente de ACTH
Tumor secretor de ACTH
Adenoma hipofisario (enfermedad de Cushing)
Tumor no hipofisario (síndrome de ACTH ectópico)
Hipersecreción de CRH
Síndrome de Cushing independiente de ACTH
Neoplasia suprarrenal (adenoma, carcinoma)
Hiperplasia suprarrenal nodular
Displasia suprarrenal nodular pigmentada primaria
Hiperplasia suprarrenal macronodular masiva
Dependiente de ingestión (mediada por GIP)
Seudosíndrome de Cushing
Alcoholismo
Depresión

ACTH: corticotropina; CRH: hormona liberadora de corticotropina; GIP: polipéptido inhibidor gástrico.

TABLA 2. Clasificación de los fármacos potencialmente útiles en el tratamiento médico del síndrome de Cushing en función de su mecanismo de acción

---

Inhibición de la secreción de ACTH
Inhibición de ACTH hipofisaria
Agonistas dopaminérgicos
Bromocriptina
Antagonistas serotoninérgicos
Ciproheptadina
Metergolina
Ritanserina
Agonistas GABA-érgicos
Valproato sódico
Inhibidores del almacenamiento de catecolaminas
Reserpina
Inhibición de ACTH ectópica
Análogos de somatostatina
Octreótida
Lanreótida
Vapreótida
Inhibición de la secreción de cortisol suprarrenal
Adrenocorticolíticos
Mitotane
Inhibidores de la P450 <sub>scc</sub>
Aminoglutetimida
Inhibidores de la P450 <sub>c11</sub>
Metopirona
Inhibidores de la 3 $\beta$ HSD
Trilostane
Cianocetona
Inhibidores múltiples
Ketonazol
Etomidato
Bloqueadores de receptores de cortisol
Mifepristone (RU 486)

---

ACTH: corticotropina; 3 $\beta$ HSD: 3  $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa, delta 5,4-isomerasa.

placebo para reducir de forma aguda el cortisol en pacientes con enfermedad de Cushing.<sup>51</sup> En un ensayo más reciente se estudió la eficacia de la administración de un preparado de bromocriptina de liberación prolongada, a dosis de 50-100 mg al mes, en 6 pacientes con enfermedad de Cushing sin que se consiguiera una adecuada corrección del hipercortisolismo.<sup>52</sup> Algunos investigadores han sugerido que los pacientes que responden a bromocriptina pueden tener tumores del lóbulo intermedio,<sup>51</sup> aunque esta entidad clínica no es reconocida por todos.<sup>46,53</sup> Sin embargo, la bromocriptina ha demostrado su eficacia a largo plazo en algunos pacientes,<sup>54</sup> por lo que es posible que algu-

nos tumores posean o adquieran sensibilidad a los agentes dopaminérgicos.<sup>54-55</sup> Lamentablemente, la respuesta bioquímica a una dosis aguda de bromocriptina no permite predecir la respuesta al tratamiento prolongado e identificar así el pequeño porcentaje de pacientes con enfermedad de Cushing que responden a este fármaco.<sup>37,41,43,45,46</sup>

*Dosis.* Las empleadas en pacientes con síndrome de Cushing han sido muy variables, de 3,75 a 30 mg/d. En términos generales, los pacientes que responden al fármaco requieren dosis mayores que las habitualmente empleadas en el tratamiento del prolactinoma<sup>42</sup> y oscilan entre 10 y 20 mg/dL aunque se han empleado hasta 55 mg/d.<sup>49</sup>

*Efectos adversos.* Los más frecuentes son náuseas, vómitos e hipotensión postural. Con el tratamiento prolongado pueden presentarse discinesias, estreñimiento, vasospasmos, eritromelalgia y alteraciones psiquiátricas.

## CIPROHEPTADINA

*Mecanismo de acción.* La ciproheptadina es un antagonista de la serotonina que comparte también propiedades antihistamínicas, anticolinérgicas y antidopaminérgicas.<sup>56,57</sup> El bloqueo de los receptores serotoninérgicos hipotalámicos conduce a una reducción de la secreción de ACTH, lo que hace de la ciproheptadina un agente potencialmente eficaz en pacientes con enfermedad de Cushing.<sup>58-64</sup> Algunos estudios, no obstante, sugieren un posible mecanismo hipofisario directo de la ciproheptadina dada su acción en macroadenomas de pacientes con síndrome de Nelson<sup>60</sup> o en cultivos celulares hipofisarios.<sup>65</sup>

*Acciones y usos clínicos.* La administración de ciproheptadina en dosis de hasta 24 mg diarios indujo remisión del hiperkortisolismo en 3 pacientes con enfermedad de Cushing durante un período de 3 a 6 meses estudiados por *Krieger et al.*<sup>57</sup> Recientemente se demostró también que los pacientes con enfermedad de Cushing que presentan un patrón hiperpulsátil de secreción de cortisol y con pruebas de imagen hipofisarias negativas responden mejor al tratamiento crónico con ciproheptadina.<sup>66</sup> En algunos casos de síndrome de Nelson se ha demostrado también la eficacia de este fármaco.<sup>67</sup> Algunos autores han estimado que, en pacientes con síndrome de Nelson o con enfermedad de Cushing previamente tratada, la ciproheptadina podría suprimir las concentra-

ciones de ACTH hasta en un 70 % de los casos,<sup>3,54,60,68</sup> aunque esta cifra podría encontrarse artificialmente elevada. De hecho, los estudios publicados demuestran que los resultados en pacientes con enfermedad de Cushing han sido muy variables, y se ha documentado remisión de la enfermedad en unos casos,<sup>58,61,63,64,69-72</sup> o sin objetivarse remisión en otros.<sup>39,40,73-77</sup> Algunos consideran la ciproheptadina un fármaco relativamente ineficaz<sup>5,75</sup> y otros directamente no lo recomiendan para el tratamiento de la enfermedad de Cushing.<sup>6</sup>

La ciproheptadina se ha empleado en niños para evitar la cirugía hipofisaria<sup>70,78</sup> y también en el síndrome de Cushing asociado a embarazo.<sup>78</sup> Como sucede con otros fármacos, el hiperkortisolismo recurre tras la interrupción del tratamiento, aunque de forma esporádica se han descrito casos de remisión prolongada tras el cese del mismo.<sup>79</sup> Se han ensayado también otros agentes antiserotoninérgicos más selectivos, como la metergolina<sup>39,80,81</sup> y la ritanserina,<sup>82</sup> en un escaso número de pacientes.

*Dosis.* La recomendada ha sido de 24 mg al día.<sup>57,66</sup>

*Efectos adversos.* Se incluyen somnolencia, sequedad bucal y algunos efectos secundarios de los antihistamínicos anti-H<sub>1</sub>. La hiperfagia y la ganancia de peso también son habituales en pacientes tratados con ciproheptadina.<sup>57</sup>

## ÁCIDO VALPROICO

*Mecanismo de acción.* El ácido valproico (n-dipropilacético) inhibe la actividad de la transaminasa del ácido gammaaminobutírico (GABA) y, como consecuencia, incrementa las concentraciones de GABA endógeno, neurotransmisor inhibidor involucrado en el mecanismo hipotalámico de retroacción negativa de los

glucocorticoides. La inhibición de la secreción de ACTH podría ser por el aumento del GABA que a su vez, reduciría la producción de CRH, o bien por una acción directa sobre el adenoma hipofisario.<sup>83-85</sup>

*Acciones y usos clínicos.* En algunos pacientes con enfermedad de Cushing el valproato reduce las concentraciones de ACTH, así como las concentraciones urinarias de cortisol libre, 17-hidroxicorticoides y 17-cetosteroides. Estos cambios bioquímicos se acompañan de mejoría clínica.<sup>71,77,86-89</sup> En algunos casos, las respuestas de ACTH a CRH también se ven reducidas por acción del valproato.<sup>87</sup> En algunos pacientes con síndrome de Nelson se ha descrito una reducción de la secreción de ACTH,<sup>85,90-92</sup> aunque no se consigue una reducción del tamaño tumoral.<sup>93</sup> El papel del valproato en la terapéutica de la enfermedad de Cushing está aún por definir ya que los ensayos clínicos controlados<sup>94-96</sup> y los estudios a largo plazo no han obtenido resultados muy favorables.<sup>44,97,98</sup>

*Dosis.* La recomendada es de 200 mg 3 veces al día.<sup>71,87</sup>

*Efectos adversos.* Los más frecuentes son los gastrointestinales (náuseas, vómitos y anorexia). Con menos frecuencia puede producir sedación, ataxia, temblor, hepatopatía, erupción cutánea, alopecia y estimulación del apetito.<sup>71,87</sup>

## RESERPINA

*Murayama et al*<sup>99</sup> han obtenido remisión completa en el 55 % de 20 pacientes con enfermedad de Cushing tratados con reserpina más radioterapia hipofisaria. En la enfermedad de Cushing no tratada con radioterapia, el mismo grupo de investigadores observó que el tratamiento crónico con este alcaloide de la rauwolfia producía una disminución del cortisol sérico y de la

excreción urinaria de cortisol libre y 17-hidroxicorticoides en 4 de 8 pacientes.<sup>100</sup> Estos autores han sugerido que la reserpina podría ser un agente de utilidad en pacientes con adenomas hipofisarios tratados con radioterapia convencional. La reserpina actúa vaciando los depósitos de catecolaminas y serotonina, aunque su acción en los pacientes con enfermedad de Cushing parece debida a una inhibición directa de la secreción hipofisaria de ACTH.<sup>101,102</sup>

## OCTREÓTIDA

La octreótida es un octapéptido cíclico (D-Phe-Cys-Phe-D-Trp-Lys-Thr-Cys-Thr-ol) análogo de la somatostatina nativa. La incorporación de la D-Phe en el extremo NH<sub>2</sub>-terminal y la Thr(ol) en el extremo COOH-terminal protege a la molécula frente a la degradación enzimática, lo que confiere a la octreótida una actividad biológica 40-2.000 veces superior a la somatostatina en la supresión de la secreción de GH según el modelo empleado.<sup>103-106</sup>

*Mecanismo de acción.* El mecanismo de acción de la somatostatina nativa y de sus análogos como la octreótida sobre la secreción de ACTH no está del todo aclarado. En 1975, *Tyrrell et al*<sup>107</sup> demostraron que la infusión de somatostatina inducía una reducción parcial de la concentración de ACTH en 5 pacientes con síndrome de Nelson. La administración de somatostatina y octreótida redujo también las elevadas concentraciones de ACTH presentes en pacientes con enfermedad de Addison.<sup>107-110</sup> Algunos autores han encontrado que la octreótida inhibe *in vitro* la secreción basal y estimulada de ACTH en cultivos celulares de adenomas hipofisarios secretores de la misma<sup>111</sup> y se ha sugerido la existencia de receptores de somatostatina en células

de adenomas corticotropos humanos,<sup>112,113</sup> aunque no todos los autores están de acuerdo.<sup>106,114</sup>

En lo concerniente a estudios *in vivo*, la somatostatina y la octreótida no parecen inhibir la secreción de ACTH en sujetos normales<sup>115</sup> ni en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de la misma.<sup>109,111</sup> Por el contrario, en pacientes que presentan secreción ectópica de ACTH por tumores neuroendocrinos la administración crónica de octreótida parece inducir un descenso de la secreción hormonal por una inhibición directa de la liberación de ACTH mediada a través de interacción con receptores.<sup>114,116-120</sup> De los cinco subtipos de receptores para somatostatina clonados hasta la fecha, la octreótida se liga con alta afinidad a los subtipos 2 y 5 y con menos afinidad al tipo 3.<sup>121-123</sup> Por otro lado, algunos autores han sugerido que la octreótida podría ejercer también un efecto de reducción de la esteroidogénesis suprarrenal en pacientes con enfermedad de Cushing,<sup>124</sup> aunque este mecanismo de acción parece secundario.

*Acciones y usos clínicos.* Los estudios iniciales demostraron la eficacia de la octreótida en el tratamiento del hiper-cortisolismo asociado al síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH.<sup>109,116,119,125-128</sup> En algunos casos se ha referido incluso una estabilización o reducción del tamaño tumoral.<sup>119</sup> En otras ocasiones se ha descrito fenómeno de escape en pacientes tratados con octreótida.<sup>116</sup> Los estudios realizados en los últimos años han confirmado, en general, la eficacia de la octreótida en los pacientes con secreción ectópica de ACTH,<sup>117,124,129-132</sup> aunque no en todos los casos se ha logrado un claro beneficio terapéutico.<sup>133,134</sup> En un estudio reciente se observó una reducción de las concentraciones de cortisol a valores normales o infranormales y una sustancial reducción de las concentraciones de

ACTH en 4 de 6 pacientes con síndrome de Cushing de origen ectópico, mientras que en los 4 pacientes con hipersecreción de origen hipofisario que fueron tratados de igual modo no respondieron a la terapia.<sup>131</sup> La eficacia del tratamiento se mantuvo durante más de un año en 2 pacientes.

En lo que respecta a la enfermedad de Cushing de origen hipofisario, los resultados han sido objeto de debate,<sup>109,124,135</sup> aunque la mayoría de los autores no encuentra efectos significativos sobre la secreción de ACTH.<sup>109,131,136</sup> Se ha sugerido que un tratamiento de prueba con octreótida, 500 mg/8 h durante 3 d serviría para identificar a los pacientes con receptores para somatostatina que se comportarían como respondedores al tratamiento.<sup>131</sup>

Los estudios de localización con radiotrazadores también podrían ser útiles.<sup>137</sup> En efecto, la reciente disponibilidad de análogos de somatostatina utilizables como radioligandos, como el<sup>111</sup> Inpentetreótida, ha permitido la localización de tumores con receptores de somatostatina,<sup>118,120,138</sup> lo que no sólo es interesante para el diagnóstico de la hipersecreción de ACTH ectópica, sino que también permitirá predecir la respuesta a los análogos de somatostatina y plantea la posibilidad de realizar una radioterapia dirigida hacia el tumor.

De forma aislada, se ha descrito el caso de un paciente con síndrome de Cushing por carcinoma suprarrenal que experimentó mejoría clínica y bioquímica tras tratamiento con octreótida.<sup>139</sup>

*Dosis.* La vida media de la octreótida tras inyección subcutánea es de unos 100-120 min<sup>103,114,136</sup> y sus concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan a la hora y media después de una inyección subcutánea, lo que obliga a su administración en varias dosis diarias. Las dosis empleadas en pacientes con síndrome de

Cushing han sido muy variables (100-1 500  $\mu\text{g}/\text{d}$ ) y deben modificarse según la respuesta clínica y analítica.

*Efectos adversos.* Muchos pacientes experimentan dolor en el lugar de la inyección que puede aliviarse inyectando el fármaco lentamente. Es también frecuente la presencia de diarrea o deposiciones blandas al comienzo del tratamiento. Se han descrito también dolor y distensión abdominal, calambres, flatulencia, náuseas y vómitos.<sup>106,138</sup> La coleditiasis es el efecto adverso de mayor trascendencia en el tratamiento con octreótida y otros análogos de la somatostatina, por lo que es prudente realizar ecografías abdominales periódicamente para la detección y tratamiento temprano de esta complicación.<sup>104</sup> El efecto inhibitorio de la secreción de insulina de la octreótida puede provocar una reducción de la tolerancia a la glucosa y a veces hiperglucemia franca.<sup>104,136</sup>

El gran costo del tratamiento y la necesidad de múltiples inyecciones diarias son factores que limitan el tratamiento prolongado con este fármaco. Este último inconveniente puede soslayarse mediante el empleo de los nuevos preparados de liberación prolongada de octreótida<sup>140</sup> y otros análogos como la lanreótida,<sup>141</sup> que se administran por vía intramuscular cada varias semanas. La eficacia de estas nuevas formulaciones se ha demostrado ya en pacientes con acromegalia, aunque falta experiencia en el síndrome de Cushing.

## **AGENTES INHIBIDORES DE LA SECRECIÓN DE CORTISOL (FIG.)**

### **MITOTANE (MI O,p'DDD)**

El MI (o,p'-DDD, 2,2-bis [2-clorofenil-4-clorofenil-1,1-dicloroetano) es un compuesto de estructura parecida a la del insecticida DDT.<sup>142,143</sup> A finales de los

años cuarenta, se demostró que su administración causaba atrofia de las glándulas suprarrenales del perro,<sup>142</sup> lo que motivó el estudio de sus efectos endocrinos.<sup>144</sup>

*Mecanismo de acción.* El MI directamente o un producto de su metabolismo se une a macromoléculas mitocondriales, donde actúa inhibiendo la escisión de la cadena lateral del colesterol (P450<sub>scc</sub>). Inhibe además la actividad de otras enzimas dependientes del citocromo P450, como la 11 $\beta$ -hidroxilasa (11OH) (P450<sub>c11 $\beta$</sub> ) y 18-hidroxilasa (18OH), y no dependientes de este citocromo, como al 3 $\beta$ -hidroxiesteroide deshidrogenasa (3 $\beta$ HSD).<sup>145-147</sup> La consecuencia final de la inhibición enzimática es una disminución de la síntesis y secreción de cortisol, mineralocorticoides y andrógenos.<sup>148,149</sup> La característica peculiar de este compuesto es que, además de inhibir la secreción hormonal, se comporta como un agente adrenolítico.<sup>149,150</sup> Provoca una degeneración de la mitocondria<sup>151</sup> con atrofia y necrosis de la corteza suprarrenal, por lo que sus efectos son duraderos. En virtud de estas acciones del fármaco se ha acuñado el término de adrenalectomía médica.<sup>152-154</sup> El MI parece más selectivo para las zonas reticular y fasciculada, y menos para la glomerulosa, con lo que la secreción de aldosterona suele mantenerse conservada y los pacientes no suelen requerir sustitución mineralocorticoide.<sup>151</sup>

Se ha sugerido también una acción del MI sobre la secreción de ACTH.<sup>155</sup> Ello es debido a que se ha observado que el 70 % de los pacientes que muestran reducción de su hipercortisolismo también experimentan reducción de sus concentraciones de ACTH en lugar del incremento que sería esperable por el efecto de retroacción negativa.<sup>150</sup>

*Acciones y usos clínicos.* El MI se ha utilizado como tratamiento médico después de la cirugía en el carcinoma suprarrenal o en carcinomas inoperables.<sup>152,153,156-163</sup> Tam-



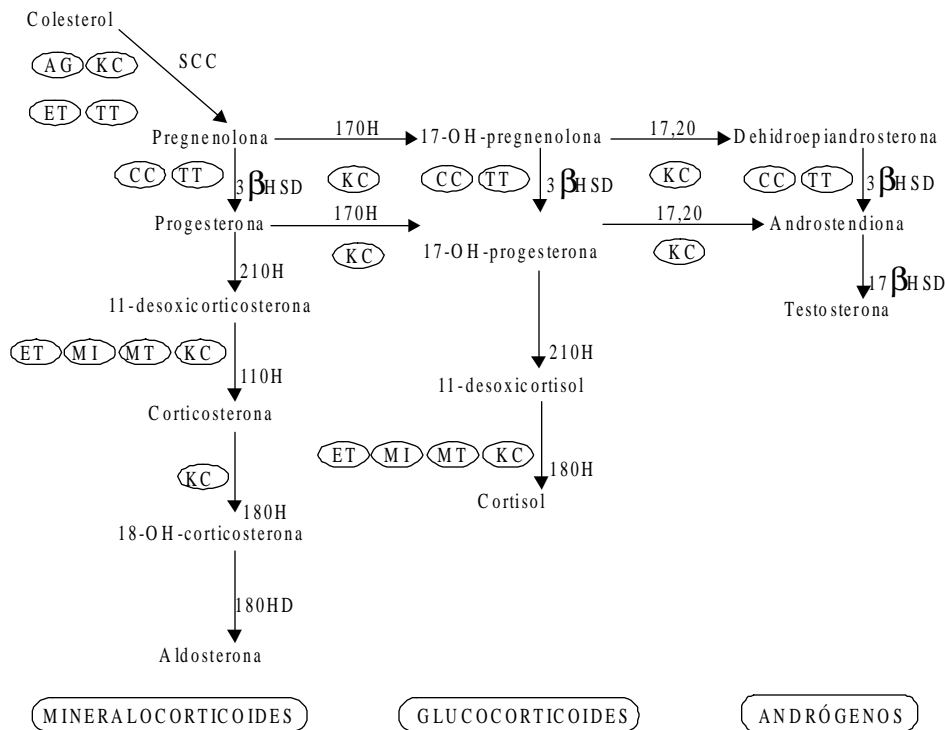


Fig.1. Representación esquemática de la esteroidogénesis suprarrenal con indicación de las enzimas que catalizan cada reacción, así como los principales lugares de acción de los fármacos inhibidores de la síntesis del cortisol. SCC: 20,22-desmolasa (P450scc); 3βHSD: 3β-hidroxiesteroide deshidrogenasa, delta 5,4-isomerasa; 17OH: 17-hidroxilasa (P450c17); 21OH: 21-hidroxilasa (P450c21); 11OH: 11β-hidroxilasa; 17βHSD: 17β-hidroxiesteroide oxidoreductasa (17-cetosteroide reductasa); 17,20: C17,20 liasa (P450c17); 18OH: 18-hidroxilasa (metiloxidasa I, P450c11AS); 18OHD: 18-oxidasa (metiloxidasa II, P450c11AS); AG: aminoglutetimida; KC: ketoconazol; MI: mitotane; MT: metopirona; TT: trilostane.

bién se ha empleado para el control de la hipersecreción de cortisol en pacientes con síndrome de Cushing causado por carcinoma suprarrenal. En estos casos, el MI es eficaz en la reducción del cortisol hasta en un 75 % de los pacientes, e incluso hasta un 30 % de los pacientes experimentan reducción transitoria del tamaño tumoral<sup>153,157,159,164</sup> aunque estos resultados no han sido obtenidos por todos.<sup>165-167</sup>

En 1961 fue empleado por primera vez para el tratamiento del síndrome de Cushing de origen hipofisario.<sup>168,169</sup> Posteriormente, su eficacia para reducir la hipersecreción

de cortisol en pacientes con enfermedad de Cushing ha quedado plenamente demostrada.<sup>151,154,170-173</sup> Con menos frecuencia se ha ensayado en pacientes con secreción ectópica de ACTH.<sup>174-176</sup> Algunos autores han empleado con éxito el tratamiento combinado de MI como agente adrenolítico junto con radioterapia hipofisaria con el objetivo de actuar a dos niveles en pacientes con enfermedad de Cushing.<sup>149,150</sup> Tras un tiempo medio de 8 meses, Luton et al<sup>149</sup> consiguieron la remisión en 38 de 46 pacientes con enfermedad de Cushing tratados exclusivamente con



MI y en la totalidad de los 16 pacientes tratados con MI más radioterapia. No obstante, el 60 % de estos pacientes experimentó recidiva tras la suspensión del tratamiento y muchos de ellos requirieron suprarrenalectomía para su control. En función de estos resultados, algunos recomiendan, en casos de contraindicación de cirugía hipofisaria, el tratamiento combinado de MI más radioterapia como tratamiento médico de elección en la enfermedad de Cushing.<sup>7</sup> En estos casos se recomienda reducir la dosis de fármaco a medida que se reduce la secreción de ACTH por efecto de la radiación.

*Dosis.* La recomendada inicialmente en pacientes con síndrome de Cushing es de 500 mg dos veces al día, con incrementos progresivos hasta 2-4 g diarios hasta conseguir una adecuada supresión suprarrenal.<sup>7,172</sup> La absorción es variable dependiendo del vehículo empleado.<sup>177</sup> El fármaco se acumula en el tejido adiposo y en las suprarrenales,<sup>178</sup> y puede detectarse en el plasma incluso meses después del cese del tratamiento.<sup>179</sup> Su acción beneficiosa tarda en observarse en pacientes con síndrome de Cushing entre 6 y 8 semanas. En virtud de este retraso, algunos autores han empleado dosis más elevadas, llegando incluso hasta los 6-12 g diarios durante las semanas iniciales.<sup>149,164</sup>

En el síndrome de Cushing por carcinoma suprarrenal deben emplearse también dosis elevadas, entre 8 y 12 g diarios, o, si esto no es posible, administrar la dosis más alta tolerable.<sup>158</sup> Para soslayar el inconveniente del retraso en la acción del MI puede emplearse el tratamiento combinado en las primeras semanas con otro inhibidor de la síntesis del cortisol, como la metopirona (MT).<sup>29</sup>

Debe utilizarse el cortisol libre urinario como parámetro de control del tratamiento. El MI desplaza el metabolismo extraadrenal del cortisol hacia la producción de

6 $\beta$ -hidroxicortisol, que no se detecta en la cuantificación de 17-hidroxicorticoides.<sup>7,148-150,180,181</sup>

*Efectos adversos.* La toxicidad gastrointestinal y neurológica limita seriamente el empleo de este agente.<sup>149</sup> Se producen anorexia, náuseas, vómitos y diarrea hasta en el 30 % de los pacientes.<sup>164</sup> Otros efectos adversos menos frecuentes son somnolencia, apatía, debilidad, ataxia, prurito, hepatotoxicidad, leucopenia, artralgias, depresión y exantema.<sup>149,182</sup> El fármaco se comporta como inductor enzimático y puede dar lugar a un aumento de la fosfatasa alcalina y de la GGT.<sup>161</sup>

Produce elevación de la concentración de colesterol total y de colesterol ligado a lipoproteínas de baja densidad (LDL), incluso cuando se emplea a dosis bajas.<sup>149,164,183</sup> Los pacientes no parecen presentar alteraciones de la unión de LDL a su receptor; no obstante, el aumento de las concentraciones de mevalonato sugiere un incremento en la síntesis de colesterol, probablemente en relación con la capacidad del fármaco de bloquear reacciones mediadas por el citocromo P450.<sup>184,185</sup> El aumento de la excreción renal de uratos puede dar lugar a hipouricemia.<sup>182</sup>

El MI produce también un aumento de las globulinas transportadoras de tiroxina (TBG), de cortisol (CBG) y de esteroides sexuales (SHBG). El fármaco o alguno de sus metabolitos puede comportarse como un agente estrogénico, por lo que algunos pacientes presentan ginecomastia.<sup>149</sup> Algunos efectos adversos pueden ser producidos por insuficiencia suprarrenal provocada por la acción del fármaco. Dicha insuficiencia suprarrenal debe ser tratada con hidrocortisona a dosis más altas de las habituales debido al efecto inductor enzimático del MI.<sup>161,186</sup> Por otro lado, éste se une competitivamente a la TBG, por lo que puede provocar una disminución de la

concentración de tiroxina total, aunque sin modificaciones en las concentraciones de hormonas libres.<sup>187</sup>

#### AMINOGLUTETIMIDA (AG)

*Mecanismo de acción.* La AG fue empleada como anticonvulsionante antes del descubrimiento de sus propiedades inhibidoras de la esteroidogénesis.<sup>188,189</sup> Bloquea los pasos más tempranos de la biosíntesis esteroide, inhibiendo la P450<sub>scc</sub>, e interfiriendo así la conversión de colesterol en pregnenolona.<sup>189-194</sup> Como consecuencia, se inhibe la síntesis de cortisol, aldosterona y andrógenos.<sup>189,195,196</sup> Las glándulas suprarrenales aparecen cargadas de gotas lipídicas que adoptan un aspecto similar al que se presenta en la forma lipoídica de la hiperplasia suprarrenal congénita.<sup>7,31,148,197</sup> Otros efectos descritos con posterioridad incluyen la inhibición de otras enzimas dependientes del citocromo P450 como la 21-hidroxilasa (21OH), 17 $\alpha$ -hidroxilasa, 11OH, C17,20-liasa (17,20) y 18OH.<sup>194</sup> La inhibición de la aromatización de androstendiona a estrona ha permitido el empleo de la AG en algunas pacientes con carcinoma de mama para inhibir la síntesis de estrógenos.<sup>198</sup>

*Acciones y usos clínicos.* En la década de los sesenta, se comprobó el efecto de la AG como inhibidor de la secreción de cortisol en pacientes con carcinoma suprarrenal<sup>192</sup> y en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH.<sup>199</sup> El empleo terapéutico de este compuesto ha dado lugar a un control bioquímico del hipercortisolismo por secreción ectópica de ACTH,<sup>200-202</sup> aunque éste no siempre se ha asociado a resolución clínica.<sup>203</sup> La reducción de las concentraciones de cortisol puede llegar a producir una insuficiencia

suprarrenal que requiera tratamiento sustitutivo con corticoides exógenos.<sup>193,197,203-205</sup>

Sin embargo, en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH el efecto es transitorio, ya que la hipersecreción de ACTH resultante del tratamiento logra vencer el efecto de la inhibición enzimática.<sup>199</sup> Según algunos autores, el fármaco presenta una eficacia moderada en aproximadamente la mitad de los pacientes,<sup>193,196</sup> por lo que no tiene en la actualidad un uso muy extendido.<sup>32</sup>

*Dosis.* Las recomendadas oscilan entre 0,5 y 2 g al día,<sup>193,196,199,206-210</sup> aunque algunos autores han empleado hasta 3 g.<sup>202</sup>

*Efectos adversos.* Los más habituales son náuseas, vómitos, anorexia, letargia, sedación, somnolencia, visión borrosa y cefalea.<sup>7,211</sup> Es frecuente la aparición de exantema generalizado que suele ser pruriginoso y a veces se acompaña de fiebre.<sup>193</sup> La erupción, que suele ser transitoria, puede ser tratada sintomáticamente con antihistamínicos. El fármaco reduce la capacidad de concentración de yodo del tiroides, por lo que hasta el 5 % de los pacientes puede presentar hipotiroidismo.<sup>212</sup> La AG acelera el metabolismo de la dexametasona, pero no del cortisol,<sup>213</sup> por lo que en caso de desarrollarse insuficiencia suprarrenal debe emplearse hidrocortisona para el tratamiento. El fármaco puede también producir deficiencia de aldosterona sin aumento compensador de desoxicorticosterona, por lo que a veces es necesaria la sustitución mineralocorticoides.<sup>194</sup>

#### METOPIRONA (MT)

La MT (2-metil-1,2-bis-[3-piridil]-1-propanona) es un derivado piridínico ampliamente utilizado para el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing, así

como para el estudio de la integridad del eje hipófiso-suprarrenal.<sup>214-216</sup> Su utilidad terapéutica en pacientes con hipercortisolismo ha sido, no obstante, bien caracterizada por diversos autores.<sup>217-220</sup>

*Mecanismo de acción.* La MT actúa sobre el sistema enzimático dependiente del citocromo P450, inhibiendo la P450c11 $\beta$  (11OH) que cataliza la conversión de 11-desoxicortisol en cortisol.<sup>221,222</sup> Reduce, por tanto, la producción de cortisol a través de un bloqueo del último paso metabólico de su síntesis. Dado que la enzima inhibida también es necesaria para la síntesis de aldosterona, la MT también inhibe la producción de este mineralocorticoide.<sup>223</sup> A altas dosis algunos autores han descrito también una acción inhibitoria de la secreción de ACTH.<sup>224</sup>

*Acciones y usos clínicos.* Se ha empleado con eficacia en el tratamiento prolongado de pacientes con síndrome de Cushing de origen suprarrenal y por secreción ectópica de ACTH,<sup>170,219,203, 220,225-227</sup> así como también en pacientes con enfermedad de Cushing.<sup>217,220,228-231</sup> El efecto del fármaco es una inhibición de la síntesis de cortisol que se acompaña de un incremento de la liberación de 11-desoxicortisol, precursor inmediato al bloqueo enzimático. La elevación de las concentraciones de este metabolito puede originar reacciones cruzadas en la cuantificación de cortisol por radioinmunoanálisis, aspecto que ha de tenerse en cuenta a la hora de la valoración de la eficacia terapéutica en pacientes tratados con este fármaco. Las concentraciones de otros precursores como los andrógenos suprarrenales y la 11-desoxicorticosterona también se incrementan por el efecto del bloqueo enzimático.

La reducción del cortisol produce en pacientes con enfermedad de Cushing un incremento en las concentraciones de ACTH por efecto de retroacción negativa.<sup>232</sup> Esta elevación de ACTH podría vencer la

inhibición enzimática. Por esta razón, algunos autores han pensado que, en pacientes con enfermedad de Cushing, la MT sólo es útil cuando se realiza previamente radioterapia hipofisaria para inhibir el incremento de secreción de ACTH.<sup>218</sup> Este fenómeno no se confirmó en estudios posteriores que demostraron una indudable eficacia en el control del hipercortisolismo en pacientes con enfermedad de Cushing a pesar de la elevación de ACTH.<sup>220,228,230,231</sup>

*Dosis.* Las medias recomendadas oscilan entre 500 mg al día hasta 6 g al día, en varias tomas. La dosis necesaria para el control del hipercortisolismo es superior en el síndrome de ACTH ectópica que en la enfermedad de Cushing o en los tumores suprarrenales.<sup>220</sup>

*Efectos adversos.* Los de la MT incluyen náuseas y vómitos, erupción cutánea, ataxia, mareo y vértigo y edemas.<sup>220</sup> La incidencia de estos efectos desciende cuando se emplean dosis menores de 2 g/día.<sup>197</sup> El aumento de la secreción de andrógenos suprarrenales como consecuencia del bloqueo enzimático puede empeorar el hirsutismo en mujeres.<sup>217</sup> El tratamiento combinado con ketoconazol (KC) puede aliviar este inconveniente. Como cualquier otro inhibidor de la síntesis de glucocorticoides, la MT puede provocar insuficiencia suprarrenal por sobredosificación, por lo que es necesario el estricto control de las cifras de cortisol. La MT, además, es un inductor de enzimas hepáticas y puede provocar crisis hipertensivas en pacientes de riesgo.<sup>229</sup>

#### TRILOSTANE (TT)

*Mecanismo de acción.* El TT (4 $\alpha$ , 5-epoxi-17 $\beta$ -hidroxi-3-oxo-5 $\alpha$ -androstano-2 $\alpha$ -carbonitrilo) es un derivado del hidroxiandrostano con capacidad para in-

hibir la  $3\beta$ HSD delta-5,4-isomerasa, lo que origina una reducción de la conversión enzimática de pregnenolona a progesterona.<sup>233</sup> Las consecuencias de este bloqueo enzimático son una disminución de la síntesis de cortisol y de aldosterona. La síntesis de androstendiona también se ve reducida, pero no la de dehidroepiandrosterona, metabolito previo al bloqueo enzimático.<sup>33</sup>

**Acciones y usos clínicos.** El tratamiento con TT ha reducido las concentraciones de cortisol plasmático y urinario en pacientes con síndrome de Cushing de diversas etiologías,<sup>234,235</sup> aunque no ha sido efectivo en todos los pacientes en los que se ha utilizado.<sup>236-238</sup>

**Dosis.** Las de TT empleadas en el tratamiento del síndrome de Cushing han sido de 120-360 mg diarios<sup>14</sup> aunque han llegado a administrarse hasta 1 000 mg/día.<sup>234</sup> Puede ocurrir escape, por lo que debe combinarse con otros agentes.

**Efectos adversos.** En general, el tratamiento se tolera bien. Se han descrito astenia, molestias abdominales, diarrea, parestesias y aumento de la secreción de saliva.<sup>234</sup>

#### CIANOCETONA (CC)

La CC es la  $2\alpha$ -ciano-4,4,17 $\alpha$ -trimetilandro-5-ene-17 $\beta$ -ol-3-ona. Se trata de un análogo de los esteroides C19 con capacidad para inhibir la  $3\beta$ HSD en la rata que no ha sido empleado en la clínica humana.<sup>239</sup>

#### KETOCONAZOL (KC)

Es un derivado imidazólico químicamente relacionado con el miconazol e inicialmente comercializado como antimicótico oral de amplio espectro.<sup>240,241</sup> La aparición de ginecomastia en pacientes que tomaron este compuesto puso en marcha

la investigación de sus efectos endocrino-metabólicos.<sup>242,243</sup>

**Mecanismo de acción.** El KC inhibe la síntesis de ergosterol en los hongos y de colesterol en células de mamíferos por medio de un bloqueo de la C14-desmetilación del lanosterol y por la inhibición de la incorporación del mevalonato a la cadena lateral del colesterol.<sup>244-248</sup> Esta acción inhibe el desarrollo de la membrana de los hongos.<sup>249,250</sup> Presenta, además, la capacidad de inhibir la esteroidogénesis androgénica gonadal y suprarrenal tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>251-267</sup> y a dosis más altas la síntesis de cortisol.<sup>261,267,268</sup> Se ha descrito también una inhibición de la síntesis de ácidos biliares *in vitro* e *in vivo*.<sup>269</sup> Estas acciones se ejercen a través de un bloqueo de una serie de enzimas mitocondriales dependientes del citocromo P450. El KC inhibe predominantemente la actividad de la 17,20,<sup>254</sup> lo que explica el efecto inhibitorio de la producción de testosterona en el hombre.<sup>254,256,257,270,271</sup> La acción es reversible y ha permitido el empleo de este fármaco en algunas situaciones en las que es necesario disminuir la producción de testosterona, tales como el cáncer de próstata, la pubertad precoz masculina y los síndromes virilizantes.<sup>261,272-274</sup>

Además de esta acción, origina también una inhibición de la escisión de la cadena lateral del colesterol (P450scc) y de la actividad de la 11OH (P450c11 $\beta$ ) y la 17 $\alpha$ -hidroxilasa (P450c17),<sup>33,250,254,255,261,267,275</sup> lo que conduce a una disminución de la producción de cortisol. Se ha demostrado también una inhibición de la 18OH tanto *in vitro*<sup>276</sup> como *in vivo*,<sup>277</sup> lo que da lugar a una reducción de la síntesis de aldosterona.<sup>252,255,264,272</sup>

Por otro lado, se ha objetivado que el KC se comporta *in vitro* como un antagonista de los receptores de glucocorticoides

en cultivos celulares de hepatoma<sup>278</sup> y se ha postulado la posible participación de este mecanismo en un paciente *in vivo*.<sup>279</sup> El KC desplaza *in vitro* la dihidrotestosterona y el estradiol de su unión a la SHBG, aunque no compite con el cortisol por su unión a la CBG.<sup>270</sup>

Se discute la existencia de un posible efecto del KC sobre la secreción de ACTH,<sup>280-284</sup> En algunos pacientes con enfermedad de Cushing se produce un incremento de las concentraciones de ACTH con respuesta exagerada a CRH.<sup>285</sup> No obstante, en otros casos se produce una falta de ascenso compensatorio de la concentración de ACTH<sup>284,286-289</sup> e incluso de sus respuestas a CRH,<sup>288</sup> a pesar de una reducción significativa de la producción de cortisol. Se ha sugerido que el fármaco podría ejercer una cierta acción agonista glucocorticoide en las células corticotropas que evite el ascenso esperable en la secreción de ACTH.<sup>288</sup> En este sentido, los estudios realizados *in vitro* han demostrado que el KC inhibe de forma dosis-dependiente la liberación de ACTH estimulada por CRH en fragmentos de adenohipófisis y en cultivos primarios de células hipofisarias de rata.<sup>282,283,290</sup> Esta acción parece mediada a través de una reducción de la generación de AMP cíclico en las células corticotropas. En células hipofisarias obtenidas de 2 pacientes con síndrome de Nelson, el KC indujo tanto una reducción de la secreción de ACTH como unos cambios morfológicos consistentes en reducción del retículo endoplásmico y de los gránulos de secreción y de los lisosomas.<sup>291</sup>

*Acciones y usos clínicos.* En sujetos normales, el KC reduce las respuestas de cortisol a ACTH.<sup>252,256</sup> En pacientes con síndrome de Cushing, el KC reduce la excesiva producción de cortisol.<sup>250,261,292</sup> La experiencia de diversos autores ha demostrado que la administración de este agente

produce una rápida reducción de las concentraciones plasmáticas y urinarias de cortisol, así como una regresión de los síntomas clínicos y alteraciones bioquímicas típicas del síndrome de Cushing, tanto en tratamientos llevados a cabo a corto<sup>286,287,293,294</sup> como a largo plazo.<sup>288,289,295</sup>

Los efectos beneficiosos del KC han sido ampliamente documentados tanto en pacientes con enfermedad de Cushing<sup>173,262,284,286,287-289,295-302</sup> como en casos de tumores<sup>273,279,288,289,303-306</sup> o hiperplasias<sup>277,307-309</sup> suprarrenales. En pacientes con secreción ectópica de ACTH, los resultados han sido variables.<sup>33,289,293,298-300,310-316</sup> El KC redujo el hiperandrogenismo y normalizó el hipercortisolismo en un caso de síndrome de Cushing por carcinoma suprarrenal con hipersecreción de andrógenos por predominio de la vía 17,20.<sup>273</sup> Se ha observado también regresión de metástasis de carcinoma suprarrenal bajo tratamiento paliativo con KC.<sup>304</sup>

El comienzo de la acción del KC es más lento que el de la MT; sin embargo, presenta la ventaja sobre esta última de que no incrementa las concentraciones de andrógenos, lo que lo hace más aceptable en mujeres y en niños en edad peripuberal. De hecho, se ha demostrado una disminución de las concentraciones séricas de sulfato de dehidroepiandrosterona y de las concentraciones urinarias de 17-cetosteroides,<sup>288</sup> así como una mejoría en el hirsutismo de las pacientes con síndrome de Cushing tratadas con este compuesto.<sup>287</sup>

Los efectos beneficiosos se suelen mantener durante tiempo prolongado con monoterapia con KC,<sup>286-288</sup> aunque algunos autores han descrito fenómeno de escape.<sup>300</sup> Además, el tratamiento crónico con KC ha mejorado algunas de las anomalías del eje hipófiso—suprarrenal que se presentan en pacientes con síndrome de Cushing.

en algunos pacientes, mejora la respuesta de cortisol a la hipoglucemia insulínica y se restaura la supresibilidad a las dosis bajas de dexametasona.<sup>288</sup> La reducción de la hipersecreción de cortisol puede conducir a un aumento de la secreción de ACTH, que según algunos autores se observa en pacientes con enfermedad de Cushing, pero no en pacientes con secreción ectópica de ACTH.<sup>299</sup> Otra ventaja adicional de este compuesto es que inhibe la síntesis de colesterol,<sup>248,317-320</sup> por lo que puede observarse reducción de las concentraciones de colesterol en pacientes con síndrome de Cushing.<sup>289</sup>

*Dosis.* Las recomendadas en el tratamiento del síndrome de Cushing han sido entre 200 y 1 200 mg/día en varias tomas diarias, ya que la acción supresora de la esteroidogénesis dura entre 8 y 16 h.<sup>261,289,302,321</sup> Generalmente, se comienza con una dosis inicial de 800-1 200 mg/d hasta conseguir una situación de eucortisolismo. Posteriormente, puede reducirse a una dosis de mantenimiento de 600-800 mg/d. La absorción del fármaco se ve reducida en casos de aclorhidria o tratamiento antiácido.<sup>249,322</sup>

*Efectos adversos.* Por lo general, el KC se tolera muy bien. Los efectos colaterales de más frecuente presentación son náuseas y vómitos, dolor abdominal y prurito. Con menos frecuencia pueden presentarse cefaleas, irritabilidad, somnolencia, edemas y exantema.<sup>261,272,289,323</sup> El KC es teratogénico y está contraindicado en el embarazo. Se han descrito casos de hipoadrenalismo y crisis addisonianas en pacientes tratados con KC.<sup>321,324-326</sup> En algunas ocasiones, se ha recomendado la adición de esteroides ante situaciones de estrés en los pacientes tratados con este fármaco.<sup>272</sup> Es, por tanto, conveniente controlar los valores de cortisol para evitar la insuficiencia suprarrenal y, si es neces-

rio, reducir la dosis del fármaco.<sup>289</sup> La inhibición de la síntesis androgénica y la elevación del cociente estradiol: testosterona pueden causar impotencia y ginecomastia.<sup>243,251,256,257,289</sup>

El tratamiento puede producir toxicidad hepatocelular.<sup>289,327-331</sup> Aproximadamente, un 10 % de los pacientes puede tener alteraciones reversibles en las pruebas de función hepática.<sup>33,262,263,321,329,332</sup> La elevación de las enzimas hepáticas suele ser leve, transitoria y cede al disminuir la dosis del fármaco y en muchas ocasiones incluso manteniendo la misma dosis. La afectación hepática sintomática y grave es muy rara, aunque se han descrito algunos casos de hepatopatía fatal.<sup>327-329</sup> Por ello, se recomienda realizar una vigilancia continua del posible desarrollo de hepatotoxicidad en los pacientes tratados con KC.<sup>262,272,289</sup>

## ETOMIDATO (ET)

*Mecanismo de acción.* Es un agente anestésico que contiene imidazol y se emplea para la sedación de pacientes con ventilación mecánica. Reduce las concentraciones de cortisol y aldosterona y sus respuestas a ACTH.<sup>250</sup> Su acción se ejerce a través de una inhibición múltiple de enzimas dependientes del citocromo P450, esto es, reduciendo la actividad de la 11OH del 11-desoxicortisol<sup>33,333-337</sup> y, a dosis más altas, bloqueando la P450<sub>11β</sub>.<sup>148,250,335,338</sup>

*Usos clínicos y dosis.* Se ha empleado para el control del hipercortisolismo en pacientes hospitalizados con síndrome de Cushing en infusión intravenosa a dosis bajas que no causan un efecto hipnótico (0,3 mg/kg/h).<sup>339,340</sup> Es un fármaco útil cuando se precise un control rápido en estados de hipercortisolismo grave.<sup>32</sup> Su empleo está lógicamente limitado por la ne-



cesidad de administración por vía intravenosa y sus efectos sedantes.<sup>341</sup>

## **AGENTES BLOQUEADORES DE RECEPTORES DE CORTISOL**

### **MIFEPRISTONE (RU 486)**

*Mecanismo de acción.* El RU 486 o mifepristone (17β-hidroxi-11β-[4-dimetilamino]-17α-[1-propinil]estra-4,9-dien-3-ona) es un 19-nor-esteroide sintético con sustituciones en las posiciones C11 y C17.<sup>342</sup> Presenta la capacidad de comportarse como un antagonista competitivo de la unión de los glucocorticoides y progestágenos a sus receptores citosólicos.<sup>343-346</sup> Se ha demostrado también una acción agonista sobre los receptores de glucocorticoides, pero esta acción no ha sido suficiente como para evitar la insuficiencia suprarrenal.<sup>347</sup>

*Usos clínicos y dosis.* Mejora los síntomas clínicos del hipercortisolismo en pacientes con síndrome de Cushing.<sup>348,349</sup> Los parámetros bioquímicos dependientes de glucocorticoides también mejoran o se normalizan, si bien las concentraciones de ACTH y cortisol se incrementan o no se modifican,<sup>348</sup> lo que constituye un inconveniente a la hora de valorar su eficacia terapéutica. Se ha sugerido que la eosinofilia en la sangre periférica podría ser un marcador de hipoadrenalismo en pacientes tratados con este fármaco.<sup>346</sup> Por otro lado, el bloqueo de los receptores de glucocorticoides en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH puede conducir a un incremento de la secreción de ACTH y cortisol, lo que podría dar lugar a una superación del efecto del fármaco.<sup>348</sup>

Se ha recomendado su empleo como coadyuvante para mejorar los síntomas de hipercortisolismo en situaciones de extre-

ma urgencia.<sup>350</sup> Se ha recomendado también en pacientes inoperables con secreción ectópica de ACTH o carcinoma suprarrenal en los que han fracasado otros tratamientos.<sup>342</sup> No obstante, se trata de un fármaco experimental que hoy día no debe considerarse dentro de la rutina del tratamiento de pacientes con síndrome de Cushing. Las dosis a las que se ha empleado han sido de 5-20 mg/kg/día.<sup>349-351</sup>

## **COMBINACIONES FARMACOLÓGICAS**

La combinación de varios fármacos presenta la ventaja de que pueden utilizarse a dosis menores de las que serían necesarias en los casos de monoterapia, con lo que se reduce la incidencia de aparición de efectos adversos. Es difícil dar recomendaciones precisas porque la experiencia es limitada. En términos generales, en todo régimen de más de un fármaco se pretende alcanzar el efecto terapéutico con la mínima dosis eficaz de cada fármaco.

La combinación de AG con MT produce un bloqueo enzimático a diferentes niveles de la biosíntesis del cortisol. Este régimen ha sido empleado con éxito por algunos autores.<sup>197,203,226,352</sup> Aron *et al*<sup>6</sup> recomiendan emplear 1 g de cada fármaco en varias dosis con objeto de limitar los efectos colaterales. La insuficiencia suprarrenal suele ser inevitable, por lo que se precisa tratamiento sustitutivo con glucocorticoides. Es preferible la hidrocortisona a la dexametasona, ya que la AG acelera el metabolismo de este último esteroide. Se ha ensayado también la combinación de MI con AG en un paciente con secreción ectópica de ACTH.<sup>174</sup>

Recientemente, se ha demostrado la eficacia de la combinación de KC y octreótida en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, incluso en pacientes que mostraron pobre respuesta a cada uno de estos agentes por separado.<sup>353</sup>



Este régimen ha permitido una reducción de la dosis de KC sin pérdida de eficacia terapéutica, lo que resulta especialmente importante en pacientes que desarrollan intolerancia hepática. El efecto es aditivo y se manifiesta por una reducción del cortisol libre urinario junto con disminución de las concentraciones de ACTH. Además, se ha sugerido que el tratamiento con KC potenciaría la acción inhibitoria de la octreótida sobre la secreción de ACTH.<sup>353</sup> También es posible que el hipercortisolismo crónico impida la expresión de los receptores de somatostatina en las células corticotropas o tumorales.<sup>111,354</sup> La administración de KC inhibiría la secreción de cortisol, lo que facilitaría la expresión receptorial y, por ende, la acción de la octreótida sobre la fuente hipofisaria o extrahipofisaria de ACTH.

La combinación de valproato más MT es otro ejemplo de empleo de un fármaco de acción central con otro de acción suprarrenal. *Glaser et al*<sup>77</sup> mostraron la eficacia del empleo de esta combinación en pacientes con enfermedad de Cushing. Posteriormente, se comprobó que en 5 de 6 pacientes con enfermedad de Cushing la adición de valproato al tratamiento con MT inducía una reducción significativa de la excreción de cortisol.<sup>355</sup>

También se han ensayado asociaciones de dos fármacos de acción central. *García Rojas et al*<sup>356</sup> obtuvieron una remisión completa clínica y biológica con la combinación de valproato y bromocriptina en una paciente con enfermedad de Cushing en la que la administración de ambos fármacos en monoterapia había fracasado. Sin embargo, la asociación de ciproheptadina y bromocriptina no resultó eficaz para reducir la secreción de ACTH en pacientes que habían sido sometidos a suprarrenalectomía bilateral.<sup>68</sup>

## **PAPEL DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO EN LA TERAPÉUTICA DEL SÍNDROME DE CUSHING**

Todos los pacientes con síndrome de Cushing son en principio subsidiarios de tratamiento definitivo mediante cirugía o radioterapia. El tratamiento farmacológico nunca lo es, ya que los fármacos son útiles como terapia coadyuvante, pero no curan la enfermedad.<sup>8, 11, 31-33, 44, 220, 289, 348, 349, 357</sup> Además, los efectos de los fármacos son siempre reversibles cuando se suspenden.

La terapia farmacológica desempeña, sin embargo, un importante papel en la terapéutica global de este trastorno hormonal y adquiere sus indicaciones en las siguientes circunstancias (tabla 3): a) antes de someter al paciente a cirugía en los casos en que se elige la exéresis quirúrgica como primera medida terapéutica; b) como medida paliativa en pacientes con síndrome de Cushing de cualquier etiología en los que existe una contraindicación para el tratamiento quirúrgico; c) en pacientes no curados tras cirugía; d) mientras se espera el resultado de la radioterapia cuando se ha empleado este método en pacientes con adenomas hipofisarios intervenidos previamente o no; e) en pacientes con síndrome de ACTH ectópico de origen oculto, mientras se realizan exploraciones encaminadas a la identificación del tumor productor de ACTH; f) en los casos en los que existen consecuencias graves, físicas o psicológicas, derivadas de la hipercortisolemia, y g) ocasionalmente en los raros casos en los que no ha podido establecerse un diagnóstico preciso con las investigaciones realizadas.

Las ventajas del tratamiento médico en las situaciones mencionadas incluyen la corrección de la hiperglucemia, la hipopotasemia, la miopatía, los trastornos

TABLA 3. *Indicaciones del tratamiento farmacológico en pacientes con síndrome de Cushing*

---

Preparación para tratamiento quirúrgico
Contraindicación para la cirugía
Ausencia de curación tras cirugía
Período de espera de los efectos de la radioterapia hipofisaria
Secreción ectópica de ACTH de origen oculto
Hipercortisolismo de extrema gravedad

---

neuropsiquiátricos y el aumento de la fragilidad tisular.<sup>31</sup> La insuficiencia suprarrenal es un riesgo inherente a todas las formas de tratamiento médico del síndrome de Cushing, por lo que está indicado el control de la síntesis de cortisol en todos los pacientes tratados con los fármacos. La determinación de la tasa de producción de cortisol estimada por la técnica de dilución isotópica<sup>358</sup> es el método más preciso, pero reviste una gran complejidad para su empleo en la rutina clínica. El perfil de cortisol tomando varias muestras de sangre a lo largo del día tiene la ventaja importante de que puede detectar episodios de hipoadrenalismo transitorio,<sup>29</sup> aunque no está exento de dificultad. Tal vez el método más sencillo y más empleado sea la cuantificación del cortisol libre en orina de 24 h, si bien presenta el inconveniente de los posibles errores en la recogida de la orina.

## ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS

### ENFERMEDAD DE CUSHING

La mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing son portadores de microadenomas hipofisarios. El tratamiento de elección es la adenomectomía por vía transesfenoidal.<sup>11,24,26-28,359-373</sup> Si la enfermedad persiste tras cirugía se puede optar por segunda cirugía<sup>374</sup> o radioterapia.<sup>11,23,24,375-377</sup> En espera del efecto de la radioterapia debe

emplearse tratamiento farmacológico. Hoy por hoy hemos de admitir que no existe ningún método de eficacia demostrada que sea capaz de reducir la secreción de ACTH o sus efectos periféricos en estos pacientes.<sup>31,360</sup> Los estudios a largo plazo no han demostrado resultados favorables con los fármacos de acción central. Deben emplearse, por tanto, agentes reductores de la secreción de cortisol (fig.). La elección del fármaco es variable según la experiencia de los autores. Unos prefieren el MI<sup>8,13,149,150</sup> mientras que otros se inclinan por el KC,<sup>14,250,288,289,377</sup> la MT<sup>217,218,220</sup> o combinaciones de varios fármacos.<sup>197,203.</sup>

### SECRECIÓN ECTÓPICA DE ACTH

El tratamiento es la exéresis quirúrgica del tumor responsable de la secreción de ACTH.<sup>16,22</sup> Los pacientes, no obstante, pueden requerir tratamiento farmacológico mientras se realizan exploraciones radiológicas en espera de hallar la fuente ectópica de ACTH, o bien tras una cirugía sin éxito. En estos casos puede realizarse una gammagrafía con octreótida marcado y, si se detectan receptores de somatostatina, ensayar tratamiento con octreótida. Si este método no es eficaz deben emplearse los inhibidores de síntesis de cortisol. El KC,<sup>33,284,289,293,298-300,311-316</sup> la MT<sup>174,203,219,220,225,226</sup> y la AG,<sup>200-202</sup> en monoterapia o en combinación,<sup>203,226</sup> son los fármacos más útiles, ya que en el síndrome de ACTH ectópico las concentraciones de ésta generalmente no se incrementan en respuesta a un descenso de los valores de cortisol.<sup>7</sup> Si alguno de estos fármacos induce hipoadrenalismo debe emplearse sustitución con glucocorticoides. El MI es menos recomendable en estos casos debido a su lento comienzo de acción.<sup>14</sup> La combinación de octreótida y KC es prometedora, ya que ha

demostrado recientemente utilidad incluso en pacientes con pobre respuesta a cada uno de los fármacos empleados de forma aislada.<sup>353</sup> Rara vez es preciso recurrir a la suprarrenalectomía bilateral.<sup>11</sup>

#### SÍNDROME DE CUSHING INDEPENDIENTE DE ACTH

El adenoma suprarrenal se trata mediante suprarrenalectomía unilateral con resultados y pronóstico generalmente excelentes.<sup>378-380</sup> Los pacientes presentan insuficiencia suprarrenal secundaria tras cirugía y necesitan sustitución glucocorticoide durante un tiempo variable que suele oscilar entre 6 y 12 meses.

La cirugía es el tratamiento de primera línea en los pacientes con síndrome de Cushing por carcinoma suprarrenal, aunque rara vez es curativa ya que la mayoría de los pacientes tienen metástasis en el momento del diagnóstico.<sup>165,381,382</sup> El MI a dosis altas es el fármaco de elección en casos de enfermedad residual o metastásica tras cirugía.<sup>152,153,383,384</sup> El tratamiento es meramente paliativo en estos casos,<sup>384</sup> pero puede evitar las recurrencias en pacientes que no tienen enfermedad detectable tras la cirugía.<sup>383,385,386</sup> En pacientes que no toleran o no responden a MI pueden emplearse otros inhibidores de síntesis de cortisol como el KC, la MT o la AG. En la hiperplasia suprarrenal, macro o micronodular, el tratamiento indicado en la mayoría de los casos es la suprarrenalectomía bilateral.<sup>30,308,387,388</sup> La suprarrenalectomía unilateral o subtotal suele conducir a recurrencia.<sup>30</sup> Pueden emplearse inhibidores de la esteroidogénesis si son necesarios.

#### CONCLUSIONES

La terapia farmacológica actualmente en uso clínico en los pacientes con síndrome de Cushing se reparte entre los fármacos de moduladores de la secreción de ACTH, los inhibidores de la biosíntesis de cortisol y los bloqueadores de receptores de glucocorticoides (tabla 2). Los inhibidores de la esteroidogénesis (fig. 1) han demostrado una eficacia clínica superior y son los preferidos por la mayoría de los autores. La variedad de tratamientos médicos disponibles y la diversidad de opiniones según la experiencia de los autores no son más que un reflejo de las imperfecciones de la terapia de un síndrome tan complejo y con un comportamiento biológico tan variable como el síndrome de Cushing. Los agentes farmacológicos en ningún caso constituyen el tratamiento definitivo del hipercortisolismo. La curación completa sólo es esperable tras una exéresis quirúrgica completa del tumor, ya sea adenoma hipofisario, tumor ectópico secretor de ACTH o tumor suprarrenal productor de cortisol, por lo que este procedimiento representa el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes. La radioterapia hipofisaria es un método que también ha demostrado a largo plazo una remisión completa del hipercortisolismo.<sup>377</sup> El papel del tratamiento farmacológico queda, por tanto, restringido principalmente a los pacientes que se encuentran en espera de una intervención quirúrgica o en espera del efecto de la radioterapia,<sup>4,149,150,217,218</sup> o aquellos que presentan persistencia de la enfermedad tras cirugía, recidiva tras un período de remisión o contraindicación para la cirugía (tabla 3).

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979;38:955-977.
2. Gold E. The Cushing syndromes: changing view of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med* 1979;90:829-844.
3. Krieger DT. Physiopathology of Cushing's disease. *Endocrinol Rev* 1983;4:22-43.
4. Howlett TA, Rees LH, Besser GM. Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:911-945.
5. Carpenter PC. Cushing's syndrome: update of diagnosis and management. *Mayo Clin Proc* 1986;61:49-58.
6. Aron DC, Findling JW, Tyrell JB. Cushing's disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1987;16:705-730.
7. Schteingart DE. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1989;18:311-338.
8. Orth DN, Kovacs WJ, Debold CR. The adrenal cortex. En: Wilson JD, Foster DW, editores. *Williams textbook of endocrinology* (8a. ed.). Filadelfia: WB Saunders Co., 1992;489-619.
9. Tabarin A, Roger P. Syndrome de Cushing: exploration diagnostique. *Presse Med* 1994;23:43-48.
10. Lucas Morante T. Síndrome de Cushing. *Rev Clin Esp* 1994; 194:46-58.
11. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995;332:791-803.
12. Tsigos C, Papanicolaou DA, Chrousos GP. Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome. *Baillière's Clinical Endocrinol Metab* 1995;9:315-336.
13. Bertagna X, Raux-Demay MC, Guilhaume B, Girard F, Luton JP. Cushing's disease. En: Melmed S, editor. *The Pituitary*. Cambridge (MA): Blackwell, 1995:478-545.
14. Miller WL, Tyrell JB. The adrenal cortex. En: Felig P, Baxter JD, Frohman LA, editores. *Endocrinology and metabolism* (3a. ed.). Nueva York: McGraw-Hill, 1995:555-711.
15. Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). *Bull John Hopkins Hospital* 1932;50:137-195.
16. Findling JW, Tyrrell JB. Oculot ectopic secretion of corticotropin. *Arch Intern Med* 1986;146:929-933.
17. Zarate A, Kovacs F, Flores, Moran C, Felix I. ACTH and CRF -producing bronchial carcinoid associated with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1986;24:523-529.
18. Limper AH, Carpenter PC, Scheithauer B, Staats BA. The Cushing's syndrome induced by bronchial carcinoid tumors. *Ann Intern Med* 1992;117:209-214.
19. Shepherd FA, Laskey J, Evans WK, Goss PE, Johansen E, Khamsi F. Cushing's syndrome associated with ectopic corticotropin production and small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 1992;10:21-27.
20. Belsky JL, Cuello B, Swanson LW, Simmons DM, Jarrett RM, Braza F. Cushing's syndrome due to ectopic production of corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:496-500.
21. Orth DN. Corticotropin-releasing hormone in humans. *Endocrinol Rev* 1992;13:164-191.
22. Becker M, Aron DC. Ectopic ACTH syndrome and CRH-mediated Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:585-606.
23. Orth D, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971;285:243-247.
24. Tyrell JB, Wilson CB. Cushing's disease: therapy of pituitary adenomas. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:925-938.
25. Howlett TA, Drury PL, Perry L, Doniach I, Rees LH, Besser GM. Diagnosis and management of ACTH-dependent Cushing's syndrome: comparison of the features in ectopic and pituitary ACTH production. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1986;24:699-713.
26. Hardy J. Cushing's disease: pituitary microsurgery. En: Bardin CW, editor. *Current Therapy in Endocrinology and Metabolism* (5a ed.). S. Louis: Mosby, 1994;56-59.
27. Mampalam TJ, Tyrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease: a report of 216 cases. *Ann Intern Med* 1988;109:487-493.
28. Sonino N, Zielesny M, Fava GA, Fallo F, Boscaro M. Risk factors and long-term outcome in pituitary dependent Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2.647-2.652.
29. Trainer PJ, Besser M. Cushing's syndrome: therapy directed at the adrenal glands. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:571-584.
30. Samuels MH, Loriaux DL. Cushing's syndrome and the nodular adrenal gland. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:555-569.
31. Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocrinol Rev* 1993;14:443-458.
32. Engelhardt D. Steroid biosynthesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Invest* 1994;72:481-488.
33. Engelhardt D, Weber MM. Therapy of Cushing's syndrome with steroid biosynthesis inhibitors. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;49:261-267.
34. Lamberts SWJ, Birkenhager JC. Effect of bromocriptine in pituitary-dependent Cushing's syndrome. *J*

Endocrinol 1976;70: 315-316.

35. Lamberts SWJ, Timmermans HAT, De Jong FH, Birkenhager JC. The role of dopaminergic depletion in the pathogenesis of Cushing's disease and the possible consequences for medical therapy. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1977;7:185-193.
36. Lamberts SWJ, Klijn JGM, De Quijada M, Timmermans HAT, Uitterlinden P, De Jong FH et al. The mechanism of the suppressive action of bromocriptine on adrenocorticotrophin secretion in patients with Cushing's disease and Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;51:307-311.
37. Kennedy AL, Sheridan B, Montgomery DAD. ACTH and cortisol response to bromocriptine, and results of long-term therapy in Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1978;89:461-468.
38. Kennedy AL, Montgomery DAD. Bromocriptine for Cushing's disease. *Br Med J* 1977, 1:1.083-1.084.
39. Ambrosi B, Gaggini M, Secchi F, Faglia G. Lack of effect of antiserotonergic and/or dopaminergic treatment in patients with pituitary-dependent Cushing's syndrome. *Horm Metab Res* 1979;11: 318-319.
40. Tomita A, Suzuki S, Hara I, Oiso Y, Mizuno S, Yogo H et al. Follow-up study on treatment in 27 patients with Cushing's disease: adrenalectomy, transsphenoidal adenomectomy and medical treatment. *Endocrinol Jpn* 1981;28:197-205.
41. Boscaro M, Benato M, Mantero F. Effect of bromocriptine in pituitary dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1983;19:485-491.
42. DePinho MOM, Antunes RC, Lima MB, Francalanci CC, Franco S. Cushing's disease: clinical and laboratory response to bromocriptine therapy. *J Endocrinol Invest* 1984;7:585-588.
43. Boscaro M, Merola G, Serafini E, Mantro F. Effect of short and long-term administration of lisuride in Cushing's disease. *J Endocrinol Invest* 1985;8:13-17.
44. Koppeschaar HPF, Croughs RJM, Thijssen JHH, Schwarz F. Response to neurotransmitter modulating drugs in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1986;25:661-667.
45. McKenna MJ, Linares M, Mellinger RC. Prolonged remission of Cushing's disease following bromocriptine therapy. *Henry Ford Hosp Med J* 1987;35:188-191.
46. Croughs RJM, Koppeschaar HPF, Van't Verlaat JW, McNicol AM. Bromocriptine-responsive Cushing's disease associated with anterior pituitary corticotroph hyperplasia or normal pituitary gland. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:495-498.
47. Watanobe H, Aoki R, Takebe K, Nakazono M, Kudo M. In vivo and in vitro studies in a patient with cyclical Cushing's disease showing some responsiveness to bromocriptine. *Horm Res* 1991;36: 227-234.
48. Mercado-Asis LB, Murayama M, Yamakita N, Morita H, Mune T, Yasuda K et al. Cortisol-suppressible dexamethasone-nonsuppressible cyclic Cushing's disease with evidence of clinical and biochemical remission with bromocriptine. *Endocrinol Jpn* 1991;38:315-24.
49. Mercado-Asis LB, Yasuda K, Murayama M, Mune T, Morita H, Miura K. Beneficial effects of high daily dose bromocriptine treatment in Cushing's disease. *Endocrinol Jpn* 1992;39:385-395.
50. Yasuda K, Miura K. Unique type of Cushing's disease in clinical profile: cyclic Cushing's syndrome and Cushing's disease with favorable outcome to a high daily dose of bromocriptine. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1994;70:11-16.
51. Lamberts SWJ, De Lange SA, Stefanko SZ. Adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas originate from the anterior or the intermediate lobe in Cushing's disease: differences in the regulation of hormone secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1982;54:286-291.
52. Invitti C, De Martin M, Danesi L, Cavagnini F. Effect of injectable bromocriptine in patients with Cushing's disease. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 1995;103:266-271.
53. McNicol AM, Teasdale GM, Beastall GH. A study of corticotroph adenomas in Cushing's disease: no evidence of intermediate lobe origin. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1986;24:715-722.
54. Atkinson AB, Kennedy AL, Sheridan B. Six years remission of ACTH-dependent Cushing's syndrome using bromocriptine. *Postgrad Med J* 1985;61:239-242.
55. Hale AC, Coates PJ, Doniach I, Howlett TA, Grossman A, Rees LH et al. A bromocriptine-responsive corticotroph adenoma secreting alpha-MSH in a patient with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1988;28:215-223.
56. Plonk J, Feldman JM. Modification of adrenal function by the anti-serotonin agent cyproheptadine. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;42:291-295.
57. Krieger DT, Amorosa L, Linick F. Cyproheptadine-induced remission of Cushing's disease. *N Engl J Med* 1975;293:893-896.
58. Tucci JR, Nowakowski KJ, Jackson IMD. Cyproheptadine may act at the pituitary in Cushing's disease: evidence from CRF stimulation. *J Endocrinol Invest* 1989;12:197-200.



59. Tyrell JB, Brooks RM, Forsham PH. More on cyproheptadine. *N Engl J Med* 1976;295:1.137-1.138.
60. Krieger DT. Cyproheptadine for pituitary disorders. *N Engl J Med* 1976;295:394-395.
61. Middler SA. Cyproheptadine for pituitary disorders. *N Engl J Med* 1976;295:395.
62. Burrows AW, Burke CW, Rees LH. Cyproheptadine and Cushing's disease. *Br Med J* 1977;1:1:1.084.
63. Ferrari C, Bertazzoni A, Ghezzi M. More on cyproheptadine. *N Engl J Med* 1977;296:576-577.
64. Hsu TH, Gann DS, Tsan KW, Russell RP. Cyproheptadine in the control of Cushing's disease. *Johns Hopkins Med J* 1981;149:77-81.
65. Ishibashi M, Yamahi T. Direct effects of thyrotropin-releasing hormone, cyproheptadine and dopamine on adrenocorticotropin secretion from human corticotroph adenoma cells in vitro. *J Clin Invest* 1981;68:1.018-1.027.
66. Van Waveren-Hogervorst CO, Koppeschaar HP, Zelissen PM, Lips CJ, García BM. Cortisol secretory patterns in Cushing's disease and response to cyproheptadine treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:652-655.
67. Aronin N, Krieger DT. Persistent remission of Nelson's syndrome following discontinuance of cyproheptadine treatment. *N Engl J Med* 1980;302:453.
68. Whitehead HM, Beacom R, Sheridan B, Atkinson AB. The effect of cyproheptadine and/or bromocriptine on plasma ACTH levels in patients cured of Cushing's disease by bilateral adrenalectomy. *Clin Endocrinol*
69. Barnes P, Shaw K, Ross E. Cushing's disease: successful treatment with cyproheptadine. *Lancet* 1977;1:1.148-1.149.
70. Grant DB, Atherden SM. Cushing's disease presenting with growth failure: clinical remission during cyproheptadine treatment. *Arch Dis Child* 1979;54:466-470.
71. Koppeschaar HPF, Croughs RJM, Thijssen JHH, Schwarz F. Sodium valproate and cyproheptadine may independently induce a remission in the same patient with Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;104:160-164.
72. Ooi TC, Twun-Barima Y. Rebound elevation of cortisol following cyproheptadine withdrawal in Cushing's disease from a pituitary macroadenoma. *J Endocrinol Invest* 1987;10:107-109.
73. Pearce CJ, Isaacs AJ, Gómez J. Treatment of Cushing's disease with cyproheptadine. *Lancet* 1977;1:1.368-1.369.
74. Scott WH, Liddle GW, Mulherin JL, McKenna JJ, Stroop SL, Rhamy RK. Surgical experience with Cushing's disease. *Ann Surg* 1977;185:524-534.
75. Allgrove J, Husband P, Brook CGD. Cushing's disease: failure of treatment with cyproheptadine. *Br Med J* 1977;1:686-687.
76. D'Ercole A, Morris AM, Underwood LE, Van Wyk JJ, Feldman JM. Treatment of Cushing's disease in childhood with cyproheptadine. *J Pediatr* 1977;90:834-835.
77. Glaser B, Kahana L, Elias V, Sheinfeld M. Sodium valproate and metyrapone for pituitary-dependent Cushing's disease. *Lancet* 1984;1:640.
78. Kasperlik-Zaluska A, Migdalska B, Hartwig W, Wilazynska J, Marianowski L, Stopinska-Gluszak U et al. Two pregnancies in a woman with Cushing's syndrome treated with cyproheptadine. Case report. *Br J Obstet Gynecol* 1980;87:1.171-1.173.
79. Wiesen M, Ross F, Krieger DT. Prolonged remission of a case of Cushing's disease following cessation of cyproheptadine therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;102:436-438.
80. Cavagnini F, Panerai AE, Valentini F, Bulgheroni P, Peracchi M, Pinto M. Inhibition of ACTH response to oral and intravenous metyrapone by antiseroenergic treatment in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:143-148.
81. Cavagnini F, Raggi U, Micossi P, Di Landro A, Invitti C. Effect of antiseroenergic drug, metyrapone, on the ACTH and cortisol to insulin hypoglycemia and lysine vasopressin in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1976;43:306-312.
82. Sonino N, Boscaro M, Fallo F, Fava G. Potential therapeutic effects of ritanserlin in Cushing's disease. *JAMA* 1992;267:1.073.
83. Maraka GB, Stark E. Effect of gamma amino-butyric acid (GABA) and GABA antagonist drugs on ACTH release. *Neuroendocrinology* 1974;16:178-190.
84. Jones MT, Hillhouse EW. Neurotransmitter regulation of corticotropin releasing factor in vitro. *Ann NY Acad Sci* 1977;297:536-560.
85. Elias AN, Gwinup G, Valenta LJ. Effects of valproic acid, naloxone and hydrocortisone in Nelson's syndrome and Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1981;15:151-154.
86. Koppeschaar HPF, Croughs RJM, Thijssen JHH, Schwarz F. Sodium valproate and heterogeneity of pituitary dependent Cushing's syndrome. *Lancet* 1982;1:1.253.
87. Cavagnini F, Invitti C, Polly E. Sodium valproate in Cushing's disease. *Lancet* 1984;2:162-163.
88. Koppeschaar HPF, Croughs RJM, Van't Verlaat JW, Hendriks MJ, Arts CJM, Thijssen JHH et al.

- Successful treatment with sodium valproate of a patient with Cushing's disease and gross enlargement of the pituitary. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;107:471-475.
89. Beckers A, Stevenert A, Pirens G, Flandroy P, Sulon J, Hennen G. Cyclical Cushing's disease and its successful control under sodium valproate. *J Endocrinol Invest* 1990;13:923.
  90. Jones MT, Gillham B, Beckford U, Dornsharts A, Abraham RR, Seed M et al. Effect of treatment with sodium valproate and diazepam on plasma corticotropin in Nelson's syndrome. *Lancet* 1981;1:1.179-1.181.
  91. Dornhorst A, Jenkins JS, Lamberts SWJ, Abraham RR, Wynn V, Beckford V et al. The evaluation of sodium valproate in the treatment of Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:985-991.
  92. Gomi M, Lida S, Itoh Y, Moriwaki K, Kanayama S, Namba M et al. Unaltered stimulation of pituitary adrenocorticotrophin secretion by corticotrophin-releasing factor following sodium valproate. Administration in a patient with Nelson's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1985;23:123-127.
  93. Gwinup G, Elias A, Choi B. Failure of valproic acid to inhibit the growth of an ACTH-secreting pituitary adenoma. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;105:449-454.
  94. Ambrosi B, Bochicchio D, Riva E, Faglia G. Effects of sodium valproate administration on plasma ACTH levels in patients with ACTH hypersecretion. *J Endocrinol Invest* 1983;6:305-306.
  95. Loli P, Berselli ME, Frascalani F, Muratori F, Tagliaferri M. Lack of ACTH lowering effect of sodium valproate in patients with ACTH hypersecretion. *J Endocrinol Invest* 1984;7:93-96.
  96. Reincke M, Alolio B, Kaulen D, Jarusch-Hancke C, Winkleman W. The effect of sodium valproate in Cushing's disease. Nelson's syndrome and Addison's disease. *Klin Wochenschr* 1988;66:686-689.
  97. Kelly W, Adams JE, Laing I, Longson D, Davies D. Long-term treatment of Nelson's syndrome with sodium valproate. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1988;28:195-204.
  98. Alolio B, Winkelmann W, Kaulen D, Hipp F, Mies R. Valproate in Cushing's disease. *Lancet* 1982;1:171.
  99. Murayama M, Yasuda K, Minamori Y, Mercado-Asis LB, Yamakita N, Miura K. Long-term follow-up of Cushing's disease treated with reserpine and pituitary irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;75:935-942.
  100. Minamori Y, Yasuda K, Murayama M, Morita H, Yamakita N, Miura K. Effects of reserpine treatment on pituitary-adrenocortical axis in patients with Cushing's disease. *Endocrinol J* 1993;40:545-556.
  101. Suda T, Tozawa F, Mouri T, Sasaki A, Shibasaki T, Demura H et al. Effects of cyproheptadine, reserpine and synthetic corticotropin-releasing factor on pituitary glands from patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1983;56:1.094-1.099.
  102. Miura K, Aida M, Mihara A, Kato K, Ojima M, Demura R et al. Treatment of Cushing's disease with reserpine and pituitary irradiation. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;41:511-526.
  103. Bauer W, Briner U, Doepfner W, Haller R, Huguening R, Marbach P et al. SMS 201-995: a very potent and selective octapeptide analogue of somatostatin with prolonged action. *Life Sci* 1982;3:1.133-1.140.
  104. Diez JJ, Salvador J, Gómez-Pan A. Aplicaciones actuales y nuevas perspectivas terapéuticas de los análogos de somatostatina. *Endocrinología* 1992;39:456-467.
  105. Von Werder K, Faglia G. Potential indications for octreotide in endocrinology. *Metabolism* 1992;41 (Supl 2):91-98.
  106. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N Engl J Med* 1996;334:246-254.
  107. Tyrrell JB, Lorenzi M, Gerich JE, Forsham PH. Inhibition by somatostatin of ACTH secretion in Nelson's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1975;40:1.125-1.127.
  108. Fehm HL, Voight KH, Lang R, Beinert KE, Raptis S, Pfeiffer EF. Somatostatin: a potent inhibitor of ACTH-hypersecretion in adrenal insufficiency. *Klin Wochenschr* 1976;54:173-175.
  109. Lamberts SWJ, Uitterlinden P, Klijn JMG. The effect of the long-acting somatostating analogue SMS 201-995 on ACTH secretion in Nelson's syndrome and Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989, 120:760-766.
  110. Warnet A. The role of octreotide (Sandostatin) in non-growth hormone-, non-thyroid-stimulating hormone, and non-prolactin, secreting adenomas. *Metabolism* 1992; 41 (Supl 2):59-61.
  111. Stalla GK, Brockmeier SJ, Renner U. Octreotide exerts different effects in vivo and in vitro in Cushing's disease. *Eur J Endocrinol* 1994;130:125-131.
  112. Spada A, Reza-Elahi F, Lania A, Bassetti M, Atti E. Inhibition of basal and corticotropin-releasing hormone-stimulated adenylate cyclase activity and cytosolic Ca<sup>2+</sup> levels by somatostatin in human corticotropin-secreting pituitary adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1.262-1.268.
  113. Greenman Y, Melmed S. Heterogenous expression of two somatostatin receptor subtypes in pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78:398-403.
  114. Lamberts SWJ. The role of somatostatin in the regulation of anterior pituitary hormone secretion and the use of its analogs in the treatment of human pituitary tumors. *Endocrinol Rev* 1988;9: 417-436.
  115. Lighman SL, Fox P, Dunne MJ. The effect of SMS 201-995, a long-acting somatostatin analogue, on anterior pituitary function in healthy male volunteers. *Scand J Gastroenterol* 1986;21 (Supl 119):84-95.



116. Bertagna X, Favrod-Cone C, Escourolle H, Benzebo P, Christoforov B, Girard F et al. Suppression of ectopic adrenocorticotropin secretion by the long-acting somatostatin analog octreotide. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:988-991.
117. Suzuki S, Hashizume K, Kobayashi M, Ichiakwa K, Nishii Y, Yokokawa N et al. Somatostatin analogue (SMS 201-995) decreases plasma levels of corticotropin (ACTH) and corticotropin-releasing hormone in a patient with ectopic ACTH-producing tumors. *Endocrinol Jpn* 1990;37:923-932.
118. Phlipponneau 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.
119. Lamberts SWJ, Tilanus HW, Klooswijk AIJ, Bruining HA, Van der Lely AJ, De Jong FH. Successful treatment with SMS 201-995 of Cushing's syndrome caused by ectopic adrenocorticotropin secretion from a metastatic gastrin-secreting pancreatic islet cell carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:1.080-1.083.
120. De Herder WW, Krenning EP, Malchoff CD, Hofland LJ, Reubi JC, Kwekkeboom DJ et al. Somatostatin receptor scintigraphy: its value in tumor localization in patients with Cushing's syndrome caused by ectopic corticotropin or corticotropin-releasing hormone secretion. *Am J Med* 1994;96:305-312.
121. Patel YC, Greenwood MT, Warszynska A, Panetta R, Srikant CB. All five cloned human somatostatin receptors (hSSTR 1-5) are functionally coupled to adenylyl cyclase. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;198:605-612.
122. Patel YC, Srikant CB. Subtype selectivity of peptide analogs for all five cloned human somatostatin receptors (hSSTR 1-5). *Endocrinology* 1994;135:2.814-2.817.
123. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocrinol Rev* 1995;16:427-442.
124. Invittl C, De Martin M, Brunani A, Piolini M, Cavagnini F. Treatment of Cushing syndrome with the long-acting somatostatin analogue SMS 201-995 (somatostatin). *Clin Endocrinol (Oxford)* 1990;32:275-281.
125. Hearn PR, Reynolds CL, Johansen K, Woodhouse NJY. Lung carcinoid with Cushing's syndrome: control of serum ACTH and cortisol levels using SMS 201-995 (somatostatin). *Clin Endocrinol (Oxford)* 1988;28:181-185.
126. Ruzsniwski P, Girard B, Benamouzig R, Mignon M, Bonfils AS. Long-acting somatostatin treatment of paraneoplastic Cushing's syndrome in a case of Zollinger-Ellison syndrome. *Gut* 1988;29:838-842.
127. Burrell L, Gary CE, Thomson JA. Failure of somatostatin analogue SMS 201-995 to control Cushing's syndrome due to ectopic release of ACTH from a bronchial carcinoid. *Scottish Med J* 1989;34:533-534.
128. Maton PN. The use of long-acting somatostatin analogue octreotide acetate in patients with islet-cell tumors. *Gastroenterol Clin North Am* 1989;18:897-922.
129. Gross A, Grulet H, Durlach V, Bertin E, Leutenegger M. Remission prolongée d'un syndrome de Cushing après traitement par octreotide. *Press Med* 1991;20:915-916.
130. Lorcy Y, Le Moulec N, Le Guerrir AM, Allannic H. Analogues de la somatostatine dans le traitement des hypercorticismes paraneoplasiques. *Press Med* 1992;21:1.873.
131. Woodhouse NJY, Dagogo-Jack S, Ahmed M, Judzewitsch R. Acute and long-term effects of octreotide in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Am J Med* 1993;95:305-308.
132. Muñoz Ruiz AL, Calvo Elipe A, Llorente Herrero E, Guerrero Vega E, Pato Alonso S, Rodríguez Dorrego R et al. Tumor carcinoide de timo secretor de ACTH. Presentación de un nuevo caso. *Ann Med Intern* 1995;1:189-191.
133. Cheung NW, Boyages SC. Failure of somatostating analogue to control Cushing's syndrome in two cases of ACTH producing carcinoid tumors. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1992;36:361-367.
134. Rieu M, Rosilio M, Richard A, Vannetzel JM, Khun JM. Paradoxical effect of somatostatin analogues on the ectopic secretion of corticotropin in two cases of small cell lung carcinoma. *Hormon Res* 1993;39:207-212.
135. Ambrosi B, Bochicchio D, Fadin C, Colombo P, Faglia G. Failure of somatostatin and octreotide to acutely affect the hypothalamic-pituitary-adrenal function in patients with corticotropin hypersecretion. *J Endocrinol Invest* 1990;13:257-261.
136. Lamberts SWJ. Studies on the acute and chronic effects of Sandostatin in acromegaly. En: Lamberts SWJ, editor *Sandostatin in the treatment of acromegaly*. Berlín: Springer-Verlag, 1988;62-74.
137. Lamberts SWJ, Bakker WH, Reubi JC, Krenning EP. Somatostatin-receptor imaging in the localization of endocrine tumors. *N Engl J Med* 1990;323:1.246-1.249.
138. Lamberts SWJ, Krenning EP, Reubi JC. The role of somatostatin and its analogs in the diagnosis and treatment of tumors. *Endocrinol Rev* 1991;12:450-482.
139. Pandha HS, Harrington K, Saini S, Lynn J, Peters M, Waxman J. Secretory symptoms from metastatic adrenal cortical carcinoma responding to octreotide. *Postgrad Med J* 1995;71:229-230.
140. Lancranjan I, Bruns C, Grass P, Jaquet P, Jervell J, Kendall-Taylor P et al. Sandostatin LAR®: pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy and tolerability in acromegalic patients. *Metabolism* 1995;44 (Suppl 1):18-26.

141. Díez JJ. Lanreótida: una nueva opción terapéutica en la acromegalia. *Med Clin (Barc)* 1996;107:257-269.
142. Nelson AA, Woodward G. Severe adrenal cortical atrophy produced by feeding DDD. *Arch Pathol* 1949;48:387-390.
143. Cueto C, Brown JH. Biological studies on an adrenocorticolytic agent and the isolation of the active components. *Endocrinology* 1958;63:334-339.
144. Villar O, Tullner WW. Effects of o,p'DDD on histology and 17-hydroxycorticosteroid output of the dog adrenal cortex. *Endocrinology* 1959;65:80-86.
145. Young RB, Bryson MJ, Sweat ML. Complexing of DDT and o,p'DDD with adrenal cytochrome P-450 hydroxylating systems. *J Steroid Biochem* 1973;4:585-591.
146. Brown RD, Nicholson WE, Chick WT, Stroot CA. Effect of o,p'DDD on human adrenal steroid 11 $\beta$ -hydroxylation activity. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:730-733.
147. Ojima M, Saitoh M, Itoh N, Kusano Y, Fukuchi S, Naganuma H. The effects of o,p'-DDD on adrenal steroidogenesis and hepatic steroid metabolism. *Nippon Naibunpi Gakkai Zasshi* 1985;61:168-78.
148. James VHT, Few JD. Adrenocorticosteroids: chemistry, synthesis and disturbances in disease. *Clin Endocrinol Metab* 1985;14:867-892.
149. Luton JP, Mahoudeau JA, Bouchard P, Thieblot P, Hauteceuvre M, Simon D et al. Treatment of Cushing's disease by o,p'DDD. Survey of 62 cases. *N Engl J Med* 1979;300:459-464.
150. Scheingart DE, Tsao HS, Taylor CI, Mckenzie A, Victoria R, Therrien BA. Sustained remission in Cushing's disease with mitotane and pituitary irradiation. *Ann Intern Med* 1980;92:613-619.
151. Temple TE, Jones DJ, Liddle GW, Dexter RN. Treatment of Cushing's disease. Correction of hypercortisolism by o,p'DDD without induction of aldosterone deficiency. *N Engl J Med* 1969;281:801-805.
152. Bergenstal DM, Hertz R, Lipsett MB, Moy RH. Chemotherapy of adrenocortical cancer with o,p'DDD. *Ann Intern Med* 1960;53:672-682.
153. Hutter AM JR, Kayhoue DE. Adrenal cortical carcinoma: results of treatment with o,p'DDD in 138 patients. *Am J Med* 1966;41:581-590.
154. Southern AL, Tochimoto S, Strom L, Ratuschni A, Ross H, Gordon G. Remission in Cushing's syndrome with o,p'DDD. *J Clin Endocrinol Metab* 1966;26:268-278.
155. Takamatsu J, Kitazawa A, Nakata K, Furukawa K. Does mitotane reduce endogenous ACTH secretion? *N Engl J Med* 1981;305:957.
156. Bergenstal DM, Lipsett MB, Moy RH, Hertz R. Regression of adrenal cancer and suppression of adrenal function in man y o,p'DDD. *Trans Assoc Am Physicians* 1959;72:341-350.
157. Lubitz JA, Freeman L, Okun R. Mitotane use inoperable adrenal cortical carcinoma. *JAMA* 1973;223:1.109-1.112.
158. Becker D, Schumacher P. o,p'DDD therapy in invasive adrenocortical carcinoma. *Ann Intern Med* 1975;82:677-679.
159. Gutiérrez ML, Crooke ST. Mitotane (o,p'DDD) in inoperable adrenocortical carcinoma. *Cancer Treat Rev* 1980;7:49-55.
160. Boven E, Vermorken JB, Van Slooten H, Pinedo HM. Complete response of metastasized adrenal cortical carcinoma with o,p'DDD. Case report and literature review. *Cancer* 1984;53:26-29.
161. Hague RV, May W, Cullen DR. Hepatic microsomal enzyme induction and adrenal crisis due to o,p'DDD therapy for metastatic adrenal carcinoma. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1989;31:51-57.
162. Lim MC, Tan YO, Chong PY, Cheah JS. Treatment of adrenal cortical carcinoma with mitotane outcome and complications. *Ann Acad Med Singapore* 1990;19:540-544.
163. Freeman DA. Adrenal carcinoma. *Curr Ther Endocrinol Metab* 1994;5:155-157.
164. Luton JP, Cerdas S, Billaud L, Thomas G, Guilhaume B, Bertagna X et al. Clinical features of adrenocortical carcinoma, prognostic factors, and the effect of mitotane therapy. *N Engl J Med* 1990;322:1.195-1.201.
165. Bertagna C, Orth DN. Clinical and laboratory findings and results of therapy in 58 patients with adrenocortical tumours admitted to a single medical centre (1951 to 1978). *Am J Med* 1981;71:855-875.
166. Henley DJ, Van Heerden JA, Grant CS, Carney JA, Carpenter PC. Adrenal cortical carcinoma-a continuing challenge. *Surgery* 1983;94:926-931.
167. Nader S, Hickey RC, Sellin RV, Samaan NA. Adrenal cortical carcinoma. A study of 77 cases. *Cancer* 1983;52:707-711.
168. Southern AL, Weisenfeld S, Laufer A, Goldner MG. Effect of o,p'DDD in patient with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1961;20:201-208.
169. Wallace EZ, Silverstein JN, Valladolid LS, Weisenfeld S. Cushing's syndrome due to adrenocortical hyperplasia. Treatment with an inhibitor of adrenocortical secretion. *N Engl J Med* 1961;265:1.088-1.093.
170. Orth DN, Liddle GW. Results of treatment in 108 patients with Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1971;285:243-247.
171. Bricaire H, Luton JP. Douze ans de traitement médical de la maladie de Cushing: usage prolongé de l'op'DDD dans quarante six cas. *Nouv Press Med* 1976;5:325-329.
172. Benecke R, Keller E, Vetter B, De Zeeuw RA. Plasma level monitoring of mitotane (p,p'DDE) and its metabolite (p,p'DDE) during long-term treatment of Cushing's disease with low doses. *Eur J Clin Pharmacol* 1991;41:259-261.
173. 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.
174. Carey RM, Orth DN, Hartmann WH. Malignant melanoma with ectopic production of adrenocorticotrophic hormone: palliative treatment with inhibitors of adrenal steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1973;36:482-487.
  175. Di Stephano DB, Lloyd RV, Schteingart DE. Cushing's syndrome produced by a bronchial carcinoid tumor. *Hum Pathol* 1984;15:890-892.
  176. Sparagana M, Ackerman L. Positive iodine-131 6b-iodomethyl-19-norcholesterol (NP-59) adrenal images can precede return of adrenocortical function after o,p'DDD treatment. *Clin Nucl Med* 1988;13:348-351.
  177. Moolenaar AJ, Van Slooten H, Van Seters AP, Smeenk D. Blood levels of o,p'DDD following administration in various vehicles after a single dose and during long-term treatment. *Cancer Chemother Pharmacol* 1981;7:51-54.
  178. Toutou Y, Moolenaar AJ, Bogdan A, Auzéby A, Luton JP. o,p'DDD (mitotane) treatment for Cushing's syndrome: adrenal drug concentration and inhibition in vitro of steroid synthesis. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:483-487.
  179. Hogan TF, Citrin DL, Johnson BM, Nakamura S, Davis TE, Borden EC. o,p'DDD (mitotane) therapy of adrenal cortical carcinoma. Observations on drug dosage, toxicity and steroid replacement. *Cancer* 1978;42:2:177-2:181.
  180. Bledsoe T, Island DP, Ney RL, Liddle GW. An effect of o,p'DDD on the extra-adrenal metabolism of cortisol in man. *J Clin Endocrinol* 1964;24:1:303-1:311.
  181. Fukushima DK, Bradlow HL, Hellman L. The effect of o,p'DDD on cortisol and 6-b-OH-cortisol secretion and metabolism in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1971;32:192-200.
  182. Reach G, Elkik F, Parry C, Carvol P, Milliez P. Increased urate excretion after o,p'DDD. *Lancet* 1978;1:1:269.
  183. Molnar GD, Nunn SL, Tauxe WN. The effect of o,p'DDD therapy on plasma cholesterol in adrenal carcinoma. *Staff Meetings Mayo Clin* 1961;36:618-620.
  184. Stacopole PW, Varnado CE, Island DP. Simulation of rat liver 3-hydroxy-e-methylglutaryl-coenzyme A reductase activity by o,p'DDD. *Biochem Pharmacol* 1982;31:857-860.
  185. Maher VMG, Trainer PJ, Scoppola A, Anderson JV, Thompson GR, Besser GM. Possible mechanism and treatment of o,p'DDD-induced hypercholesterolemia. *Q J Med* 1992;84:671-679.
  186. Robinson GB, Hales IB, Henniker AJ, Ho K, Luttrell BM, Sme IR et al. The effect of o,p'DDD on adrenal steroid replacement therapy requirements. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1987;27:437-444.
  187. Marshall JS, Tompkins LS. Effect of o,p'DDD and similar compounds on thyroxine binding globulin. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:386-392.
  188. Kahnt FW, Neher R. Über die Adrenale Steroid-Biosynthese in Vitro III. Selektive Hemmung der Nebennierenrinden-Funktion. *Helv Chim Acta* 1966;49:725-732.
  189. Dexter RN, Fishman LM, Ney RL, Liddle GW. Inhibition of adrenal corticosteroid synthesis by aminoglutethimide. Studies on the mechanism of action. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:473-480.
  190. Camacho AM, Cash R, Brough AJ, Wilroy RS. Inhibition of adrenal steroidogenesis by amino-glutethimide and the mechanism of action *JAMA* 1967;202:20-26.
  191. Philbert M, Laudat MH, Bricaire H. Etude clinique et biologique d'un inhibiteur de L'hormonosynthese corticosurrenale: l'aminoglutethimide. *Ann Endocrinol (Paris)* 1966;29:189-210.
  192. Schteingart DE, Cash R, Conn JW. Aminoglutethimide and metastatic adrenal cancer. Maintained reversal (six months) of Cushing's syndrome. *JAMA* 1966;198:1:007-1:010.
  193. Misbin RI, Canary J, Willard D. Aminoglutethimide in the treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Pharmacol* 1976;16:645-651.
  194. Santen RJ, Misbin RI. Aminoglutethimide: review of pharmacology and clinical use. *Pharmacotherapy* 1981;12:95-120.
  195. Cash R, Brough AJ, Cohen MN, Satoh PS. Aminoglutethimide (Elipten/Ciba) as an inhibitor of adrenal steroidogenesis: mechanism of action and therapeutic trial. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:1:239-1:248.
  196. Fishman LM, Liddle GW, Island DP, Fleischer N, Kuchel O. Effects of aminoglutethimide on adrenal function in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:481-490.
  197. Child DF, Burke CS, Burley DM, Rees LH, Fraser TR. Drug control of Cushing's syndrome: combined aminoglutethimide and metyrapone therapy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1976;82:330-341.
  198. Samojlik E, Velhuis JD, Wells SA, Santen RJ. Preservation of androgen secretion during estrogen suppression with aminoglutethimide in the treatment of metastatic breast cancer. *J Clin Invest* 1980;65:602-612.
  199. Schteingart DE, Conn JW. Effects of aminoglutethimide upon adrenal function and cortisol metabolism in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:1:657-1:666.
  200. Bower B, Willian H. Aminoglutethimide in the therapy of Cushing's syndrome secondary to ACTH producing nonendocrine carcinoma. *Clin Res* 1965;15:454.
  201. Gorden P, Becker CE, Levey GS, Roth J. Efficacy of aminoglutethimide in the ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1968;28:921-923.

202. McMillan M, Maisey MN. Effects of aminoglutethimide in a case of ectopic ACTH syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1970;64:676-686.
203. Thorén M, Adamson U, Sjöberg HE. Aminoglutethimide and metyrapone in the management of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1985;109:451-457.
204. Liddle GW, Shute AM. The evolution of Cushing's syndrome as a clinical entity. *Adv Intern Med* 1969;15:155-175.
205. Marek J, Horky K. Aminoglutethimide administration in pregnancy. *Lancet* 1970;2:1.312-1.313.
206. Smilo RP, Earll JM, Forshom PH. Suppression of tumorous adrenal hyperfunction by aminoglutethimide. *Metabolism* 1967;16:374-377.
207. Marek J, Horky K, Vrbova H, Gregova I, Matys Z. Long-term treatment of Cushing's syndrome with aminoglutethimide. *Endokrinologie* 1971;58:234-250.
208. Givens JR, Camacho A, Patterson P. Effect of aminoglutethimide and reserpine on the human pituitary-adrenal axis: remission of a case of Cushing's disease. *Metabolism* 1970;19:818-830.
209. Horky K, Kuchel O, Gregvoria I, Starka L. Qualitative alterations in urinary 17-ketosteroids excretion during aminoglutethimide administration. *J Clin Endocrinol Metab* 1969;29:297-301.
210. Zachmann N, Gitzelmann RT, Zagalaka M, Prader A. Effect of aminoglutethimide on urinary cortisol and cortisol metabolites in adolescents with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1977;7:63-71.
211. Stratakis CA, Chrousos GP. Capillaritis (purpura simplex) associated with use of aminoglutethimide in Cushing's syndrome. *Am J Hosp Pharm* 1994;51:2.589-2.591.
212. Rallison ML, Kumagar LF, Tyler FH. Goitrous hypothyroidism induced by aminoglutethimide, anti-convulsant drug. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:265-271.
213. Santen RJ, Wells SA, Runic S, Gupta C, Kendall J, Rudy EB et al. Adrenal suppression with aminoglutethimide. I. Differential effects of aminoglutethimide on glucocorticoid metabolism as a rationale for use of hydrocortisone. *J Clin Endocrinol Metab* 1977;45:469-479.
214. Liddle GW, Estep HL, Kendal JW, Williams WC Jr, Townes AW. Clinical application of a new test of pituitary reserve. *J Clin Endocrinol Metab* 1959;19:875-894.
215. Findling JW, Doppman JL. Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994;23:511-537.
216. Agerinos PC, Yanovski JA, Oldfield EH, Nieman LK, Cutler GB Jr. The metyrapone and dexamethasone suppression tests for the differential diagnosis of the adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison. *Ann Intern Med* 1994;121:377-379.
217. Jeffcoate WJ, Rees LH, Tomlin S, Jones AE, Edwards CRW, Besser GM. Metyrapone in long-term management of Cushing's syndrome. *Br Med J* 1977;2:215-217.
218. Orth DN. Metyrapone is useful only as adjunctive therapy in Cushing's disease. *Ann Intern Med* 1978;89:128-130.
219. Beardwell CG, Adamson AR, Shalet SM. Prolonged remission in florid Cushing's syndrome following metyrapone treatment. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1981;14:485-492.
220. 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 (Oxford)* 1991;35:169-178.
221. Liddle GW, Island D, Lance EM, Harris AP. Alterations of adrenal steroid patterns in man resulting from treatment with a chemical inhibitor of 11 $\beta$ -hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1958;18:906-912.
222. Gower DB. Modifiers of steroid-hormone metabolism: a review of their chemistry, biochemistry and clinical applications. *J Steroid Biochem* 1974;5:501-523.
223. Copping WS, Island DP, Smith M. Inhibition of aldosterone secretion and modification of electrolyte excretion in man by a chemical inhibitor of 11 $\beta$ -hydroxylation. *J Clin Invest* 1959;38:2.101-2.109.
224. Schöneshöfer M, Fenner A, Claus M. Suppressive effect of metyrapone on plasma corticotrophin immunoreactivity in normal man. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1983;18:363-370.
225. Steel K, Baerg RD, Adams DO. Cushing's syndrome in association with a carcinoid tumor of the lung. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:1.285-1.289.
226. Reincke M, Allolio B, Jaurisch-Hancke C, Kaulen D, Winkelmann W. Adrenostatische Therapie mit Metyrapone und Aminoglutethimid beim ACTH-abhängigen Cushing Syndrom. *Deutsche Med Wochenschr* 1987;112:1.532-1.535.
227. Gartner LA, Voorhess ML. Adrenocorticotrophic hormone-producing thymic carcinoid in a teenager. *Cancer* 1993;71:106-111.
228. Ross WM, Evered DC, Hunter P, Benaim M, Cook D, Hall R. Treatment of Cushing's disease with adrenal blocking drugs and megavoltage therapy to the pituitary. *Clin Radiol* 1979;30:149-153.
229. Connell JM, Cordiner J, Davies DL, Fraser R, Frier BM, McPherson SG. Pregnancy complicated by Cushing's syndrome: potential hazard of metyrapone therapy. *Br J Obstet Gynaecol* 1985;92:1.192-1.195.

230. Dickstein G, Lahay M, Shen-Orr Z, Edoutte Y, Barzilai D. Primary therapy for Cushing's disease with metyrapone. *JAMA* 1986;255:1.167-1.169.
231. Donckier J, Burrin JM, Ramsay ID, Joplin GF. Successful control of Cushing's disease in the elderly with long-term metyrapone. *Postgrad Med J* 1986;62:727-730.
232. Abou-Samra AB, Fevre-Montange M, Pugeat M, Dechaud H, Chalendar D, Estour B et al. The value of b-lipotrophin measurements during the short metyrapone test in patients with pituitary diseases and Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;105:441-448.
233. Potts GO, Creange JE, Harding HR, Schane HP. Trilostane, and orally active inhibitor of steroid biosynthesis. *Steroids* 1978;32:257-267.
234. Komannicky P, Spark RF, Melby JC. Treatment of Cushing's syndrome with trilostane (WIN 24,540), an inhibitor of adrenal steroid biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab* 1978;47:1.042-1.051.
235. Semple CG, Beastall GH, Gray CE, Thomson JA. Trilostane in the management of Cushing's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1983;102:107-110.
236. Dewis P, Anderson DC, Bullock DE, Earnshaw R, Kelly WF. Experience with trilostane in the treatment of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1983;18:533-539.
237. Darling JAB, Fraser NC. Treatment of Cushing's disease in childhood with trilostane. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1981;97:(Supl 243):291.
238. Ward PD, Carter G, Banks R, McGregor G. Trilostane as a cause of Addisonian crisis. *Lancet* 1981;2:1.178.
239. Goldman AS. Experimental congenital adrenocortical hyperplasia: persistent postnatal deficiency in activity of 3 $\beta$ -hydroxysteroid dehydrogenase produced in utero. *J Clin Endocrinol Metab* 1967;27:1.041-1.049.
240. Dixon D, Shadomy S, Shadomy HJ, Espinel-Ingroff A, Kerkering TM. Comparison of the in vitro antifungal activities of miconazole and a new imidazole R41,400. *J Infect Dis* 1978;138:245-248.
241. Graybill JR, Drutz DJ. Ketoconazole: a major innovation for treatment of fungal disease. *Ann Intern Med* 1980;93:921-923.
242. Stevens DA. Ketoconazole metamorphosis. An antimicrobial becomes an endocrine drug. *Arch Intern Med* 1985;145:813-815.
243. De Felice R, Johnson DG, Galgoani JN. Gynecomastia with ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1981;19:1.073-1.074.
244. Henry MJ, Sisler HD. Effects of miconazole and dodecylimidazole on sterol biosynthesis in *V. maglis*. *Antimicrob Agents Chemother* 1979;15:603-605.
245. Van den Bossche H, Willemsens G, Cools W, Cornellison F, Lauwers WF, Van Cutsem J. Effects of the antimycotic drug ketoconazole on sterol synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980;17:922-928.
246. Willemsens G, Cools W, Van den Bossche H. Effects of miconazole and ketoconazole on sterol synthesis in a subcellular fraction of yeast and mammalian cells. En: Van den Bossche H, editor. *The Host Invader Interplay*. Nueva York: Elsevier North Holland, 1980;691-694.
247. Graybill IR. Symposium on new developments in therapy for the mycoses. *Am J Med* 1983;74:1-90.
248. Buttke TM, Chapman ST. Inhibition by ketoconazole of mitogen-induced DNA synthesis and cholesterol biosynthesis in lymphocytes. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;24:478-485.
249. Van Tyle JH. Ketoconazole: mechanism of action, spectrum of activity, pharmacokinetics, drug interactions adverse reactions and therapeutic use. *Pharmacotherapy* 1984;4:343-373.
250. Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivatives as inhibitors of steroidogenesis. *Endocrine Rev* 1986;7:409-420.
251. Pont A, Williams PL, Azhar S, Reitz RE, Bochra C, Smith ER et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982;142:2.137.
252. Pont A, Williams PL, Loose DS, Feldman D, Reitz RE, Bochra C et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann Intern Med* 1982;97:370.
253. Engelhardt D, Mann K, Hormann R, Braun S, Karl HJ. Ketoconazole inhibits cortisol secretion of an adrenal adenoma in vivo and in vitro. *Klin Wochenschr* 1983;61:373-375.
254. Santen RJ, Van Den Bossche H, Symoens J, Brugmans J, De coster R. Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in man: *J Clin Endocrinol Metab* 1983;57:732-736.
255. Loose DS, Kan PB, Hirst MA, Marcus RA, Feldman D. Ketoconazole Blocks adrenal steroidogenesis by inhibiting cytochrome P450 dependent enzymes. *J Clin Invest* 1983;71:1.495-1.499.
256. Pont A, Graybill JR, Craven PC, Galgiani JN, Dismukes WE, Reitz GE et al. High-dose ketoconazole therapy and adrenal and testicular function in humans. *Arch Intern Med* 1984;144:2.150-2.153.
257. Pont A, Goldman ES, Sugar AM, Siiteri P, Stevens DA. Ketoconazole-induced increase in estradiol-testosterone ratio: probable explanation for gynecomastia. *Arch Intern Med* 1985;145:1.429-1.431.
258. Engelhardt D, Dorr G, Jaspers CH, Knorr D. Ketoconazole blocks cortisol secretion in man by inhibition of adrenal 11 $\beta$ -hydroxylase. *Klin Wochenschr* 1985;63:607-612.
259. Sikka SC, Swerdloff RS, Rajfer J. In vitro inhibition of testosterone biosynthesis by ketoconazole. *Endocrinology*



- 1985;116:1.920-1.925.
260. Watanabe H, Menzies JE. Inhibition of ovarian aromatase by ketoconazole. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 1986;54:321-323.
  261. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987;317:812-818.
  262. McCance DR, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, Atkinson AB. Clinical experience with ketoconazole as a therapy for patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1987;27:593-599.
  263. McCance DR, Kennedy L, Sheridan B, Atkinson AB. Ketoconazole as an inhibitor for steroid production. *N Engl J Med* 1988;318:710.
  264. Leal-Cerro A, García Luna PP, Villar J, Sampalo A, Calero M, Zamora E et al. Ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1988;318:710-711.
  265. Weber MM, Luppá P, Engelhardt D. Inhibition of human adrenal androgen secretion by ketoconazole. *Klin Wochenschr* 1989;67:707-712.
  266. Weber MM, Will A, Adelman B, Engelhardt D. Effect of ketoconazole on human ovarian C17,20-desmolase and aromatase. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;38:213-218.
  267. Engelhardt D, Weber MM, Miksch T, Abendipour F, Jaspers C. The influence of ketoconazole on human adrenal steroidogenesis: incubation studies with tissue slices. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1991;35:163-168.
  268. Trachtenberg J, Halpern N, Pont A. Ketoconazole: a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* 1983;130:152-153.
  269. Princen HMG, Hujsmans CMG, Knipers F, Vonk RJ, Kempen HJM. Ketoconazole blocks bile acid synthesis by hepatocyte monolayer cultures and in vivo in rat by inhibiting cholesterol 7 $\alpha$ -hydroxylase. *J Clin Invest* 1986;78:1.064-1.071.
  270. Grosso DS, Boyden TW, Parmenter RW, Johnson DG, Stevens DA, Galgiani JN. Ketoconazole inhibition of testicular secretion of testosterone and displacement of steroid hormones from serum transport protein. *Antimicrob Agents Chemother* 1983;23:307-312.
  271. De Coster R, Beerens D, Dom J, Willemsens G. Endocrinological effects of single daily ketoconazole administration in male beagle dogs. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1984;107:275-281.
  272. Leal-Cerro A, García-Luna PP. Ketoconazol: nuevas perspectivas en endocrinología. *Med Clin (Barc)* 1986;87:502-504.
  273. Kruijmel JW, Smals AG, Beex LV, Swinkels LM, Pieters GF, Loppenborg PW. Favourable response of a virilizing adrenocortical carcinoma to preoperative treatment with ketoconazole and postoperative chemotherapy. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;124:492-496.
  274. Vidal Puig A, Muñoz Torres M, García Calvente C, Lardelli P, Jodar-Gimeno E, Cano M et al. Perfil lipídico de la paciente hiperandrogénica en tratamiento con ketoconazol y su relación con la evolución del patrón hormonal. *Med Clin (Barc)* 1993;101:766-768.
  275. Kowal J. The effect of ketoconazole on steroidogenesis in cultured mouse adrenal cortex tumor cells. *Endocrinology* 1983;112:1.541-1.543.
  276. Sonino N, Brownie AC. Inhibition of aldosterone production by ketoconazole in vitro. *Med Sci Res Biochem* 1987;15:853-854.
  277. Oelkers W, Bahr V, Hensen J, Pickartz H. Primary adrenocortical micronodular adenomatosis causing Cushing's syndrome: effects of ketoconazole on steroid production and in vitro performance of adrenal cells. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113:370-377.
  278. Loose DS, Stover P, Feldman D. Ketoconazole binds to glucocorticoid receptors and exhibit glucocorticoid antagonist activity in cultured cells. *J Clin Invest* 1983;72:404-408.
  279. Contreras P, Altieri E, Lieberman C, Gac A, Rojas A, Ibarra A et al. Adrenal rest tumor of the liver causing Cushing's syndrome: treatment with ketoconazole preceding an apparent surgical cure. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;60:21-28.
  280. Burrin JM, Yeo TH, Ashby MJ, Bloom SR. Effects of ketoconazole on adrenocorticotrophic hormone secretion in vitro and in vivo. *J Endocrinol* 1986;108:37-41.
  281. Berselli ME, Tagliaferri M, Vignali F, Loli P. Effect of ketoconazole on CRH-induced ACTH and cortisol release in patients with Cushing's disease. *Horm Metab Res* 1987;19(Supl 16):58-59.
  282. Stalla GK, Stalla J, Loeffler JP, Von Werder K, Müller OA. Pharmacological modulation on CRH-stimulated ACTH secretion by ketoconazole. *Horm Metab Res* 1987;19(Supl 16):31-36.
  283. Stalla GK, Stalla J, Huber M, Loeffler JP, Höllt V, Von Werder K et al. Ketoconazole inhibits corticotrophic cell function in vitro. *Endocrinology* 1988;122:618-623.
  284. Tabarin A, Navarranne A, Guerin J, Corcuff JB, Parnelx M, Roger P. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's disease and ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1991;34:63-69.
  285. Boscaro M, Sonino N, Rampazzo A, Mantero F. Response of pituitary- adrenal axis to corticotropin releasing hormone in patients with Cushing's disease before and after ketoconazole treatment. *Clin Endocrinol (Oxford)*

- 1987;27:461-467.
286. Angeli A, Frairia R. Ketoconazole therapy in Cushing's disease. *Lancet* 1985;1:821.
  287. Sonino N, Boscaro M, Merola G, Mantero F. Prolonged treatment of Cushing's disease by ketoconazole. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:718-722.
  288. Loli P, Berseli ME, Tagliaferri M. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:1.365-1.371.
  289. Sonino N, Boscaro M, Paoletta A, Mantero F, Ziliotto D. Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1991;35:347-352.
  290. Stalla GK, Stalla J, Losa M, Müller OA, Von Werder K. Ketoconazole inhibits ACTH secretion in vitro [resumen]. Anaheim CA: 68th Annual Meeting of the Endocrine Society, 1986;193.
  291. Jiménez-Reina L, Leal-Cerro A, García-Luna PP, Astorga R, Bernal G. In vitro effects of ketoconazol on corticotrope cell morphology and ACTH secretion of two pituitary adenomas removed from patients with Nelson's syndrome. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1989;121:185-190.
  292. Khanderia U. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. *Clin Pharm* 1991;10:12-13.
  293. Shepherd FA, Hoffert B, Evans WK, Emery G, Trachtenberg J. Ketoconazole: use in the treatment of ectopic adrenal corticotrophic hormone production in Cushing's syndrome in small-cell lung cancer. *Arch Intern Med* 1985;145:863-864.
  294. Leal-Cerro A, Santos Español C, García-Luna PP, Astorga Jiménez R. Ketoconazol: un nuevo tratamiento del síndrome de Cushing. *Med Clin (Barc)* 1986;87:127-128.
  295. Pascal V, Denet S, Weryha G, Kaminski P, Leclere J, Hartemann P. Interet du ketoconazole dans le traitement de la maladie de Cushing. *Rev Med Intern* 1993;14:58-61.
  296. Engelhardt D, Ritter M, Jacob K, Dorr HG. Long-term treatment of Cushing's disease by ketoconazole. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1987;114:(Supl 283):33-34.
  297. Terzolo M, Panarelli M, Piovesan A, Torta M, Paccotti P, Angeli A. Ketoconazole treatment in Cushing's disease. Effect on the circadian profile of plasma ACTH and cortisol. *J Endocrinol Invest* 1988;11:717-721.
  298. Cerdas S, Billaud L, Guilhaume B, Laudat MH, Bertagna X, Luton JP. Effects à court terme du ketoconazole dans les syndromes de Cushing. *Ann Endocrinol (Paris)* 1989;50:489-496.
  299. Engelhardt D, Jacob K, Doerr GH. Different therapeutic efficacy of ketoconazole in patients with Cushing's syndrome. *Klin Wochenschr* 1989;67:241-247.
  300. Diop SN, Warnet A, Duet M, Firmin C, Mosse A, Lubetzki J. Traitement prolongé de la maladie de Cushing par le ketoconazole. Possibilité d'un échappement thérapeutique. *Press Med (Paris)* 1989;18:1.325-1.328.
  301. Satre J, López Guzmán A, Díez JJ, Salvador J. Actitud terapéutica en la enfermedad de Cushing asociada a silla turca vacía. *Med Clin (Barc)* 1991;97:758.
  302. Mortimer RH, Cannell GR, Thew CM, Galligan JP. Ketoconazole and plasma and urine steroid levels in Cushing's disease. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991;18:563-569.
  303. Amado JA, Pesquera C, González EM, Otero M, Freijanes J, Álvarez A. Successful treatment with ketoconazole of Cushing's syndrome in pregnancy. *Postgrad Med J* 1990;66:221-223.
  304. Contreras P, Rojas A, Biagini L, González P, Massardo T. Regression of metastatic adrenal carcinoma during palliative ketoconazole treatment. *Lancet* 1985;2:151-152.
  305. Sinnaeve LJE, Becks GP. Preoperative ketoconazole therapy for adrenocortical carcinoma. *Can Med Assoc J* 1989;141:131-133.
  306. Guidi M, Andreani M, Signoretti P, Domenichini M, Pignatti-Morano FM, Locatelli J et al. Descrizione di un caso di síndrome di Cushing da carcinoma surrenalico. *G Chir* 1992;13:27-28.
  307. Gessler P, Ranke MB, Wollmann H, Aicher KP, Feine U, Kaiserling et al. Adreno-corticale Nodulare Hyperplasie als Ursache eines Cushing- Syndroms in der Neugeborenenperiode. *Klin Padiatr* 1991;203:462-466.
  308. Lieberman SA, Eccleshall TR, Feldman D. ACTH-independent massive bilateral adrenal disease (AIMBAD): a subtype of Cushing's syndrome with major diagnostic and therapeutic implications. *Eur J Endocrinol* 1994;131:67-73.
  309. López JM, Sapunar J, Donoso J, Martínez P. Síndrome de Cushing por hiperplasia suprarrenal bilateral macronodular. Del hiper cortisolismo dependiente al independiente de ACTH. *Rev Med Chil* 1991;119:1.165-1.170.
  310. Farwell AP, Devlin JT, Stewart JA. Total suppression of cortisol excretion by ketoconazole in the therapy of the ectopic adrenocorticotrophic hormone síndrome. *Am J Med* 1988;84:1.065-1.066.
  311. Kornely E, Schaghecke R, Horster FA. Palliative therapy of an ectopic Cushing's syndrome due to a metastatic carcinoid tumor. *Klin Wochenschr* 1991;69:173-176.
  312. Hoffman DM, Brigham B. The use to ketoconazole in ectopic adrenocorticotroph hormone syndrome. *Cancer* 1991;67:1.447-1.449.
  313. Steen RE, Kapelrud H, Haug E, Frey H. In vivo and in vitro inhibition by ketoconazole of ACTH secretion from a human thymic carcinoid tumor. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1991;125:331-334.



314. Pérez García A, Ramírez L, Herrero V, Espinosa J. Tratamiento con ketoconazol del síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH. *Rev Clin Esp* 1992;191:507-508.
315. Tabarin A, Catargi B, Laurent F, Greselle JF, Martigne C, Caille JM et al. Syndrome de Cushing paraneoplasique. Pseudo-tumeurs thymiques survenant après correction de l'hypercorticisme: 3 observations. *Press Med* 1993;22:1.908-1.910,1.915.
316. Winqvist EW, Laskey J, Crump M, Khamisi F, Shepherd FA. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropic production. *J Clin Oncol* 1995;13:157-164.
317. Kraemer FB, Pont A. Inhibition of cholesterol synthesis by ketoconazole. *Am J Med* 1986;80:616-622.
318. Miettinen TA. Cholesterol metabolism during ketoconazole treatment in man. *J Lipid Res* 1988;29:43-51.
319. Miettinen TA, Valtonen W. Ketoconazole and cholesterol synthesis. *Lancet* 1984;2:1.271.
320. Rollman O, Jameson S, Lithell H. Effects of long-term ketoconazole therapy on serum lipid levels. *Eur J Clin Pharmacol* 1985;29:241-245.
321. McCance DR, Ritchie CM, Sheridan B, Atkinson AB. Acute hypoadrenalism and hepatotoxicity after treatment with ketoconazole. *Lancet* 1987;1:573.
322. Van der Meer JW, Keuning JJ, Scheijgrond HW. The influence of gastric acidity on the bioavailability of ketoconazole. *J Antimicrob Chemother* 1980;6:552-554.
323. Sugar AM, Alsip GA, Craven PC, Stevens DA. Pharmacology and toxicity of high-dose ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1987;31:1.874-1.878.
324. Pillans PI, Cowan P, Whitelaw D. Hyponatremia and confusion in a patient taking ketoconazole. *Lancet* 1985;1:821-822.
325. Tucker WS Jr, Snell BB, Island DP, Gregg CR. Reversible adrenal insufficiency induced by ketoconazole. *JAMA* 1985;253:2.413-2.414.
326. White MC, Kendall Taylor P. Adrenal hypofunction in patients taking ketoconazole. *Lancet* 1985;1:44-45.
327. Janssen PAJ, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med* 1983;74:80-85.
328. Duarte PA, Chow CC, Simmons F, Ruskin J. Fatal hepatitis associated with ketoconazole therapy. *Arch Intern Med* 1984;144:1.069 - 1.070.
329. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatitis injury associated with ketoconazole therapy: analysis of 33 cases. *gastroenterology* 1984;86:503-513.
330. Mosca P, Bonazzi P, Novelli G, Jezequel AM, Orlandi F. In vivo and in vitro inhibition of hepatic microsomal drug metabolism by ketoconazole. *Br J Exp Pathol* 1985;66:737-742.
331. Caballería E, Massó RM, Aragón JV, Sanchís A. Hepatotoxicidad por ketoconazol. A propósito de un caso. *Med Clin (Barc)* 1986;86:303-304.
332. Lake-Bakaar G, Scheuer PJ, Sherlock S. Hepatic reactions associated with ketoconazole in the United Kingdom. *Br Med J Clin Res Ed* 1987;294:419-422.
333. Felows IW, Bastow MD, Byrne AJ. Adrenocortical suppression in multiply injured patients: a complication of etomidate treatment. *Br Med J* 1983;287:1.835-1.837.
334. Wagner RL, White PF. Etomidate inhibits Adrenocortical function in surgical patients. *Anesthesiology* 1984;61:647-651.
335. Wagner RL, White PF, Kan PB, Rosenthal MH, Feldman D. Inhibition of adrenal steroidogenesis by the anesthetic etomidate. *N Engl J Med* 1984;310:1.415-1.421.
336. Fry DE, Griffiths H. The inhibition by etomidate of the 11  $\beta$ -hydroxylation of cortisol. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1984;20:625-629.
337. De Jong FH, Mallois C, Jansen C, Schenk PAE, Lamberts SWJ. Etomidate suppresses adrenocortical function by inhibition of 11  $\beta$ -hydroxylation. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:1.143-1.147.
338. Fraser R, Watt I, Gray CE, Ledingham IM, Lever AF. The effect of etomidate on adrenocortical function in dogs before and during hemorrhagic shock. *Endocrinology* 1984;115:2.266-2.270.
339. Gärther R, Albrecht M, Müller OA. Effect of etomidate on hypercortisolism due to ectopic ACTH production. *Lancet* 1986;1:275.
340. Schulte HM, Benker G, Reinwein D, Sippell WG, Alolio B. Infusion of low dose etomidate: correction of hypercortisolemia in patients with Cushing's syndrome and dose-response relationship in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 1990;70:1.426-1.430.
341. Alolio B, Schulte HM, Kaulen D, Reinke M, Jarusch-Hancke C, Winkelmann W. Nonhypnotic low-dose etomidate for rapid correction of hypercortisolism in Cushing's syndrome. *Klin Wochenschr* 1988;66:361-364.
342. Bamberger CM, Chrousos GP. The glucocorticoid receptor and RU 486 in man. *Ann N Y Acad Sci* 1995;761:296-310.
343. Gaillard RC, Riondel A, Müller MF, Hermann W, Baulieu EE. RU 486: a new steroid with antiglucocorticoid

activity that only disinhibits the human pituitary-adrenal system at a specific time of the day. *Proc Natl Acad Sci USA* 1984;81:3:879-1.882.

344. Bertagna X, Bertagna C, Luton JP, Husson JM, Girard F. The new steroid analogue RU 486 inhibits glucocorticoid action in man. *J Clin Endocrinol Metab* 1984;59:25-28.
345. Gaillard RC, Poffet D, Riondel AM, Saurat JH, RU 486 inhibits peripheral effects of glucocorticoids in humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:1:009-1.011.
346. Bertagna X, Basin C, Picard F, Baret B, Vertagna C, Hucher M et al. Peripheral antiglucocorticoid action of RU 486 in man. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1988;28:537-541.
347. Laue L, Gallucci W, Loriaux DL, Udelsman R, Chrousos GP. The antiglucocorticoid and antiprogesterin steroid RU 486: its glucocorticoid agonist effect is inadequate to prevent adrenal insufficiency in primates. *J Clin Endocrinol Metab* 1988;67:602-606.
348. Bertagna X, Bertagna C, Laudat MH, Husson JM, Girard F, Luton JP. Pituitary-adrenal response to the antiglucocorticoid action of RU 486 in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1986;63:639-643.
349. Nieman LK, Chrousos GP, Kellner C, Spitz IM, Nisula BC, Cutler GB et al. Successful treatment of Cushing's syndrome with the glucocorticoid antagonist RU 486. *J Clin Endocrinol Metab* 1985;61:536-540.
350. Van der Lely AJ, Fockin K, Van der Mast RC, Lamberts SWJ. Rapid reversal of acute psychosis in the Cushing's syndrome with the cortisol receptor antagonist mifepristone (RU 486). *Ann Intern Med* 1991;114:143-144.
351. Beaufrere B, De Parseau L, Chatelain P, Morel Y, Aguercef M, François R. RU 486 administration in a child with Cushing's syndrome. *Lancet* 1987;1:217.
352. Sonino N, Boscaro M, Ambrosio G, Merola G, Mantero F. Prolonged treatment of Cushing's disease with metyrapone and aminoglutethimide. *Isr J Med Sci* 1986;14:485-486.
353. Vignati F, Loli P. Additive effect of ketoconazole and octreotide in the treatment of severe adrenocorticotropin-dependent hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81:2:885-2.890.
354. Lamberts SWJ, 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.
355. Nussey SS, Price P, Jenkins JS, Altaher ARTI, Gillham B, Jones MT. The combined use of sodium valproate and metyrapone in the treatment of Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1988;28:373-380.
356. García Rojas JF, Mangas Rojas A, Barba Chacón A, García Osle M, Zamora Madaria E. Remisión clínica de una enfermedad de Cushing mediante tratamiento combinado con vaproato sódico y bromocriptina. *Rev Clin Esp* 1991;188:37-40.
357. Sonino N, Merola G. The use of steroid inhibitors in the management of patients. En: Agarwal MK, editor. *Adrenal Steroid Antagonism*. Berlín, Nueva York: De Gruyter, 1984;341-369.
358. Trainer PJ, Eastment C, Grossman AB, Wheeler MJ, Perry L, Besser GM. The relationship between cortisol production rate and serial serum cortisol estimation in patients on medical therapy for Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxford)* 1993;39:441-443.
359. Hardy J. Transsphenoidal microsurgical removal of pituitary microadenoma. *Prog Neurol Surg* 1976;61:200-216.
360. Utiger RD. Treatment, and retreatment, of Cushing's disease. *N Engl J Med* 1997;336:215-217.
361. Fahlbusch R, Buchfelder M, Muller OA. Transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J R Soc Med* 1986;79:262-269.
362. Chandler WF, Schteingart DE, Lloyd RV, McKeever PE, Ibarra-Pérez G. Surgical treatment of Cushing's disease. *J Neurosurg* 1987;66:204-212.
363. Burch WB. A survey of results with transsphenoidal surgery in Cushing's disease. *N Engl J Med* 1983;308:103-104.
364. Tahir AH, Sheeler LR. Recurrent Cushing's disease after transsphenoidal surgery. *Arch Intern Med* 1992;152:977-981.
365. Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical management of Cushing's disease. *J Neurosurg* 1983;59:195-200.
366. Tyrrell JB, Brooks RM, Fitzgerald PA, Cofoid PB, Forsham PH, Wilson CB. Cushing's disease: selective transsphenoidal resection of microadenomas. *N Engl J Med* 1978;298:753-758.
367. Salassa RM, Laws ER, Carpenter PC, Northcutt RC. Transsphenoidal removal of pituitary microadenomas in Cushing's disease. *Mayo Clin Proc* 1978;53:24-28.
368. Bigos ST, Somma M, Rasio E, Eastman RC, Lauthier A, Johnston HH et al. Cushing's disease: management by transsphenoidal pituitary microsurgery. *J Clin Endocrinol Metab* 1980;50:348-354.
369. Styne DM, Grumbach MM, Kaplan SL, Wilson CB, Conte FA. Treatment of Cushing's disease in childhood and adolescence by transsphenoidal microadenomectomy. *N Engl J Med* 1984;310:889-893.
370. Tagliaferri M, Berselli M, Loli P. Transsphenoidal microsurgery for Cushing's disease. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1986;113:5-11.
371. Bay JW, Sheeler LR. Results of transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *Cleve Clin J Med* 1988;55:358-364.

372. Cook DM, Loriaux DL. Cushing's syndrome. En: Bardin CW, editor. Current therapy in endocrinology and metabolism (5a. ed.). St. Louis: Mosby, 1994;142-146.
373. Atkinson AB. The treatment of Cushing's syndrome. Clin Endocrinol (Oxford) 1991;34:507-513.
374. Ram Z, Nieman LK, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Doppman JL, Oldfield EH. Early repeat surgery for persistent Cushing's disease. J Neurosurg 1994;80:37-45.
375. Howlett TA, Plowman PN, Wass JA, Rees LH, Jones AE, Besser GM. Megavoltage pituitary irradiation in the management of Cushing's disease and Nelson's syndrome: long-term follow up. Clin Endocrinol (Oxford) 1989;31:309-323.
376. Vicente A, Estrada J, De la Cuerda C, Astigarraga B, Marazuela M, Blanco C et al. Results of external pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. Acta Endocrinol (Copenh) 1991;125:470-474.
377. Estrada J, Boronat M, Mielgo M, Magallón R, Millán I, Díez S et al. The long-term outcome of pituitary irradiation after unsuccessful transsphenoidal surgery in Cushing's disease. N Engl J Med 1997;336:172-177.
378. Valimark M, Pelkonen R, Porkka L, Sivula A, Karhi A. Long-term results of adrenal surgery in patients with Cushing's syndrome due to adrenocortical adenoma. Clin Endocrinol (Oxford) 1984;20:229-236.
379. Hamberger B, Russell CF, Van Heerden JA, Remine WH, Northcutt RC, Sheedy PF et al. Adrenal surgery: trends during the seventies. Am J Surg 1982;144:523-526.
380. Welbourn RB. Survival and causes of death after adrenalectomy for Cushing's disease. Surgery 1985;97:16-20.
381. Hutter AM, Kayhoe DE. Adrenal cortical carcinoma: clinical features of 138 patients. Am J Med 1966;41:572-580.
382. Pommier RF, Brennan MF. An eleven-year experience with adrenocortical carcinoma. Surgery 1992;112:963-970.
383. Bodie B, Novick AC, Pontes JE, Straffon RA, Montie JE, Babiak T et al. The Cleveland Clinic experience with adrenal cortical carcinoma. J Urol 1989;141:257-260.
384. Wooten MD, King DK. Adrenal cortical carcinoma: epidemiology and treatment with mitotane and review of the literature. Cancer 1993;72:3.145-3.155.
385. Schteingart DE, Motazed A, Noonan RA, Thompson NW. Treatment of adrenal carcinomas. Arch Surg 1982;117:1.142-1.146.
386. Vassilopoulou-Sellin R, Guinee VF, Klein MJ, Taylor SH, Hess KR, Schultz PN et al. Impact of adjuvant mitotane on the clinical course of patients with adrenocortical cancer. Cancer 1993;71:3.119-3.123.
387. Joffe SN, Brown C. Nodular adrenal hyperplasia and Cushing's syndrome. Surgery 1983;94:919-925.
388. Strohm M, Reincke M, Theiss M, Diehl KL, Allolio B. Bilaterale Massive Makronodulare Nebennierenhyperplasie. Eine Seltene Ursache des Adrenalen Cushing-Syndroms. Dtsch Med Wochenschr 1994;119:180-184.