

CLINICAL MANAGEMENT OF ADRENAL INCIDENTALOMAS: RESULTS OF A SURVEY

Introduction: Incidentalomas are clinically silent adrenal masses that are discovered incidentally during diagnostic testing for clinical conditions unrelated to suspicion of adrenal disease. Several decision algorithms are used in the management of adrenal masses. We evaluated the routine use of these algorithms through a clinical activity questionnaire.

Material and method: The questionnaire included data on the work center, initial hormonal and radiological study, imaging and hormonal tests performed to complete the study, surgical indications and clinical follow-up.

Results: Thirty-three endocrinologists (79%) attending the annual congress of the Castilla-La Mancha Society of Endocrinology, Nutrition and Diabetes completed the questionnaire. Forty-six percent considered tumoral size to be the most important factor suggesting malignancy in the initial evaluation of adrenal incidentalomas, the limit being 4 cm for 78% of the endocrinologists. Imaging study was completed by magnetic resonance imaging by 39%. All the physicians always performed screening for hypercortisolism and pheochromocytoma. Other assessments always conducted in all incidentalomas included hyperaldosteronism (76%), sex hormone-producing tumor (51%) and congenital adrenal hyperplasia (30%). Seventy-nine percent of respondents began to refer incidentalomas larger than 4 cm for surgical treatment, and 46% referred all tumors larger than 6 cm for surgical treatment. With regard to hormonal function, patients with pheochromocytoma, Cushing's syndrome, hyperaldosteronism with poorly controlled blood pressure or sex hormone-producing tumors were more frequently referred for surgery. Seventy-six percent of endocrinologists performed clinical follow-up in adrenal incidentalomas larger than 4 cm, preferably through computerized tomography (81%), and repeated studies for hormonal hypercortisolism (97%), primary hyperaldosteronism (42%) and pheochromocytoma (76%) over a 4-5 year period (67%).

Conclusions: Clinical practice varied among the endocrinologists surveyed, although a certain uniformity in relation to the main guidelines was observed. A tendency to request a greater number of diagnostic tests for initial hormone assessment and clinical follow-up was detected. Assessment, decision-making and medical monitoring in adrenal incidentalomas remain unclear and consequently further studies are required.

Key words: Adrenal incidentaloma. Adrenal mass. Survey.

Manejo clínico del incidentaloma suprarrenal: resultados de una encuesta

JESÚS MORENO-FERNÁNDEZ^a, ÁLVARO GARCÍA-MANZANARES^a, MIGUEL AGUIRRE SÁNCHEZ-COVISA^b E INÉS ROSA GÓMEZ GARCÍA^a

^aSección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario La Mancha Centro. Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España.

^bSección de Endocrinología y Nutrición. Hospital General de Ciudad Real. Sociedad Castellano-Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes. Ciudad Real. España.

Introducción: El incidentaloma suprarrenal (IS) es una masa adrenal clínicamente silente que se descubre por casualidad en una prueba de imagen durante el estudio de una situación clínica no relacionada con la adrenal. Existen diversos protocolos de actuación ante el IS. Evaluamos la aplicación habitual de estos algoritmos mediante una encuesta de actividad clínica.

Material y método: La encuesta incluía centro de trabajo, evaluación hormonal y radiológica inicial, pruebas de imagen y de función hormonal para completar el estudio, indicaciones de cirugía y seguimiento clínico.

Resultados: Se encuestó a 33 endocrinólogos (el 79% de los asistentes al congreso anual de la Sociedad Castellano-Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes). El 46% de los entrevistados considera el tamaño tumoral como el factor más importante que orienta a malignidad en la valoración inicial del IS; este límite se sitúa en 4 cm para el 78% de los endocrinólogos. El 39% suele llevar a cabo una resonancia magnética para completar el estudio de imagen. En el análisis hormonal todos realizan siempre cribado de hipercortisolismo y feocromocitoma. Otras valoraciones efectuadas siempre en todos los IS incluyen: hiperaldosteronismo (76%), tumor productor de hormonas sexuales (51%) e hiperplasia suprarrenal congénita (30%). El 79% de los encuestados comienza a derivar a tratamiento quirúrgico a los IS > 4 cm y el 46% deriva todos los > 6 cm. Respecto a la función hormonal, se deriva a cirugía con más frecuencia a los pacientes con feocromocitoma, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo primario con mal control de la presión arterial o tumor productor de hormonas sexuales. El 76% de los endocrinólogos realiza siempre seguimiento clínico en IS < 4 cm, optando preferentemente por la tomografía computarizada (81%) y estudios hormonales repetidos para hipercortisolismo (97%), hiperaldosteronismo (42%) y feocromocitoma (76%) durante un periodo de 4-5 años (67%).

Conclusiones: La actuación ante el IS es diversa entre los endocrinólogos encuestados, aunque observamos cierta uniformidad respecto a las principales guías de manejo clínico. Detectamos una tendencia a solicitar un mayor número de pruebas diagnósticas hormonales en la valoración inicial y el seguimiento clínico. Siguen siendo necesarios estudios que nos informen adecuadamente de aspectos clave en la valoración, la toma de decisiones y el seguimiento médico de los pacientes con IS.

Palabras clave: Incidentaloma suprarrenal. Masa adrenal. Encuesta.

Correspondencia: Dr. J. Moreno-Fernández. Sección de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Mancha Centro. Avda. La Constitución, 3. 13600 Alcázar de San Juan. Ciudad Real. España. Correo electrónico: mirendjmf1976@hotmail.com

Manuscrito recibido el 22-7-2009 y aceptado para su publicación el 5-11-2009.

INTRODUCCIÓN

El incidentaloma suprarrenal (IS) es una lesión hallada casualmente en una prueba de imagen realizada para el estudio de una enfermedad no adrenal¹. Su prevalencia es del 3% en adultos, y llega al 10% en pacientes ancianos, aunque su incidencia sigue aumentando debido a la mejora y el incremento de la disponibilidad de las técnicas radiológicas². El IS constituye un motivo frecuente de consulta en endocrinología y origina un gasto considerable de recursos humanos y materiales, orientados a descartar las lesiones malignas o con hiperproducción hormonal.

Por eso se han consensuado diferentes protocolos de actuación con el fin de resolver el mejor método de actuación ante un IS³⁻⁶. Pese a ello, no disponemos de suficientes datos sobre la aplicación de estos algoritmos a la asistencia médica habitual. En esta misma Revista se han publicado los resultados de la serie de mayor tamaño de IS de nuestro país, donde son evidentes las diferencias en el manejo de esta entidad dentro una misma comunidad autónoma. Nuestro objetivo es aclarar este aspecto mediante un cuestionario de actividad clínica.

MATERIAL Y MÉTODO

La encuesta fue entregada a los asistentes al VII Congreso anual de la Sociedad Castellano-Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes (SCAMEND), celebrado en Cuenca los días 24 y 25 de octubre de 2008. El cuestionario, con una extensión de dos páginas y 19 preguntas con respuestas categóricas no excluyentes, valoraba el tipo de centro médico de trabajo, la especialidad médica y los amplios aspectos del manejo del IS: evaluación hormonal y radiológica inicial, pruebas de imagen y de función hormonal para completar el estudio, indicaciones de cirugía y seguimiento clínico. Utilizamos el paquete informático SPSS 11.5 (versión en castellano) para el análisis estadístico. Las variables cuantitativas y cualitativas se expresan como valores absolutos y porcentajes, respectivamente.

RESULTADOS

La encuesta fue cumplimentada por 33 endocrinólogos de los 42 asistentes al congreso (79%), pertenecientes a hospitales generales (64%), comarcales (33%) y otros centros médicos (3%) del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha.

Valoración inicial y estudios complementarios

En la evaluación de la imagen de un IS, el 46% de los encuestados consideran que el tamaño es el factor más importante que orienta hacia malignidad; el 82% toma un tamaño > 4 cm como umbral para comenzar a considerarlo sospechoso; este límite se establece en 5 cm para un 9% y en 6 cm para el 6%; un facultativo

utilizaba el valor 3 cm. Otros aspectos valorados como los más importantes para sospechar malignidad fueron el coeficiente de atenuación (12%) o el tiempo de lavado (12%) en la tomografía computarizada (TC), otros aspectos (3%) o la combinación de algunos de los anteriores (24%). Si después es necesaria otra prueba de imagen para aclarar el diagnóstico, el 61% prefiere la TC, mientras que el 39% suele realizar una resonancia magnética (RM).

Ante el hallazgo de un IS, todos los encuestados consideran necesario llevar a cabo algún tipo de prueba de cribado de hiperproducción hormonal. Para ello, incluyen siempre el estudio de hipercortisolismo (100%), hiperaldosteronismo primario (76%), feocromocitoma (100%), tumor productor de hormonas sexuales (51%), hiperplasia suprarrenal congénita (30%) y otro tipo de secreción hormonal (3%).

En la valoración para detectar un posible hipercortisolismo, realizan habitualmente la prueba de Nugent (30%), la determinación de cortisol libre urinario en orina de 24 h (24%), la combinación de ambos (42%) o la frenación con dosis altas de dexametasona (3%). Las pruebas para la valoración del hiperaldosteronismo en sujetos normotensos incluyen la potasemia (46%), el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática (33%) o las dos determinaciones (21%). Sin embargo, en los hipertensos el cribado se valora con la potasemia (3%), el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática (58%), la suma de ambos (36%) o con otras pruebas (3%). En caso de que sea necesario confirmar una sospecha de hiperaldosteronismo, el 61% de los encuestados somete al paciente a una sobrecarga salina intravenosa, mientras que el 12% prefiere la prueba con captopril, la combinación de estas dos pruebas funcionales (6%), la supresión con fludrocortisona (3%) u otras técnicas (12%); el 6% no respondió a esta pregunta. En la valoración del feocromocitoma, el 88% efectúa la medición de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h, un 6% determina las metanefrinas libres en plasma, la combinación de las dos anteriores (3%) o las catecolaminas libres en plasma (3%).

Decisión clínica y manejo terapéutico

Una vez completado el estudio de un IS y llegado a un diagnóstico clínico, los encuestados derivan con más frecuencia a cirugía a pacientes con feocromocitoma, síndrome de Cushing, hiperaldosteronismo con mal control de presión arterial o tumor productor de hormonas sexuales. Por otro lado, son raras las indicaciones quirúrgicas por Cushing subclínico o hiperaldosteronismos con buen control de la presión arterial (tabla 1).

El otro gran aspecto que condiciona la necesidad de cirugía es el tamaño del IS. La mayoría de los encuestados (79%) comienza a derivar a tratamiento quirúrgico los IS > 4 cm y casi la mitad (46%), los > 6 cm, aunque una alta proporción de los clínicos (45,5%)

TABLA 1. Porcentaje de derivación a tratamiento quirúrgico según diagnóstico clínico de sospecha

	Siempre	Casi siempre	A veces	Casi nunca	Nunca	No respondieron
Síndrome de Cushing	79	15	3	0	3	0
Cushing subclínico	6	27	24	24	6	12
Feocromocitoma	91	0	0	0	3	3
Hiperaldosteronismo con mal control de la presión arterial	61	24	9	0	3	3
Hiperaldosteronismo con buen control de la presión arterial	21	28	18	12	18	3
Tumores productores de hormonas sexuales	43	12	6	6	3	30
Hiperplasia suprarrenal congénita	6	0	0	18	64	12

considera tamaños inferiores para optar por tratamiento quirúrgico.

Seguimiento

Los demás pacientes son sometidos a vigilancia clínica de la lesión, que incluye para todos los encuestados pruebas de imagen para evaluar el crecimiento tumoral y hormonales para estudiar la evolución hacia una hiperproducción hormonal.

El 76% de los endocrinólogos realizan siempre seguimiento clínico en IS < 4 cm y optan preferentemente por la TC (81%) y con menos frecuencia por la RM (19%).

La mayoría de los especialistas valoran la secreción hormonal para el estudio de hipercortisolismo (97%), hiperaldosteronismo primario (42%) y feocromocitoma (76%), y es infrecuente reevaluar la presencia de tumores productores de hormonas sexuales (21%) o hiperplasia suprarrenal congénita (9%); un encuestado no respondió a esta pregunta.

El seguimiento clínico se extiende durante un periodo amplio, entre 3 años (6%) y 10 años (21%), aunque lo más frecuente es realizarlo hasta 5 años (46%) o 4 años (21%).

DISCUSIÓN

Con el presente trabajo describimos por primera vez la intención en la actuación clínica ante el hallazgo de un IS de un grupo de endocrinólogos, lo que nos permite conocer mediante una encuesta anónima la actitud y las decisiones con los pacientes con IS.

Aunque no todos los asistentes al congreso cumplieron el cuestionario, cabe destacar que lo completaron la mayoría de los participantes (79%), miembros de la Sociedad Castellano-Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes que conforman buena parte de las plantillas de endocrinología de los diferentes centros sanitarios del Servicio de Salud de Castilla-La Mancha. Por lo tanto, nuestros datos podrían ser extrapolables a toda la Comunidad Autónoma de Castilla-La Mancha.

El tamaño de la lesión en la imagen inicial del IS es lo considerado como el factor más importante para va-

lorar la posible malignidad por casi la mitad (46%) de los encuestados. Tradicionalmente, el tamaño del IS se ha considerado como el mayor determinante de un posible tumor maligno. La mayoría de las masas < 4 cm suelen ser benignas, aunque varios estudios han demostrado que el solo tamaño no se puede utilizar para excluir malignidad⁶. Las series de autopsias muestran que menos del 2% de los adenomas adrenales son > 4 cm, mientras que el 92% de los carcinomas adrenales son > 6 cm⁷. Así, otros factores que tener en cuenta pueden ser la homogeneidad de la lesión, la presencia de grasa, hemorragia o calcificaciones, el coeficiente de atenuación y el tiempo de lavado en la TC, y la intensidad y el cambio químico (*chemical-shift*) en la RM⁸. El 24% de los encuestados consideraron de mayor trascendencia en la estimación de la malignidad la combinación de varios de estos aspectos. La RM tiene una efectividad similar que la TC en la diferenciación entre benignidad y malignidad de un IS⁴; sin embargo la TC, por su mayor disponibilidad y su menor coste, es la modalidad de imagen utilizada clásicamente en la mayoría de los centros para la caracterización de las masas adrenales⁸. En la serie de Castilla-La Mancha, en un 25,5% de los pacientes con IS se había complementado la valoración con una RM en algún momento del seguimiento. El 39% de nuestros encuestados realizan una RM si es necesario aclarar la imagen inicial del IS. Lo anterior indica una utilización creciente de esta técnica de imagen en la evaluación de las masas suprarrenales, lo que podría estar justificado por el incremento de su disponibilidad en los centros sanitarios y, por otro lado, evitar la acumulación progresiva de dosis de radiación.

La evidencia clínica existente indica que se debe realizar una valoración de la posible hiperproducción hormonal en pacientes con IS. Esto debe incluir la supresión con 1 mg de dexametasona nocturno y la determinación de metanefrinas fraccionadas en orina y/o plasma. Estudiar la existencia de un posible hiperaldosteronismo suele reservarse sólo para pacientes hipertensos, para lo cual se incluyen las determinaciones de potasio en plasma y el cociente aldosterona/actividad de renina plasmática. Otras determinaciones hormonales solo estarían justificadas en casos de sospecha clínica o radiológica de ciertas entidades específicas³⁻⁶. Todos los encuestados (100%) realizan valoración para

hipercortisolismo y feocromocitoma; sin embargo, nuestro estudio muestra que un alto porcentaje de los endocrinólogos llevan a cabo otros cribados: hiperaldosteronismo primario (76%), tumores productores de hormonas sexuales (51%), hiperplasia suprarrenal congénita (30%) y otras entidades (3%). Esto indica una mayor tendencia a valorar hiperproducciones hormonales poco frecuentes respecto a lo aconsejado en las principales guías clínicas.

Si analizamos los resultados sobre las pruebas de cribado para los diferentes tipos de hipersecreción hormonal, podemos observar que habitualmente se efectúan diferentes determinaciones, tanto para hipercortisolismo (supresión con 1 mg de dexametasona nocturna o cortisol libre urinario recogido durante 24 h) como para hiperaldosteronismo primario (potasio en plasma o cociente aldosterona/actividad de renina plasmática). Sin embargo, hay mayor uniformidad en el cribado de feocromocitoma, que se realiza habitualmente (88%) mediante el análisis de catecolaminas y metanefrinas fraccionadas en orina de 24 h. Esto puede deberse a las altas sensibilidad (98%) y especificidad (98%) de dichas determinaciones⁹, que justifica su inclusión en la mayoría de las guías sobre el manejo del IS. Mientras, otros autores recomiendan determinar la concentración de metanefrinas libres en plasma como la prueba de cribado de elección para feocromocitoma¹⁰, aunque esto sólo lo practica una minoría (6%) de los endocrinólogos encuestados, lo que podría justificarse por su escasa disponibilidad en la práctica clínica habitual.

El tratamiento quirúrgico se reserva para los nódulos hiperfuncionantes y para los que el tamaño o el crecimiento indiquen malignidad. La adrenalectomía se suele considerar el tratamiento de elección ante hallazgos clínicos y analíticos de un exceso de glucocorticoides, mineralocorticoides, catecolaminas u hormonas sexuales^{3,11}. Por otro lado, en pacientes con incidentalomas no funcionantes > 6 cm de diámetro máximo se suele optar igualmente por tratamiento quirúrgico, pues en estos casos la probabilidad de que se trate de un carcinoma suprarrenal asciende al 25%⁵. La mayoría de los endocrinólogos de nuestro estudio coinciden en la derivación por tamaño tumoral (el 79% comienza a derivar a partir de 4 cm y el 46% siempre recomienda cirugía ante un tamaño > 6 cm) o hipersecreción (tabla 1), con las guías para el manejo de IS.

Las recomendaciones para el seguimiento de los IS sin criterios de cirugía van dirigidas a detectar cambios en el tamaño tumoral o el desarrollo de una sobreproducción hormonal. El seguimiento de grandes series indica que sólo un 5-25% de los IS aumentan de tamaño, y también es posible (20%) que se desarrolle hiperproducción hormonal, como la aparición de hipercortisolismo¹²⁻¹⁴. Por eso, se recomienda la realización de TC a los 6-12 meses de seguimiento, y luego anualmente durante al menos los primeros 3 años, y frenación con 1 mg de dexametasona nocturna durante los primeros 3-4 años³. La mayoría de los encuestados (76%) siempre dan seguimiento de las lesiones < 4 cm,

y normalmente optan por TC seriadas (81%). Esto refleja una actitud conservadora, puesta igualmente de manifiesto en la serie de Castilla-La Mancha, en la que se optó por dar seguimiento al 77,8% de los pacientes con IS < 4 cm. Por otro lado, la mayoría de los endocrinólogos proceden a determinaciones seriadas para descartar hipercortisolismo (97%), y destaca el alto porcentaje de encuestados que, además, incluyen valoraciones repetidas para hiperaldosteronismo primario (42%), feocromocitoma (76%) y otras hipersecreciones (30%). La duración del seguimiento suele oscilar para la mayoría de los especialistas en un periodo de 4-5 años (67%), aunque esto puede alargarse hasta 10 años para el 21% de los encuestados. Sería necesario realizar una adecuada valoración de coste-beneficio para conocer en profundidad la efectividad de un seguimiento más exhaustivo o a más largo plazo, como el efectuado por los endocrinólogos encuestados.

La principal limitación de nuestro estudio es la variabilidad en las respuestas ofrecidas, debido a que participaron especialistas de diferentes centros sanitarios que, por lo tanto, pueden seguir diferentes protocolos de actuación ante el hallazgo incidental de una masa suprarrenal.

Como conclusión, podemos deducir que el IS es una entidad que sigue planteando distintas modalidades de valoración debido a que la estrategia óptima para la evaluación de este tipo de pacientes sigue siendo poco clara y controvertida. Esto origina que las valoraciones descritas por los encuestados suelen ser más exhaustivas de lo recomendado, lo que puede originar mayor gasto y exposición a métodos más invasivos y ansiedad para nuestros pacientes. Cada estudio hormonal o prueba de imagen tiene sus propios riesgos y limitaciones de interpretación. Así, un test falsamente positivo causa un "efecto cascada"¹⁵ hacia más pruebas diagnósticas. Debemos utilizar nuestro mejor sentido común, basado en la evidencia clínica existente, para evitar estas situaciones. Siguen siendo necesarios estudios clínicos que nos informen de aspectos clave en la valoración, la toma de decisiones y el seguimiento médico.

AGRADECIMIENTOS

Al conjunto de endocrinólogos miembros de la Sociedad Castellano-Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes que dedicaron parte de su tiempo a cumplimentar las encuestas, y a la Sección de Endocrinología del Hospital Virgen de la Luz de Cuenca que, como Comité Organizador del VII Congreso de la Sociedad Castellano-Manchega de Endocrinología, Nutrición y Diabetes, facilitó nuestro trabajo.

Declaración de conflictos de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

1. Geelhoed GW, Drury EM. Management of the adrenal incidentaloma. *Surgery*. 1982;92:866-74.

2. Kloos RT, Gross MD, Francis IR, Korobkin M, Shapiro B. Incidentally discovered adrenal masses. *Endoc Rev.* 1995;16:460-84.
3. Kievit J, Haak HR. Diagnosis and treatment of adrenal incidentaloma. A cost-effectiveness analysis. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2000;29:69-90.
4. NIH State-of-the-Science Stament on management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *NIH Consens State Sci Staments.* 2002;19:1-23.
5. Grumbach MM, Biller BM, Braunstein GD, Campbell KK, Carney JA, Godley PA, et al. Management of the clinically inapparent adrenal mass ("incidentaloma"). *Ann Intern Med.* 2003;138:424-9.
6. Mansmann G, Lau J, Balk E, Rothberg M, Miyachi I, Bornstein SR. The clinically inapparent adrenal mass: update in diagnosis and management. *Endoc Rev.* 2004;25:309-40.
7. Copeland PM. The incidentally discovered adrenal mass: an update. *Endocrinologist.* 1999;9:415-23.
8. Al-Hawary MM, Francis IR, Korobkin M. Non-invasive evaluation of the incidentally detected indeterminate adrenal mass. *Best Pract Res Clin Endocr Metab.* 2005;19:277-92.
9. Kudva YC, Sawka AM, Young WF. The laboratory diagnosis of adrenal pheochromocytoma: The Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88:4533-9.
10. Lenders JWM, Pacak K, Walter MM, Linehan WM, Mannelli M, Friberg P, et al. Biochemical diagnosis of pheochromocytoma. Which test is best? *JAMA.* 2002;287:1427-34.
11. Young WF. The incidentally discovered adrenal mass. *N Engl J Med.* 2007;356:601-10.
12. Angeli A, Osella G, Ali A, Terzolo M. Adrenal incidentaloma: an overview of clinical and epidemiological data from the National Italian Study Group. *Horm Res.* 1997;47:279-83.
13. Barzon L, Scaroni C, Sonino N, Fallo F, Paoletta A, Boscaro M. Risk factors and long-term follow-up of adrenal incidentalomas. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84:520-6.
14. Bulow B, Jansson S, Juhlin C, Steen L, Thorén M, Wahrenberg H, et al. Adrenal incidentaloma: follow-up results from a Swedish prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006;154:419-23.
15. Mold JW, Stein HF. The cascade effect in the clinical care of patients. *N Engl J Med.* 1986;314:512-4.

Fe de errores

Medina-Gómez G, Vidal-Puig A. Tejido adiposo como diana terapéutica en la obesidad. *Endocrinol Nutr.* 2009;56:404-11.

Correspondencia: Dra. G. Medina-Gómez.

Departamento de Bioquímica, Fisiología y Genética Molecular. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos.

Avda. de Atenas, s/n. 28922 Alcorcón. Madrid. España.

Dr. A. Vidal-Puig.

Institute of Metabolic Science. Metabolic Research Laboratories. University of Cambridge. Level 4, Box 289, Addenbrooke's Hospital. Cambridge, CB2 0QQ. Reino Unido.