

Muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrópica

Inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of patients with adrenocorticotrophic hormone-dependent Cushing's syndrome

Julián Felipe Montoya Escobar MD¹, Carlos Esteban Builes Montaña MD²,
Johnayro Gutiérrez Restrepo MD³, Germán Campuzano Maya MD⁴

Resumen: El síndrome de Cushing endógeno es una de las enfermedades más difíciles de estudiar, dado que sus diferentes etiologías requieren una cuidadosa valoración diagnóstica desde el punto de vista clínico, bioquímico y radiológico. Con frecuencia, las características clínicas se solapan con las de enfermedades comunes y algunos pacientes tienen una presentación atípica. Una vez se establece la sospecha clínica, las pruebas bioquímicas de tamizaje permiten definir si existe un estado de hipercortisolismo endógeno; en caso afirmativo, el estudio prosigue con pruebas de laboratorio que ayudan a localizar la causa de la hipercortisolemia. En este punto es fundamental determinar si se trata de un síndrome de Cushing dependiente o no dependiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y en caso que sea dependiente, diferenciar entre origen hipofisario y un origen ectópico de la enfermedad. Dicha situación se puede resolver mediante el cateterismo y muestreo de los senos petrosos inferiores, el cual es un procedimiento invasivo y sensible para el diagnóstico diferencial entre el tumor hipofisario y el tumor ectópico secretor de ACTH. En este artículo se revisarán los aspectos generales del diagnóstico del síndrome de Cushing endógeno y luego se presenta una amplia descripción acerca del uso del muestreo venoso central en el subgrupo de pacientes con la forma dependiente de ACTH.

Palabra claves: síndrome de Cushing, hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica pituitaria, muestreo de seno petroso, hidrocortisona, hormona adrenocorticotrópica.

Abstract: Endogenous Cushing's syndrome is one of the diseases more difficult to study. It has different etiologies and requires a careful clinical, biochemical, and radiological diagnosis. Often, its sign and symptoms are overlapped with common diseases, and some patients have an atypical presentation of the disease. Once the clinical suspicion is established, screening biochemical tests allow identifying if there is endogenous hypercortisolism. After identification, it is necessary to use the appropriate diagnostic approach that helps to recognize the source of hypercortisolism. At this point, it is imperative to determine between adrenocorticotrophic hormone (ACTH)-dependent or ACTH-independent Cushing's syndrome. In the case of an ACTH-dependent Cushing's syndrome is important to differentiate between pituitary and ectopic etiology. This diagnostic challenge can be solved with inferior petrosal sinus sampling, which is a sensible and invasive procedure to discriminate between ACTH-producing pituitary or ectopic ACTH-producing tumors. This review aims to include a diagnostic overview of Cushing's syndrome, furthermore, it is included a wide description about inferior petrosal sinus sampling usefulness in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome.

¹ Médico Internista, Universidad de Antioquia. Residente de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia. Correo electrónico: julianfeli77@yahoo.es

² Médico Internista, Universidad Pontificia Bolivariana. Residente de Endocrinología Clínica y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Medellín, Colombia.

³ Médico Internista y Endocrinólogo, Universidad de Antioquia. Docente del Servicio de Endocrinología y Metabolismo, Universidad de Antioquia. Endocrinólogo Hospital Pablo Tobón Uribe, Medellín, Colombia.

⁴ Médico especialista en Hematología y Patología Clínica. Docente, Ad Honorem, Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Médico Director, Laboratorio Clínico Hematológico. Medellín, Colombia.

Conflicto de intereses: los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Medicina & Laboratorio 2013; 19: 411-450

Módulo 1 (La clínica y el laboratorio), número 100. Editora Médica Colombiana S.A., 2013[®]

Recibido el 1 de julio de 2013; aceptado el 2 de octubre de 2013

Key words: *Cushing syndrome, pituitary ACTH hypersecretion, petrosal sinus sampling, hydrocortisone, adrenocorticotropic hormone.*

Montoya Escobar JF, Builes Montaño CE, Gutiérrez Restrepo J, Campuzano Maya G. *Muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrópica. Medicina & Laboratorio 2013; 19: 411-450.*

El síndrome de Cushing resulta de una exposición larga e inapropiada a concentraciones excesivas de glucocorticoides libres en la circulación; clásicamente se ha clasificado en síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) y en independiente de ACTH; es más frecuente que el síndrome de Cushing sea dependiente de ACTH y que su principal etiología sea un adenoma hipofisario [1, 2].

Para el diagnóstico de síndrome de Cushing se requiere comprobar si hay hipercortisolismo autónomo e investigar su causa [3, 4]. Para ello, se dispone de múltiples pruebas de laboratorio e imaginológicas que permiten definir si se trata de un síndrome de Cushing y posteriormente identificar su causa. En el caso del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, el muestreo bilateral de senos petrosos cobra un interés especial al ser la prueba diagnóstica más directa para determinar si hay hipersecreción hipofisaria de dicha hormona. Por lo anterior, en este módulo se describirán los aspectos generales y diagnósticos del síndrome de Cushing y se profundizará en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores.

Síndrome de Cushing

El síndrome de Cushing resulta de una exposición larga e inapropiada a concentraciones excesivas de glucocorticoides libres en la circulación. La forma endógena es una entidad rara, con una incidencia estimada de cinco a seis casos por millón de habitantes por año [5]. Sin embargo, nuevos datos sugieren que el síndrome de Cushing es más común de lo que se pensaba; varios estudios han mostrado una prevalencia entre 2% y 5% en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2 que se han realizado tamizaje para tal fin, especialmente en aquellos con un mal control de su glicemia e hipertensión arterial [6]. Por otra parte, el síndrome de Cushing es más frecuente en las mujeres que en los hombres.

Con respecto al pronóstico, su forma severa se relaciona con una alta mortalidad, aproximadamente de 50%, a cinco años en caso que los individuos afectados no reciban tratamiento [7]. Por lo tanto es de fundamental importancia establecer un diagnóstico temprano para luego esclarecer la etiología del síndrome e iniciar un tratamiento oportuno.

Clasificación

Clásicamente el síndrome de Cushing se ha clasificado en dependiente de ACTH, que representa entre el 80% y el 85% de todos los casos (ya sea de origen hipofisario o un síndrome de secreción ectópica) y en independiente de ACTH (causado por adenoma adrenal, carcinoma adrenal, entre otros); responsable de los demás casos [8]. En la [figura 1](#) se esquematiza las diferencias entre pacientes normales y pacientes con síndrome de Cushing con respecto a la regulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal. La regulación normal del eje hipotálamo-hipófisis adrenal se puede consultar en números anteriores de Medicina & Laboratorio [4, 9].

Con respecto al síndrome de Cushing dependiente de ACTH, alrededor del 80% son secundarios a adenomas hipofisarios (enfermedad de Cushing) que en ocasiones no se detectan mediante las pruebas imaginológicas [10], y el 20% restante se deben al síndrome de secreción ectópica de ACTH o de hormona liberadora de corticotropina (CRH) [1, 2], que

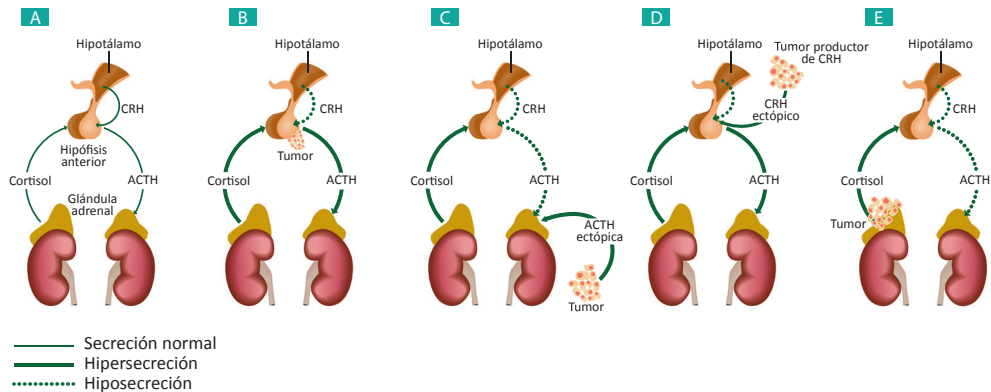


Figura 1. Características del eje hipotálamo-hipofisiario adrenal en personas sanas y en personas con síndrome de Cushing. **A.** Individuo sin trastorno del eje. **B.** Enfermedad de Cushing. **C.** Síndrome ectópico dependiente de ACTH. **D.** Síndrome ectópico dependiente de hormona liberadora de corticotropina (CRH). **E.** Síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Tomado y modificado de Gutiérrez y colaboradores [4].

generalmente se debe a tumores como el carcinoma de células pequeñas de pulmón y los carcinoides bronquiales. El síndrome de secreción ectópica también se puede presentar prácticamente en cualquier tumor endocrino, entre ellos los feocromocitomas, los tumores neuroendocrinos pancreáticos y los carcinoides intestinales. Clásicamente, cuando es secundario a un carcinoma de células pequeñas de pulmón o a un cáncer con metástasis importante, el síndrome de secreción ectópica de ACTH tiende a tener un inicio rápido y un comportamiento biológico más agresivo [11]. En la [tabla 1](#) se aprecian las causas de secreción ectópica de ACTH de acuerdo con diferentes datos de la literatura médica.

Por su parte, el síndrome de Cushing independiente de ACTH se debe en la mayoría de los casos a un tumor suprarrenal unilateral, adenoma suprarrenal en el 60% y carcinoma suprarrenal en el 40% de los casos. Existen causas más raras del síndrome de Cushing independiente de ACTH, como hiperplasia suprarrenal macronodular, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (aislada o como parte de complejo de Carney) y síndrome de McCune-Albright [2].

Tabla 1. Tumores relacionados con el síndrome de secreción ectópica de ACTH

Tipo de tumor	Aniszewski <i>et al.</i> [12]	Ilias <i>et al.</i> [1]	Isidori <i>et al.</i> [13]	Salgado <i>et al.</i> [14]	Ejas <i>et al.</i> [15]
Carcinoide bronquial	25,5% (27/106)	38,9% (35/90)	30% (12/40)		20,9% (9/43)
Carcinoide pancreático	16,0% (17/106)	1,1% (1/90)	7,5% (3/40)	12% (3/25)	0% (0)
Cáncer de pulmón de células pequeñas	11,3% (12/106)	3,3% (3/90)	17,5 (7/40)	0% (0)	20,9% (9/43)
Cáncer pulmonar no especificado	0% (0)	0% (0)	0% (0)	40% (10/25)	0% (0)
Carcinoide tímico	4,7% (5/106)	5,55% (5/90)	5% (2/40)	16% (4/25)	7,0% (3/43)
Feocromocitoma	2,8% (3/106)	5,55% (5/90)	2,5% (1/40)	20% (5/25)	0% (0/43)
Foco neoplásico desconocido u oculto	22,6% (24/106)	18,9% (17/90)	17,5% (7/40)	8% (2/25)	16,3% (7/43)
Otros tumores	17% (18/106)	26,7% (24/90)	20% (8/40)	4% (1/25)	34,9 (15/43)

Diagnóstico

El estudio del paciente con sospecha de síndrome de Cushing debe incluir dos etapas. La primera es comprobar si hay hipercortisolismo autónomo y descartar que no se trate de hipercortisolismo no autónomo (síndrome de pseudo-Cushing), como sucede en pacientes con obesidad, alcoholismo, síndrome de ovario poliquístico, hipertensión arterial, anorexia nerviosa o depresión, entre otras; por tal razón, se requiere el uso de pruebas de tamizaje que tengan alta sensibilidad, con el fin de no pasar por alto los casos leves o subclínicos. La segunda etapa consiste en que una vez se compruebe el estado de hipercortisolismo autónomo, se investigue su causa [3, 4].

Teniendo presentes estas consideraciones, es fundamental evaluar los aspectos clínicos que permiten la sospecha de un síndrome de Cushing, tales como obesidad central, facies de luna llena, giba (acumulación de grasa en la parte posterior del cuello), acné, piel delgada, equimosis, estrías de color púrpura, úlceras en pies, hirsutismo, debilidad y atrofia muscular de predominio proximal, oligomenorrea o amenorrea en mujeres, atrofia mamaria, infertilidad, disminución del volumen testicular e impotencia en hombres, hipertensión arterial y diabetes mellitus de difícil control, hiperplasia o tumor adrenal, alteraciones emocionales como depresión y labilidad emocional, nefrolitiasis e hipokalemia. Además, estos pacientes presentan mayor riesgo de infecciones y de fenómenos trombóticos, entre otras alteraciones sistémicas [16] (ver [Figura 2](#)).

Antes de solicitar exámenes de laboratorio, se debe obtener una historia farmacológica detallada para descartar un síndrome de Cushing iatrogénico, ya que éste se puede presentar luego de la administración de esteroides por cualquier vía o de otros medicamentos como acetato de megestrol o medroxiprogesterona. En estos casos, el cortisol sérico se encuentra suprimido, excepto si el fármaco usado es cortisona o hidrocortisona, situación en la cual el cortisol plasmático está elevado [17].

Otro elemento importante es el diagnóstico diferencial con otras condiciones asociadas con hipercortisolismo en ausencia de un verdadero síndrome de Cushing (ver [Tabla 2](#)), situación que se denomina síndrome de pseudo-Cushing. Los mecanismos responsables de la génesis del síndrome de pseudo-Cushing son poco conocidos; sin embargo, se ha sugerido que en estos pacientes el hipercortisolismo puede resultar de un aumento en la secreción de CRH en el contexto de un eje hipotalámico-hipofisario-adrenal de constitución normal. El solapamiento sustancial entre las características clínicas y bioquímicas de varios pacientes con síndrome de Cushing y aquellos con pseudo-Cushing puede dificultar el diagnóstico diferencial; por ello, en estos casos es fundamental realizar una historia clínica completa y solicitar algunas pruebas de laboratorio como el cortisol libre urinario, el cortisol sérico, la prueba de estimulación con dexametasona o ACTH, la prueba de estimulación con desmopresina, entre otras, que en conjunto contribuirán al diagnóstico adecuado de síndrome de Cushing o de síndrome de pseudo-Cushing.

■ Pruebas de tamizaje

Una vez se tiene la sospecha clínica de síndrome de Cushing, se debe realizar pruebas de tamizaje que tengan una alta sensibilidad para diagnosticar el hipercortisolismo endógeno. A continuación se describen las pruebas más recomendadas para tal fin.

Cortisol libre en orina de 24 horas

El nivel normal de cortisol libre en orina de 24 horas es menor que 150 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ por radioinmunoanálisis (RIA), o entre 40 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ y 50 $\mu\text{g}/24\text{ h}$ por cromatografía líquida de alta eficacia

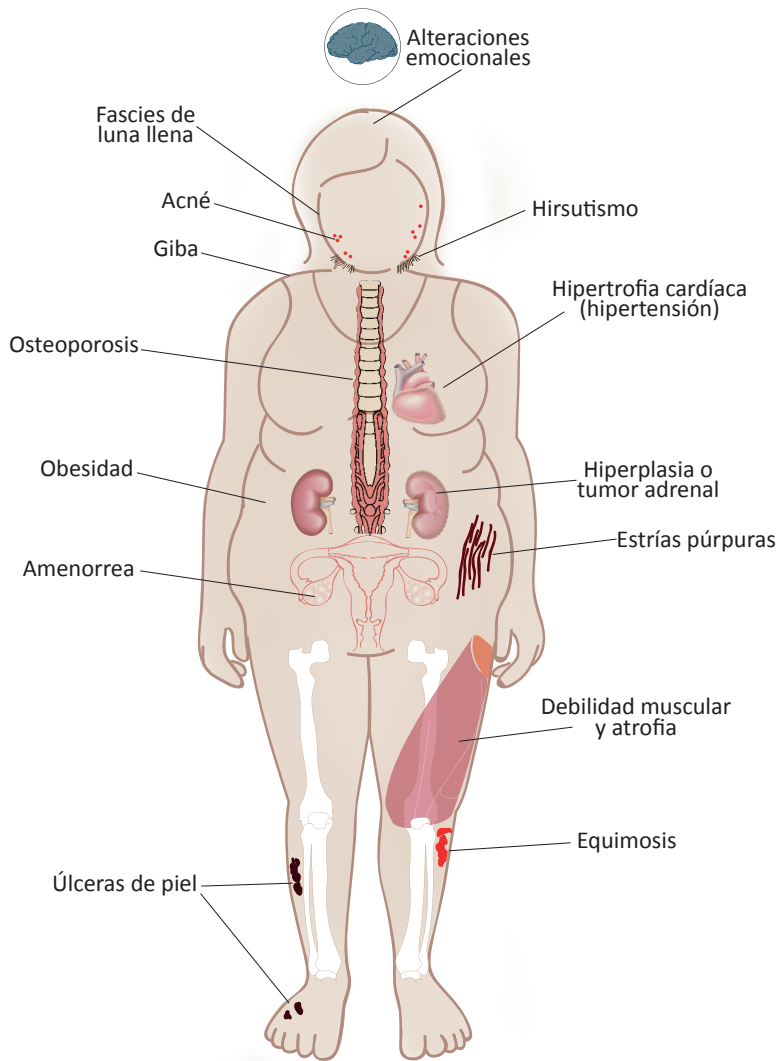


Figura 2. Principales signos y síntomas de los pacientes con síndrome de Cushing. Modificado de Gutiérrez *et al.* [4].

(HPLC, del inglés High-performance liquid chromatograph). Si bien los puntos de corte pueden variar entre un laboratorio y otro, en términos generales, se considera sospechoso de síndrome de Cushing cuando el resultado está aumentado dos a tres veces por encima de los valores mencionados o del límite superior de referencia señalado por el laboratorio. Se recomienda hacer al menos dos determinaciones consecutivas, aunque si un valor es cuatro veces mayor al límite superior de normalidad, se considera un valor diagnóstico [2].

Esta prueba tiene la ventaja de que es independiente de los cambios en la transcortina o globulina transportadora de corticosteroides y no se altera por la edad o el sexo. Entre sus desventajas se encuentran que exige recolección completa de la orina, y las concentraciones de cortisol aumentan si la diuresis es muy elevada, lo que puede generar que una de cada cuatro determinaciones sea normal en el 15% de los pacientes con síndrome de Cushing; adicionalmente, la variabilidad intra-individual de la prueba es de aproximadamente 50% [18]. A pesar de esta gran variabilidad, se sugiere que se realicen como mínimo dos mediciones

seriadas para asegurar el diagnóstico mediante esta prueba [17]. La cortisoluria se puede elevar de forma moderada en ciertas causas de pseudo-Cushing (véase [Tabla 2](#)), como es el caso del embarazo, y puede disminuir en la insuficiencia renal (depuración de creatinina <30 mL/min) [19]. Por otra parte, algunos fármacos como fenofibrato, digoxina y carbamazepina pueden dar falsos resultados empleando la HPLC como técnica de medición [17].

Tabla 2. Condiciones asociadas con hipercortisolismo en ausencia de síndrome de Cushing. Tomado y Modificado de Nieman *et al.* [17]

Entidades con algunas características clínicas parecidas al síndrome de Cushing:

- Embarazo
- Depresión y otros trastornos psiquiátricos
- Dependencia del alcohol
- Resistencia a glucocorticoides
- Obesidad mórbida
- Diabetes mellitus mal controlada

Entidades con muy pocas características clínicas parecidas al síndrome de Cushing:

- Estrés físico (hospitalización, cirugía, dolor)
- Desnutrición, anorexia nerviosa
- Ejercicio crónico intenso
- Amenorrea hipotalámica
- Exceso de globulina transportadora de corticosteroides

Cortisol en saliva

Aproximadamente el 90% del cortisol circulante está unido a proteínas, mientras que el resto se encuentra libre [20]. El cortisol libre corresponde a la forma biológicamente activa y tiene capacidad de pasar a la saliva, donde la mayor parte del cortisol continúa libre y su concentración no se afecta por la tasa de salivación ni por la acción de las enzimas salivares [21, 22]; se estima que el cortisol en saliva representa aproximadamente el 10% del cortisol plasmático libre [23]. Para la medición del cortisol en saliva, se toman muestras con estuches disponibles en el mercado, los cuales se basan en la recolección de saliva con una almohadilla que se coloca durante uno a dos minutos en la lengua o en la cara interna de las mejillas, luego se almacena en un envase especial y se centrifuga para obtener la muestra de saliva y cuantificar la hormona mediante un inmunoensayo enzimático [23].

La toma de muestra se realiza entre las 11:00 pm y las 12:00 am, y se recomienda hacer dos mediciones en días distintos [17]. Se considera sugestivo de síndrome de Cushing, si el cortisol en saliva es mayor de 145 ng/dL, aunque puede variar según los valores de referencia de cada laboratorio. De acuerdo con algunos estudios, esta prueba ofrece una sensibilidad entre 92% y 100%, y una especificidad entre 93% y 100% para el diagnóstico de síndrome de Cushing [17]. También tiene la ventaja que el tipo y la forma de recolección de la muestra evita el estrés por venopunción. Por su parte, la variabilidad intraindividual de la prueba es de 6,3% y la variabilidad interindividual es de 20,5% [24].

En las glándulas salivales está presente la 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2), enzima que convierte el cortisol biológicamente activo a cortisona inactiva [25]. Por ello, antes de la prueba, se debería evitar el uso de sustancias como el regaliz,

el tabaco de mascar o el cigarrillo, ya que se ha demostrado que contienen un inhibidor de la 11 β -HSD2 que lleva a obtener un cortisol salival nocturno falsamente elevado [26].

Prueba de supresión nocturna con dexametasona

En condiciones normales, después de la administración de 1 mg de dexametasona a las 11:00 pm, el cortisol plasmático a las 8:00 am del día siguiente es inferior a 1,8 μ g/dL. En contraste, en los pacientes con síndrome de Cushing los niveles de cortisol plasmáticos continúan elevados, aunque entre el 3% y el 10% pueden presentar supresión [27, 28] en una probable relación con la actividad cíclica; en algunas series se ha detectado hasta 30% de falsos positivos en individuos sin síndrome de Cushing [29]. No obstante, dosis mayores de 1 mg no mejoran la discriminación.

La sensibilidad de la prueba alcanza del 93% al 96% [27, 30]. En el caso de tratamiento concomitante con estrógenos, se debe retirar dicha medicación con seis semanas de antelación para evitar el aumento iatrogénico de la globulina transportadora de corticosteroides y de forma secundaria, el aumento de cortisol [2].

Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona

La prueba de supresión por dos días con dexametasona consiste en la administración de 0,5 mg de dexametasona cada seis horas por 48 horas, comenzando el primer día a las 6:00 am. La prueba tiene una sensibilidad parecida a la prueba de supresión nocturna y se considera positiva cuando el cortisol sérico tomado a las 8:00 am (dos horas después de la última dosis de dexametasona) es mayor que 1,8 μ g/dL [17]. Al igual que en la prueba nocturna y la prueba combinada con CRH, se debe tener presente que existen algunos factores que interfieren con los resultados cuando se utilizan pruebas de supresión con dexametasona, como los que se mencionan a continuación [31]:

- Falta de cumplimiento de la toma del medicamento por el paciente.
- Absorción intestinal reducida de la dexametasona.
- Efecto de medicamentos que aceleran el metabolismo de la dexametasona por inducción de la CYP3A4, como el fenobarbital, la fenitoina, la carbamazepina, la primidona, la pioglitazona, la rifampicina, la isoniazida, la etosuximida y el meprobamato, entre otros. Para conocer más medicamentos que interactúan con la CYP3A4, puede consultar <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>
- Efecto de medicamentos que disminuyen el metabolismo de la dexametasona por inhibición de la CYP3A4, como el itraconazol, el ritonavir, el diltiazem, la fluoxetina y el aprepitant/fosaprepitant, entre otros. Para conocer más medicamentos que interactúan con la CYP3A4, puede consultar <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.aspx>
- Aumento de la globulina transportadora de corticosteroides, por ejemplo, por efecto de estrógenos, lo que produce una falsa elevación del cortisol sérico total cuando se mide cortisol total en plasma.
- Insuficiencia hepática o renal.
- Situaciones de estrés, como infecciones u otro proceso intercurrente, insomnio, alteración en ritmo circadiano de sueño y vigilia.

- Fármacos que interfieren con el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya sean fármacos estimuladores, como antagonistas opiáceos, o fármacos frenadores, como glucocorticoides, megestrol y opiáceos.

Consideraciones de las pruebas de tamizaje en poblaciones especiales

En mujeres embarazadas se recomienda el uso del cortisol libre en orina, en vez del uso de la prueba de dexametasona, ya que esta última presenta mayor número de resultados falsos positivos en el embarazo. En pacientes que reciben fármacos antiepilépticos no se recomienda el uso de pruebas de supresión con dexametasona, debido a los efectos conocidos de estos medicamentos en el metabolismo del corticosteroide; en su lugar, se recomienda la medición de cortisol no suprimido en sangre, saliva u orina a las 11:00 pm. Para los pacientes con insuficiencia renal avanzada se sugiere utilizar la prueba de supresión de dexametasona de 1 mg en lugar del cortisol libre en orina como estudio inicial. En contraste, para los pacientes con sospecha de síndrome de Cushing cíclico (periodos de aumento de producción de cortisol alternados con periodos de producción normal de cortisol) se sugiere el uso de mediciones periódicas de cortisol libre en orina o pruebas de cortisol salival a medianoche en lugar de pruebas de supresión con dexametasona [17].

■ Pruebas para diferenciar entre síndrome de Cushing y síndrome de pseudo-Cushing

Como se mencionó, uno de los primeros requisitos en el diagnóstico del síndrome de Cushing es descartar que se trate de un síndrome de pseudo-Cushing, en cuyo caso resultan de gran utilidad algunas pruebas dinámicas y la concentración basal de cortisol plasmático y de cortisol libre en orina. Por ejemplo, en el síndrome de pseudo-Cushing generalmente los niveles de cortisol libre urinario en 24 horas están moderadamente incrementados y rara vez se elevan dos a tres veces por encima del límite superior del rango de referencia.

Adicionalmente, otra prueba útil es la medición de cortisol sérico a las 11:00 pm, mediante la cual se valora la normalidad del ritmo circadiano del cortisol, que se pierde en los pacientes con síndrome de Cushing y se conserva en los casos de pseudo-Cushing. A las 11:00 pm, solo el 3,4% de los individuos con síndrome de Cushing tienen valores de cortisol sérico normales, mientras que una concentración por debajo de 7,5 µg/dL está a favor de un síndrome de pseudo-Cushing, con una sensibilidad de 96% y una especificidad de 100% [32]. Por otro lado, los valores inferiores de 1,8 µg/dL prácticamente excluyen el estado de hipercortisolismo [31]. El inconveniente de esta prueba son las condiciones en las que se tiene que realizar, ya que el paciente debe estar hospitalizado para que se tome la muestra a la hora indicada y mientras el paciente duerme, para que esté libre de estrés.

Prueba de estimulación con dexametasona y CRH

Para el diagnóstico de síndrome de Cushing también se puede realizar una prueba con dexametasona y CRH, la cual consiste en la administración de 0,5 mg de dexametasona cada seis horas por vía oral durante dos días, para una dosis total de 4 mg. La primera dosis se suministra a las 12 del día y dos horas después de la última dosis de dexametasona, se aplica por vía intravenosa 1 µg/kg de CRH. Los pacientes con síndrome de Cushing responden 15 minutos después de la administración de CRH y presentan un valor de cortisol en plasma por encima de 1,4 µg/dL, mientras que los pacientes con pseudo-Cushing muestran cifras inferiores. Esta

cifra le da a la prueba una sensibilidad entre 98% y 100%, y una especificidad entre 96% y 100% [33, 34], mientras que otros autores describen que cuando se usa 1,8 µg/dL como punto de corte, la sensibilidad es de 95% y la especificidad del 86% [35].

En general, la prueba de estimulación con dexametasona y CRH es útil solo para diferenciar un síndrome de Cushing de un síndrome de pseudo-Cushing, como también para evaluar pacientes con síndrome de Cushing sin hipercortisoluria significativa [36]. Algunos autores también proponen que luego de la estimulación con dexametasona y CRH, no solo se mida cortisol, sino también ACTH. Un valor de ACTH mayor que 27 pg/mL en la muestra que se toma 15 minutos después de la estimulación con CRH, tiene una sensibilidad de 95% y una especificidad de 97% para el diagnóstico de síndrome de Cushing [35]. La prueba combinada de dexametasona y CRH posee una capacidad discriminativa aceptable y carece de efectos secundarios. Sin embargo, en algunas circunstancias, como la anorexia nerviosa y el ejercicio intenso, se pueden generar respuestas similares a las del síndrome de Cushing [19]. Otras limitaciones de la prueba, adicionales al precio y la disponibilidad del CRH, son las comunes a las pruebas de supresión con dexametasona.

Prueba de estimulación con desmopresina

Otra alternativa es una prueba con desmopresina, un análogo sintético de la vasopresina. Esta prueba tiene su mayor utilidad en pacientes con hipercortisolismo leve y niveles normales de ACTH, en quienes el diagnóstico diferencial se ha reducido a una enfermedad de Cushing o un síndrome de pseudo-Cushing [37-39]. Su capacidad para discriminar entre estas dos condiciones está relacionada con el hecho de que por lo general el estímulo con esta medicación provoca una elevación marcada de cortisol y ACTH plasmáticos en la mayoría de los pacientes con enfermedad de Cushing, probablemente debido a una regulación a la alta de los receptores de vasopresina V3 ubicados en la hipófisis [40], lo cual generalmente no ocurre en personas sanas o con síndrome de pseudo-Cushing [37].

Luego de aplicar 10 µg de desmopresina por vía intravenosa (por vena periférica) y realizar mediciones de ACTH en los minutos: -15, 0, 10, 20, 30, 45, 60, 90 y 120 min. Se considera una respuesta positiva cuando se produce un aumento de ACTH respecto al valor basal mayor que 6 pmol/L dentro de los 30 minutos posteriores a la aplicación del medicamento [41]. No obstante, los resultados son variables, pues hasta el 36% de los pacientes con depresión y el 10% de personas normales responden a la estimulación. Además, no hay datos que demuestren un mayor rendimiento que la prueba de dexametasona y CRH para la diferenciación entre síndrome de Cushing y síndrome de pseudo-Cushing; aun así en algunos centros, los resultados de la prueba son muy aceptables para esta discriminación diagnóstica [39, 42].

■ Pruebas para localizar la causa del síndrome de Cushing

Cuando una o varias pruebas de tamizaje resultan positivas, la sospecha diagnóstica estaría a favor de un síndrome de Cushing. En caso contrario, si las pruebas son negativas o normales, se excluye el diagnóstico, teniendo en cuenta que si los síntomas persisten se puede pensar en la posibilidad de una forma cíclica de síndrome de Cushing y es válido repetir las pruebas de tamizaje periódicamente.

Si una o varias pruebas de tamizaje son positivas, se debe medir la ACTH plasmática. Puede bastar con una medición de ACTH, aunque algunos autores sugieren dos determinaciones para mejorar la sensibilidad de la prueba [3]. Los valores obtenidos permitirán enfocar me-

por los pacientes con respecto a la clasificación de síndrome de Cushing: dependiente o independiente de ACTH. A continuación, se describe la aproximación diagnóstica de acuerdo con la concentración de ACTH.

Concentración de hormona adrenocorticotropa menor de 5 pg/mL

Valores de ACTH menores de 5 pg/mL corresponden a un síndrome de Cushing no dependiente de ACTH y se debe solicitar tomografía o resonancia magnética de glándulas adrenales, ya que es muy probable que allí resida la causa de la enfermedad [43, 44]. Se debe tener presente que hasta el 5% de la población general tiene un incidentaloma adrenal (masa adrenal que se descubre de forma casual), por lo que es primordial asegurarse de que el paciente tenga un síndrome de Cushing no dependiente de ACTH antes de realizar estudios de imaginología [45].

Una vez se tenga confirmación bioquímica del diagnóstico de síndrome de Cushing, el hallazgo de una lesión unilateral haría pensar en adenoma o carcinoma, mientras que lesiones bilaterales se podrían deber a una hiperplasia macronodular o micronodular. La explicación a los bajos niveles de ACTH en estos pacientes es que el exceso de cortisol producido por la lesión adrenal genera una retroalimentación negativa en las células corticotropas de la adenohipófisis, lo cual frena permanentemente la producción de ACTH.

Cuando hay un tumor unilateral, el resto de la glándula y la zona contralateral son normales o atróficas debido a los bajos niveles de ACTH circulantes. El adenoma es generalmente pequeño, con bordes delimitados, aspecto homogéneo, densidad inferior a la del agua en la tomografía (menos de 10 UH, Unidades Hounsfield, sin contraste), debido a su alto contenido en lípidos e isointenso con el hígado en la secuencia T2 de la resonancia magnética. Por el contrario, el carcinoma adrenal suele ser mayor de 4 cm de diámetro, con bordes irregulares y poco claros, sin homogeneidad debido a la necrosis y hemorragia, densidad de más de 10 UH en la fase simple de la tomografía e intensidad incrementada en T2 en la resonancia magnética [3]. Por otra parte, la hiperplasia adrenal bilateral causante de hipercortisolismo representa aproximadamente del 10% al 15% de todas las causas adrenales de síndrome de Cushing, son condiciones heterogéneas e incluye la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria y la hiperplasia adrenal macronodular independiente de ACTH.

La enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria es una enfermedad rara caracterizada por glándulas suprarrenales de tamaño pequeño o normal, que contienen múltiples nódulos corticales pequeños y pigmentados; los pacientes suelen ser niños y jóvenes adultos. Esta enfermedad se puede presentar de forma esporádica o asociada al complejo de Carney, un síndrome de neoplasia múltiple de herencia autosómica dominante relacionado con tumores endocrinos y no endocrinos. Normalmente, en la enfermedad adrenocortical nodular pigmentada, el tamaño adrenal es normal en la tomografía computarizada y la resonancia magnética y los nódulos normalmente son menores de 5 mm de diámetro, a excepción de pacientes mayores, en quienes los nódulos pueden medir entre 1 cm y 2 cm. En los pacientes afectados con dicha enfermedad, se observa respuesta en la prueba de supresión con dexametasona, con un aumento paradójico en la secreción de cortisol [3].

La hiperplasia adrenal macronodular independiente de ACTH es una enfermedad compleja. En la mayoría de los casos, hay un aumento de tamaño de ambas glándulas adrenales y se observan múltiples nódulos de hasta 5 cm de diámetro. También se puede observar un aumento difuso del tamaño sin que haya nódulos macroscópicos, o bien, se puede evidenciar un crecimiento asimétrico de adrenales macronodulares que imitan una lesión unilateral.

Por lo general, los pacientes con hiperplasia adrenal macronodular independiente de ACTH se diagnostican a partir de la sexta década de la vida y cursan con hipercortisolismo clínico o subclínico. El hipercortisolismo en estos pacientes está mediado por expresión aberrante de receptores acoplados a proteína G en la corteza adrenal, tales como receptores de membrana ectópicos para polipéptido inhibidor gástrico, catecolaminas, gonadotropina coriónica humana o hormona luteinizante; de igual forma, se observan alteraciones en la expresión y la actividad de los receptores de membranas eutópicos para vasopresina y serotonina [46]. Si se considera que más del 10% de los incidentalomas suprarrenales son bilaterales [45], es probable que el diagnóstico de hiperplasia adrenal macronodular independiente de ACTH sea más frecuente de lo establecido [3].

Según la lesión que se detecte en el estudio imaginológico, el tratamiento es la adrenalectomía unilateral o bilateral. Sin embargo, es posible que incluso con un diagnóstico establecido de síndrome de Cushing independiente de ACTH, la apariencia de las glándulas adrenales sea normal, lo cual induce la sospecha de ingestión de glucocorticoides exógenos o de enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (aislada o asociada al complejo de Carney) [2]. En caso que se sospeche una enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria, se recomiendan estudios genéticos para la mutación del gen *PRKAR1A* y la búsqueda de características relacionadas con el complejo Carney, tales como pigmentaciones cutáneas, mixomas cardíacos, mixomas cutáneos, tumor de células de Sertoli, acromegalia, schwannoma melanótico y nódulos tiroideos [47]. Para estos pacientes el tratamiento de elección es adrenalectomía bilateral (ver figura 3).

Concentración de ACTH entre 5 pg/mL y 20 pg/mL

Una concentración de ACTH entre 5 pg/mL y 20 pg/mL se pueden obtener en casos de tumores hipofisarios o de lesiones adrenales, y son poco frecuentes en casos de tumores con producción ectópica de ACTH [43, 44]. Como consecuencia, los sujetos con dichos valores de ACTH requieren estudios dinámicos para diferenciar entre estas entidades. Algunos pacientes con adenomas hipofisarios productores de ACTH (enfermedad de Cushing) y de larga evolución, se pueden situar en esta categoría, debido a que el estímulo crónico sobre las cortezas adrenales conlleva a que éstas puedan ganar autonomía y de esta manera, la ACTH disminuya en el tiempo. A continuación, se describen las pruebas dinámicas indicadas para el diagnóstico de pacientes con una concentración de ACTH entre 5 pg/mL y 20 pg/mL.

Prueba de supresión con altas dosis de dexametasona

La primera prueba dinámica indicada es la supresión con dosis altas de dexametasona, la cual consiste en administrar por vía oral 2 mg de este medicamento cada seis horas, hasta completar ocho dosis; en la prueba se mide el cortisol plasmático o urinario, tanto a las 8:00 a.m. (antes de iniciar la prueba) como dos horas después de recibir la última dosis de dexametasona, idealmente a las 8:00 a.m. Como alternativa, se puede usar una dosis única por vía oral de 8 mg de dexametasona a las 11:00 p.m. o de 4 mg a 7 mg por vía intravenosa a las 11:00 p.m., y medir el cortisol sérico a las 8:00 a.m. del día siguiente.

Esta prueba se basa en que los tumores hipofisarios son los menos autónomos de los tumores causantes del síndrome de Cushing; por lo tanto, dosis altas de un corticosteroide suprime la secreción de ACTH, mientras que la mayoría de los tumores ectópicos (90%) no se suprimen ante este reto [33]. En este sentido, si la concentración de cortisol cae a menos de 50% del valor basal, probablemente se trate de una enfermedad de Cushing, con una sensibilidad entre 60% y 80% y una especificidad entre 60% y 90% [2, 30, 43]. No obstante,

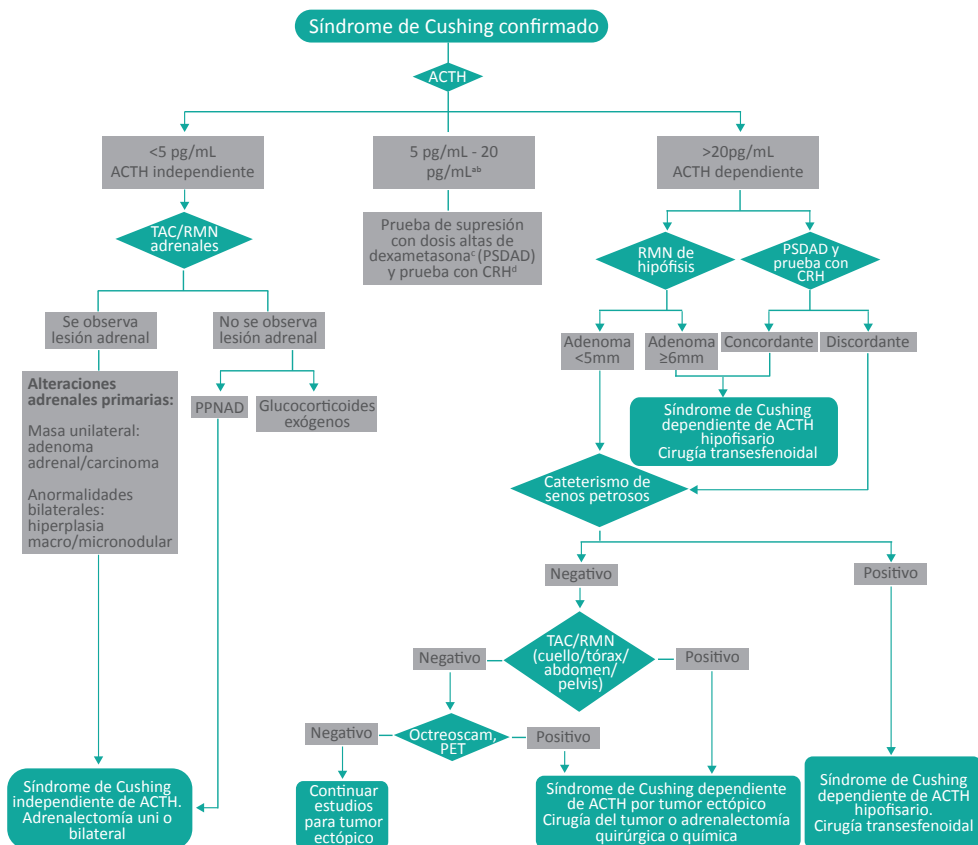


Figura 3. Diagrama de flujo en el síndrome de Cushing confirmado. ^a Considerar síndrome de Cushing dependiente de ACTH que ha conducido a una hiperplasia adrenal. ^b Se interpreta igual que en los casos con ACTH mayor que 20 pg/mL. ^c Se puede omitir en caso que haya una disminución del 30% o más en la concentración de cortisol luego de la prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona. ^d Se realiza el estímulo con CRH si en la prueba con dosis altas de dexametasona la concentración de cortisol no cae a menos de 50% del valor basal. *Convenciones:* ACTH, hormona adrenocorticotropa; TAC, tomografía axial computarizada; RMN, resonancia magnética; PSDAD, prueba de supresión con dosis altas de dexametasona; CRH, hormona liberadora de corticotropina; PPNAD, enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria; PET, tomografía por emisión de positrones. Modificado de Boscaro et al. [3].

se debe tener presente que alrededor del 20% de los pacientes con enfermedad de Cushing no presentan este grado de supresión [48].

Por lo anterior, el rendimiento de la prueba no es lo suficientemente alto para diferenciar la causa del síndrome de Cushing y no se recomienda que se utilice de rutina como prueba única [3, 49, 50]. Adicionalmente, se propone que si una prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona de 48 horas produce una disminución del 30% o más del cortisol con respecto a su valor basal, no hay ventaja adicional si se usa una prueba de supresión con dosis altas de dexametasona [28]. Como todas las pruebas con dexametasona, se debe tener presente las limitaciones inherentes al medicamento.

Prueba de estimulación con CRH

Si en la prueba con dosis altas de dexametasona no hay una disminución de cortisol mayor del 50%, se debe realizar un estímulo con CRH. La interpretación de esta prueba radica

en que los tumores hipofisarios responden al estímulo con CRH, mientras que los tumores ectópicos o adrenales generalmente no lo hacen. Lo común es que la ACTH plasmática comience a elevarse dos minutos después de aplicada la CRH y su incremento máximo se observa entre 15 y 30 minutos después; por su parte, el cortisol se eleva a los 10 minutos y el pico máximo se aprecia entre los 30 y 60 minutos.

La variabilidad en la interpretación de la prueba depende del tipo de CRH usada (humana u ovina), los parámetros bioquímicos considerados (incremento por encima del basal en ACTH de 35% a 50% versus aumento del 14% al 20% en cortisol) y el momento para evaluar los resultados (ACTH, 15 min a 30 min después de la estimulación, y cortisol 15 min a 45 min después de la estimulación) [51, 52]. Con la presentación de CRH ovina se toman muestras para cortisol sérico y ACTH plasmática a los -15, -10, -5, -1, 15, 30, 45 y 60 minutos, donde el minuto "0" corresponde al momento de aplicación de 1 µg/Kg de CRH a las 9:00 a.m. Cuando se produce un incremento de ACTH superior al 35% en cualquiera de los momentos posteriores al estímulo con respecto al valor basal, se logra el mejor rendimiento a favor del diagnóstico de la enfermedad de Cushing [53]; en este caso, la prueba tiene una sensibilidad de 93% y una especificidad de 100%, mientras que un incremento máximo de cortisol sérico de 20% o más, produce una sensibilidad de 91% y una especificidad de 88% a favor de la enfermedad de Cushing [53].

La CRH humana tiene propiedades cualitativamente similares a la CRH ovina, aunque presenta una acción más corta y su efecto provoca una pequeña elevación en el cortisol y la ACTH plasmática [52]. La dosis de CRH humana es 100 µg, la cual se inyecta durante 30 segundos y se mide la concentración de ACTH plasmática y cortisol sérico a los -15, 0, 15, 30, 45, 60, 90 y 120 minutos. Una elevación máxima en cortisol de al menos 14% por encima valor basal tiene una sensibilidad de 85% con una especificidad de 100% a favor de enfermedad de Cushing [54]. En un estudio realizado en Italia, se comparó la CRH ovina con la CRH humana y se encontró que un aumento de 50% en los niveles de ACTH y cortisol señalaba una especificidad de 100%; la sensibilidad de la respuesta de la ACTH fue similar independiente del tipo de CRH que se empleara (85% para CRH ovina y 87% CRH humana), aunque para el cortisol la sensibilidad fue significativamente más alta cuando se usaba CRH ovina que CRH humana (67% y 50%, respectivamente)[51].

Esta prueba de estimulación se debe realizar una vez se tenga certeza del diagnóstico de síndrome de Cushing. Se debe tener en cuenta que algunos tumores ectópicos también se pueden estimular por la CRH y que algunas personas normales puede que no respondan al estímulo. En este sentido, puede haber entre un 10% a 15% de falsos positivos y falsos negativos [31]. En conjunto, estos resultados sugieren que la prueba con CRH es eficaz para distinguir entre la enfermedad de Cushing y la secreción ectópica de ACTH; sin embargo, si solo se usa esta prueba es difícil la discriminación definitiva entre las dos entidades [33, 55].

Entre los efectos colaterales de la administración de CRH se destacan el fogaje facial (10% a 20%) y la disnea (5%), y los menos frecuentes son la hipotensión y la taquicardia. Como limitantes para el uso de la CRH están su difícil disponibilidad y alto costo, los cuales pueden afectar su aplicabilidad.

Prueba de estimulación con desmopresina

Otra prueba que se puede usar en este grupo de pacientes es la prueba de estímulo con desmopresina; sin embargo, tiene una capacidad reducida para identificar el origen del síndrome de Cushing dependiente de ACTH, ya que hasta el 40% de los casos de origen ectópi-

co expresan receptores V3 y muestran respuesta a la desmopresina [56]. Por lo tanto, tiene menor poder discriminativo que la prueba de estimulación con CRH para este fin. Las características de la prueba de estimulación con desmopresina son idénticas a las descritas para su uso en el diagnóstico diferencial del pseudo-Cushing. También se ha empleado conjuntamente con CRH, si bien no hay un consenso respecto a la eficacia de esta combinación para diferenciar entre origen hipofisario y origen ectópico, esta prueba tiene una sensibilidad del 88% y una especificidad del 80% para discriminar entre origen hipofisario y ectópico [31].

En resumen, en el contexto de una ACTH entre 5 pg/mL y 20 pg/mL, las pruebas dinámicas antes mencionadas permiten discriminar entre un síndrome de Cushing ACTH dependiente de uno independiente; sin embargo, cuando los resultados de estas pruebas son discordantes entre sí o la resonancia magnética de hipófisis describe un adenoma < 5mm con pruebas dinámicas a favor de un origen central, estas dos eventualidades son indicaciones para la realización de un muestreo bilateral de senos petrosos inferiores (ver [figura 3](#)).

Valor de ACTH basal mayor que 20 pg/mL

Un valor elevado de ACTH sugiere la posibilidad de un adenoma hipofisario productor de ACTH (enfermedad de Cushing) en el 60% a 80% de los casos, y con menor frecuencia de un tumor ectópico productor de ACTH o de un tumor productor de CRH. Los valores muy altos de ACTH, generalmente por encima de 200 pg/mL, se relacionan con la presencia de tumores ectópicos, mientras que los valores más bajos, comúnmente se relacionan con tumores hipofisarios [33]. Por lo tanto, en los pacientes con valores de ACTH por encima de 20 pg/mL, se debe realizar una resonancia magnética de hipófisis, una prueba de supresión con dosis altas de dexametasona y, si es necesario, una prueba de estímulo con CRH [33]. Se considera una alta probabilidad de síndrome de Cushing dependiente de ACTH de origen hipofisario si se presentan las siguientes condiciones: un adenoma mayor de 6 mm de diámetro en la resonancia magnética nuclear, una prueba de supresión con dosis altas de dexametasona que evidencie una caída del cortisol de más del 50% del valor basal y una prueba de estímulo con CRH que muestre un aumento del 20% del cortisol o del 35% al 50% de la ACTH. En estos casos no se necesitaría realizar una evaluación invasiva adicional porque todos los elementos apuntan a que se trata de una enfermedad de Cushing, y la cirugía transesfenoidal y la adenomectomía serían el plan terapéutico a seguir [2, 43].

Sin embargo, en el grupo de pacientes con niveles basales de ACTH superiores a 20 pg/mL se puede encontrar un escenario distinto, por ejemplo, ausencia de adenoma o presencia de éste, pero con un tamaño menor que 5 mm de diámetro, con resultados discordantes entre la prueba de dosis altas de dexametasona y la prueba de estímulo con CRH; en este caso, no se puede saber si el síndrome de Cushing dependiente de ACTH es de origen hipofisario o ectópico, por lo que el muestreo bilateral de los senos petrosos inferiores se constituye en una ayuda diagnóstica muy útil para diferenciar entre estas dos etiologías [2, 43]. Otra posibilidad es la presencia de un microadenoma demostrado por resonancia, pero que las pruebas dinámicas indican un origen ectópico, en cuyo caso también se debe realizar muestreo bilateral de senos petrosos inferiores [31] (ver [tabla 3](#) y [figura 3](#)).

Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores

En la evaluación de los pacientes con diagnóstico establecido de síndrome de Cushing dependiente de ACTH, el médico enfrenta dos grandes problemas. El primero es diferenciar entre los pacientes con una enfermedad de Cushing hipofisaria y aquellos con una produc-

Tabla 3. Diagnóstico diferencial bioquímico del síndrome de Cushing. Modificado de Pallardo *et al.* [57].

Prueba de laboratorio	Adenoma hipofisario	Tumor ectópico secretor de ACTH	Tumor adrenal
Concentración basal de ACTH	Aumentada, por lo general >20 pg/mL	Aumentada, por lo general >20 pg/mL	Disminuida, por lo general <5 pg/mL
Prueba de estimulación con dexametasona a dosis altas	Supresión	Generalmente no hay respuesta	No hay respuesta
Prueba de estimulación con CRH	Sí	No	No

ción ectópica de ACTH, y el segundo es la localización del adenoma hipofisario en aquellos con enfermedad de Cushing. Esto es un paso esencial para elegir la terapéutica apropiada. Entre el 70% y el 85% de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH tienen una enfermedad de Cushing, y en los pacientes restantes se origina de una fuente ectópica [58]; sin embargo, ninguna de las pruebas hormonales no invasivas, mencionadas previamente, logra una precisión diagnóstica deseable cercana al 100% [33, 49, 59].

En general, la resonancia magnética revela la existencia de microadenomas solo en el 60% de los casos [2, 43]; en la infancia y la adolescencia el rendimiento de la resonancia magnética disminuye más, pero mejora con la técnica de adquisición de gradientes [60]. Por su parte, la sensibilidad de la tomografía en la detección de adenoma hipofisario en enfermedad de Cushing sólo alcanza un 47% [61, 62]. Inclusive la presencia de una masa, especialmente si es menor que 5 mm, no necesariamente implica funcionalidad, ya que hasta un 10% de la población normal entre los 20 y 40 años puede tener un incidentaloma hipofisario (la mayoría de las veces con lesiones menores de 5 mm en diámetro) [63]. A su vez, tanto los microadenomas hipofisarios como los tumores ectópicos pueden, por su pequeño tamaño, no ser visibles con las técnicas radiológicas actuales [51, 64].

Para superar estas limitaciones y confirmar o descartar el origen hipofisario del síndrome, en 1977 se desarrolló el muestreo bilateral y simultáneo de senos petrosos inferiores, también conocido como cateterismo de senos petrosos inferiores; esta técnica consiste en la medición de ACTH que drena directamente de la hipófisis y con base en ello se establece un gradiente de concentración con la ACTH de una vena periférica [65]. La eficiencia diagnóstica del procedimiento incrementa significativamente si se amplifica el gradiente mediante la estimulación con CRH, la cual podría decirse es la innovación más importante en la técnica del cateterismo de senos petrosos inferiores. La CRH estimula la secreción de ACTH hipofisaria en sujetos normales, pero más aún en pacientes con adenomas hipofisarios; por lo tanto, la aplicación de CRH permite la distinción entre tejido normal y adenoma [66, 67], ya que la sensibilidad y especificidad de la prueba es cercana a 100% [68].

Numerosas publicaciones han ratificado que el muestreo bilateral y simultáneo de los senos petrosos inferiores es el método más sensible para el diagnóstico diferencial entre el tumor hipofisario y el tumor ectópico secretor de ACTH, con una especificidad cercana a 100% si el paciente presenta hipercoisolínemia en el momento del procedimiento [51, 59, 68]. Otra ventaja es la posibilidad de localizar el adenoma dentro de la glándula, estableciendo un gradiente de la concentración de ACTH entre ambos senos petrosos inferiores [68, 69].

En comparación con otras modalidades diagnósticas, el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es consistentemente más preciso. Por ejemplo, mediante la aplicación de estrictos criterios de diagnóstico, Wiggam *et al.* [70] informaron una sensibilidad de 48% para

la prueba de dosis altas de dexametasona, de 70% para la prueba de estimulación con CRH y de 82% para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. En comparación con los estudios de imágenes, el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es también superior. Kaskarelis *et al.* [71] informaron en 54 pacientes una exactitud de 50% de la resonancia magnética nuclear y de 88% para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Colao *et al.* [72], en un estudio de 84 pacientes con síndrome de Cushing, informaron una sensibilidad de 40% para la tomografía axial computarizada, de 50% para la resonancia magnética nuclear y de 90% para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, aunque las imágenes fueron superiores al cateterismo para descubrir la lateralidad de los adenomas (75% a 80% para la tomografía y la resonancia magnética, frente al 65% para muestreo bilateral de senos petrosos inferiores).

El muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es extensamente utilizado y probablemente es la prueba más precisa para diferenciar el subgrupo de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH que presentan enfermedad de Cushing (origen hipofisario) [68, 73]. Teniendo en cuenta que en los pacientes con enfermedad de Cushing también aumenta la secreción de ACTH en respuesta al estímulo con acetato de desmopresina, probablemente por la expresión anormal en el adenoma hipofisario de receptores V2 o V3, durante el cateterismo se puede administrar acetato de desmopresina solo o asociado a CRH [69, 74].

Otro aspecto importante es que el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores no diferencia pacientes sanos ni aquellos con pseudo-Cushing de los pacientes con enfermedad de Cushing, ya que en individuos sanos se ha demostrado secreción asimétrica de ACTH por la existencia de un lado más funcional de la glándula; por ello, se recomienda que previamente se excluyan estos pacientes mediante los métodos diagnósticos ya comentados [75].

Cuando el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores no señala un gradiente central y se ha excluido el diagnóstico de enfermedad de Cushing, se debe realizar tomografía o resonancia magnética de cuello y tórax y, si resultan negativas, también se debe realizar de abdomen y pelvis para identificar el origen ectópico de la secreción de ACTH, que puede corresponder tanto a un tumor endocrino como no endocrino [12, 14] (ver [tabla 1](#)). Si bien el sitio más probable de los tumores secretores de ACTH no hipofisarios es el tórax, la localización de estos tumores es a menudo un reto y puede ser extremadamente difícil; de hecho, en solo 65% de los casos se identifica correctamente el tumor en los primeros estudios imaginológicos realizados [1]. Se debe señalar que no hay una técnica imaginológica única con una precisión óptima, y hasta en un 30% de los casos, el tumor permanece oculto por un largo tiempo después del diagnóstico de síndrome de Cushing. Por lo anterior, se debe emplear una combinación de tomografía y resonancia magnética nuclear, con herramientas de imagen complementarias como gammagrafía con [¹¹¹In]-octreotide, PET (tomografía por emisión de positrones) y PET-CT (tomografía por emisión de positrones y tomografía computarizada); eventualmente es necesario repetirlas durante el seguimiento, ya que un único resultado negativo no excluye el diagnóstico [1, 13, 76, 77].

Aspectos anatómicos

Antes de la toma de muestras de los senos petrosos inferiores, es esencial evaluar la anatomía venosa (ver [figura 4](#)), ya que hay variantes que pueden afectar la interpretación de los resultados [78, 79]. Las venas hipofisarias drenan en una red venosa plexiforme que recubre la superficie de la hipófisis; a su vez, drenan lateralmente en los senos intercavernosos y

cavernosos. Los senos cavernosos son laterales a la fosa hipofisaria y están interconectados por cuatro vías intercavernosas, de las cuales la más grande es el plexo basilar situado a lo largo del dorso de la silla. A pesar de esta amplia comunicación intercavernosa, el drenaje venoso hipofisario tiende a ser mayor hacia un lado en condiciones fisiológicas normales [80]; por lo tanto, se debe realizar el muestreo bilateral, ya que el muestreo unilateral puede producir resultados falsos negativos.

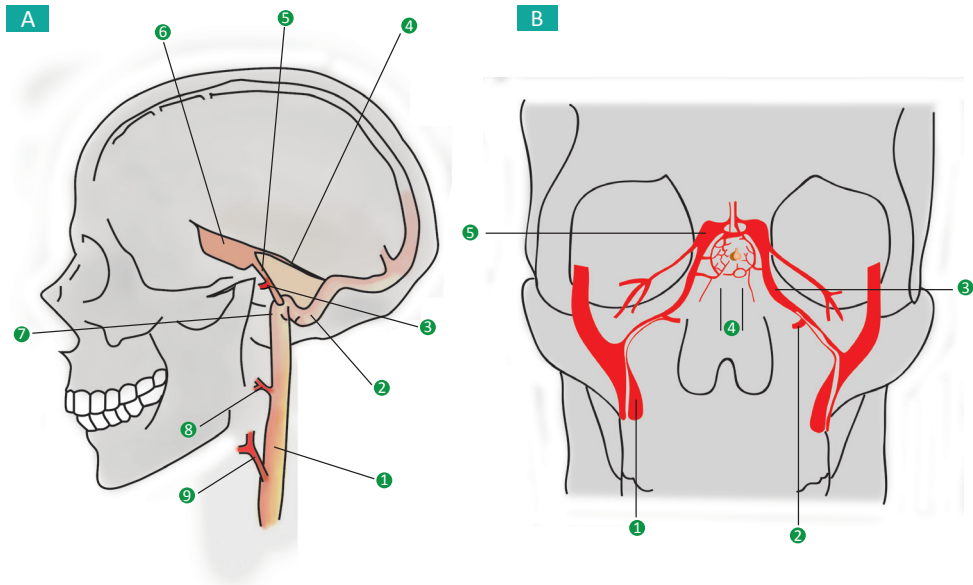


Figura 4. Drenaje venoso de la hipófisis. Los senos cavernosos drenan por los senos petrosos inferiores, que a su vez desembocan en las venas yugulares internas a través de los senos sigmoides. **A. Corte sagital.** (1) Vena yugular interna. (2) Seno sigmoideo. (3) Vena condilar anterior. (4) Seno petroso superior. (5) Seno petroso inferior. (6) Seno cavernoso. (7) Bulbo yugular. (8) Vena faríngea. (9) Vena facial. **B. Corte coronal.** (1) Vena yugular. (2) Vena condilar anterior. (3) Seno petroso inferior. (4) Venas hipofisarias confluentes. (5) Senos cavernosos. Tomado y modificado de Utz y colaboradores [81].

Los senos cavernosos drenan en los senos petrosos inferiores, los cuales pasan a través del foramen yugular anterior antes de desembocar en la vena yugular interna. Corriendo a través de la duramadre, los senos petrosos inferiores reciben múltiples afluentes, y el más importante es la vena condilar anterior. La posición de la unión senos petrosos inferiores - vena condilar anterior se encuentra típicamente en el margen inferior del foramen yugular, aunque a veces es extracraneal o se encuentra dentro del foramen [82]. Sin embargo, la configuración anatómica de la unión seno petroso inferior - vena yugular interna varía entre las personas (ver figura 5) y se pueden distinguir cinco tipos; en el 45% de los casos, se encuentra un drenaje directo de los senos petrosos inferiores en el interior del bulbo yugular, con comunicación ausente o casi ausente con la vena condilar anterior (tipo 1); en el 24% de los casos existe una bien definida anastomosis senos petrosos inferiores - vena condilar anterior y la vena condilar anterior drena en el plexo venoso vertebral (tipo 2). Para los pacientes con estas dos variantes anatómicas, la anastomosis senos petrosos inferiores - vena condilar anterior debe ser totalmente delineada, de tal manera que el microcatéter pueda avanzar más allá de esta unión y así evitar la dilución de las muestras que provienen de los senos petrosos inferiores. En el 24% de los casos, los senos petrosos inferiores drenan en las venas yugulares internas como un plexo de venas y no como una sola vena, por lo que drenan parcialmente en el plexo venoso vertebral (tipo 3). En el 7% de los casos, los senos

petrosos inferiores drenan exclusivamente o predominantemente en el plexo venoso vertebral a través de la vena condilar anterior, y la unión entre los senos petrosos inferiores y la vena yugular interna es hipoplásica o ausente (tipo 4) [82-84]. Existe otra variante menos frecuente, la cual ocurre cuando el seno petroso inferior se conecta a la vena yugular por debajo del bulbo yugular (tipo 5) [85].

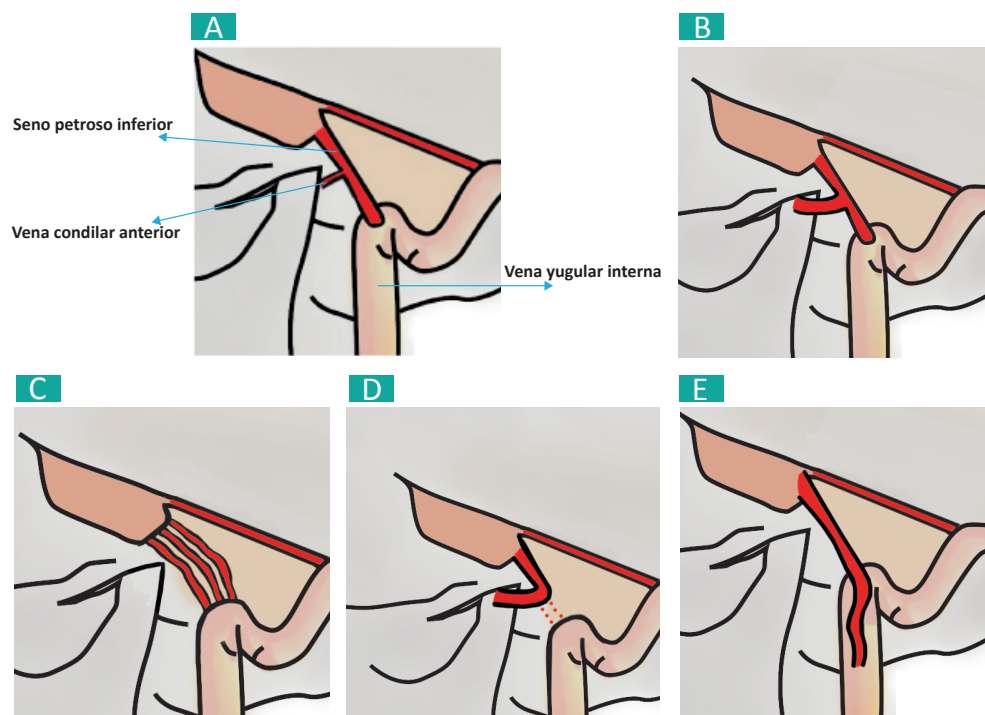


Figura 5. Variaciones del drenaje de los senos venosos petrosos inferiores en la vena yugular interna. A. Tipo 1. B. Tipo 2. C. Tipo 3. D. Tipo 4. E. Tipo 5. Modificado de Andereggen y colaboradores [86].

Cuando el seno petroso inferior es hipoplásico, disminuye el rendimiento diagnóstico del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores y aumentan los resultados falsos negativos. Además, los senos petrosos inferiores son asimétricos en más de 40% de los pacientes [48, 79], lo cual puede llevar a errores en la lateralización. Por estas razones, rutinariamente se realiza una angiografía venosa antes de la toma de muestras, con el fin de comprobar que los catéteres han alcanzado la localización adecuada en los senos petrosos inferiores; de esta forma, se establece que no hay alteraciones anatómicas en el drenaje venoso que, igualmente, son una fuente de resultados errados [87]. En una serie de 501 pacientes sometidos a muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, el 0,8% de ellos presentaban senos petrosos inferiores hipoplásicos o anómalos, la cual es una de las causas de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores falsamente negativos y que quirúrgicamente se demuestra una enfermedad de Cushing [78].

Aspectos técnicos

En primer lugar, antes de realizar un muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, se debe comprobar que el paciente tenga actividad bioquímica relacionada con síndrome de

Cushing, es decir, documentar que tenga hipercortisoluria y que no se trate de un síndrome cíclico, ya que si es un síndrome cíclico podría estar inactivo en el momento de la exploración y habrían errores en la interpretación de la prueba [31].

El procedimiento se lleva a cabo bajo sedación consciente para permitir la evaluación del paciente en tiempo real, ya que puede sufrir otalgia debido a la alta sensibilidad del perostio de la fosa yugular y ello no se puede determinar si el paciente está intubado; además, hay complicaciones raras, como trastornos neurológicos transitorios que solo se pueden identificar si el paciente está despierto. Por lo tanto, la sedación consciente es el estándar de anestesia para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores [88].

Debido a que los pacientes con síndrome de Cushing se encuentran en estado hipercoagulable y tienen riesgo de sufrir una trombosis venosa, se recomienda administrar 5.000 unidades de heparina no fraccionada por vena periférica al comienzo del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Esta medida previene principalmente trombosis de senos petrosos o senos cavernosos y trombosis venosas profundas relacionadas con el procedimiento [88]. Adicionalmente, se recomienda que se haga profilaxis con heparina de bajo peso molecular desde el día del ingreso hasta que el paciente se reincorpore a su actividad habitual [89].

■ Toma de muestra

El procedimiento se realiza en una sala radiológica de intervención vascular y preferiblemente se utiliza angiografía con sustracción digital. La manipulación de los instrumentos requeridos se efectúa en condiciones estériles y se recomienda realizar el procedimiento a primera hora de la mañana (7:00 a.m. a 8:00 a.m.) para interferir lo menos posible en el ritmo circadiano del cortisol [89]. En general, el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores consta de los siguientes procedimientos [31]:

- Sedación consciente.
- Canalización de ambas venas femorales.
- Infusión de heparina.
- Colocación de los catéteres en los senos petrosos inferiores guiado por fluoroscopia.
- Fluoroscopia con contraste para confirmar el reflujo en el seno cavernoso ipsilateral.
- Obtención de muestras sanguíneas basales.
- Inyección de CRH.
- Obtención de muestras de sangre post-CRH.
- Remoción de catéter y realización de presión hasta que haya hemostasia venosa.

A continuación, se describe el protocolo para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores [80, 82, 83, 89-92]:

1. Pocos días antes del procedimiento se debe comprobar la actividad bioquímica del eje, mediante la medición de cortisol en orina de 24 horas, con el fin de descartar un síndrome cíclico que pueda estar inactivo en el momento de la exploración.

- 2. Se debe guardar ayuno durante la noche anterior.
- 3. Se recomienda iniciar el procedimiento idealmente en las primeras horas de la mañana, entre 7:00 a.m. y 8:00 a.m.
- 4. El procedimiento se realiza en una sala radiológica de intervención vascular. Se utiliza preferiblemente angiografía con sustracción digital, y la manipulación se efectúa en condiciones de esterilidad.
- 5. Se induce la sedación consciente.
- 6. Se administra un bolo de 5.000 unidades de heparina no fraccionada por vena periférica al comienzo del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, justo antes del cateterismo de las venas yugulares. Adicionalmente, se recomienda profilaxis con heparina de bajo peso molecular desde el día del ingreso hasta la incorporación del paciente a su actividad habitual.
- 7. Con el paciente en posición supina durante el período del estudio y, previa asepsia, se realiza infiltración con lidocaína al 2% en la topografía de las venas femorales comunes a nivel inguinal. La punción se realiza con una aguja calibre 21 mediante la técnica de Seldinger. Se puede usar guía ecográfica para mejorar la exactitud de la punción.
- 8. Se coloca un introductor venoso de un calibre 6 Fr en cada una de las venas femorales canalizadas; aunque, también se puede pasar un introductor 6 Fr a la derecha y otro 5 Fr a la izquierda; de manera que se use la vaina más grande para la toma simultánea de las muestras periféricas.
- 9. Por medio de estos introductores se pasa un catéter vertebral (también llamado catéter Davis) de 5 Fr sobre una guía hidrofílica de 0,035" (1,45 m). Estos catéteres se pasan por la vena cava inferior, a través de la aurícula derecha y la vena cava superior, y de manera retrógrada, ayudados con maniobra de Valsalva, hasta llegar en forma bilateral y simultánea a las dos venas yugulares internas.
- 10. De allí en adelante se puede escoger una de las siguientes opciones de acuerdo con la disponibilidad y tipos de insumos que posea cada institución.
 - Se continúa con los mismos catéteres Davis 5 Fr hasta llegar a los senos petrosos inferiores.
 - A través de los catéteres Davis 5 Fr posicionados en las venas yugulares internas y una guía de 0,018", se pasa un microcatéter de 2,8 Fr a cada lado hasta llegar a los senos petrosos inferiores.
- 11. Sea una opción o la otra, los catéteres se deben dirigir medialmente cuando se llega a nivel de las vértebras C1-C2 para de esta forma llegar al orificio de los senos petrosos inferiores.
- 12. Si la vena condilar anterior se encuentra en anastomosis con el seno petroso inferior, se debe avanzar el catéter o microcatéter más allá de este cruce, dentro de los senos petrosos inferiores para evitar diluir las muestras.
- 13. Las muestras periféricas se obtienen ya sea desde uno de los introductores colocado en una vena femoral o de una vena antecubital.

- 14. Mientras se realiza el cateterismo, se visualiza la anatomía venosa mediante fluoroscopia intermitente para asegurar la localización correcta de los catéteres.
- 15. Antes de iniciar la toma de muestras, se realiza una confirmación por angiografía venosa, obteniendo imágenes frontales y laterales del cráneo mediante substracción digital. Las puntas de los catéteres deben estar en la unión del segmento vertical y horizontal de cada seno petroso inferior (ver figura 6).



Figura 6. Dos catéteres con el extremo distal alojado en ambos senos petrosos inferiores. Imagen de Dr Lawrence Josey (Radiopaedia.org) Inferior petrosal sinus sampling. Creative Commons Attribution-Noncommercial-Share Alike 3.0 Unported licence. Tomado de <http://radiopaedia.org/cases/inferior-petrosal-sinus-sampling-4>

- 16. Se considera una posición óptima cuando la inyección de contraste demuestra llenado del seno petroso inferior ipsilateral, con reflujo contralateral.
- 17. Una vez que los tres catéteres (el periférico, el del seno petroso inferior derecho y el del izquierdo) están colocados, se espera cinco minutos para minimizar la influencia del estrés.
- 18. A continuación, se realiza la toma de muestras simultánea de los tres catéteres para las determinaciones basales. Se recomienda una aspiración lenta cuando se está extrayendo sangre de los senos petrosos inferiores, para evitar su colapso. Además, es muy conveniente que para cada catéter haya una persona encargada de su extracción y otra de recoger las muestras en los tubos correspondientes.
- 19. Los tubos se deben rotular con anterioridad con su respectivo nombre, localización y momento de obtención, por ejemplo, “ACTH seno petroso inferior derecho 5 min”. Para la medición de ACTH, la muestra se toma en tubo que contenga EDTA como anticoagulante, se transporta en hielo hasta el laboratorio, se centrifuga idealmente conservando la cadena de frío, y el plasma se congela hasta el momento en que se vaya a procesar la muestra.
- 20. Si se desea medir prolactina, como es lo recomendado, se toma un tubo seco (sin anticoagulante) y no se requiere transporte en hielo.

- 21. Se aplica CRH ovina (1 µg/kg) o CRH humana (100 µg), considerado este momento como el minuto cero. La CRH se aplica en dosis única, en forma periférica e intravenosa. Las muestras se obtienen a los 3, 5 y 10 min después de aplicada la CRH. Son tres muestras basales y nueve posestímulo, para un total de 12, aunque también se puede adicionar una toma de muestras a los 15 min posestímulo.
- 22. Como remplazo de la CRH se puede usar acetato de desmopresina a una dosis de 10 µg en forma de bolo intravenoso por vía periférica. Su presentación comercial es ampolla de 4 µg/mL, volumen: 1 mL. Se debe tener en cuenta lo siguiente:
 - Se puede diluir 2,5 mL de acetato de desmopresina (dos ampollas y media) en 7,5 mL de solución salina al 0,9% y pasar la mezcla vía intravenosa, lo que equivale a 10 µg del medicamento.
 - Después de la administración de desmopresina se aconseja restricción de líquidos para el resto del día.
- 23. Después de tomadas las muestras, se retiran los catéteres, y se realiza compresión manual para obtener una adecuada hemostasia antes del traslado del paciente a la sala de recuperación. El procedimiento completo dura entre una a dos horas en la mayoría de los casos.
- 24. Se observa el paciente, quien debe estar bajo estricto reposo en cama durante cuatro horas. El alta puede ser el mismo día.

En algunas ocasiones se pueden presentar dificultades de distinta índole para lograr un acceso venoso correcto, por tal motivo, se han considerado otras opciones exitosas; como obtener acceso unilateral por vía femoral mediante el uso de un introductor 9 Fr que permite el paso de dos catéteres 4 Fr, los cuales se dirigen hacia cada seno petroso inferior [93]. En algunas ocasiones, por ejemplo cuando hay filtros en la vena cava inferior, trombosis, anatomía aberrante, o la imposibilidad de cruzar las válvulas de la vena yugular interna, se puede realizar un acceso directo en la vena yugular interna [81].

Por otra parte, para evitar resultados falsamente bajos de ACTH, la recolección de las muestras se deben hacer en tubos con EDTA previamente enfriados, los cuales se transportan en un baño de hielo y luego se realiza una centrifugación refrigerada y se separa el plasma [44]. Se recomienda que la medición se haga por el método de ensayo inmunoradiométrico (IRMA), el cual es capaz de discriminar con mayor precisión niveles bajos o suprimidos de ACTH (<10 pg/ml) en comparación con el radioinmunoensayo (RIA) [43, 94]. Otro método de medición recomendado es el ensayo inmunométrico quimioluminiscente, el cual goza de excelente sensibilidad.

Complicaciones del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores

El muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es seguro cuando es realizado por radiólogos intervencionistas con experiencia en el procedimiento y preferiblemente en centros con experiencia. Usualmente es bien tolerado por los pacientes y la complicación más común (más del 4% de los pacientes) es el hematoma en la ingle, derivado del acceso femoral del cateterismo. Sin embargo, los efectos adversos serios, aunque raros (<0,5%), pueden ser devastadores; algunos de ellos son daño vascular del tallo cerebral, hemorragia subaracnoidea, trombosis del seno cavernoso, parálisis de pares craneales, trombosis venosa profunda y embolismos pulmonares [48, 82, 95, 96].

En una serie publicada por la Universidad de Vanderbilt (Tennessee, Estados Unidos), dos de 34 pacientes sometidos a muestreo bilateral de senos petrosos inferiores desarrollaron trombosis venosa profunda después del procedimiento, y uno de los pacientes murió por embolia pulmonar [97]; sin embargo, la administración de heparina antes de iniciar el procedimiento no era habitual en esta institución. Otro grupo informó un episodio de trombosis venosa profunda en uno de 94 pacientes [98]. Con base en lo anterior, estos artículos destacan la importancia de la anticoagulación profiláctica en pacientes con síndrome de Cushing.

Por otra parte, las complicaciones neurológicas graves son raras. De 508 procedimientos realizados en el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos (NIH, del inglés *National Institute of Health*), hubo un paciente con hemorragia pontina y otro con una reacción vasovagal grave [82]; adicionalmente, tres pacientes presentaron quejas como parestesias o vértigo transitorios, sin anomalías en los estudios imaginológicos cerebrales. Más recientemente, un estudio con 86 pacientes informó sobre dos casos con parálisis transitoria del VI par craneal [99], y en otro estudio en el que se incluyeron 94 pacientes se informó un caso de hemorragia subaracnoidea que provocó hidrocefalia obstructiva aguda [98]. De los 44 casos de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores realizados en el hospital Monte Sinaí (Estados Unidos), hubo un paciente que sufrió disfunción pontinomedular y en la resonancia magnética nuclear se encontró infarto del tallo cerebral [100].

Dada la rareza de estas complicaciones, ha sido difícil determinar cuáles factores aumentan el riesgo del procedimiento, aunque es probable que las variantes anatómicas de la circulación venosa y la selección del catéter contribuyan al desarrollo de dichas complicaciones [88].

Interpretación de los resultados

Por convención, un muestreo bilateral de senos petrosos inferiores “positivo” indica centralización, es decir, una fuente hipofisaria de exceso de ACTH, mientras que un resultado “negativo” corresponde a una fuente ectópica de ACTH. Una relación de ACTH basal entre las muestras venosas central y periférica (ACTH central/ ACTH periferia) $\geq 2,0$ es altamente sugestiva de enfermedad de Cushing y una relación ACTH central/ ACTH periferia postestímulo $\geq 3,0$, también lo es; sin embargo, debido a la naturaleza pulsátil de la secreción de hormona liberadora de corticotropina (CRH), en una minoría de pacientes con enfermedad de Cushing (5%) se podría obtener una relación inicial <2 . Es por ello, que se utiliza CRH ovina (1 $\mu\text{g}/\text{kg}$) o CRH humana (100 μg) en forma intravenosa para incrementar la sensibilidad de la prueba. Las muestras se obtienen a los 3, 5 y 10 min después de aplicada la CRH (minuto “0”) y se considera que una relación ACTH central/ ACTH periferia $\geq 3,0$ postestímulo sugiere con alta probabilidad una enfermedad de Cushing; para esta relación, se toma el valor más alto de ACTH, ya sea del seno petroso inferior derecho o del izquierdo [68]. Algunos autores también realizan medición a los 15 min [81, 88, 101, 102], aunque prolongar la prueba no aumenta su capacidad diagnóstica. Igualmente, para realizar esta relación se toma el valor más alto de ACTH entre el seno petroso inferior derecho y el izquierdo.

Newell-Price *et al.* realizaron una revisión de las series publicadas al respecto; en total incluyeron 21 estudios y 569 pacientes, y se utilizó como criterio diagnóstico de enfermedad de Cushing una diferencia en la relación de ACTH senos petrosos inferiores/ muestra periferia ≥ 2 sin estímulo y ≥ 3 con estímulo de CRH, que son los puntos de corte que actualmente sugiere el Instituto Nacional de Salud de Estados Unidos. Se observó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 100%, la tasa de falsos negativos fue baja (4%) y los falsos positivos

fueron poco frecuentes [48]. Otro estudio similar analizó los informes de varios centros, se incluyeron 726 pacientes con enfermedad de Cushing y 112 con síndrome Cushing ectópico; se observaron 41 casos de falsos negativos y siete casos falsos positivos, y se obtuvo una sensibilidad del 94% y especificidad del 94% para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores [44].

Cuando el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es positivo (a favor del origen hipofisario), se determina el gradiente intersinusal de ACTH en cada momento del muestreo (seno petroso inferior de mayor valor/ seno petroso inferior de menor valor) para determinar la ubicación intrahipofisaria del adenoma; el valor de corte es una relación $\geq 1,4$. No obstante, la capacidad de la prueba para localizar microadenomas hipofisarios en la topografía de la glándula es mucho menor en comparación a su capacidad para demostrar el origen hipofisario de la enfermedad. Mediante el empleo de la cirugía como el estándar de oro para determinar una enfermedad de Cushing, se ha observado que un gradiente intersinusal con un valor $\geq 1,4$ ofrece una precisión diagnóstica que oscila entre 50% y 100% (promedio 78%) de acuerdo con diferentes estudios, sin que la precisión mejore cuando se realiza el estímulo de CRH [48, 103]. Por su parte, en un estudio reciente de Wind *et al.*, se analizaron 491 pacientes con adenomas hipofisarios dependientes de ACTH confirmados por muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, y se observó que esta prueba presentó un valor predictivo positivo de 69% para la ubicación intrahipofisaria del adenoma, mientras que la resonancia magnética preoperatoria fue positiva solo en el 42% de los casos, de los cuales hubo una correcta correlación con la verdadera ubicación del adenoma en el 86% de los mismos [104].

Por otra parte, se recomienda la revisión completa de la glándula durante el acto quirúrgico, ya que no se puede omitir la probabilidad de pasar por alto un adenoma. La recomendación de realizar una hemihipofisectomía basándose solo en la lateralización que indica el muestreo bilateral de senos petrosos es difícil de sustentar, ya que en muchos casos el adenoma podría ser contralateral y también se ha informado que hasta en un 10% de los pacientes se observa un fenómeno de regresión del gradiente intersinusal después de la administración de CRH [88]. De igual forma, el rendimiento para definir la localización del adenoma hipofisario no mejora si se aplican otros métodos como la toma de muestras de los senos cavernosos [105]. En este sentido, la precisión diagnóstica del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para determinar la localización del adenoma se ha interpretado por la mayoría de autores como insatisfactoria y parece explicarse principalmente por la asimetría en el drenaje venoso de la glándula hipófisis [88, 106].

■ Errores en la interpretación de los resultados

Entre las causas más frecuentes de interpretaciones equivocadas de los resultados del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, se encuentran [31]:

- Inactividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, por ejemplo si el paciente está en una fase quiescente de enfermedad cíclica.
- Secreción ectópica de hormona liberadora de la corticotropina (CRH).
- Interferencia farmacológica por ketoconazol y glucocorticoides, entre otros medicamentos.
- Anomalías anatómicas de drenaje venoso hipofisario.

- Colocación inadecuada de catéteres en senos petrosos inferiores o alteración de su localización durante el procedimiento.
- Aspiración brusca de las muestras venosas.
- Error en la reconstitución de la CRH.
- Error en la recolección de la muestra o en el etiquetado del tubo correspondiente.
- Tratamiento inadecuado de la muestra durante la toma, por ejemplo, no conservar en frío de inmediato.

Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores mediante estimulación con desmopresina

En la actualidad el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores mediante estimulación con CRH es la prueba de oro para el diagnóstico de la enfermedad de Cushing; no obstante, dado que la CRH no está disponible en muchas instituciones hospitalarias, una opción es utilizar la desmopresina, en lugar de la CRH, con el fin de estimular la hipófisis. Ello se debe a que la vasopresina, al igual que otras hormonas hipotalámicas como CRH u oxitocina, estimulan las células corticotropas en la hipófisis anterior e inducen secreción de ACTH [107], a lo cual se suma el hecho de que los pacientes con enfermedad de Cushing presentan una mayor regulación de los receptores de vasopresina V3 en la hipófisis [40].

Varios estudios de series de pacientes sugieren que la vasopresina puede ser una alternativa segura y efectiva, aunque no se han llevado a cabo estudios grandes que lo confirmen [108]. Algunos de los efectos adversos relacionados con el uso de desmopresina son rubicundez facial, taquicardia y cefalea durante la infusión, los cuales generalmente son leves; rara vez se presenta hiponatremia [109].

Con respecto a la técnica, se realiza de igual manera que con CRH. Cuando los catéteres están posicionados en los senos petrosos inferiores, se obtiene sangre basal y se aplica 10 µg de desmopresina por vía intravenosa y periférica, ya que con esta dosis se logra una respuesta mayor [110]. La desmopresina es administrada en bolo durante 15 segundos y los pacientes deben ser monitorizados durante todo el procedimiento. A los 3, 5 y 10 min posteriores a la estimulación, se obtiene nuevamente muestra sanguínea; similar a la estimulación con CRH, algunos autores también realizan medición a los 15 minutos [88]. Las muestras son recolectadas de vena periférica y de senos petrosos inferiores, y colocadas dentro de tubos refrigerados que contienen EDTA. La desmopresina se prepara en la farmacia con solución salina 0,9% y se puede conservar en refrigeración.

Para varios autores [88, 111], al igual que en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores con CRH, en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, previa estimulación con desmopresina, encuentran una relación de ACTH de seno petroso inferior/ periferia ≥ 2 en condiciones basales o un relación de ACTH de senos petrosos inferiores/ periferia ≥ 3 posestímulo con desmopresina, confirmando el diagnóstico de enfermedad de Cushing; similar a la prueba con CRH, la lateralización se define como un gradiente intersinusal $\geq 1,4$. Machado *et al.* [111] basados en estos criterios, encontraron una sensibilidad y especificidad de 92,1% y 100%, para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores estimulado con desmopresina.

En un estudio reciente [112] se determinó la sensibilidad y la especificidad del estímulo con desmopresina en 43 pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, a quienes se les realizó muestreo bilateral de senos petrosos inferiores debido a una falta en la visualización de un adenoma en la resonancia magnética nuclear o debido a que existía discordancia en la respuesta del cortisol en la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona. El diagnóstico fue confirmado después de la cirugía. Los investigadores encontraron una relación >2 después de desmopresina en 35 de 36 casos de enfermedad de Cushing (sensibilidad de 95%), mientras que una relación ≤ 2 fue hallada en siete pacientes con secreción ectópica de ACTH (especificidad del 100%); no se reportaron efectos adversos mayores durante o después del procedimiento. No obstante, el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores no fue efectivo para determinar la localización del adenoma hipofisario dentro de la misma glándula (sensibilidad del 50%) [112].

Otros investigadores, como Tsagarakis *et al.*, mediante la administración en forma combinada CRH humana y desmopresina a dosis de 100 μg y 10 μg respectivamente, encontraron que una relación ACTH senos petrosos inferiores/ periferia posestímulo ≥ 2 , mejora la sensibilidad a un valor de 97,9% y mantiene la especificidad en 100% para la distinción entre enfermedad de Cushing y síndrome de secreción ectópica de ACTH [113, 114].

En general, estos datos confirman que el estímulo con desmopresina en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es una alternativa segura y efectiva cuando la CRH es de difícil consecución; además, el procedimiento es igual. Sin embargo, aún no existe un consenso sobre el punto de corte para definir si hay o no respuesta, aspecto que sí está claro cuando se usa CRH [31].

Medición de prolactina en muestras obtenidas por cateterismo de senos petrosos inferiores

Debido a que en el muestreo bilateral de senos petrosos hay una tasa de falsos negativos del 1% al 10% que resulta de anomalías en el drenaje venoso, senos petrosos hipoplásicos, poca experiencia o dificultades para lograr la cateterización, y a que la técnica no parece localizar fiablemente los adenomas hipofisarios [48, 87, 106]; se ha acudido a la medición de prolactina como una forma de precisar mejor el drenaje venoso hipofisario y de esta manera disminuir el riesgo de obtener un resultado falsamente negativo.

La prolactina es la hormona hipofisaria más abundante; dado que la localización de los lactotrofos en la hipófisis anterior es diferente a la de los corticotrofos, la prolactina es una hormona segura como marcador de referencia. De hecho, los niveles de prolactina no se afectan en casos de síndrome de secreción ectópica de ACTH, mientras que sí puede haber supresión de la hormona estimulante de la tiroides, la hormona del crecimiento y la subunidad alfa de la gonadotropina coriónica humana [115]. Los estudios recientes se han enfocado en la medición de prolactina como un marcador complementario de cateterización exitosa durante el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores.

■ Cateterización exitosa e identificación del adenoma hipofisario productor de ACTH

Como se ha mencionado, el muestreo bilateral de senos petrosos con estimulación con CRH tiene algunas limitantes para definir en qué lado está el adenoma hipofisario; de hecho, hasta en el 29% de los pacientes, el gradiente máximo de ACTH no coincide con el lado en el que se encuentra el microadenoma [68]. Una razón para esta discordancia es la presentación de patrones de drenaje venoso variables, ya que la precisión en la localización de la lesión disminuye cuando

el drenaje es asimétrico [79]. Otras razones son la mala colocación del catéter y una toma de muestras inadecuada durante el procedimiento [99, 102]. Al respecto, Lefournier *et al.* [99] demostraron que la precisión de la prueba mejora cuando se realiza venografía en forma rutinaria para confirmar con certeza que ambos catéteres están colocados adecuadamente en los senos petrosos inferiores. No obstante, teniendo en cuenta los hallazgos de algunos autores [116, 117], una relación de prolactina senos petrosos inferiores/ periferia $>1,8$ antes de la administración de CRH, indica que el cateterismo de senos petrosos inferiores fue exitoso, mientras que una relación menor que 1,2 indica que probablemente no se tomó muestra de sangre hipofisaria y el procedimiento no es fiable.

En un estudio reciente, Mulligan y colaboradores [118] investigaron si las mediciones de prolactina durante el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores podrían mejorar la localización del tumor dentro de la hipófisis. Para ello, estudiaron 28 pacientes entre 1997 y 2009, quienes tenían un tumor hipofisario identificado con tinción positiva para ACTH en la histopatología. Los gradientes intersinusuales de ACTH antes y después del ajuste con prolactina se compararon con los hallazgos quirúrgicos y patológicos. Para el análisis con prolactina, se halló primero la relación ACTH/ prolactina en cada lado y en el mismo momento (antes del estímulo y posestímulo de CRH), así: ACTH seno petroso inferior derecho/ prolactina seno petroso inferior derecho y ACTH seno petroso inferior izquierdo/ prolactina seno petroso izquierdo. Con estos datos se obtuvo la relación de ACTH ajustada con prolactina, que se calculó como ACTH/ prolactina derecha dividido ACTH/prolactina izquierda para cada momento de la prueba (ver figura 7). Una relación de ACTH ajustada con prolactina $\geq 1,4$ se consideró como el punto de corte para definir el lado dominante. Estos autores encontraron que la resonancia magnética nuclear de hipófisis ayudó a localizar el adenoma hipofisario en 17 de 28 pacientes (61%), mientras que el uso de un gradiente intersinusual máximo de ACTH $\geq 1,4$, antes o después de la estimulación CRH, permitió identificar correctamente la localización del tumor en 15 de 28 pacientes (54%). Por su parte, una relación de ACTH ajustada con prolactina $\geq 1,4$ permitió la correcta localización en 21 de 28 pacientes (75%), diferencia estadísticamente significativa. Además, cuando se combinaron los datos de la resonancia magnética nuclear y de la relación de ACTH ajustada con prolactina, se localizó correctamente el tumor en 23 de 28 pacientes (82%). Como se observa, la medición de prolactina durante el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores mejora la capacidad de dicho procedimiento para localizar correctamente el sitio de un adenoma hipofisario en la enfermedad de Cushing, con cifras que superan a la medición tradicional de solo ACTH.

■ Diferenciación entre enfermedad de Cushing y síndrome de secreción ectópica de ACTH

La medición de prolactina actúa como un índice de flujo venoso hipofisario durante el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores en pacientes con enfermedad de Cushing, quienes fallan en lograr una relación pico de ACTH senos petrosos inferiores /periferia mayor de 3,0 después del estímulo con CRH; por lo tanto, la medición de prolactina se debe realizar cuando los resultados indican secreción ectópica de ACTH, con el objetivo de definir si se trata de un resultado falso y en realidad corresponde a una enfermedad de Cushing. En este sentido, Findling *et al.* [116] presentaron tres pacientes con características de enfermedad de Cushing con una relación pico de ACTH senos petrosos inferiores/ periferia $<3,0$ después del estímulo con CRH, lo que sugería una secreción ectópica de ACTH; adicionalmente, se determinó la prolactina como índice de flujo venoso de origen hipofisario y los tres casos índices se compararon con 44 pacientes con enfermedad de Cushing y cinco con secreción ectópica de ACTH. La relación pico de prolactina basal senos petrosos inferiores/ periferia fue $>1,8$ en los 49 pacientes, pero fue menor de 1,2 en

los tres casos índices, lo cual señaló que las muestras en estos tres casos no habían sido tomadas con precisión. Se realizó una relación normalizada de ACTH/ prolactina (senos petrosos inferiores/ periferia) para aclarar el origen (ver figura 7) y se obtuvo un valor mayor que 0,8 en todos los pacientes con enfermedad de Cushing y un valor menor que 0,6 en todos los pacientes con secreción ectópica de ACTH. En los tres casos índices la relación normalizada ACTH/ prolactina (senos petrosos inferiores/ periferia) fue $\geq 1,3$, lo cual fue similar a los pacientes con enfermedad de Cushing. Por ello, se realizó cirugía transesfenoidal y los tres pacientes lograron remisión clínica y bioquímica, lo que soportó el diagnóstico de enfermedad de Cushing.

Relación de ACTH SPI/P

Relación de PRL SPI/P

Relación de ACTH PRL = $\frac{\text{ACTH SPI derecho}}{\text{PRL SPI derecho}} - \frac{\text{ACTH SPI izquierdo}}{\text{PRL SPI izquierdo}}$

Relación de ACTH ajustada con prolactina = $\frac{\text{ACTH/PRL derecha}}{\text{ACTH/PRL izquierda}}$

Relación normalizada de ACTH/PRL (SPI/P) = $\frac{\text{Pico dominante de ACTH en SPI post-CRH}}{\text{PRL en SPI ipsilateral basal}} / \frac{\text{ACTH en P post-CRH}}{\text{PRL en P basal}}$

SPI: Seno petroso inferior
 P: Periferia
 CRH: Hormona liberadora de la corticotropina
 ACTH: Hormona adrenocorticotrópica
 PRL: Prolactina

Figura 7. Cálculos relacionados con la medición de ACTH y prolactina en el muestreo bilateral de senos petrosos.

Grant *et al.* [117] realizaron un estudio de cinco años donde analizaron 83 pacientes con hiper-cortisolemia bioquímica secundaria a exceso de ACTH, a quienes se les realizó muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para analizar un posible origen hipofisario. Mediante el cálculo tradicional con ACTH, 67 pacientes tuvieron una relación senos petrosos inferiores/ periferia $>3,0$ (positivo para enfermedad de Cushing) y 16 se consideraron como negativos. Cuando se usó una relación normalizada de ACTH/ prolactina (senos petrosos inferiores/ periferia) en aquellos con resultado negativo, seis fueron reasignados como enfermedad de Cushing (relación $>0,8$), lo cual se confirmó en el estudio histológico de cinco de los seis casos; el otro caso permaneció como indeterminado. En los 10 casos restantes, los pacientes mostraron una relación de $<2,0$ en el análisis inicial y $<0,6$ con el cálculo de prolactina normalizada, nueve fueron diagnosticados con síndrome de Cushing ectópico y uno con síndrome de Cushing cíclico [117].

Otros estudios también han destacado cómo la máxima relación de prolactina senos petrosos inferiores/ periferia en muestra posestímulo con CRH, coincide estrechamente con la máxima relación de ACTH senos petrosos inferiores/ periferia en muestra posestímulo con CRH, lo que le permite ser una prueba complementaria de utilidad para la diferenciación entre un síndrome de Cushing central y un periférico [101].

En resumen, una relación de ACTH ajustada con prolactina $\geq 1,4$ sumado a los datos de la resonancia magnética nuclear de hipófisis, permite definir en el 82% de los casos el lado correcto en el cual está localizado un adenoma productor de ACTH en los pacientes con enfermedad de Cushing; una relación de prolactina basal senos petrosos inferiores/ periferia $>1,8$ en el mismo lado de la relación pico de ACTH senos petrosos inferiores/periferia permite verificar que hubo una exitosa cateterización; la relación normalizada de ACTH/ prolactina ayuda a diferenciar en-

tre enfermedad de Cushing y síndrome de secreción ectópica de ACTH cuando la relación ACTH senos petrosos inferiores/ periferia está a favor del origen ectópico, de tal manera que un valor $>0,8$ está a favor de un origen central, mientras que un valor $<0,6$ está a favor de origen ectópico.

Adicionalmente, en un estudio reciente de Sharma *et al.* [119] se propone subdividir los resultados de la relación normalizada de ACTH/ prolactina en tres grupos. Si el resultado es $\leq 0,7$, probablemente sea un síndrome de secreción ectópica de ACTH, si es $\geq 1,3$, muy probablemente sea una enfermedad de Cushing, y si está entre 0,8 y 1,2 se considera indeterminado; aunque estaría más a favor de origen hipofisario. Además, los autores consideran que la medición de los niveles de prolactina no parece ser útil o necesaria en pacientes con relación ACTH de senos petrosos inferiores/ periferia sugestiva de enfermedad de Cushing. En la **figura 8** se esquematiza el abordaje diagnóstico del paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH y la utilidad de la prolactina en los casos de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores con relación de ACTH senos petrosos inferiores/periferia <2 basal y <3 postestímulo de CRH.

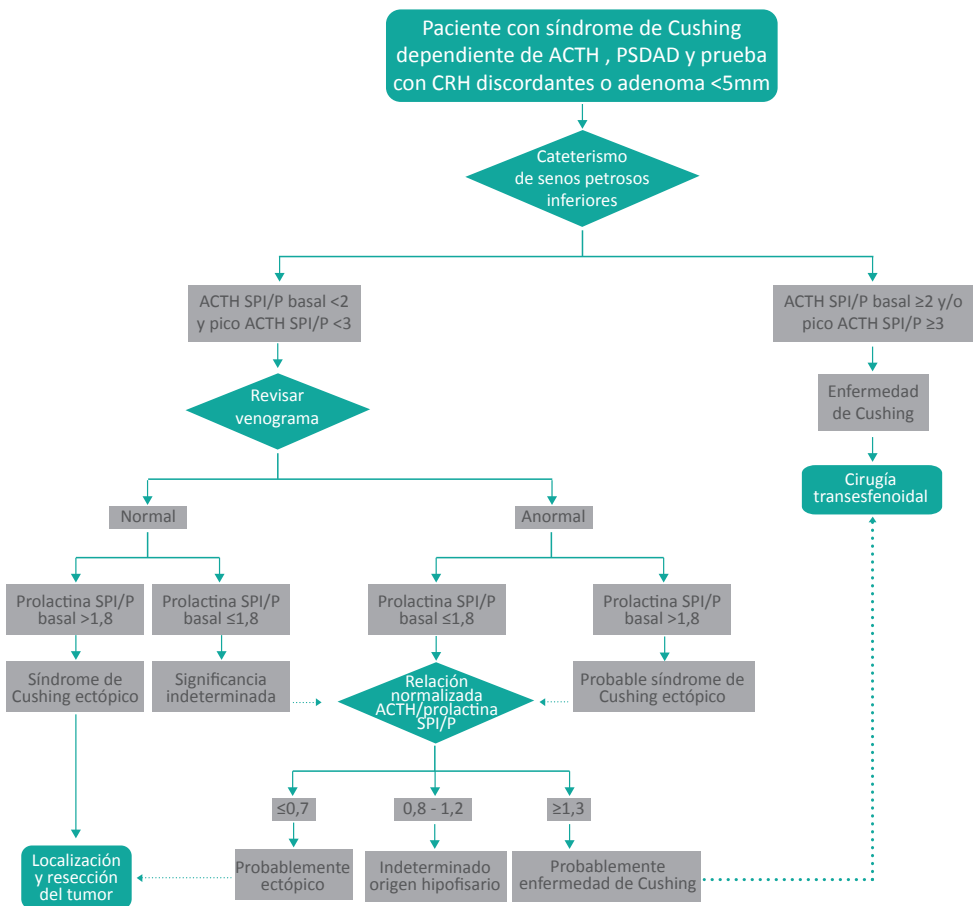


Figura 8. Algoritmo diagnóstico de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH que requieren cateterismo de senos petrosos inferiores. Tomado y modificado de Sharma y colaboradores [119].

Con respecto a los casos en el que el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores está a favor de un tumor ectópico pero no se detecta su origen, Sheth *et al.* [120] entre 1986 y 2010, en el Hospital General de Massachusetts, Estados Unidos, revisaron 288 muestreos bilaterales de senos petrosos inferiores que se realizaron a 283 pacientes. En este estudio, una relación de ACTH basal senos petrosos inferiores/ periferia ≥ 2 o ≥ 3 luego del estímulo con CRH, se consideró predictivo de una fuente hipofisaria de ACTH. Un procedimiento fue considerado no diagnóstico si el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores se llevó a cabo con éxito y los resultados predijeron una fuente ectópica, pero no se pudo encontrar la fuente ectópica a pesar de múltiples estudios imaginológicos o si en el procedimiento no se pudo lograr una cateterización bilateral adecuada de los senos petrosos inferiores por dificultades técnicas o variantes anatómicas. De los 288 procedimientos, 44 se consideraron no diagnósticos de acuerdo con los criterios mencionados; estos pacientes se sometieron a cirugía transesfenoidal exploratoria y en 42 de ellos (95%), se comprobó quirúrgicamente una fuente hipofisaria, con una tasa de remisión de la enfermedad de 83%. Con base en lo anterior, en este estudio se concluyó que la cirugía transesfenoidal se debe considerar en casos de síndrome de Cushing dependiente de ACTH, en los cuales el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores señala un posible origen ectópico o hay dificultades técnicas en el procedimiento, siempre que no exista evidencia del tumor ectópico cuando se realiza una búsqueda exhaustiva de éste. En general, se considera probada la enfermedad de Cushing, si se extirpa un tumor con alto contenido de ACTH por inmunohistoquímica o si el cortisol plasmático a.m., tomado el primer o segundo día del posoperatorio, es ≤ 5 $\mu\text{g/dL}$ [121].

Ejemplos de los cálculos realizados en un muestreo bilateral de senos petrosos inferiores

A continuación, se presentan algunos ejemplos de los resultados de dos muestreos bilaterales de senos petrosos inferiores con mediciones de ACTH basal y posestímulo de CRH. El objetivo es conocer el origen del síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Los datos representan niveles de ACTH en pg/mL .

■ Caso clínico A

Paciente de sexo femenino de 46 años, con diagnóstico de diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial y obesidad mórbida; en los estudios realizados se documentó un síndrome de Cushing dependiente de ACTH (ver [tabla 4](#)). La resonancia magnética de silla turca mostró un adenoma hipofisario derecho de 3 mm a 4 mm, el cual, por su tamaño no se consideró como la lesión responsable de su cuadro clínico, sino que se definió como un incidentaloma. Se realizó tratamiento del hipercortisolismo con ketoconazol y presentó recaída, por lo que se realizó muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para aclarar el origen del síndrome de Cushing; el resultado fue a favor de un origen central y lateralización hacia la hemhipófisis izquierda (ver [tabla 5](#)).

Se realizó hemipofisectomía izquierda con resolución del hipercortisolismo, y el estudio anatomopatológico demostró un adenoma corticotropo densamente granular, con cambios hialinos de Crooke en los corticotropos ubicados en la vecindad del tumor. Luego de la cirugía, la paciente se encuentra en buenas condiciones generales, con resolución del hipercortisolismo, mejoría significativa de su estado metabólico, pérdida notoria de peso, buen control de cifras de presión arterial y en desmonte progresivo de medicaciones.

Tabla 4. Resultados de laboratorio

Fecha	Cortisol (µg/dL)	Cortisol (µg/dL) posestimulación con 1 mg DXM	Cortisol (µg/dL) posestimulación con 8 mg DXM	ACTH (pg/mL)	Cortisol urinario libre (µg/24h)
Agosto 2010	18,1			17,5	317,5
Octubre 2010	17,8	3,2			
Noviembre 2010	17,7		1,4	45,2	
Enero 2011	22,9	11,5			90,8
Agosto 2011	17,5	11,9			
Noviembre 2011	11,3	0,8*			
Febrero 2012	9,6	4,3*			42
Marzo 2013	2,19**				

Valores de referencia: Cortisol 8 am: 6,2 µg/dL - 19,4 µg/dL, Cortisol urinario libre: 20 µg/24h - 148 µg/24h, ACTH: 10 pg/mL a 46 pg/mL. * Tomando Ketoconazol 200 mg cada 12h, ** Dos días luego de suspensión de prednisolona. Convenciones: DXM, dexametasona.

Tabla 5. Resultado de la del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores

Muestra	ACTH vena periférica *	ACTH seno petroso izquierdo*	ACTH seno petroso Derecho*	Relación seno petroso izquierdo/ vena periférica	Relación seno petroso derecho/ vena periférica	Relación seno petroso izquierdo/derecho (relación de lateralidad)
Basal	50,1	297	76,7	5,93	1,53	3,87
5 min	6,1	485,1	104,7	7,95	1,72	4,63
10 min	75,2	392,8	103,4	5,22	1,38	3,8
15 min	81,5	312,6	89	3,84	1,09	3,51

*Los resultados de ACTH corresponden a pg/mL

La paciente fue diagnosticada con síndrome de Cushing hipofisario, ya que hubo una relación de ACTH basal ≥ 2 (5.93) y posestímulo ≥ 3 al menos en una de las muestras (en este caso en todos los momentos: 5, 10 y 15 min). A los cinco min post-CRH se presentó el máximo pico, que es el valor que se toma como definitivo. Además, el gradiente intersinusal fue a favor del lado izquierdo (senos petrosos inferiores de mayor valor/ senos petrosos inferiores de menor valor $\geq 1,4$) como se evidencia principalmente a los cinco minutos post-CRH.

■ Caso clínico B [81]

Paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, de rápida evolución, con sospecha de origen ectópico. En la [tabla 6](#) se presentan los resultados del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores.

El muestreo bilateral de senos petrosos inferiores muestra una relación de ACTH basal < 2 y posestímulo < 3 en todos los momentos, siendo el valor más alto 1,45, lo cual descartó un origen hipofisario y estuvo a favor del origen ectópico. Lógicamente, no se realiza relación de lateralidad ya que el origen no es hipofisario.

Tabla 6. Resultados del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Tomado y modificado de Utz *et al.* [81].

Muestra	ACTH vena periférica*	ACTH seno petroso izquierdo*	ACTH seno petroso derecho*	Relación SPI/P más alta (pico)
Basal	33	41	38	1,24
3 min post-CRH	34	51	35	1,45
5 min post-CRH	32	46	36	1,44
10 min post-CRH	30	44	38	1,16
15 min post-CRH	34	41	35	1,21

* Los resultados de ACTH corresponden a pg/mL

■ Caso clínico C [118]

Paciente con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, con indicación de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, en quien se determinó ACTH (ver [tabla 7](#)) y prolactina (ver [tabla 8](#)).

Tabla 7. Resultados de ACTH en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Tomado y modificado de Mulligan *et al.* [118]

Tiempo	ACTH vena periférica*	ACTH seno petroso derecho*	ACTH seno petroso izquierdo*	Relación ACTH seno petroso izquierdo/derecho
Basal	65	1.584	2.706	1,7
3 min post-CRH	81	2.742	12.789	4,7
5 min post-CRH	131	5.521	1.4215	2,6
10 min post-CRH	153	5.861	9.048	1,5
15 min post-CRH	101	4.713	10.828	2,3

* Los resultados de ACTH corresponden a pg/mL.

Tabla 8. Resultados de prolactina y relación ACTH/ prolactina en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Tomado y modificado de Mulligan *et al.* [118]

Tiempo	Prolactina vena periférica*	Prolactina seno petroso derecho*	Prolactina seno petroso izquierdo*	Relación ACTH/ prolactina seno petroso inferior derecho	Relación ACTH/ prolactina seno petroso inferior izquierdo	Relación de ACTH ajustada con prolactina seno petroso inferior derecho/ izquierdo
Basal	348	920	9.709	1,72	0,28	6,2
3 min post-CRH	331	464	5.978	5,91	2,14	2,8
5 min post-CRH	346	759	8.310	7,27	1,71	4,3
10 min post-CRH	331	644	8.247	9,10	1,10	8,3
15 min post-CRH	307	572	7.780	8,24	1,39	5,9

* Los resultados de prolactina corresponden a mUI/L

La relación de ACTH senos petrosos inferiores/ periferia sugirió un origen hipofisario. Por su parte, se encontró una relación de prolactina senos petrosos inferiores/ periferia >1,8 en 10 de 12 muestras obtenidas de ambos senos petrosos inferiores, lo que sugirió que se

obtuvo muestras venosas de origen hipofisario durante la mayor parte del procedimiento; sin embargo, como se señaló anteriormente, basta con que la relación sea $>1,8$ cuando se analiza la prolactina antes de la administración de CRH en el mismo lado de la relación pico de ACTH petrosos inferiores/ periferia y así poder decir que se obtuvieron muestras de los senos petrosos inferiores en forma fidedigna [118].

El gradiente intersinusal de ACTH (seno petroso inferior de mayor valor/ seno petroso inferior de menor valor) señaló una lesión ubicada en el lado izquierdo de la hipófisis (relación $\geq 1,4$, tanto basal como en todos los momentos post-CRH), mientras que la relación de ACTH ajustada con prolactina indicó una lesión en el lado derecho (relación $\geq 1,4$ tanto basal como en todos los momentos post-CRH). Por su parte, la resonancia magnética nuclear de hipófisis mostró microadenomas hipofisarios bilaterales. En el análisis anatomopatológico posterior a la cirugía, se identificaron dos adenomas y solo el del lado derecho tuvo tinción positiva para ACTH, como se predijo por la relación de ACTH ajustada con prolactina [118].

Es importante aclarar que de los valores obtenidos en la relación de ACTH entre ambos SPI o de la relación de ACTH ajustada con prolactina, se debe escoger el valor mayor (valores en negrilla), ya sea pre o post-CRH, con el fin de definir el lado donde está ubicada la lesión, reconociendo que la relación de ACTH ajustada con prolactina ofrece mayor precisión.

■ Casos clínicos D, E y F [116]

Los siguientes casos demuestran la utilidad de la relación normalizada de ACTH/ prolactina para diferenciar entre enfermedad de Cushing y síndrome de secreción ectópica de ACTH. En tres pacientes con características de enfermedad de Cushing hubo una relación pico de ACTH senos petrosos inferiores/ periferia $<3,0$ luego de la estimulación con CRH, lo que sugirió un síndrome de secreción ectópica de ACTH. En los tres casos la relación de prolactina basal senos petrosos inferiores/ periferia fue $\leq 1,8$, lo que señaló que las muestras no habían sido tomadas con precisión; por tanto, se les realizó relación normalizada de ACTH/ prolactina. En la [tabla 9](#) y [10](#) se muestra el tiempo donde se obtuvo la relación pico de ACTH senos petrosos inferiores/ periferia para cada caso.

Tabla 9. Resultados de ACTH en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Tomado y modificado de Findling *et al.* [116].

Caso	Tiempo	ACTH vena periférica*	ACTH seno petroso derecho*	ACTH seno petroso izquierdo*	Relación ACTH seno petroso inferior/ periferia
Caso D	Basal	21	22	23	1,1
	10 min post-CRH	116	137	126	1,2
Caso E	Basal	63	69	68	1,1
	5 min post-CRH	107	169	161	1,6
Caso F	Basal	112	199	184	1,8
	3 min post-CRH	167	464	167	2,7

* Los resultados de ACTH corresponden a pg/mL.

La relación normalizada de ACTH/ prolactina fue mayor de $\geq 1,3$ a favor de enfermedad de Cushing; efectivamente, con la cirugía hipofisaria se logró la remisión clínica y bioquímica de los pacientes. Además, es importante anotar que en los tres casos hubo una rápida respuesta periférica de ACTH luego del estímulo con CRH, lo cual apoya el origen central [116].

Tabla 10. Resultados de prolactina y relación ACTH/prolactina en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. Tomado y modificado de Findling *et al.* [116].

Caso	Tiempo	Prolactina vena periférica*	Prolactina seno petroso derecho*	Prolactina seno petroso izquierdo*	Relación prolactina seno petroso inferior/periferia	Relación normalizada de ACTH/prolactina
Caso D	Basal	233,2	210,2	210,2	0,9	1,3
Caso E	Basal	402,8	381,6	381,6	0,9	1,7
Caso F	Basal	190,8	210,2	190,8	1,1	2,4

* Los resultados de prolactina corresponden a mUI/L

Otros procedimientos relacionados con cateterismo para el diagnóstico de síndrome de Cushing

Cateterismo de vena yugular interna

Debido a que la técnica del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores demanda complejidad, algunos estudios han propuesto una técnica alternativa mediante el muestreo en vena yugular interna. Ilias *et al.* [122] estudiaron 74 pacientes en quienes se había confirmado quirúrgicamente enfermedad de Cushing y 11 pacientes que tenían síndrome de Cushing ectópico. El muestreo bilateral de senos petrosos inferiores mostró una sensibilidad de 94% y una especificidad del 100%, mientras el muestreo en vena yugular interna tuvo una sensibilidad del 83%. Otro estudio, en el que se tomó como criterio una relación de ACTH central/ periferia $\geq 2,0$ en los valores basales y una relación $\geq 3,0$ después de la estimulación con CRH, demostró una sensibilidad del 81% para el cateterismo de vena yugular interna y una sensibilidad de 93% para el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores [123]. Es importante anotar que los puntos de corte de la relación ACTH central/ periferia en el muestreo en vena yugular interna todavía no están estandarizados, y seguramente son más bajos que en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, debido a la dilución de la sangre de origen hipofisario a este nivel [122]. Por lo tanto, se requiere más estudios que provean una validación sólida de los criterios diagnósticos cuando se utiliza el muestreo en vena yugular interna.

Los autores de estos estudios concluyen que, aunque el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores tiene mejor precisión diagnóstica, el muestreo en vena yugular interna puede ser usado en centros con limitada experiencia técnica en muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, y los hallazgos negativos deben ser reevaluados con muestreo bilateral de senos petrosos inferiores.

Cateterismo de senos cavernosos

El cateterismo de senos cavernosos no ofrece ventajas adicionales al muestreo bilateral de senos petrosos inferiores [44], sin embargo, se ha propuesto como una alternativa ya que el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores no es altamente eficiente en determinar la lateralidad de los adenomas [124]. Los senos cavernosos, en estrecha proximidad a la hipófisis, teóricamente proveería más exactitud para calcular el gradiente intersinusal de ACTH, aunque un estudio reciente demuestra que el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores logra un 86% de precisión en la lateralización, en comparación con un 50% en pacientes con cateterismo de senos cavernosos [99]. Además, se ha observado que existe un riesgo mayor de complicacio-

nes neurológicas cuando se entra en los senos cavernosos en comparación al muestreo bilateral de senos petrosos inferiores [99].

Conclusiones

Esta revisión resalta varios puntos fundamentales acerca del diagnóstico de síndrome de Cushing y el uso del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para la diferenciación entre una enfermedad de Cushing y un tumor ectópico. Primero, es importante tener formación o experiencia clínica que permita sospechar la presencia de un síndrome de Cushing endógeno, debido a que existen entidades que lo simulan, denominadas síndromes de pseudo-Cushing, y también existen grupos como los hipertensos, los diabéticos y los obesos, en quienes se pueden presentar casos de verdaderos síndromes de Cushing de origen endógeno que pasan desapercibidos.

Segundo, la investigación etiológica del síndrome de Cushing y su diagnóstico diferencial constituyen un proceso complejo, para lo cual se cuenta con diversas pruebas tanto bioquímicas como imaginológicas. Tercero, las pruebas bioquímicas se deben realizar en forma ordenada y secuencial antes de acudir a los estudios imaginológicos, ya que en la población general se presenta, en porcentajes no despreciables, lesiones incidentales no funcionales tanto en la hipófisis como en las glándulas adrenales.

De acuerdo con lo anterior, en la fase inicial se recomienda realizar pruebas bioquímicas de tamizaje, tanto estáticas como dinámicas, que de ser positivas, confirman el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno. Luego, se pasa a las pruebas de localización, que se basan fundamentalmente en los valores de ACTH para definir el sitio causal del síndrome de Cushing, es decir, si es de origen hipofisario, adrenal o ectópico. Sin embargo, se debe tener presente que las pruebas bioquímicas en el estudio del síndrome de Cushing, aunque gozan de buen rendimiento diagnóstico, no son totalmente óptimas y en especial en los casos dependientes de ACTH puede ser más difícil diferenciar entre un origen central y uno ectópico. En este sentido, el muestreo bilateral y simultáneo de senos petrosos inferiores es una excelente alternativa diagnóstica para estos casos, sobre todos cuando hay discordancia entre las pruebas dinámicas y las imaginológicas.

A pesar de ser una técnica invasiva, el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores es un procedimiento seguro y bien tolerado por los pacientes; cuando las técnicas habituales no confirman la sospecha clínica, es un procedimiento eficiente en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing y en la localización intrahipofisaria de la secreción anormal de ACTH. En este sentido, se ha buscado perfeccionar la capacidad de esta prueba, no solo teniendo en cuenta la tradicional medición basal y postestímulo de ACTH, sino también, usando la medición de prolactina y empleando diferentes cálculos, como la relación de prolactina basal en senos petrosos inferiores/ periferia, que permite verificar si hubo una cateterización exitosa; la relación normalizada de ACTH/ prolactina, que ayuda a diferenciar con mayor exactitud una enfermedad de Cushing de un síndrome de secreción ectópica de ACTH cuando la relación ACTH senos petrosos inferiores/ periferia está a favor del origen ectópico, y la relación de ACTH ajustada con prolactina, que permite mejorar el rendimiento de la prueba en cuanto a la localización del adenoma productor de ACTH en los pacientes con enfermedad de Cushing.

De acuerdo con lo anterior, un uso juicioso y racional de las pruebas diagnósticas, junto con el progresivo desarrollo de nuevas técnicas analíticas y de imaginología, permitirá avanzar de forma significativa en la evaluación de esta enfermedad endocrina de gran impacto en la calidad y la expectativa de vida de los pacientes que la padecen.

Bibliografía

1. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK. Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 4955-4962.
2. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2006; 367: 1605-1617.
3. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94: 3121-3131.
4. Gutierrez-Restrepo J, Latorre-Sierra G, Campuzano-Maya G. Síndrome de Cushing. *Medicina & Laboratorio* 2009; 15: 411-430.
5. Ross NS. Epidemiology of Cushing's syndrome and subclinical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 539-546.
6. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5808-5813.
7. Plotz CM, Knowlton AI, Ragan C. The natural history of Cushing's syndrome. *Am J Med* 1952; 13: 597-614.
8. Orth DN. Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1995; 332: 791-803.
9. Vélez-Palacio A, Balthazar-González V, Campuzano-Maya G. Evaluación de la función del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal en niños tratados con esteroides. *Medicina & Laboratorio* 2013; 19: 111-125.
10. Lahera-Vargas M, Varela-de Acosta C. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 32-39.
11. Lacroix A, Ndiaye N, Tremblay J, Hamet P. Ectopic and abnormal hormone receptors in adrenal Cushing's syndrome. *Endocr Rev* 2001; 22: 75-110.
12. Aniszewski JP, Young WF, Jr., Thompson GB, Grant CS, van Heerden JA. Cushing syndrome due to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion. *World J Surg* 2001; 25: 934-940.
13. Isidori AM, Kaltsas GA, Pozza C, Frajese V, Newell-Price J, Reznik RH, et al. The ectopic adrenocorticotropin syndrome: clinical features, diagnosis, management, and long-term follow-up. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 371-377.
14. Salgado LR, Fragoso MC, Knoepfelmacher M, Machado MC, Domenice S, Pereira MA, et al. Ectopic ACTH syndrome: our experience with 25 cases. *Eur J Endocrinol* 2006; 155: 725-733.
15. Ejaz S, Vassilopoulou-Sellin R, Busaidy NL, Hu MI, Waguespack SG, Jimenez C, et al. Cushing syndrome secondary to ectopic adrenocorticotrophic hormone secretion: the University of Texas MD Anderson Cancer Center Experience. *Cancer* 2011; 117: 4381-4389.
16. Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2008; 37: 135-149, ix.
17. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-1540.
18. Petersenn S, Newell-Price J, Findling JW, Gu F, Maldonado M, Sen K, et al. High variability in baseline urinary free cortisol values in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2013.
19. Vilar L, Freitas Mda C, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1207-1216.
20. Arafah BM. Hypothalamic pituitary adrenal function during critical illness: limitations of current assessment methods. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3725-3745.
21. Evans PJ, Peters JR, Dyas J, Walker RF, Riad-Fahmy D, Hall R. Salivary cortisol levels in true and apparent hypercortisolism. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1984; 20: 709-715.
22. Vining RF, McGinley RA, Symons RG. Hormones in saliva: mode of entry and consequent implications for clinical interpretation. *Clin Chem* 1983; 29: 1752-1756.
23. Groschl M. Current status of salivary hormone analysis. *Clin Chem* 2008; 54: 1759-1769.
24. Chiu SK, Collier CP, Clark AF, Wynn-Edwards KE. Salivary cortisol on ROCHE Elecsys immunoassay system: pilot biological variation studies. *Clin Biochem* 2003; 36: 211-214.
25. Smith RE, Maguire JA, Stein-Oakley AN, Sasano H, Takahashi K, Fukushima K, et al. Localization of 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase type II in human epithelial tissues. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 3244-3248.
26. Badrick E, Kirschbaum C, Kumari M. The relationship between smoking status and cortisol secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 819-824.
27. Findling JW, Raff H, Aron DC. The low-dose dexamethasone suppression test: a reevaluation in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 1222-1226.
28. Isidori AM, Kaltsas GA, Mohammed S, Morris DG, Jenkins P, Chew SL, et al. Discriminatory value of the low-dose dexamethasone suppression test in establishing the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5299-5306.
29. Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979; 28: 955-977.

30. **Kaltsas G, Besser M.** Low-dose dexamethasone suppression test: revisited. *Curr Opin Endocrinol Diab* 2005; 12: 233-236.
31. **Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J.** Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr* 2009; 56: 71-84.
32. **Papanicolaou DA, Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK.** A single midnight serum cortisol measurement distinguishes Cushing's syndrome from pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1163-1167.
33. **Kola B, Grossman AB.** Dynamic testing in Cushing's syndrome. *Pituitary* 2008; 11: 155-162.
34. **Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK.** Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993; 269: 2232-2238.
35. **Erickson D, Natt N, Nippoldt T, Young WF, Jr., Carpenter PC, Petterson T, et al.** Dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test for diagnosis of mild hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2972-2976.
36. **Yanovski JA, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, Nieman LK.** The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test differentiates mild Cushing's disease from normal physiology. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 348-352.
37. **Pecori Giraldi F, Pivonello R, Ambrogio AG, De Martino MC, De Martin M, Scacchi M, et al.** The dexamethasone-suppressed corticotropin-releasing hormone stimulation test and the desmopressin test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 251-257.
38. **Malerbi DA, Fragoso MC, Vieira Filho AH, Brenha EM, Mendonca BB.** Cortisol and adrenocorticotropin response to desmopressin in women with Cushing's disease compared with depressive illness. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 2233-2237.
39. **Moro M, Putignano P, Losa M, Invitti C, Maraschini C, Cavagnini F.** The desmopressin test in the differential diagnosis between Cushing's disease and pseudo-Cushing states. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 3569-3574.
40. **de Keyzer Y, Rene P, Beldjord C, Lenne F, Bertagna X.** Overexpression of vasopressin (V3) and corticotrophin-releasing hormone receptor genes in corticotroph tumours. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1998; 49: 475-482.
41. **Tirabassi G, Faloia E, Papa R, Furlani G, Boscaro M, Arnaldi G.** Use of the desmopressin test in the differential diagnosis of pseudo-Cushing state from Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2010; 95: 1115-1122.
42. **Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, et al.** The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1646-1653.
43. **Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al.** Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 5593-5602.
44. **Lindsay JR, Nieman LK.** Differential diagnosis and imaging in Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 403-421, x.
45. **Mantero F, Terzolo M, Arnaldi G, Osella G, Masini AM, Ali A, et al.** A survey on adrenal incidentaloma in Italy. Study Group on Adrenal Tumors of the Italian Society of Endocrinology. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 637-644.
46. **Lacroix A, Bourdeau I.** Bilateral adrenal Cushing's syndrome: macronodular adrenal hyperplasia and primary pigmented nodular adrenocortical disease. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 441-458, x.
47. **Losada Grande EJ, Al Kassam Martínez D, González Boillos M.** Complejo de Carney. *Endocrinol Nutr* 2011; 58: 308-314.
48. **Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A.** The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudo-Cushing's states. *Endocr Rev* 1998; 19: 647-672.
49. **Aron DC, Raff H, Findling JW.** Effectiveness versus efficacy: the limited value in clinical practice of high dose dexamethasone suppression testing in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1780-1785.
50. **Findling JW, Raff H.** Cushing's Syndrome: important issues in diagnosis and management. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3746-3753.
51. **Invitti C, Pecori Giraldi F, de Martin M, Cavagnini F.** Diagnosis and management of Cushing's syndrome: results of an Italian multicentre study. Study Group of the Italian Society of Endocrinology on the Pathophysiology of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 440-448.
52. **Trainer PJ, Faria M, Newell-Price J, Browne P, Kopelman P, Coy DH, et al.** A comparison of the effects of human and ovine corticotropin-releasing hormone on the pituitary-adrenal axis. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 412-417.
53. **Nieman LK, Oldfield EH, Wesley R, Chrousos GP, Loriaux DL, Cutler GB, Jr.** A simplified morning ovine corticotropin-releasing hormone stimulation test for the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1993; 77: 1308-1312.
54. **Newell-Price J, Morris DG, Drake WM, Korbonits M, Monson JP, Besser GM, et al.** Optimal response criteria for the human CRH test in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87: 1640-1645.

55. **Kageyama K, Oki Y, Sakihara S, Nigawara T, Terui K, Suda T.** Evaluation of the diagnostic criteria for Cushing's disease in Japan. *Endocr J* 2013; 60: 127-135.
56. **Terzolo M, Reimondo G, Ali A, Borretta G, Cesario F, Pia A, et al.** The limited value of the desmopressin test in the diagnostic approach to Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2001; 54: 609-616.
57. **Pallardo LF, Lucas T, Marazuela M, Rovira A.** *Endocrinología clínica* (ed 2nd). España: Díaz de Santos; 2010.
58. **Meier CA, Biller BM.** Clinical and biochemical evaluation of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1997; 26: 741-762.
59. **Morris DG, Grossman AB.** Dynamic tests in the diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 64-73.
60. **Batista D, Courkoutsakis NA, Oldfield EH, Griffin KJ, Keil M, Patronas NJ, et al.** Detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary adenomas by magnetic resonance imaging in children and adolescents with cushing disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90: 5134-5140.
61. **Doppman JL, Frank JA, Dwyer AJ, Oldfield EH, Miller DL, Nieman LK, et al.** Gadolinium DTPA enhanced MR imaging of ACTH-secreting microadenomas of the pituitary gland. *J Comput Assist Tomogr* 1988; 12: 728-735.
62. **Findling JW, Doppman JL.** Biochemical and radiologic diagnosis of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1994; 23: 511-537.
63. **Hall WA, Luciano MG, Doppman JL, Patronas NJ, Oldfield EH.** Pituitary magnetic resonance imaging in normal human volunteers: occult adenomas in the general population. *Ann Intern Med* 1994; 120: 817-820.
64. **Buchfelder M, Nistor R, Fahlbusch R, Huk WJ.** The accuracy of CT and MR evaluation of the sella turcica for detection of adrenocorticotropin hormone-secreting adenomas in Cushing disease. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993; 14: 1183-1190.
65. **Corrigan DF, Schaaf M, Whaley RA, Czerwinski CL, Earll JM.** Selective venous sampling to differentiate ectopic ACTH secretion from pituitary Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1977; 296: 861-862.
66. **Landolt AM, Valavanis A, Girard J, Eberle AN.** Corticotrophin-releasing factor-test used with bilateral, simultaneous inferior petrosal sinus blood-sampling for the diagnosis of pituitary-dependent Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1986; 25: 687-696.
67. **Findling JW, Aron DC, Tyrrell JB, Shinsako JH, Fitzgerald PA, Norman D, et al.** Selective venous sampling for ACTH in Cushing's syndrome: differentiation between Cushing disease and the ectopic ACTH syndrome. *Ann Intern Med* 1981; 94: 647-652.
68. **Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al.** Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325: 897-905.
69. **Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, Dacie JE, Thakkar C, Afshar F, et al.** A critical analysis of the value of simultaneous inferior petrosal sinus sampling in Cushing's disease and the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1999; 84: 487-492.
70. **Wiggam MI, Heaney AP, McIlrath EM, McCance DR, Sheridan B, Hadden DR, et al.** Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other diagnostic tests. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1525-1532.
71. **Kaskarelis IS, Tsatalou EG, Benakis SV, Malagari K, Komninos I, Vassiliadi D, et al.** Bilateral inferior petrosal sinuses sampling in the routine investigation of Cushing's syndrome: a comparison with MRI. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 187: 562-570.
72. **Colao A, Faggiano A, Pivonello R, Pecori Giraldi F, Cavagnini F, Lombardi G.** Inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of Cushing's syndrome: results of an Italian multicenter study. *Eur J Endocrinol* 2001; 144: 499-507.
73. **Findling JW, Kehoe ME, Shaker JL, Raff H.** Routine inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of adrenocorticotropin (ACTH)-dependent Cushing's syndrome: early recognition of the occult ectopic ACTH syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1991; 73: 408-413.
74. **Newell-Price J, Perry L, Medbak S, Monson J, Savage M, Besser M, et al.** A combined test using desmopressin and corticotropin-releasing hormone in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 176-181.
75. **Kalogeras KT, Nieman LK, Friedman TC, Doppman JL, Cutler GB, Jr, Chrousos GP, et al.** Inferior petrosal sinus sampling in healthy subjects reveals a unilateral corticotropin-releasing hormone-induced arginine vasopressin release associated with ipsilateral adrenocorticotropin secretion. *J Clin Invest* 1996; 97: 2045-2050.
76. **Waintrop C, Tenenbaum F, Coulot J, Vignaux O, Blanchet C, Legmann P, et al.** Image in endocrinology: Localization of an occult adrenocorticotropin-secreting carcinoid tumor with somatostatin receptor scintigraphy using single-photon emission computed tomography/computed tomographic image scanning. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 3271-3272.
77. **Tsagarakis S, Christoforaki M, Giannopoulou H, Rongogianni F, Housianakou I, Malagari C, et al.** A reappraisal of the utility of somatostatin receptor scintigraphy in patients with ectopic adrenocorticotropin Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 4754-4758.
78. **Doppman JL, Chang R, Oldfield EH, Chrousos G, Stratakis CA, Nieman LK.** The hypoplastic inferior petrosal sinus: a potential source of false-negative results in petrosal sampling for Cushing's disease. *J*

- Clin Endocrinol Metab 1999; 84: 533-540.
79. **Mamelak AN, Dowd CF, Tyrrell JB, McDonald JF, Wilson CB.** Venous angiography is needed to interpret inferior petrosal sinus and cavernous sinus sampling data for lateralizing adrenocorticotropin-secreting adenomas. *J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81: 475-481.
 80. **Doppman JL, Oldfield E, Krudy AG, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, et al.** Petrosal sinus sampling for Cushing syndrome: anatomical and technical considerations. Work in progress. *Radiology* 1984; 150: 99-103.
 81. **Utz A, Biller BM.** The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007; 51: 1329-1338.
 82. **Miller DL, Doppman JL.** Petrosal sinus sampling: technique and rationale. *Radiology* 1991; 178: 37-47.
 83. **Deipolyi A, Karaosmanoglu A, Habito C, Brannan S, Wicky S, Hirsch J, et al.** The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic evaluation of Cushing syndrome. *Diagn Interv Radiol* 2012; 18: 132-138.
 84. **Shiu PC, Hanafee WN, Wilson GH, Rand RW.** Cavernous sinus venography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 104: 57-62.
 85. **Benndorf G, Campi A.** Aberrant inferior petrosal sinus: unusual transvenous approach to the cavernous sinus. *Neuroradiology* 2002; 44: 158-163.
 86. **Andereggen L, Schroth G, Gralla J, Seiler R, Mariani L, Beck J, et al.** Selective inferior petrosal sinus sampling without venous outflow diversion in the detection of a pituitary adenoma in Cushing's syndrome. *Neuroradiology* 2012; 54: 495-503.
 87. **Swearingen B, Katznelson L, Miller K, Grinspoon S, Waltman A, Dorer DJ, et al.** Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3752-3763.
 88. **Deipolyi AR, Hirsch JA, Oklu R.** Bilateral inferior petrosal sinus sampling. *J Neurointerv Surg* 2012; 4: 215-218.
 89. **Ferrer MD, Fajardo C, Esteban E, Cosín O, Valldecares C, Reig M.** Cateterización bilateral de los senos petrosos inferiores: utilidad en el síndrome de Cushing. *Rev Colomb Radiol* 2010; 21: 2837-2841.
 90. **Tomycz ND, Horowitz MB.** Inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of sellar neuropathology. *Neurosurg Clin N Am* 2009; 20: 361-367.
 91. **Oldfield EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, et al.** Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *N Engl J Med* 1985; 312: 100-103.
 92. **Manni A, Latshaw RF, Page R, Santen RJ.** Simultaneous bilateral venous sampling for adrenocorticotropin in pituitary-dependent cushing's disease: evidence for lateralization of pituitary venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 1070-1073.
 93. **Park JW, Park S, Kim JL, Lee HY, Shin JE, Hyun DH, et al.** Bilateral inferior petrosal sinus sampling by unilateral femoral venous approach. *Neurointervention* 2011; 6: 23-26.
 94. **Raff H, Findling JW.** A new immunoradiometric assay for corticotropin evaluated in normal subjects and patients with Cushing's syndrome. *Clin Chem* 1989; 35: 596-600.
 95. **Seyer H, Honegger J, Schott W, Kuchle M, Huk WJ, Fahlbusch R, et al.** Raymond's syndrome following petrosal sinus sampling. *Acta Neurochir (Wien)* 1994; 131: 157-159.
 96. **Sturrock ND, Jeffcoate WJ.** A neurological complication of inferior petrosal sinus sampling during investigation for Cushing's disease: a case report. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 62: 527-528.
 97. **Blevins LS, Jr., Clark RV, Owens DS.** Thromboembolic complications after inferior petrosal sinus sampling in patients with cushing's syndrome. *Endocr Pract* 1998; 4: 365-367.
 98. **Bonelli FS, Huston J, 3rd, Meyer FB, Carpenter PC.** Venous subarachnoid hemorrhage after inferior petrosal sinus sampling for adrenocorticotrophic hormone. *AJNR Am J Neuroradiol* 1999; 20: 306-307.
 99. **Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Pasaglia JG, Labat-Moleur F, et al.** Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: influence of catheter position and anatomy of venous drainage. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 196-203.
 100. **Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM, Post KD.** Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008; 29: 760-765.
 101. **Daousi C, Nixon T, Javadpour M, Hayden K, MacFarlane IA.** Inferior petrosal sinus ACTH and prolactin responses to CRH in ACTH-dependent Cushing's syndrome: a single centre experience from the United Kingdom. *Pituitary* 2010; 13: 95-104.
 102. **Mulligan GB, Eray E, Faiman C, Gupta M, Pineyro MM, Makdissi A, et al.** Reduction of false-negative results in inferior petrosal sinus sampling with simultaneous prolactin and corticotropin measurement. *Endocr Pract* 2011; 17: 33-40.
 103. **Doppman JL, Nieman LK, Chang R, Yanovski J, Cutler GB, Jr., Chrousos GP, et al.** Selective venous sampling from the cavernous sinuses is not a more reliable technique than sampling from the inferior petrosal sinuses in Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 1995; 80: 2485-2489.
 104. **Wind JJ, Lonser RR, Nieman LK, DeVroom HL, Chang R, Oldfield EH.** The lateralization accuracy of inferior petrosal sinus sampling in 501 patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 2285-2293.

105. Liu C, Lo JC, Dowd CF, Wilson CB, Kunwar S, Aron DC, et al. Cavernous and inferior petrosal sinus sampling in the evaluation of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 61: 478-486.
106. McCance DR, McIlrath E, McNeill A, Gordon DS, Hadden DR, Kennedy L, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling as a routine procedure in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1989; 30: 157-166.
107. Jacobson L. Hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis regulation. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2005; 34: 271-292, vii.
108. Javorsky BR, Findling JW. Inferior petrosal sampling for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. In: . In: Bronstein MD, ed. *Cushing's Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. New York: Human Press; 2010.
109. Mannucci PM. Desmopressin (DDAVP) for treatment of disorders of hemostasis. *Prog Hemost Thromb* 1986; 8: 19-45.
110. Scott LV, Medbak S, Dinan TG. ACTH and cortisol release following intravenous desmopressin: a dose-response study. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1999; 51: 653-658.
111. Machado MC, de Sa SV, Domenice S, Fragoso MC, Puglia P, Jr., Pereira MA, et al. The role of desmopressin in bilateral and simultaneous inferior petrosal sinus sampling for differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2007; 66: 136-142.
112. Castinetti F, Morange I, Dufour H, Jaquet P, Conte-Devolx B, Girard N, et al. Desmopressin test during petrosal sinus sampling: a valuable tool to discriminate pituitary or ectopic ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol* 2007; 157: 271-277.
113. Tsagarakis S, Kaskarelis IS, Kokkoris P, Malagari C, Thalassinos N. The application of a combined stimulation with CRH and desmopressin during bilateral inferior petrosal sinus sampling in patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2000; 52: 355-361.
114. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Kaskarelis IS, Komninos J, Souvatzoglou E, Thalassinos N. The application of the combined corticotropin-releasing hormone plus desmopressin stimulation during petrosal sinus sampling is both sensitive and specific in differentiating patients with Cushing's disease from patients with the occult ectopic adrenocorticotropin syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2007; 92: 2080-2086.
115. Allolio B, Gunther RW, Benker G, Reinwein D, Winkelmann W, Schulte HM. A multihormonal response to corticotropin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1990; 71: 1195-1201.
116. Findling JW, Kehoe ME, Raff H. Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropin gradients during inferior petrosal sinus sampling: prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 6005-6009.
117. Grant P, Dworakowska D, Carroll P. Maximizing the accuracy of Inferior petrosal sinus sampling: validation of the use of Prolactin as a marker of pituitary venous effluent in the diagnosis of Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 76: 555-559.
118. Mulligan GB, Faiman C, Gupta M, Kennedy L, Hatipoglu B, Hui F, et al. Prolactin measurement during inferior petrosal sinus sampling improves the localization of pituitary adenomas in Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012; 77: 268-274.
119. Sharma ST, Raff H, Nieman LK. Prolactin as a marker of successful catheterization during IPSS in patients with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2011; 96: 3687-3694.
120. Sheth SA, Mian MK, Neal J, Tritos NA, Nachtigall L, Klibanski A, et al. Transsphenoidal surgery for Cushing disease after nondiagnostic inferior petrosal sinus sampling. *Neurosurgery* 2012; 71: 14-22.
121. Esposito F, Dusick JR, Cohan P, Moftakhar P, McArthur D, Wang C, et al. Clinical review: Early morning cortisol levels as a predictor of remission after transsphenoidal surgery for Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 7-13.
122. Ilias I, Chang R, Pacak K, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J, et al. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotropin hormone-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 3795-3800.
123. Erickson D, Huston J, 3rd, Young WF, Jr., Carpenter PC, Wermers RA, Bonelli FS, et al. Internal jugular vein sampling in adrenocorticotropin hormone-dependent Cushing's syndrome: a comparison with inferior petrosal sinus sampling. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004; 60: 413-419.
124. Oldfield EH, Doppman JL. Petrosal versus cavernous sinus sampling. *J Neurosurg* 1998; 89: 890-893.