



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
FACULTAD DE MEDICINA**

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI
“DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**

***CONFIRMACIÓN HISTOPATOLOGICA DE
LA EFECTIVIDAD DEL MUESTREO
BILATERAL DE SENOS PETROSOS
INFERIORES EN EL SINDROME DE
CUSHING DEPENDIENTE DE HORMONA
ADRENOCORTICOTROPA.***

**TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE
ESPECIALISTA EN NEUROCIRUGÍA**

P R E S E N T A

DR. PEDRO ADRIAN GONZALEZ ZAVALA

ASESOR:

**DR. BLAS EZEQUIEL LOPEZ FELIX
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DE
LA SECCIÓN DE TUMORES DEL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES “DR. BERNARDO SEPÚLVEDA”**



IMSS

MÉXICO, D. F.



JUNIO 2013



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

DRA. DIANA G. MENEZ DÍAZ.
DIRECCIÓN DE EDUCACIÓN E INVESTIGACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. GERARDO GUINTO BALANZAR.
PROFESOR TITULAR DE NEUROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

DR. BLAS EZEQUIEL LOPEZ FELIX
ASESOR DE TESIS
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "DR. BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

Dedicatoria

Dedico este trabajo de Tesis con mucho cariño a los que hicieron posible que llegara a este punto de mi vida, sin duda ocupan el primer lugar mis padres: Pedro L. González Sánchez y Juana Zavala Cruz quienes me permitieron crecer con todos los medios con los que contaban y con los que no y por que han estado conmigo en todo momento desde siempre y muy seguramente para siempre.

Gracias madre, gracias padre, ambos mis ídolos y modelos a seguir como seres humanos, gracias por darme los medios para terminar esta especialidad, el mejor regalo y herencia para el futuro desde mi punto de vista, gracias por creer en mi, por depositar su confianza en mi porvenir y sin dudarlo permitirme desarrollarme como persona y profesionalista.

A mis hermanas Dulce María y Alejandra Aurora porque aun en la distancia siempre han estado cerca de mi, velando por mis intereses con las mejores intenciones de permitirme llegar al final de esta etapa.

A Lucero Rodríguez quien fue un gran apoyo a los últimos años de mi formación apoyándome en todos los sentidos, eres una gran persona y siempre contaras conmigo por que es lo mínimo que puedo hacer en gratitud hacia tu generosidad.

Agradezco también a mis maestros ya que sin ellos no habría alcanzado el nivel de especialidad con los conocimientos y destrezas que logre, gracias por que me permitieron conocer el mundo de la Neurocirugía, gracias por permitirme participar en procedimientos quirúrgicos complejos y al final del camino hacerme capaz de resolverlos, agradezco a todos y con el mismo respeto, pero especialmente al los Dres. Gerardo Guinto, Miguel Abdo, Félix Hernández, Carlos Zamorano, Blas López Félix y Noé Santiago estos dos últimos pieza clave para introducir el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores en nuestro hospital, todos grandes maestros y mejores amigos, no podría excluir al Dr Ali Krisht gran persona y Neurocirujano quien en corto tiempo potencio mi pasión y gusto por la Neurocirugía así como el ímpetu por innovar y cambiar paradigmas con responsabilidad para bien de los pacientes .

No hay frases ni palabras que puedan describir mi agradecimiento a sus esfuerzos y deben saber que sin ustedes este sueño no hubiese podido realizarse por lo que toda la vida les estaré agradecido .

ÍNDICE

RESUMEN.	1
DATOS DEL AUTOR.	2
1.0.0. INTRODUCCIÓN.	4
1.1.0 Definición de Síndrome de Cushing.	4
1.2.0 Pruebas de Escrutinio para el diagnóstico del Síndrome de Cushing.	4
1.3.0 Técnica de la cateterización de los senos petrosos inferiores.	7
1.4.0 Toma de muestras y evaluación bioquímica.	8
1.5.0 Interpretación de resultados.	9
2.0.0 JUSTIFICACIÓN .	12
3.0.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	14
4.0.0. HIPÓTESIS.	16
5.0.0. OBJETIVOS.	18
6.0.0. MATERIAL Y MÉTODOS.	20
6.1.0 Diseño del Estudio.	
6.2.0 Especificación de las variables.	
6.3.0 Definición operacional de las variables.	
6.4.0 Escala de medición de las variables.	
7.0.0. RESULTADOS.	24
8.0.0. DISCUSIÓN.	33
9.0.0. CONCLUSIONES.	36
10.0.0. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.	39
11.0.0 ANEXOS	42

RESUMEN.

Introducción: En la Enfermedad de Cushing, la hipersecreción de hormona adrenocorticotropa por un corticotropo neoplásico lleva a la producción excesiva de cortisol a partir de la corteza adrenal. Esto corresponde aproximadamente a un 70% de todos los casos de Síndrome de Cushing dependientes de hormona adrenocorticotropa. El protocolo de estudio de pacientes con Síndrome de Cushing dependientes de hormona adrenocorticotropa incluye una resonancia magnética con gadolinio en cortes finos a través de la silla turca, la cual detecta un adenoma hipofisiario en aproximadamente el 60% al 80% de los casos. Cuando los estudios no invasivos fallan en distinguir la Enfermedad de Cushing de una secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa, o si proveen de resultados ambiguos o equívocos, el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores está indicado para completar la evaluación antes de recomendar cirugía.

Material y métodos: Los datos de 33 casos consecutivos de Síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotropa con resultados ambiguos o equívocos en el protocolo de estudio no invasivo y estudiados por medio de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores registrados en el archivo clínico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, por medio del expediente clínico, en el período comprendido entre 1995 al 2011 fueron recolectados prospectivamente y analizados de manera retrospectiva.

Resultados: 25 pacientes (75.75%) presentaron una causa central de hipersecreción de hormona adrenocorticotropa con una relación mayor a 2:1 sin estimulación con CRH o desmopresina y mayor a 3:1 con estimulación con CRH o desmopresina. Posterior al tratamiento quirúrgico, se demostró histopatológicamente Enfermedad de Cushing en 100% de los 25 pacientes, correspondiendo a una correlación radiológica – histopatológica del 100%.

Discusión: La realización de muestreo bilateral de senos petrosos en pacientes con difícil diagnóstico por métodos convencionales en el síndrome de Cushing se posiciona como una solución al diagnóstico lo que permite determinar el curso de acción terapéutico.

Conclusión: El muestro bilateral de senos petrosos inferiores en pacientes con Síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotropa con resultados ambiguos o equívocos en estudios no invasivos es una excelente opción para la determinación de una causa central y una proposición segura de tratamiento quirúrgico para dichos pacientes.

1. Datos del alumno

**González
Zavala
Pedro Adrián
55 41 35 30 45
Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina
Neurocirugía
507210467**

2. Datos del Asesor

**López
Félix
Blas Ezequiel**

3. Datos de la tesis

CONFIRMACIÓN HISTOPATOLOGICA DE LA EFECTIVIDAD DEL MUESTREO BILATERAL DE SENOS PETROSOS INFERIORES EN EL SINDROME DE CUSHING DEPENDIENTE DE HORMONA ADRENOCORTICOTROPA: EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

**pags.42
2012.**

INTRODUCCIÓN

1.0.0 INTRODUCCIÓN

El diagnóstico y el tratamiento del síndrome de Cushing suponen un reto en la clínica endocrinológica y Neuroquirúrgica.

1.1.0 Definición: Podemos definir el síndrome de Cushing como el conjunto de manifestaciones biológicas y clínicas que resultan de las concentraciones circulantes anormalmente elevadas y mantenidas de glucocorticoides. La causa más común es la administración de glucocorticoides sintéticos para el tratamiento de las enfermedades crónicas (síndrome de Cushing exógeno).

Se observan efectos clínicos y metabólicos de el exceso de glucocorticoides sistémicos, incluida la distribución centripeta de grasa, fragilidad de la piel, pérdida de masa muscular, osteoporosis, alteraciones de la inmunidad, disminución de la tolerancia a la glucosa, dislipidemia, hipertensión y aumento del riesgo de enfermedades (19).

El hipercortisolismo endógeno puede ser causado por tumores originados tanto en las células basófilas de la hipófisis como en la corteza suprarrenal. La mayoría de pacientes con síndrome de Cushing son dependientes de la hormona adrenocorticotropa (en estos casos se denomina enfermedad de Cushing), causado por un microadenoma hipofisario productor de la hormona adrenocorticotropa. A pesar de que las técnicas de imagen han avanzado espectacularmente en los últimos años, existen todavía un 40%-50% de microadenomas productores de la hormona adrenocorticotropa que no son visibles con la resonancia magnética (RM) (1).

1.2.0 Pruebas de Escrutinio para el diagnóstico del síndrome de Cushing :

1. Medición de cortisol libre en orina de 24 horas.

2. Prueba de supresión con dosis bajas de dexametasona.

Así como también existen pruebas de localización:

1. Prueba de estimulación con hormona liberadora de corticotropina.
2. Prueba de supresión con dosis altas de dexametasona.
3. Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores. (16)

Identificar la causa de un síndrome de Cushing es esencial para elegir la terapéutica adecuada. Se distinguen dos amplias categorías en los pacientes con hipercortisolismo: los dependientes de la secreción aumentada de la hormona adrenocorticotropa, que representan alrededor del 80% de los casos, y los que la causa es de origen suprarrenal, que suponen aproximadamente un 20% de los casos (1, 17).

La hiperplasia nodular es, dentro de las formas de síndrome de Cushing independiente de corticotropina (ACTH), una rara causa de hipercortisolismo.

Incluye tres formas de hiperplasia adrenal perfectamente diferenciadas: la hiperplasia macronodular, la enfermedad nodular pigmentaria (primaria o incluida en el complejo de Carney) y la hiperplasia incluida en el síndrome de McCune-Albright. Cada una de ellas afecta a menos del 2% de los pacientes con síndrome de Cushing, y la relación por sexos es 1:1. (18)

La hipersecreción de hormona adrenocorticotropa es, en la mayoría de los pacientes, secundaria a un tumor hipofisario (adenoma hipofisario) y en un 10% se origina por la secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa, generalmente por un carcinoma pulmonar de células pequeñas o un tumor carcinoide (2).

A pesar del importante desarrollo de la neuroimagen, los microadenomas hipofisarios y los tumores ectópicos pueden en ocasiones no ser visibles; en algunos estudios

llegan a ser más del 50% de los casos (3, 17). Para superar esta limitación una alternativa es ampliar el estudio con la cateterización de los senos petrosos inferiores, midiendo la hormona adrenocorticotropa que drena directamente de la hipófisis, y establecer un gradiente de concentración con la hormona adrenocorticotropa de una vena periférica.

La eficacia diagnóstica del procedimiento se incrementa estimulando la hormona adrenocorticotropa con la CRH, donde se obtienen valores diagnósticos de especificidad y sensibilidad de la prueba muy altos, incluso de algunas series cercanos al 100% (4-6). Otra ventaja es la posibilidad de localizar el adenoma dentro de la glándula, estableciendo un gradiente de concentración entre ambos senos, pues la precisión que ofrece el gradiente intrapetroso es inferior, en torno al 70%, según las series (7).

Numerosas publicaciones defienden la cateterización bilateral y simultánea de los senos petrosos inferiores como método más sensible para el diagnóstico diferencial entre tumor hipofisario y el tumor ectópico que segrega hormona adrenocorticotropa; así mismo, es capaz de localizar el adenoma dentro de la glándula (2,3, 17).

En los casos en los que los exámenes paraclínicos confirman que un síndrome de Cushing es de origen central, se pueden presentar casos de microadenomas cuyo tamaño pequeño impide su visualización en estudios de escanografía (TC) o RM (12). En esos casos, se lleva a cabo el procedimiento de toma de muestras de los senos petrosos, con el fin de hacer mediciones de ACTH luego del estímulo con CRH, con el objeto de establecer si existe asimetría en los niveles de ACTH que pueda determinar la posibilidad de resección de la mitad de la hipófisis en la cual se demuestre mayor concentración de ACTH (4, 17).

El procedimiento orienta hacia una resección quirúrgica en la cual no se ha visualizado una lesión, por lo cual requiere un estricto protocolo que asegure que las muestras son

tomadas en forma oportuna y simultánea en ambos lados (13). El tratamiento de elección es la resección quirúrgica transesfenoidal, con tasas de remisión de 60% a 90%(19, 20).

La lateralización puede evitar la necesidad de una hipofisectomía total, procedimiento con el cual obviamente se logra la resección del adenoma, pero lleva a panhipotuitarismo.

Incluso se debe considerar la cirugía transesfenoidal en los casos de enfermedad de Cushing dependiente de ACTH con muestreo bilateral de senos petrosos inferiores no concluyente sin evidencia de tumor ectópico (19).

En esta revisión se presenta nuestra experiencia en el diagnóstico mediante cateterismo bilateral y simultáneo de los senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependientes de la hormona adrenocorticotropa y su correlación con reporte histopatológico.

1.3.0 Técnica de la cateterización de los senos petrosos inferiores

La toma de muestras de senos petrosos es un procedimiento de baja morbilidad, con una tasa de mortalidad reportada menor al 0,9%. Entre las complicaciones se incluyen la formación de un hematoma en el sitio de venopunción, trombosis del seno petroso inferior, lesiones del tallo cerebral o hipertensión venosa localizada (4,13).

La técnica de la toma de muestras ha demostrado adecuadas características operativas (13-14), pero no debe tomarse a la ligera, pues, aunque la cateterización selectiva de los senos petrosos inferiores es un procedimiento de complejidad moderada, es preciso conocer los detalles anatómicos y técnicos que aseguren que el procedimiento será, además de exitoso, útil (15).

El procedimiento se realiza en la sala de Radiología Vascular, utilizando un angiógrafo

digital con panel plano y sustracción digital. La manipulación se efectúa de forma estéril y se comienza a primera hora de la mañana para interferir lo menos posible en el ritmo circadiano del cortisol. Todos los pacientes reciben profilaxis a dosis de 40 mg/día subcutáneos de enoxaparina desde el día del ingreso hasta la incorporación del paciente a su actividad habitual, dado que el hipercortisolismo condiciona un estado protrombótico.

Con el paciente en ayunas y tras aplicar anestesia local, se puncionan ambas venas femorales, a las que se coloca un introductor venoso de 6 Fr. Con ayuda de guía hidrofílica de 0,035 pulgadas (1,45 m) y un catéter vertebral de 5 Fr (Terumo), se cateterizan de forma bilateral y simultánea las dos venas yugulares internas y el seno petroso inferior. Antes de obtener las muestras de sangre se confirma que ambos catéteres estuvieran correctamente puestos con ayuda de pequeñas inyecciones de contraste yodado (Fig. 1). Se confirma la colocación de la punta de los catéteres en la unión del segmento vertical y horizontal del seno petroso inferior.

1.4.0 Toma de muestras y evaluación bioquímica

Se obtienen muestras de sangre simultáneamente de ambos senos petrosos y sangre periférica desde el introductor colocado en la vena femoral. Se realizan dos extracciones basales y posteriormente se inyectaron la CRH 100 µg y se extraen nuevamente muestras de sangre al minuto, a los cinco, a los 15 y a los 30 minutos. En cada uno de los tiempos mencionados se obtienen tres valores: de los dos senos y de la periferia. El volumen en cada extracción fue de 5 cm³ y se recomienda la aspiración lenta cuando se está extrayendo sangre de los senos, para evitar su colapso.

Las muestras para la hormona adrenocorticotropa se extraen en tubo de ácido etilendiaminotetraacético (EDTA) tripotásico (3 K) con aprotinina y debe mantenerse en frío (hielo). Se centrifuga a -4 °C, a 4.000 revoluciones por minuto durante 10 minutos. Las muestras para cortisol se extraen en un tubo separador de suero con gel

activador y se centrifugan a temperatura ambiente a 3.000 revoluciones por minuto durante 10 minutos. Respecto a las técnicas de determinación, ambas se realizan con un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en un autoanalizador.

1.5.0 Interpretación de resultados

El gradiente central-periférico se define como el cociente entre la concentración de la hormona adrenocorticotropa en el seno petroso inferior dominante (el de mayor concentración de esta hormona) y el valor de hormona adrenocorticotropa en la vena periférica. El gradiente intrapetroso es el cociente entre la concentración de hormona adrenocorticotropa en el seno dominante y la hallada en el seno no dominante. El criterio de positividad de la prueba para el Cushing hipofisario está dado por un gradiente central-periférico igual o superior a dos en las muestras basales o igual o superior a tres en el máximo obtenido tras estimulación con hormona liberadora de corticotropina (CRH). Un gradiente intrapetroso igual o superior a 1,4 sugiere una lateralización del microadenoma hacia el lado del seno dominante.

El fundamento de la cateterización de los senos petrosos inferiores consiste en que cada uno de ellos recibe el drenaje venoso del seno cavernosos del mismo lado, que a su vez recibe la sangre procedente de las venas hipofisarias. El fenómeno de la mezcla venosa de ambos lados de la hipófisis es escaso en los senos venosos inferiores, de modo que una muestra de sangre de esa localización puede considerarse expresión directa del drenaje venoso de la hemohipófisis correspondiente.

La cateterización de otras estructuras venosas, como la vena yugular interna o los senos cavernosos, no ofrece mayor rendimiento; en este último caso genera más riesgo de afectación de pares craneales.

Se han descrito casos de falsos negativos para el gradiente de la hormona

adrenocorticotropa, como: la localización ectópica del adenoma que no drene en el seno cavernoso, un seno hipoplásico ipsilateral al microadenoma secretante de hormona adrenocorticotropa, las interferencias farmacológicas, la ubicación incorrecta del catéter o un manejo inadecuado de las muestras con formación de hemólisis (8,9).

Varios autores han descrito que la corrección de los resultados con otra hormona segregada de la hipófisis anterior, como la prolactina (que no se modifica con CRH), aumenta la fiabilidad del diagnóstico (5).

Hay que tener en cuenta que la cateterización de los senos petrosos inferiores es un procedimiento invasivo, y aunque en manos experimentadas presenta pocas complicaciones, no está totalmente excluido de riesgos. La incidencia de complicaciones neurológicas mayores está descrita en la literatura, de un 0,2%, e incluyen lesiones cerebrales, tanto hemorrágicas como isquémicas. Los signos de alarma son visión borrosa durante la cateterización, parestesias en la cara, otalgia y náuseas durante los procedimientos prolongados.

La explicación parece en el aumento de la presión venosa y trombosis subsiguiente. Prevenir estas complicaciones implica realizar la cateterización con la persona consciente, para poder detectar de inmediato cualquier signo de alerta (10,11)..

El cateterismo de los senos petrosos inferiores es un procedimiento seguro y bien tolerado por los pacientes, a pesar de ser una técnica invasiva. Cuando las técnicas habituales no confirman la sospecha clínica, en pacientes seleccionados es un procedimiento eficiente en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing y en la localización intrahipofisaria de la secreción de la hormona adrenocorticotropa.

JUSTIFICACIÓN

2.0.0 .JUSTIFICACIÓN.

El protocolo de estudio de pacientes con Síndrome de Cushing dependientes de hormona adrenocorticotropa incluye una resonancia magnética con gadolinio en cortes finos a través de la silla turca, la cual detecta un adenoma hipofisario en aproximadamente el 60% al 80% de los casos. Cuando los estudios no invasivos fallan en distinguir la Enfermedad de Cushing de una secreción ectópica de hormona adrenocorticotropa o si proveen resultados ambiguos o equívocos, el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores está indicado para completar la evaluación antes de recomendar cirugía, en la presente revisión se intentara establecer la efectividad del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para el diagnostico de la enfermedad de Cushing mediante correlación histopatológica.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

3.0.0. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

¿Determinar la correlación Histopatológica que existe en pacientes con enfermedad de Cushing con diagnostico ambiguo en pruebas no invasivas en los que se realizo muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para diagnostico de la misma en el Hospital de Especialidades " Dr. Bernardo Sepúlveda " del Centro Médico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social?

HIPÓTESIS

4.0.0. HIPÓTESIS.

Consideramos que el Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores en pacientes con Síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotropa con resultados ambiguos o equívocos en estudios no invasivos es una opción para la determinación de una causa central y una proposición segura de tratamiento quirúrgico para dichos pacientes.

OBJETIVOS

5.0.0. OBJETIVOS.

Realizar un análisis retrospectivo de pacientes con Síndrome de Cushing con estudios diagnósticos ambiguos y determinar la efectividad del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores correlacionándolo con el resultado histopatológico después de la cirugía en el Hospital de Especialidades del Centro Medico Nacional Siglo XXI del Instituto Mexicano del Seguro Social.

1. Determinar la efectividad del muestreo bilateral de senos petrosos para el diagnóstico de la etiología del Síndrome de Cushing.
2. Determinar la correlación que existe entre el resultado del muestreo bilateral de senos petrosos y el resultado de patología.

MATERIAL Y MÉTODOS

6.0.0. MATERIAL Y MÉTODOS.

6.1.0. Diseño del estudio.

Se realizó un estudio de tipo retrospectivo y observacional, descriptivo, transversal.

Se registraron y analizaron los datos de 33 casos consecutivos de Síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotropa con resultados ambiguos o equívocos en el protocolo de estudio no invasivo los cuales fueron estudiados por medio de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores registrados en el archivo clínico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, por medio del expediente clínico, en el período comprendido entre 1995 al 2011, fueron recolectados prospectivamente y analizados de manera retrospectiva.

El análisis estadístico de los datos incluirá los valores absolutos de las variables cuantitativas expresadas en promedio, desviación estándar y con frecuencias absolutas y relativas de las variables cualitativas expresadas en proporciones a través de medianas y rangos. Se realizaran pruebas para determinar el tipo de distribución que siguen las variables cuantitativas en caso de encontrarlas, se realizarán pruebas estadísticas paramétricas y de no encontrarlas, pruebas estadísticas no paramétricas.

La estadística descriptiva fue utilizada para las variables edad, sexo, diagnóstico, realización de muestreo bilateral de senos petrosos, lateralización del gradiente de los resultados, estudios de imagen (Resonancia Magnética), hallazgos de la cirugía y resultado Histopatológico.

6.2.0 Especificación de las variables.

Independiente: Realización de Muestreo bilateral de senos petrosos en pacientes con diagnóstico de Síndrome de Cushing ambiguo.

Dependiente: Correlación Histopatológica después de cirugía en los pacientes con diagnóstico de Síndrome de Cushing de origen central a quienes se les realizó muestreo bilateral de senos petrosos inferiores.

Variables de confusión: edad, síntomas, estudios diagnósticos no invasivos ambiguos, diagnóstico de síndrome de Cushing de origen periférico.

6.3.0 Definición operacional de las variables.

La realización de Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores será elegido por el equipo conformado por el neurocirujano, endocrinólogo y radiólogo intervencionista de acuerdo a cada paciente en forma individual, incluirá los siguientes casos:

1. Pacientes con Síndrome de Cushing con resultados ambiguos en los estudios no invasivos.
2. Casos en los que no fue posible demostrar mediante estudios de imagen origen etiológico del Síndrome de Cushing.

La correlación histopatológica será evaluada después del procedimiento quirúrgico.

La correlación histopatológica solo se realizará en los pacientes sometidos a cirugía en los cuales el resultado de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores apunte a un origen central, se registraran los reportes por medio del expediente clínico según lo referido por el servicio de patología, radiología, Neurocirugía y Radiología intervencionista.

Todos los datos serán documentados tras obtener los resultados de patología y radiología intervencionista a través de gradientes determinados por laboratorio.

Las variables de confusión serán datos tomados desde la historia clínica inicial de cada paciente hasta el momento en que se realizó el diagnóstico histopatológico de Adenoma de Hipofisis productor de hormona adrenocorticotropa, que servirán para orientar al diagnóstico etiológico de Síndrome de Cushing ya que éstas pueden afectar la variable dependiente.

La edad expresada en años, la sintomatología presentada, serán sólo el registro de los datos obtenidos desde su primer contacto con el médico.

Los antecedentes de enfermedades crónicas y el antecedente de factores de riesgo se obtendrán de la historia clínica de cada uno de las pacientes.

Todas las variables serán captadas en un formato de recolección de datos diseñado por los investigadores.

6.4.0 Escala de medición de las variables.

Independiente. La realización de Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores en pacientes con diagnóstico ambiguo mediante estudios diagnósticos en los pacientes seleccionados son variables de tipo nominal.

Dependiente. La correlación histopatológica en paciente a con muestreo bilateral de senos petrosos que oriento a origen central secundario a un adenoma de hipofisis productor de hormona adrenocorticotropa y que fueron sometidos a cirugía son variables nominales.

Se empleó una PC Mac Book Air con sistema operativo Lion; los textos se procesaron con Word XP y PDF, los gráficos se realizaron con Excel XP.

RESULTADOS

7.0.0. RESULTADOS.

Se registraron y analizaron los datos de 33 casos consecutivos de Síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotropa con resultados ambiguos o equívocos en el protocolo de estudio no invasivo los cuales fueron estudiados por medio de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores registrados en el archivo clínico del Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, por medio del expediente clínico, en el período comprendido entre 1995 al 2011.

25 pacientes (75.75%) se determino una causa central de hipersecreción de hormona adrenocorticotropa con una relación mayor a 2:1 sin estimulación con CRH o desmopresina y mayor a 3:1 con estimulación con CRH o desmopresina. Posterior al tratamiento quirúrgico, se demostró histopatológicamente Enfermedad de Cushing en 100% de los 25 pacientes con diagnostico presuntivo de origen central.

No funcionantes	894
Acromegalia	362
Cushing	93
Otros	92
Total	1441

Tabla 1

En la tabla 1 se desglosan el numero de Adenomas diagnosticados en el Hospital de Especialidades “Dr. Bernardo Sepúlveda”, por medio del expediente clínico y registro interno del servicio de Neurocirugía, en el período comprendido entre 1995 al 2011.

Correspondiendo a 894 (62.04%) casos de macroadenomas de hipofisis no funcionantes, 362 (25.12%) casos de acromegalia, 93 (6.45%) casos de Enfermedad de Cushing, 92 (6.38%) casos registrados como otros para hacer un total de 1441 casos de adenomas de hipofisis presentados en nuestro servicio.



Tabla 2

En la Tabla 2 se registraron los signos y síntomas en porcentajes en los 33 casos de Síndrome de Cushing que se incluyeron para realización de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, encontrándose Obesidad en 33 (100%) de los casos, cara de luna llena en 29 (87%) de los casos, estrías purpúricas en 27 (81.81%) casos, Hipertensión arterial sistémica en 22 (66.66%) de los casos, hirsutismo en 22 (66.66%) de los casos, cefalea y fragilidad capilar en 11 (33.33%) casos, acné en 8 (24.24%) casos, Diabetes mellitus en 8 (24.24%) casos, depresión en 7 (21.21%) casos, trastornos menstruales en 6 (18.18%) casos, galactorrea en 4 (12.12%) casos.

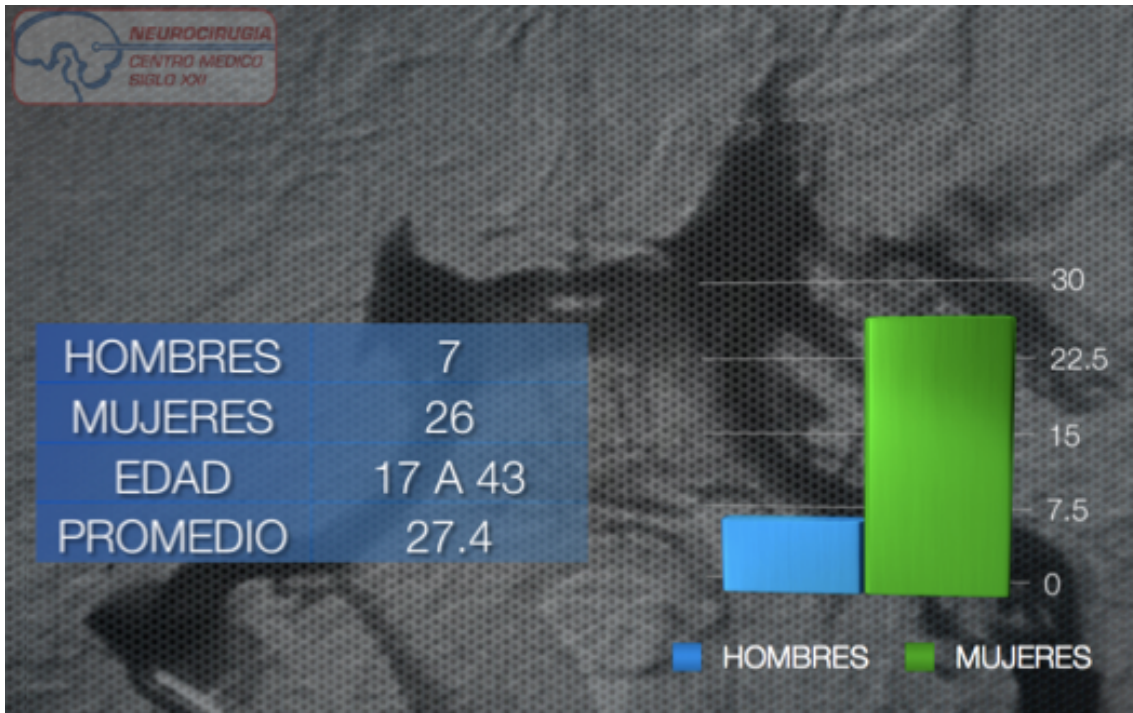


Tabla 3

En la Tabla 3 se registran la prevalencia según sexo y el promedio de edad que tenían los pacientes incluidos en el estudio, predominaron las mujeres con 26 (78.8 %) casos y solo 7 (21.21%) hombres.

La edad se registro desde 17 a 43 años encontrándose un promedio de edad de 27.4.

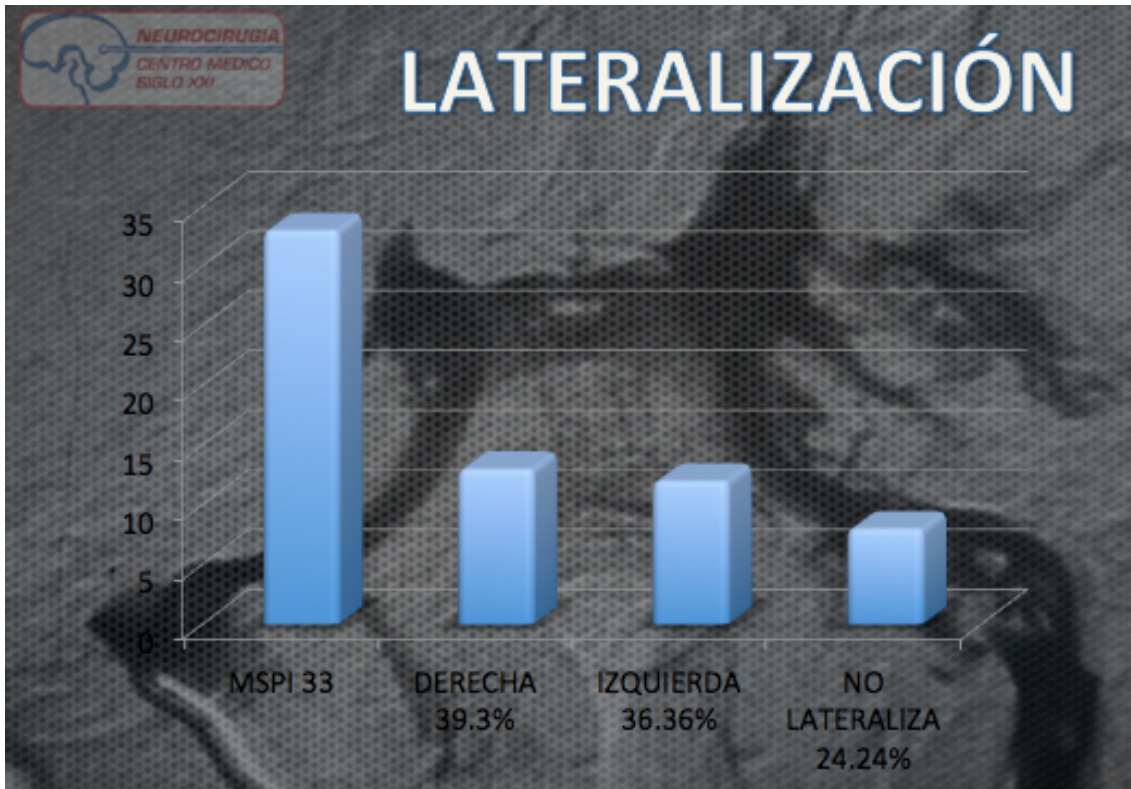


Tabla 4

En la Tabla 4 se esquematiza el comportamiento de los resultados de la toma de muestras durante el muestreo bilateral de senos petrosos con estimulación con CRH y desmopresina predominando el lado derecho con un 39.3% de los casos , 36.36 % fueron hacia el lado izquierdo y no hubo lateralización en 24.24% de los casos los cuales constituyen el grupo de pacientes con Síndrome de Cushing ectópico o de origen no central considerando estos porcentajes de un 100% constituidos por los 33 pacientes a los que se les realizó dicho estudio.

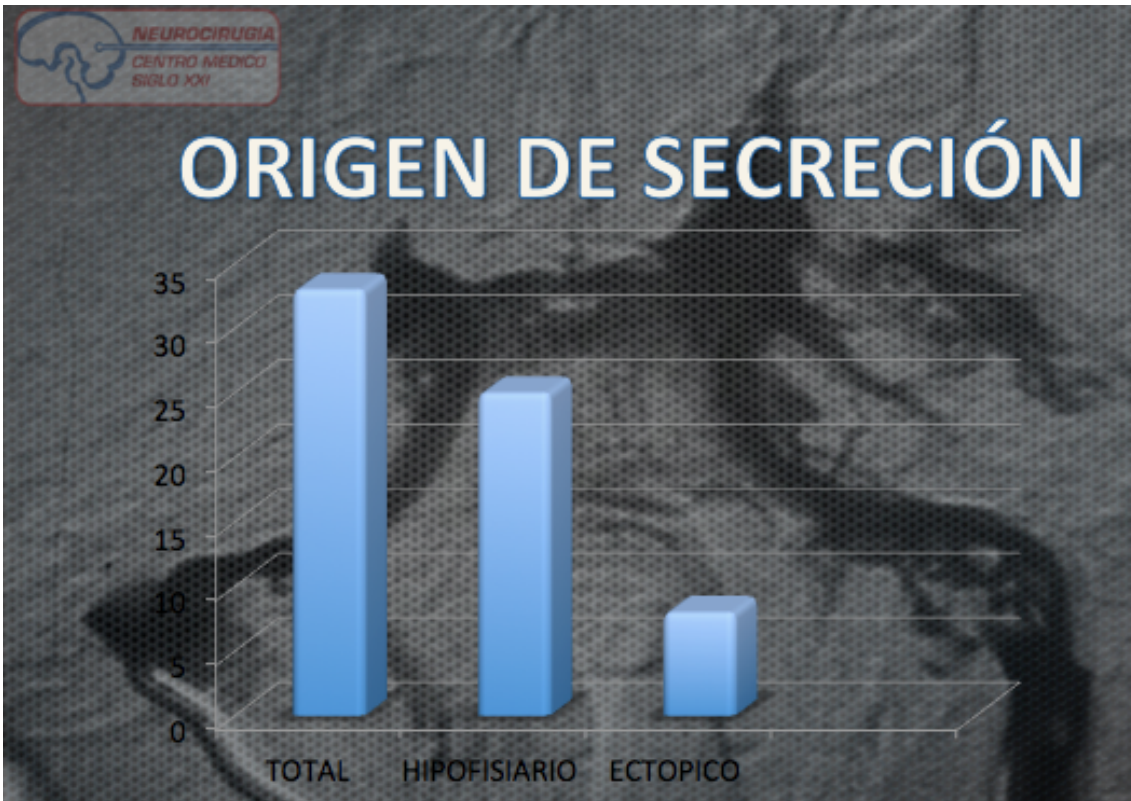


Tabla 5

En la tabla 5 se exponen el total de pacientes a quienes se les realizó el muestreo bilateral de senos petrosos por diagnóstico ambiguo de Síndrome de Cushing ante estudios no invasivos no concluyentes y el origen que se logró determinar mediante el estudio invasivo en cuestión, resultando de un total de 33 pacientes 8 (24.24%) de origen ectópico y 25 (75.75%) de origen Hipofisiario mismos que se sometieron a estudio histopatológico posteriormente.

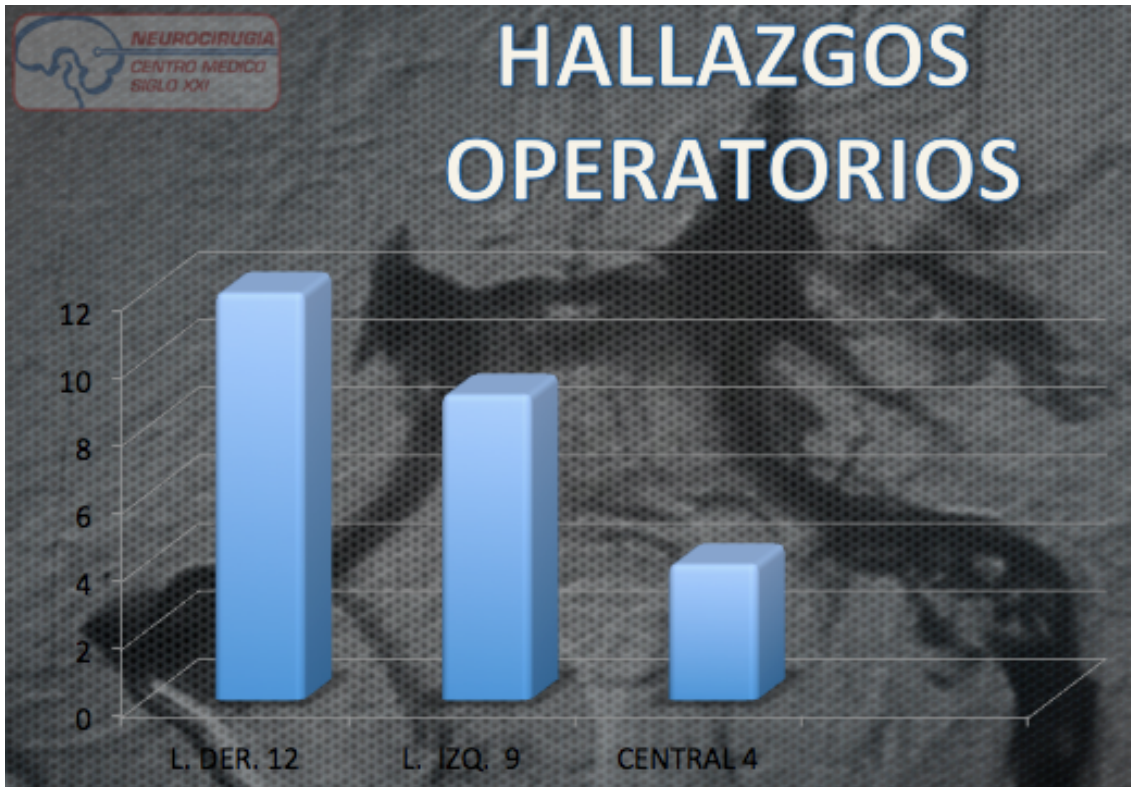


Tabla 6

En la tabla 6 se resumen los hallazgos durante la cirugía de los 25 pacientes con Resultado de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores que indicaban origen central.

La cirugía se realizó de forma microscópica determinándose la posición de la lesión de sospecha a la izquierda o derecha de la glándula Hipofisis, estableciéndose 12 (48%) casos de lesión a la derecha de la glándula, 9 (36%) casos localizados a la izquierda y en 4 (16%) casos lesión sospechosa observable de forma central a la glándula.

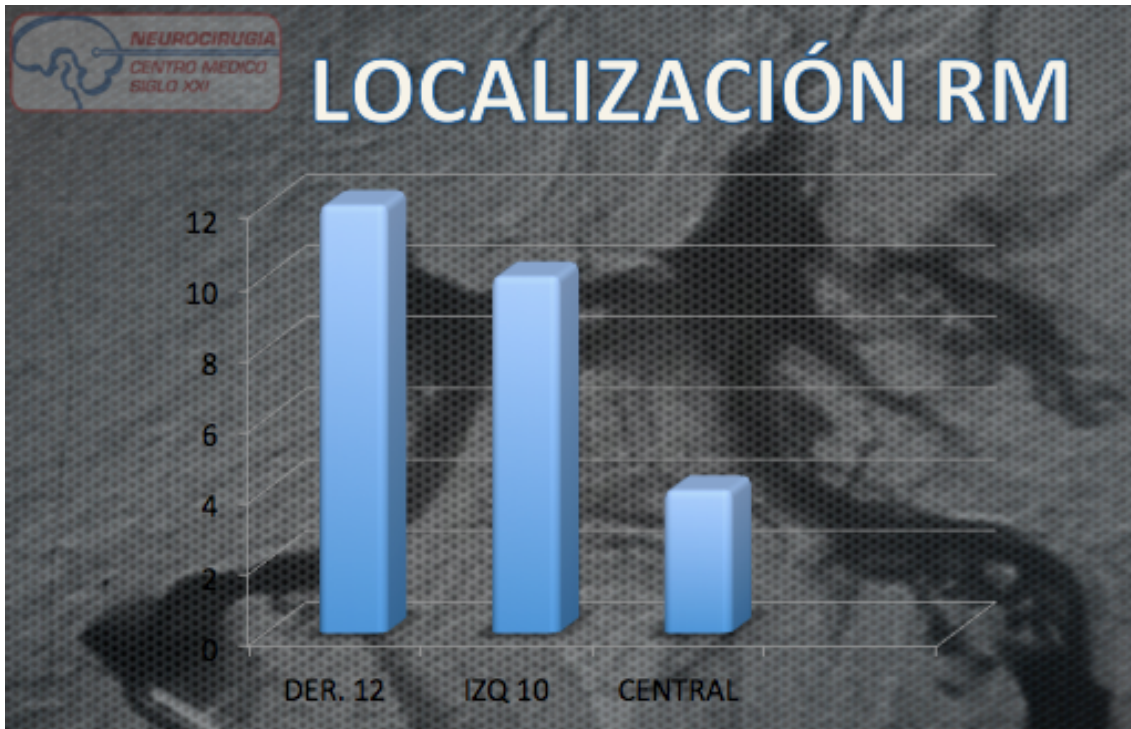


Tabla 7

La Tabla 7 representa la localización de la glándula dentro de la silla turca en la resonancia magnética, situación a destacar ya que no se determinó el lado de la lesión mediante este estudio, de hecho fue uno de los criterios para llevar a realización de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores, por lo que se representan 25 casos de los cuales en 12 (48%) se encontró una lateralización de la glándula en relación a la silla turca a la derecha, en 10 (40%) a la izquierda y en 3 (12%) se encontraba central la hipófisis en relación a la silla turca.

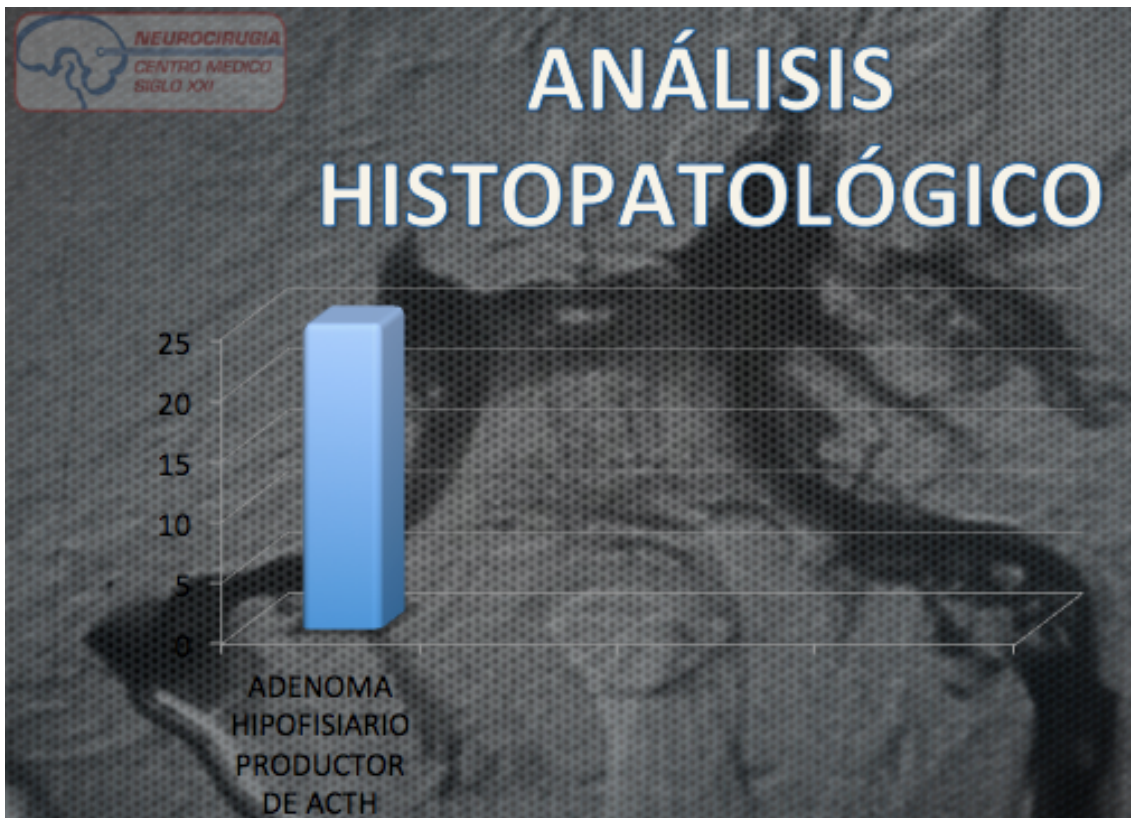


Tabla 8

La Tabla 8 representa el total de pacientes en quienes se determinó mediante muestreo bilateral de senos petrosos inferiores un origen central y en los cuales se realizó cirugía transesfenoidal microscópica para finalmente determinarse el diagnóstico mediante estudio histopatológico, encontrándose que en los 25 pacientes, 100% de los casos hubo correlación del resultado del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores con el resultado histopatológico.

En todos los casos que se estableció etiología periférica se diagnosticó como fuente a los pulmones.

Se diagnosticó tumor carcinoide posterior a toracotomía en 4 pacientes y en 4 pacientes no se logró determinar el origen por lo que fueron manejados con adrenalectomía.

DISCUSIÓN

8.0.0. DISCUSIÓN.

El presente trabajo de tesis trata de un estudio observacional retrospectivo, descriptivo y transversal, realizando una correlación diagnóstica Histopatológica en pacientes con Síndrome de Cushing con resultados diagnósticos ambiguos a quienes se les realizo muestreo bilateral de senos petrosos inferiores y habían determinado origen central.

Un porcentaje de pacientes con Síndrome de Cushing se presentan con dificultad diagnóstica debido a que no es posible mediante estudios no invasivos que incluyen estudios de laboratorio y de gabinete, determinar si esta condicionado por un origen central o periférico por lo que se vuelve necesario y determinante la realización de Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para establecer el origen etiológico y finalmente su correlación con los resultados histopatológicos después de cirugía, datos que posicionan a este estudio invasivo como una excelente herramienta diagnóstica del Síndrome de Cushing de origen hipofisario incluso permitiendo la toma de decisión de resolución quirúrgica aportando además información sobre la dominancia del gradiente hacia uno de ambos senos petrosos inferiores sin estimulación y con estimulación con lo que podría planearse el lado de la hipófisis a explorar durante la cirugía o incluso la realización de hemihipofisectomía cuando la lesión no pudiera evidenciarse mediante microcirugía o mediante su variante con apoyo endoscópico.

Dichas condiciones determinadas en la experiencia de nuestro servicio permiten demostrar lo que se ha venido describiendo en la literatura y series previamente publicadas acerca del muestreo bilateral de senos petrosos inferiores .

Posicionándolo como una excelente alternativa para el diagnóstico de Enfermedad de Cushing en casos de Síndrome de Cushing en los que no fue posible determinarse su origen etiológico.

CONCLUSIONES

9.0.0. CONCLUSIONES.

Los pacientes con Síndrome de Cushing que presentan dificultad diagnóstica mediante estudios de laboratorio y gabinete convencionales deben ser sometidos a estudio invasivo, que se refiere a la realización de muestreo bilateral de senos petrosos inferiores para determinar el origen central o periférico del Síndrome de Cushing, ya determinado este origen con las desviaciones de los gradientes y lateralización de estos con y sin estimulación podría de forma subjetiva determinarse el lado de la hipófisis sobre la cual se encuentra la lesión cuando no es visible por Resonancia magnética.

- Dado el preámbulo anterior se puede concluir que en pacientes con Síndrome de Cushing con estudios convencionales ambiguos para determinar el origen del mismo la realización de muestreo bilateral de senos petrosos es una excelente opción.
- Se pudo comprobar mediante estudio histopatológico de las muestras tomadas de los pacientes operados una correlación del 100 % con el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores.
- El comportamiento de los resultados obtenidos en el muestreo bilateral de senos petrosos inferiores en relación a la lateralización del gradiente orienta a la posición del adenoma en relación a la hipófisis, con lo que podría planearse el lado a explorar durante la cirugía.

Como conclusión la realización de Muestreo bilateral de senos petrosos en pacientes con Diagnóstico de Síndrome de Cushing y resultados ambiguos en estudios no invasivos es un estudio de gran ayuda para establecer la etiología del mismo, permite además la sospecha de la posición del adenoma en la hipófisis mediante la

evaluación de la lateralización de los gradientes durante la evaluación e incluso la realización de hemihipofisectomía en base a estos resultados como ya ha sido documentado por otros autores.

En casos seleccionados cuando no es posible mediante Muestreo bilateral de senos petrosos inferiores determinar un origen central y se descarto mediante estudios de imagen tumores ectópicos como causa de Síndrome de Cushing, se puede considerar la exploración quirúrgica.

BIBLIOGRAFÍA

10.0.0. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Bonelli FS, Huston J 3rd, Carpenter PC, Ericsson D Young WF Jr, Meyer FB. Adre- nocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. *Am J Neuroradiol.* 2000;21(4):690-6.
2. Findling W, Raff H. Cushing's syndrome: important issues in diagnosis and man- agement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3746-53.
3. Kaskarelis IS, Tsatalou EG, Benakis SV, Malagari K, Komninos I, Vasiliadou D, et al. Bilateral inferior petrosal sinuses sampling in the routine investigation of Cushing's syndrome: a comparison with MRI. *AJR.* 2006;187(2):562-70.
4. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotrophin releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Eng J Med.* 1991;325(13):897-905.
5. 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(12):6005-9.
6. Lin LY, Teng MM, Huang CI, Ma WY, Wang KL, Lin HD, et al. Assessment of bilateral inferior petrosal sinus sampling (BIPSS) in the diagnosis of Cushing's disease. *J Chin Med Assoc.* 2007;70(1):4-12
7. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(2):71-84.
8. Peroni Giraldo F, Invitti C, Cavagnini F. Inferior petrosal sinus sampling ten years down the road. *J Endocrinol Invest.* 2000;23(5):325-7.
9. Ilias I, Chang R, Pacak, Oldfield EH, Wesley R, Doppman J, et al. Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic

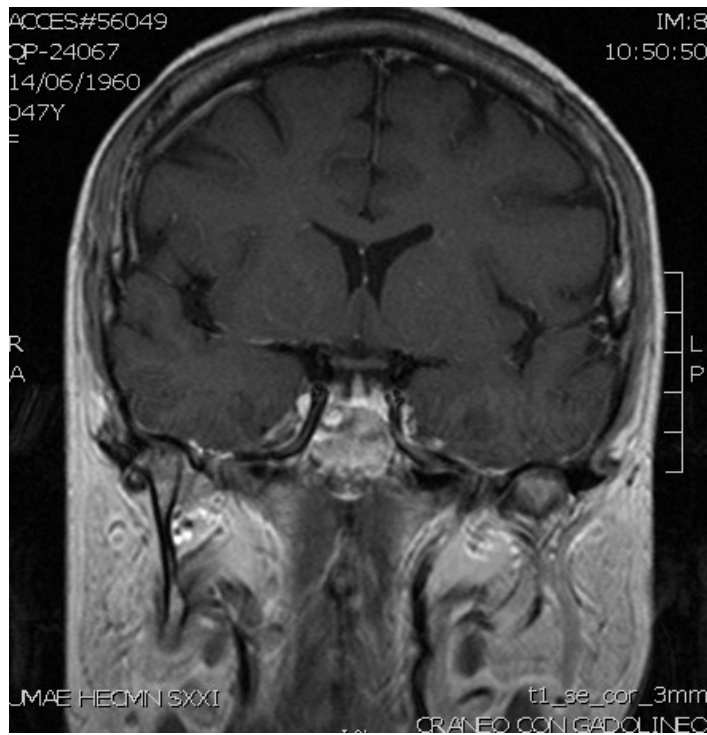
- evaluation of adrenocorticotrophic hormone dependent Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol Metab.* 2004;89(8):3795-800.
10. Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Oldfield EH, Chang R. Neurologic complications of petrosal sinus sampling. *Radiology.* 1992;185(1):143-7.
 11. Gandhi CD, Meyer SA, Patel AB, Johnson DM, Post KD. Neurologic complications of inferior petrosal sinus sampling. *Am J Neuroradiol.* 2008;29(4):760-5.
 12. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:5593-602.
 13. Oliverio PJ, Monsein LH, Wand GS, Debrun GM. Bilateral simultaneous cavernous sinus sampling using corticotropin-releasing hormone in the evaluation of Cushing's disease. *AJNR* 1996;17:1669-74.
 14. Lienhardt A, Grossman AB, Dacie JE, et al. Relative contributions of inferior petrosal sinus sampling and pituitary imaging in the investigation of children and adolescents with ACTH-dependent Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:5711-4.
 15. Doppman JL, Oldfield E, Krudy AG, et al. Petrosal sinus sampling for Cushing's syndrome: anatomical and technical considerations. *Radiology* 1984;150:99-103.
 16. Espinoza de los Monteros y Cols, *Revista de endocrinología y Nutrición*, Vol. 15, supl. 2, Octubre-diciembre 2007, PP 53-512 MD.
 17. Sigrid Jehle, Jane E. Walsh, Selective Use of Bilateral Inferior Petrosal Sinus Sampling in Patients with Adrenocorticotropin- Dependent Cushing's Syndrome Prior to Transsphenoidal Surgery, *J Clin Endocrinol Metab* 93: 4624-4632, 2008.
 18. María José Goñi Iriarte, Síndrome de Cushing: situaciones especiales, *Endocrinol Nutr.* 2009;56(5):251-61

19. Sameer A. Sheth, MD, PhD, Matthew K. Mian, Transsphenoidal Surgery for Cushing Disease After Nondiagnostic Inferior Petrosal Sinus Sampling, *Neurosurgery* 71:14–22, 2012
20. Valassi E, Biller BM, Swearingen B, et al. Delayed remission after transsphenoidal surgery in patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95(2): 601-610.

ANEXOS



Ejemplo de Un paciente que se incluyo para el estudio en el que se realiza confirmacion mediante angiografia de la posicion del cateter en el seno petroso inferior del lado derecho, vista anteroposterior.



Imágenes de RM en corte coronal y sagital en secuencia T1 contrastada que demuestran glándula hipófisis de tamaño e intensidad de señal normales, sin evidencia de lesiones focales en un paciente de los incluidos en el estudio.

CONFIRMACIÓN HISTOPATOLOGICA DE LA EFECTIVIDAD DEL MUESTREO BILATERAL DE SENOS PETROSOS INFERIORES EN EL SINDROME DE CUSHING DEPENDIENTE DE HORMONA ADRENOCORTICOTROPA: EXPERIENCIA EN EL SERVICIO DE NEUROCIRUGÍA DEL HOSPITAL DE ESPECIALIDADES DEL CENTRO MEDICO NACIONAL SIGLO XXI.

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Número consecutivo _____

INICIALES DEL PACIENTE: _____

NUMERO DE AFILIACION: _____

SEXO: M _____ F _____ Edad: _____

DIAGNOSTICO: _____

SIGNOS Y SINTOMAS:

Obesidad si () No ()

Acné si () No ()

Cara de luna llena si () No ()

Giba de Búfalo si () No ()

Hirsutismo si () No ()

Estrías venosas si () No ()

Infecciones recurrentes: si () No ()

TAC O RESONANCIA MAGNETICA:

Lesión visible : si ()

Lesión no visible: No ()

Lado de la lesión: Derecha () Izquierda ()

RASTREO DE SENOS PETROSOS BILATERALES SI () NO ()

GRADIENTE DE RASTREO DE SENO PETROSO SIN

ESTIMULACION: _____

GRADIENTE DE RASTREO DE SENO PETROSO CON ESTIMULACION:

LATERALIZACION DE GRADIENTE: DERECHO () IZQUIERDO ()

TIPO DE ABORDAJE

QUIRURGICO: _____

HALLAZGOS: _____

REPORTE DE

PATOLOGIA: _____