

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN SUR DEL DISTRITO FEDERAL
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

**TITULO: " MUESTREO DE SENOS PETROSOS
INFERIORES EN PACIENTES CON SÍNDROME DE CUSHING
DEPENDIENTE DE ACTH: EXPERIENCIA EN EL HOSPITAL DE
ESPECIALIDADES CMN SXXI"**

TESIS
QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD
DE:
ENDOCRINOLOGÍA

P R E S E N T A :

DR. ALBERTO RODRÍGUEZ GUTIÉRREZ

TUTORES: DRA. ANA LAURA ESPINOSA DE LOS
MONTEROS SÁNCHEZ
DR. ERNESTO SOSA EROZA

MÉXICO, D.F.

FEBRERO 2017





Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

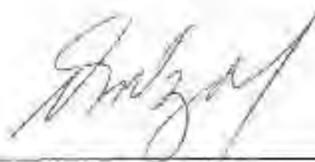
DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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.



DOCTORA DIANA GRACIELA MENEZ DÍAZ
JEFE DE LA DIVISION DE EDUCACIÓN EN SALUD
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA VICTORIA MENDOZA ZUBIETA
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE ESPECIALIZACIÓN EN ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI



DOCTORA ANA LAURA ESPINOSA DE LOS MONTEROS SÁNCHEZ
ASESOR CLÍNICO
MÉDICO ADSCRITO AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA
UMAE HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CMN SIGLO XXI

AGRADECIMIENTOS

A mis padres, por brindarme el apoyo y acompañarme en cada paso, a pesar de la distancia.

A mis maestros, por las enseñanzas dentro del ámbito académico.

Un especial agradecimiento a **la Dra. Victoria Mendoza, Dra. Ana Laura Espinosa de los Monteros, Dr. Ernesto Sosa, Dra. Claudia Ramírez, Dr. Aldo Ferreira y Dr. Mario Molina** por su guía y experiencia compartida, por ser parte indispensable en mi formación.

Alberto Rodríguez Gutiérrez

Ciudad de México. Julio, 2016.

1. Datos del Alumno	
Apellido paterno	Rodríguez
Apellido materno	Gutiérrez
Nombre (s)	Alberto
Teléfono	476 656 0503
Universidad	Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad o escuela	Facultad de Medicina
Carrera	Endocrinología
No de Cuenta	514227443
2. Datos de los Asesores	
Apellido paterno	Espinosa de los Monteros
Apellido materno	Sánchez
Nombre (s)	Ana Laura
Apellido paterno	Sosa
Apellido materno	Eroza
Nombre (s)	Ernesto
3. Datos de la Tesis	
Título	Muestreo de senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH: experiencia en el Hospital de especialidades CMN SXXI.
Subtítulo	
No de páginas	
Año	
Número de registro	2016 R-2016-3601-12

ÍNDICE

	TEMA	PÁGINAS
1	Resumen	7
2	Marco teórico	8-14
3	Planteamiento del problema	15
4	Justificación	15-16
5	Pregunta de investigación	16
6	Hipótesis	16
7	Objetivos	17
8	Pacientes, material y métodos	17-18
9	Criterios de inclusión, no inclusión y eliminación	18-19
10	Definición de variables	19
11	Descripción del estudio	19-20
12	Análisis estadístico	20
13	Consideraciones éticas	21
15	Resultados	22-28
16	Discusión	29-32
17	Conclusiones	33
18	Bibliografía	34-39
19	Anexos	40-42

RESUMEN

Introducción: El síndrome de Cushing (SC) dependiente de ACTH puede ser de origen hipofisario debido a enfermedad de Cushing (EC) o a un tumor ectópico (CE). El abordaje diagnóstico consiste en la realización de la prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD) y resonancia magnética de hipófisis. El muestreo de senos petrosos inferiores (MSPI) está indicado en todos los casos en que las pruebas no invasivas fallen en distinguir entre EC o CE. Hasta donde sabemos no existen reportes previos del desempeño de este procedimiento en nuestro país. Objetivo: Describir el desempeño del MSPI en pacientes con SC dependiente de ACTH. Material y métodos: Se hizo un estudio transversal comparativo, retrospectivo. Se elaboraron las tablas de contingencia apropiadas y se calculó la sensibilidad y especificidad. Se consideró un valor de $p < 0.05$ como estadísticamente significativo. Resultados: Se incluyeron 29 pacientes a quienes se les realizó MSPI, 21 fueron mujeres, la mediana de edad fue de 34 años. Veinte pacientes con EC confirmada, 7 con CE y 2 con Cushing oculto. El estudio mostró una sensibilidad del 94.1%, especificidad del 100%, VPP del 100% y VPN del 85%. Nueve pacientes (45%) contaron con medición de prolactina, todos los cuales presentaron un gradiente C/P ipsilateral mayor de 1.8, corroborándose adecuada colocación de los catéteres. Discusión y conclusiones: En nuestro estudio, el MSPI demostró ser una herramienta altamente eficaz en diagnosticar enfermedad de Cushing, con valores de sensibilidad y especificidad elevados y similares a los reportados en la literatura. La prolactina como marcador de adecuada cateterización durante el MSPI también mostró ser muy eficaz, sin embargo, contamos con esta herramienta en menos de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio, por lo que es necesario analizar una mayor cantidad de sujetos en los que se mida prolactina para este fin.

Muestreo de senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH: experiencia en el Hospital de especialidades CMN SXXI.

MARCO TEORICO

El síndrome de Cushing (SC) comprende una amplia gama de signos y síntomas que reflejan la exposición prolongada e inapropiadamente alta de los tejidos a los glucocorticoides. Mientras que la causa más común es iatrogénica, el síndrome de Cushing endógeno es un trastorno poco común, con incidencias reportadas en estudios poblacionales europeos de dos a tres casos por 1 millón de habitantes por año (1, 2). El SC endógeno se debe a un exceso en la producción de cortisol, como resultado de un tumor productor de adrenocorticotropina (ACTH), el cual puede ser de origen hipofisario (Enfermedad de Cushing (EC), 70% de los casos), o ectópico (CE) (15%); o bien debido a una lesión suprarrenal productora de cortisol (adenoma, carcinoma o hiperplasia) (3).

Debido a la variabilidad clínica y bioquímica de los pacientes, el diagnóstico del SC no siempre es fácil, lo que ha llevado a proponer diferentes formas para su estudio (3). Actualmente el abordaje diagnóstico inicial consiste en la realización de pruebas altamente sensibles como el cortisol libre en orina de 24 horas, la prueba de supresión con dosis baja de dexametasona (PSDBD) y el cortisol salival nocturno (1,3), continuando el abordaje diagnóstico con pruebas de localización como medición de ACTH (Cushing dependiente de ACTH o independiente), prueba de supresión con dosis alta de dexametasona (PSDAD) y métodos de imagen como la resonancia magnética de hipófisis, (3,4). Dentro

de los métodos invasivos, el muestreo de senos petrosos inferiores (MSPI) está indicado en todos los casos en que las pruebas no invasivas fallen en distinguir entre EC o CE (3,5), siendo recomendado por algunos expertos en todos los pacientes con EC previo a la cirugía, aun en aquellos pacientes con pruebas no invasivas concluyentes, haciendo referencia a lo común que son los incidentalomas y a la excelente seguridad y eficacia del procedimiento (6), siendo considerada la prueba más fiable para diferenciar entre secreción hipofisaria o ectópica de ACTH (7,8).

El MSPI requiere 1-2 horas en manos experimentadas. El protocolo consiste en obtener muestras de ACTH periféricas (vena femoral derecha) y posteriormente de ambos senos petrosos inferiores, pudiendo ser complementado con la medición de cortisol salival nocturno la noche previa, esto con la finalidad de garantizar hipercortisolemia durante el procedimiento (5). Una vez que se confirma la adecuada cateterización (observando el flujo retrógrado del medio de contraste en el seno cavernoso contralateral) (8), se toman muestras basales periféricas y centrales, seguidas por muestreos repetidos (periféricos y centrales) a los 3, 5, 10 y 15 minutos posteriores a la administración de hormona liberadora de corticotropina (CRH) (4).

Podría decirse que una de las herramientas utilizadas, más importante en la técnica del MSPI desde su inicio, ha sido el uso de CRH, la cual actúa para estimular la secreción de ACTH hipofisaria en sujetos normales, pero más aún en pacientes con adenomas hipofisarios (9), aumentando la sensibilidad de la prueba a casi el 100% (10). Sin embargo, CRH no está disponible en todo el

mundo, por lo que la desmopresina ha sido utilizada como una alternativa para estimular la secreción de ACTH (11,12). Aproximadamente 150 pacientes con enfermedad de Cushing probados con desmopresina se han reportado (13,14,15) con resultados que muestran una sensibilidad comparable a la estimulación con CRH (es decir, 90% -97%). La estimulación combinada con desmopresina y CRH, utilizadas para amplificar la respuesta del corticotropo, identificó un gradiente de ACTH central / periférica en 46 de 47 pacientes con enfermedad de Cushing (16). El uso de desmopresina sin embargo podría obligarnos a tomar precauciones adicionales durante el procedimiento, ya que es un hemostático conocido y causa la liberación del factor de Von Willebrand, así como otros factores de la cascada de coagulación en pacientes con enfermedad de Cushing (17).

Para la interpretación de la prueba se requiere calcular el gradiente de los niveles de ACTH central: periférico (C/P). Un gradiente basal (C/P) >2 o un gradiente >3 posterior a estimulación con CRH o con desmopresina confirma el diagnóstico de EC (5). La principal causa de ausencia de gradiente de ACTH en pacientes con tumores hipofisarios productores de ACTH son las variantes anatómicas unilaterales o bilaterales en el sistema venoso petroso. En 1968 Shiu et al. originalmente clasificaron 4 variantes, siendo la tipo 1 la más común, consistiendo en el drenaje del seno petroso directamente en la vena yugular interna (18), siendo reanalizado posteriormente por Miller et al. (19,20), sin embargo, la clasificación más reciente describe 6 variantes (A-F), siendo la más

común la tipo C, en la que el SPI drena en la parte inferior y extra craneal de la vena yugular interna (21).

Desde que el MSPI formó parte del estudio diagnóstico del síndrome de Cushing después de la publicación seminal de los institutos nacionales de salud (NIH), por Oldfield et al en 1991, posterior a un artículo de Findling et al, publicado 10 años antes (22), se pensó que la precisión diagnóstica (sensibilidad y especificidad) de dicho procedimiento era del 100% tanto para tumores hipofisarios como para tumores ectópicos secretores de ACTH (10). Estudios posteriores, incluidos algunos de los propios institutos nacionales de salud, mostraron, sin embargo, que la precisión diagnóstica no es absoluta y que pueden ocurrir falsos negativos (pacientes con EC sin gradiente central/periférico) y falsos positivos (pacientes con CE con gradiente central/periférico) (23). Las tasas de valores falsos negativos corresponden al 1-10% de los casos, siendo atribuidos principalmente a un drenaje venoso anómalo, anatomía venosa anormal, a la falta de experiencia del que realiza el procedimiento, así como problemas técnicos (24,25). En las series más importantes publicadas entre 1991-2013 con al menos 20 pacientes a los que se les realizó MSPI, se han reportado tasas de falsos negativos incluso del 10-15%, con mayor prevalencia en los gradientes basales, con sensibilidad del 54-96%, mientras que en gradientes estimulados con CRH se reportaron sensibilidades de entre 81-100% (23). Otra causa importante que puede dar resultados falsos negativos es la variabilidad en el patrón de secreción del corticotropo tumoral, con una secreción de ACTH que, en un momento dado no alcance a exceder 2 a

3 veces la concentración en los senos petrosos con respecto a sangre periférica (26). En cuanto a los resultados falsos positivos, la causa de estos en la mayor parte de los casos de CE comprobados permanece desconocida, aunque en algunos se ha identificado que puede ser debido a un tumor productor de CRH o casos de Cushing cíclico (23). Es de resaltar que, los resultados falsos positivos en el MSPI se han reportado en pacientes con resultados falsos positivos en las pruebas de CRH y supresión con dosis alta de dexametasona (27, 28,29).

Se sabe que una de las formas para evaluar el éxito del cateterismo en el MSPI es la revisión de la angiografía venosa (10), sin embargo, diversos estudios también han evaluado el uso de algunas hormonas como referencia para documentar la adecuada colocación del catéter, tal como se ha utilizado con éxito en la venas suprarrenales para la toma de muestras de cortisol durante la evaluación del hiperaldosteronismo primario (29). Estudios previos han analizado la medición de varias hormonas hipofisarias, incluyendo GH, TSH, subunidad alfa y prolactina para evaluar la adecuada colocación del catéter en el MSPI (30,31). Debido a que el hipercortisolismo puede suprimir los niveles de GH y TSH, su uso no puede recomendarse en este contexto (32). La subunidad alfa también puede suprimirse en pacientes con CE (30,32) y no está disponible para su uso en todas las instituciones. La prolactina es una hormona abundante en la hipófisis anterior, comprendiendo los lactotopos entre el 10-25% de las células secretoras de la adenohipófisis. La distribución de lactotopos en la adenohipófisis es diferente de los corticotropos, lo que sugiere que la prolactina sería una hormona de referencia fiable (33), además los ensayos para prolactina

están ampliamente disponibles. Por estas razones, la mayoría de los estudios recientes se han enfocado en la prolactina como posible marcador de adecuada cateterización en el MSPI (34).

En 1993, McNally et al. estudiaron el uso de TRH para la medición de TSH y prolactina como un método fiable para la corrección de la dilución de la sangre venosa no hipofisaria en la realización del MSPI (35). Utilizando los valores de ACTH basal o posterior a CRH, 2 de los 8 pacientes fueron mal diagnosticados como ectópicos, sin embargo corrigiendo los niveles de ACTH para TSH estimulada y prolactina, diagnosticaron correctamente con EC a los 8 pacientes (34).

En 2004 Findling et al. retrospectivamente midieron los niveles de prolactina en tres pacientes sin gradiente de ACTH central/periférico durante el MSPI y con estudios de imagen negativos de una posible fuente de ACTH ectópica. Los resultados de estos tres pacientes fueron comparados con los de las muestras del MSPI archivados en 44 pacientes con EC comprobada y cinco pacientes con CE probado. Los autores concluyeron que una relación basal C/P de prolactina >1.8 , ipsilateral al gradiente de ACTH C/P indica un cateterismo exitoso. Además, después de normalizar el gradiente de ACTH C/P dividido por la relación C/P de prolactina basal ipsilateral, identificaron que valores mayores a 0.8 sugieren EC, mientras que valores menores a 0.6 implican CE. En los 3 pacientes estudiados se comprobó quirúrgicamente la presencia de EC; la relación (C/P) de prolactina basal fue menor a 1.8 en los 3 sugiriendo cateterismo no exitoso, además los tres fueron diagnosticados con EC mediante

el gradiente normalizado de ACTH/prolactina. Por tales motivos, los autores recomiendan ampliamente la medición de prolactina durante el MSPI en pacientes con un gradiente de ACTH menor a 3 posterior a estimulación con CRH, para corroborar la adecuada cateterización. (36)

El Servicio de Endocrinología del HE CMN SXXI es centro de referencia de pacientes con enfermedades hipofisarias. EL MSPI es parte del protocolo de estudio de los pacientes con Síndrome de Cushing dependiente de ACTH. Dicho procedimiento se lleva a cabo en nuestro centro cuando en la PSDAD, el cortisol sérico suprime más del 68% sin evidencia de tumoración selar en la resonancia magnética o cuando la PSDAD suprime menos del 68% (3).

A la fecha no existen descripciones en nuestro país del rendimiento de este estudio en el diagnóstico del síndrome de Cushing, por lo que en este trabajo se reporta por primera vez la experiencia de este centro.

I. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El abordaje del síndrome de Cushing dependiente de ACTH puede representar un reto diagnóstico considerable tomando en cuenta la variabilidad clínica y bioquímica de la patología. Una vez establecido el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno (Síndrome de Cushing) dependiente de ACTH, es muy relevante realizar el diagnóstico diferencial con la mayor certeza posible. La diferenciación entre el origen hipofisario o ectópico de la hipersecreción de ACTH puede establecerse en una proporción de los casos con pruebas no invasivas como la supresión con dosis alta de dexametasona y la imagen obtenida por resonancia magnética nuclear, sin embargo, en algunos pacientes es necesario realizar un MSPI, que es considerado como la prueba más eficaz para este fin. En las diferentes series publicadas existe una variabilidad importante en cuanto a los reportes de sensibilidad y especificidad de la prueba

II. JUSTIFICACIÓN

A pesar de las diferentes series publicadas en todo el mundo sobre el rendimiento diagnóstico del MSPI en el síndrome de Cushing dependiente de ACTH, en nuestro país no existe ningún reporte hasta el momento. Debido a que nuestro hospital es un centro de referencia en enfermedades neuroendocrinológicas, en especial, para el síndrome de Cushing, resulta de gran trascendencia reportar los resultados en nuestra población.

Es indispensable conocer cuál es el desempeño de esta prueba diagnóstica especializada en los pacientes con SC dependiente de ACTH para racionalizar su uso y para interpretar los resultados obtenidos de forma apropiada.

III. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el desempeño del muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH?

3.1 ¿Cuál es la sensibilidad del muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH?

3.2 ¿Cuál es la especificidad del muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing dependiente de ACTH?

¿Cuál es la utilidad del MSPI en la lateralización del adenoma hipofisario?

IV. HIPÓTESIS

El muestreo de senos petrosos inferiores tiene un desempeño superior al 90% en el diagnóstico diferencial de síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

4.1 La sensibilidad del muestreo de senos petrosos inferiores es del 90%

4.2 La especificidad del muestreo de senos petrosos inferiores es del 100%

La utilidad del MSPI para identificar la lateralidad de la lesión hipofisaria en el SC ACTH dependiente es superior al 50%.

V. OBJETIVOS

OBJETIVO PRINCIPAL

- Describir el desempeño del muestreo de senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH.
 - Estimar la sensibilidad del muestreo de senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH.
 - Calcular la especificidad del muestreo de senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

OBJETIVOS SECUNDARIO.

- Describir si es útil el MSPI para predecir la lateralización del tumor hipofisario.

PACIENTES, MATERIAL Y METODOS:

1. **TIPO DE ESTUDIO:** Se trata de un estudio observacional, transversal, comparativo, retrospectivo.

2. **POBLACIÓN DE ESTUDIO:**

❖ **UNIVERSO DE ESTUDIO:**

Se incluyeron pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing dependiente de ACTH, a los que se les haya realizado muestreo de senos petrosos inferiores.

Pertenecen a la clínica de síndrome de Cushing del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional Siglo XXI.

❖ **LUGAR DE ESTUDIO:** México, Distrito Federal.

3. SELECCIÓN DE LA MUESTRA:

Se realizó un muestreo por conveniencia (no probabilístico) de los pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH a los que se les haya realizado muestreo de senos petrosos inferiores desde el año 1995 y hasta la fecha.

4. TAMAÑO DE LA MUESTRA:

Todos los pacientes a los que se les realizó muestreo de senos petrosos inferiores que cumplieron las características descritas. Nuestro trabajo pretendió describir el desempeño de una prueba diagnóstica, los resultados son hasta cierto punto inconsistentes en las series reportadas y considerando la baja prevalencia de la situación clínica estudiada, se realizó un muestreo no probabilístico por conveniencia, incluyendo a todos los pacientes a quienes se les haya realizado un MSPI durante el periodo establecido.

5. CRITERIOS DE SELECCIÓN:

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos sexos.
- Edad mayor de 18 años, que hayan firmado la hoja de consentimiento informado y que tengan los datos necesarios en el expediente para su recolección.
- Pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing dependiente de ACTH que cumplieron los siguientes criterios:
 - Se les haya realizado MSPI
 - Hayan sido tratados quirúrgicamente, ya sea por enfermedad de Cushing o Síndrome de Cushing ectópico.

Criterios de no inclusión:

- Pacientes a los que no se les haya realizado MSPI.
- Pacientes que no hayan sido tratados quirúrgicamente.

Criterios de eliminación:

- Pacientes que no hayan firmado hoja de consentimiento informado.
- Pacientes que no tengan datos completos para su análisis.

DEFINICION DE VARIABLES:

NOMBRE DE LA VARIABLE	TIPO DE VARIABLE	ESCALA DE MEDICIÓN	DEFINICIÓN CONCEPTUAL	DEFINICIÓN OPERACIONAL	UNIDAD DE MEDICIÓN
VARIABLES DEPENDIENTES.					
Tumoración selar en RMN e hipófisis	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Presencia de tumoración selar observada en RMN de hipófisis	Registrada en el expediente o en hoja de registro de clínica de Cushing	0: No 1: Si
Gradiente de ACTH en MSPI	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Presencia de gradiente de ACTH central/periférico >3:1 posterior a administración de desmopresina	Valor registrado en el expediente o en hoja de registro de clínica de Cushing	0:No 1:Si
Gradiente de prolactina en MSPI	Cualitativa Dicotómica	Nominal	Presencia de gradiente basal de prolactina central/periférico >1.8 previo a administración de desmopresina.	Valor registrado en el expediente o en hoja de registro de clínica de Cushing	0:No 1:Si

DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO:

Los pacientes de la clínica de Cushing fueron invitados a participar en el protocolo de estudio previa explicación de los objetivos. Se informó a todos los pacientes que el hecho de aceptar o no aceptar participar en el estudio no influyó en la calidad de la atención que será proporcionada en este servicio. Se solicitó a los pacientes que acepten participar en el estudio y que cumplan con los criterios de inclusión, firmar una hoja de consentimiento informado y se

procedió a recabar los datos requeridos para el estudio. Se revisaron los expedientes y hojas de registro de datos de los pacientes de la clínica con diagnóstico de síndrome de Cushing dependiente de ACTH, obteniéndose datos como; la presencia o no de tumoración selar en la RMN de hipófisis, el gradiente central/periférico de ACTH y prolactina en el MSPI, el hallazgo quirúrgico y/o estudio histopatológico de la tumoración y el criterio de curación bioquímica (cortisol sérico postquirúrgico menor a 5 mcg/dl) en cada uno de los pacientes.

Ensayos hormonales:

Los niveles de ACTH se cuantificaron mediante ensayo electroquimioluminiscente (ECLIA).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los resultados se presentan con medidas de tendencia central y de dispersión apropiadas de acuerdo a las características de las variables y su distribución. Las diferencias entre las proporciones se analizaron la prueba de Chi cuadrada y en los casos necesarios con prueba exacta de Fisher. Considerando al resultado de la cirugía (presencia de tumor o estudio histopatológico) o concentración de cortisol sérico postquirúrgico menor a 5mcg/dl como el estándar de oro, se construyeron tablas de contingencia de 2 X 2 y a partir de ellas se realizaron los cálculos de sensibilidad, especificidad e intervalos de confianza para describir el desempeño de esta prueba diagnóstica en nuestra población. En todos los casos se consideró un valor de p menor a 0.05 como estadísticamente significativo.

CONSIDERACIONES ETICAS:

Riesgo de investigación: según la Ley General de Salud en materia de la Investigación para la Salud el presente estudio confiere un riesgo mínimo a los participantes (artículo 17).

El muestreo de senos petrosos inferiores es un procedimiento indispensable en el diagnóstico del síndrome de Cushing dependiente de ACTH en los cuales no se haya podido determinar el origen (hipofisiario o ectópico) por pruebas diagnósticas no invasivas. Por lo que este protocolo de investigación no influye de ninguna manera para la realización del mismo.

Recursos, financiamiento y Factibilidad: En la clínica de Cushing de nuestro hospital se ha dado seguimiento en algún momento a 132 pacientes desde el año 1995. Tomando en cuenta lo anterior se calcula que es una muestra adecuada para la factibilidad del proyecto.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 29 pacientes a quienes se les realizó MSPI, 21 fueron mujeres, la mediana de edad fue de 34 años (RIQ 27.5 – 42.5), con una mediana de CLU al diagnóstico de 490 μ /24h (RIQ 293 – 879.5) y una mediana de índice de CLU de 4.6 (RIQ 2.14 – 8.75). La mediana de ACTH fue de 77.7 pg/ml (RIQ de 50-123). El cortisol después de la PSDBD fue de 20 μ /dl (RIQ de 13.1-29.6), mientras que el porcentaje de supresión con la PSDAD fue de 52% (RIQ 6-73) (Tabla 1).

Tabla 1. Pruebas bioquímicas de escrutinio y localización en los 29 pacientes.

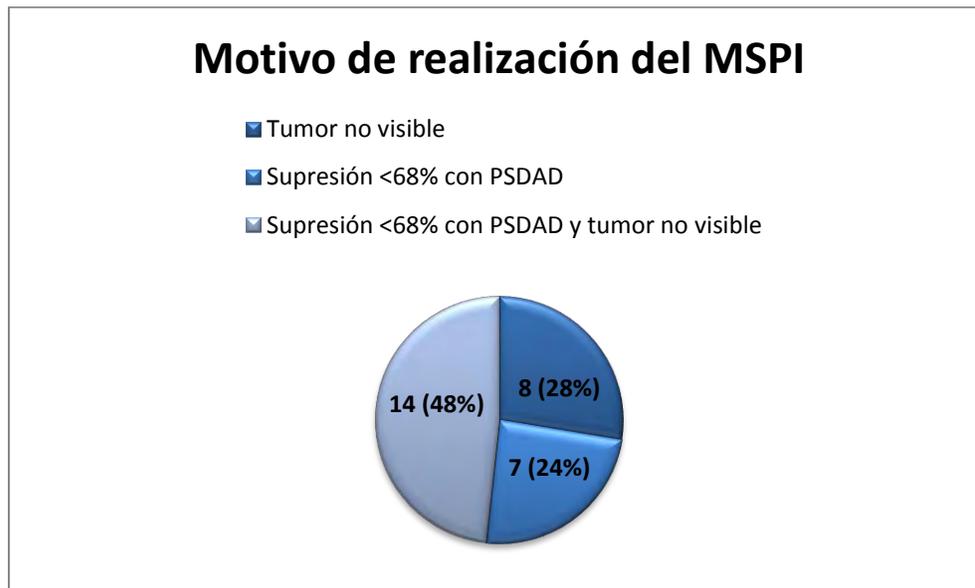
Prueba	N= 29
	Mediana (RIQ)
CLU (μ/24h)	490 (293 – 879.5)
Índice de CLU	4.64 (2.14 – 8.75)
PSDBD (μ/dl)	20 (13.1-29.6)
ACTH (pg/ml)	77.7 (50.0-123.0)
PSDAD (% de supresión)	52 (6-73)

CLU: cortisol libre urinario, PSDBD: prueba de supresión con dosis baja de dexametasona, ACTH: adrenocorticotropina, PSDAD: prueba de supresión con dosis alta de dexametasona.

El motivo por el cual se realizó el MSPI fue el hecho de que 21 pacientes (72.4%) tuvieron ausencia de supresión con dosis alta de dexametasona es decir, una supresión menor del 68% (mediana 18.3, RIQ 0 – 55); en la RMN de 14 de ellos no se observaba tumor hipofisario, mientras que en los otros 7 sí. Por otro lado, el MSPI fue realizado en otros 8 (27.5%) pacientes debido a que no

se identificó tumor en la RMN; la supresión con dosis alta de dexametasona en estos pacientes fue del 84% (RIQ 77 – 90) (Figura 1).

Figura 1. Motivo de realización del MSPI



El radiólogo confirmó adecuado posicionamiento de los catéteres durante el MSPI en 25 pacientes (86%) e inadecuado en 4 (14%). En 5 procedimientos se utilizó CRH para la estimulación de ACTH y en 24 desmopresina, este factor no constituyó una diferencia para que el resultado del muestreo fuera concordante con el diagnóstico final ($p=0.72$).

Pacientes con enfermedad de Cushing (n=20):

De los 20 pacientes con enfermedad de Cushing (EC) confirmada, 19 tuvieron un gradiente de ACTH C/P antes de la estimulación mayor de 2:1 y después de la estimulación mayor de 3:1, es decir un MSPI positivo (verdaderos positivos). Por otro lado, un paciente tuvo un MSPI negativo (falso negativo). En 17 de 19 casos (89.4%), el momento en el que más frecuentemente se encontró el

gradiente máximo antes de la estimulación fue en el minuto 0, mientras que 14 pacientes (73.68%) tuvieron el gradiente máximo después de la estimulación en el minuto 5, 4 (21%) casos en el minuto 10 y uno (6.6%) en el minuto 15 (Tabla 2).

Solo 9 pacientes (45%) contaron con la medición de prolactina, todos los cuales presentaron un gradiente C/P ipsilateral mayor de 1.8, corroborándose adecuada colocación de los catéteres. Además, la razón normalizada de ACTH/prolactina fue mayor de 0.8 en todos, consistente con enfermedad de Cushing.

Una paciente con enfermedad de Cushing, en la que la PSDAD fue positiva y la RMN negativa, tuvo MSPI negativo (falso negativo), decidiéndose realizar cirugía transesfenoidal de hipófisis sin evidencia del tumor, por lo que se sometió posteriormente a suprarrenalectomía bilateral, presentando durante su seguimiento síndrome de Nelson, con lo cual se corroboró EC (Tabla 3).

De los 19 pacientes con muestreo positivo, sólo en 2 (10.52%) no se identificó la presencia de un tumor hipofisario en el evento quirúrgico ni en el estudio histopatológico.

Pacientes con síndrome de Cushing ectópico (n=7):

Los 7 pacientes con CE demostrado, tuvieron MSPI negativo (verdaderos negativos), es decir que todos tuvieron un gradiente ACTH C/P después de la estimulación menor de 3:1. Solo un paciente (14.28%) contaba con medición de prolactina y tuvo un gradiente C/P ipsilateral mayor de 1.8, lo que corroboró una

adecuada colocación del catéter, con una razón normalizada de ACTH/Prolactina de 0.21, consistente con CE (Tabla 4).

Síndrome de Cushing oculto (n=2):

En 2 pacientes (6.89%) el tumor no se pudo localizar durante el seguimiento. Ambos casos contaron con muestreos negativos en los que no se contó con la medición de prolactina, por lo que no se pudo corroborar la adecuada colocación de los catéteres. Ambos pacientes fueron tratados con suprarrenalectomía bilateral.

Tabla 2. Características de los pacientes con enfermedad de Cushing y MSPI positivo (N=19)

Variable	Mediana (RIQ)
Edad (años)	34 (27-43)
CLU (μ/24h)	406 (289-624)
Índice de CLU	2.96 (1.95-5.5)
PSDAD (% de supresión)	56.74 (15.4-81.39)
Gradiente ACTH C/P pre estimulación	22.1 (7.31-26)
Gradiente mayor de ACTH C/P post estimulación	28.28 (16.44-50.7)

CLU: cortisol libre urinario, ACTH: adrenocorticotropina, PSDAD: prueba de supresión con dosis alta de dexametasona.

Tabla 3. Características del paciente con enfermedad de Cushing y MSPI negativo (falso negativo).

Variable	Valor
Edad (años)	21
CLU (μ/24h)	298
Índice de CLU	2.98
PSDAD (% de supresión)	84.17
Gradiente ACTH C/P pre estimulación	1.86
Gradiente mayor de ACTH C/P post estimulación	2.46

Tabla 4. Características de los pacientes con Cushing ectópico y MSPI negativo (N=7).

Variable	Mediana (RIQ)
Edad (años)	35 (30.25-41.75)
CLU (μ/24h)	879.5 (294.65-1635.75)
Índice de CLU	8.75 (2.88-14.74)
PSDAD (% de supresión)	17.55 (0-56.42)
Gradiente ACTH C/P pre estimulación	1.2 (1-1.38)
Gradiente mayor de ACTH C/P post estimulación	1.46 (1.27-2.03)

CLU: cortisol libre urinario, ACTH: adrenocorticotropina, PSDAD: prueba de supresión con dosis alta de dexametasona.

La evaluación del desempeño del MSPI en 23 pacientes (se excluyeron los 2 pacientes con Cushing oculto y 2 pacientes en los que el radiólogo informó mal posicionamiento de los catéteres) mostró una sensibilidad del 94.1%,

especificidad del 100%, valor predictivo positivo del 100% y valor predictivo negativo del 85% Tabla 5.

Tabla 5. Tabla de contingencia del MSPI. Resultados comparados con los diagnósticos confirmados.

		INTERPRETACION DEL MSPI		Total
		HIPOFISARIO	ECTOPICO	
INTERPRETACION MSPI	NEGATIVO	1	6	7
	POSITIVO	16	0	16
Total		17	6	23

La evaluación en 6 pacientes mostró que no hubo concordancia entre la lateralización del MSPI y la lateralización del tumor hipofisario (informada por el cirujano) Tabla 6 y 7

Tabla 6. Concordancia entre la lateralización del MSPI (antes de la estimulación) y la lateralización del tumor hipofisario (informada por el cirujano).

		LATERALIZACIÓN EN QX		TOTAL
		DERECHA	IZQUIERDA	
LATERALIZACION PRE	DERECHA	1	2	3
	IZQUIERDA	2	1	3
TOTAL		3	3	6

Tabla 7. Concordancia entre la lateralización del MSPI (antes de la estimulación) y la lateralización del tumor hipofisario (informada por el cirujano).

		LATERALIZACIÓN EN QX		TOTAL
		DERECHA	IZQUIERDA	
LATERALIZACION POST	DERECHA	1	2	3
	IZQUIERDA	2	1	3
TOTAL		3	3	6

DISCUSION

El síndrome de Cushing dependiente de ACTH constituye una patología poco frecuente, en la que el abordaje diagnóstico debe ser sistematizado, con pruebas de escrutinio y localización apropiadas para diferenciar con precisión entre enfermedad de Cushing y producción ectópica de ACTH.

El MSPI es un procedimiento que se realiza de manera poco frecuente, ya que se requiere un equipo médico multidisciplinario (endocrinólogo, radiólogo intervencionista, neurocirujano) para el abordaje diagnóstico y manejo de estos pacientes.

El nuestro, es uno de los pocos centros hospitalarios del país en el que desde el año 1995 se realiza el MSPI. De acuerdo a lo descrito en la literatura, el criterio para realizarlo es que las pruebas de localización no invasivas (PSDAD y RMN) fallen para distinguir entre EC y CE.

En este estudio descriptivo nosotros evaluamos a 29 pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, a quienes se les realizó MSPI como parte del abordaje diagnóstico. La principal indicación fue la combinación de una supresión <68% en la PSDAD y RMN negativa en el 48% de los casos.

Comparando las características de los pacientes con MSPI positivo con los que tuvieron MSPI negativo, la media de CLU fue más del doble (879.5 vs 406 μ /24h) para los pacientes con síndrome de Cushing ectópico, mientras que el nivel de supresión en la PSDAD fue menor en estos últimos que en los diagnosticados con enfermedad de Cushing (17.55 vs 56.74%), siendo resultados esperados.

En nuestra serie, la sensibilidad y especificidad del MSPI (95 y 100% respectivamente) fueron muy similares a las series previamente reportadas en la literatura, con rangos de sensibilidad que van desde 54 a 96% en gradientes basales y hasta 100% posterior a estimulación con CRH (23).

Un punto importante a comentar es que la mayoría de las series reportadas han utilizado CRH para estimulación de ACTH, y en nuestro estudio, en la mayoría de los pacientes se utilizó desmopresina (ya no se dispone actualmente de CRH en el país), sin verse afectado el rendimiento diagnóstico de la prueba, lo que también concuerda con series previas en las que se utilizó desmopresina, con una sensibilidad del 90-97% (13,14,15).

A pesar de lo reportando anteriormente, sobre la utilidad del MSPI para lateralizar los tumores hipofisarios con un gradiente intersinusal de ACTH igual o mayor a 1.4 antes o después de la estimulación, con una precisión diagnóstica del 78% utilizando como estándar de oro el hallazgo quirúrgico (34), en nuestra evaluación para predecir la lateralización del tumor en 6 pacientes, observamos que el MSPI no fue útil.

Desde el año 2013, y de acuerdo a lo sugerido en estudios previamente publicados por Findling en 2004 y Sharma en 2011 (34,36), nosotros implementamos la medición de prolactina durante el MSPI. La utilidad de esta hormona como marcador de referencia de adecuada cateterización durante el MSPI, mostró gran eficacia en nuestra serie, ya que en el 100% de los casos

(n=10) en los que se midió dicha hormona se corroboró la cateterización exitosa con gradiente de prolactina mayor a 1.8.

Otro punto a destacar en este estudio, es la utilidad que mostró el gradiente normalizado de ACTH/prolactina. En los 10 pacientes en los que se pudo calcular este parámetro (9 con EC y 1 con CE), predijo de manera adecuada el diagnóstico, resaltando (por la poca frecuencia de MSPI negativos) el caso de un paciente con CE, en el que el gradiente fue de 0.21. Esto concuerda con los puntos de corte propuestos por Findling y colaboradores en 2004, quienes propusieron un punto de corte mayor de 0.8 para EC y menor de 0.6 para CE, mientras que los pacientes con un valor entre 0.6-0.8 se considera indeterminado (34).

Una debilidad de nuestro estudio es que no contamos con la interpretación de las angiografías venosas, y por lo tanto desconocemos las variantes anatómicas de los pacientes a los que se les realizó MSPI, siendo éstas la principal causa de ausencia de gradiente de ACTH en pacientes con enfermedad de Cushing, recordando que la clasificación más reciente describe 6 variantes (A-F), siendo la más común la tipo C, en la que el SPI drena en la parte inferior y extra craneal de la vena yugular interna (21), reemplazando lo propuesto por Shiu y colaboradores años atrás, con la descripción de únicamente 4 variantes (18).

Por último, es importante mencionar que en esta serie no se presentó ninguna complicación relacionada a este procedimiento invasivo, siendo reportado en la literatura el hematoma inguinal como la principal complicación en un 3-4% de los

casos, además de otras menos frecuentes pero más serias como la trombosis venosa profunda, la hemorragia pontina y reacciones vasovagales severas (4).

CONCLUSIONES

En nuestro estudio, el MSPI demostró ser una herramienta altamente eficaz en diagnosticar enfermedad de Cushing, con valores de sensibilidad y especificidad elevados y similares a los reportados en la literatura.

La prolactina como marcador hormonal de adecuada cateterización durante el MSPI también mostró ser muy eficaz, sin embargo, contamos con esta herramienta en menos de la mitad de los pacientes incluidos en el estudio, por lo que es necesario analizar una mayor cantidad de sujetos en los que se mida prolactina para este fin.

BIBLIOGRAFIA:

1. Nieman Lynnette, Biller Beverly, Findling James, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline, *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93:1526–1540.
2. Lindholm J, Juul S, Jorgensen JO, Astrup J, Bjerre P, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001; 86:117–123.
3. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, et al. Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing, *Revista de Endocrinología y Nutrición* Vol. 15, No. 4 Supl. 2 Octubre-Diciembre 2007 pp S3-S12.
4. Deipolyi Amy, Hirsch Joshua, Oklu Rahmi, Bilateral inferior petrosal sinus sampling *J NeuroIntervent Surg* 2012;4:215e218.
5. Javorsky BR, Findling JW. Inferior petrosal sampling for the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome. In: Bronstein MD, ed. *Cushing's Syndrome: Pathophysiology, Diagnosis and Treatment*. 1st edn. New York: Humana Press, 2010.
6. Kaltsas GA, Giannulis MG, Newell-Price JD, 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; 84:487e92.
7. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman A, Nieman LK. Cushing's Syndrome. *Lancet*. 2006; 367:1605–1617.

8. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Eng J Med*. 1991; 325:897–905.
9. Orth DN, DeBold CR, DeCherney GS, et al. Pituitary microadenomas causing Cushing's disease respond to corticotropin-releasing factor. *J Clin Endocrinol Metab* 1982; 55:1017e19.
10. Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, et al. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *N Engl J Med* 1991; 325:897e905.
11. 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.
12. Reimondo G, Pia A, Bovio S, Allasino B, Daffara F, Paccotti P, et al: Laboratory differentiation of Cushing's syndrome. *Clin Chim Acta* 2008 388:5–14.
13. Belli S, Oneto A, Mendaro E: [Bilateral inferior petrosal sinus sampling in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome.] *Rev Med Chil* 2007;135:1095–1102, (Span).
14. 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.

15. 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.
16. Tsagarakis S, Vassiliadi D, Kaskarelis IS, Komninos J, Souvatzoglou E, Thalassinou 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.
17. Pecori Giraldi F, Ambrogio AG, Fatti LM, Rubini V, Cozzi G, Scacchi M, et al: Von Willebrand factor and fibrinolytic parameters during the desmopressin test in patients with Cushing's disease. *Br J Clin Pharmacol* 2011;71:132–136.
18. Shiu PC, Hanafee WN, Wilson GH, Rand RW: Cavernous sinus venography. *Am J Roentgenol Radium Ther Nucl Med* 1968; 104:57–62,.
19. Miller DL, Doppmann JL. Petrosal sinus sampling: technique and rationale (comments). *Radiology* 1991;178:37–47.
20. Miller DL, Doppman JL, Chang R. Anatomy of the junction of the inferior petrosal sinus and the internal jugular vein. *AJNR Am J Neuroradiol* 1993;14:1075–83.

21. Mitsuhashi Y, Nishio A, Kawahara S, Ichinose T, Yamauchi S, Naruse H, et al: Morphologic evaluation of the caudal end of the inferior petrosal sinus using 3D rotational venography. *AJNR Am J Neuroradiol* 2007; 28:1179–1184.
22. 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.
23. Pecori Giraldi F, Maria Cavallo L, Tortora F, MD, et al, The role of inferior petrosal sinus sampling in ACTH-dependent Cushing's syndrome: review and joint opinion statement by members of the Italian Society for Endocrinology, Italian Society for Neurosurgery, and Italian Society for Neuroradiology, *Neurosurg Focus* 2015; 38 (2):E5.
24. Swearingen B, Katznelson L, Miller K, et al. Diagnostic errors after inferior petrosal sinus sampling. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004; 89:3752–3763.
25. Lopez J, Barcelo B, Lucas T, et al. Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996; 45:147–156.
26. Pecori Giraldi F, Pagliardini L, Cassarino MF, Losa M, Lasio G, Cavagnini F: Responses to corticotrophin-releasing hormone and dexamethasone in a large series of human adrenocorticotrophic hormone-secreting pituitary adenomas in vitro reveal manifold corticotroph tumoural phenotypes. *J Neuroendocrinol* 2011; 23:1214–1221.

27. Tani Y, Sugiyama T, Hirooka S, Izumiyama H, Hirata Y: Ectopic ACTH syndrome caused by bronchial carcinoid tumor indistinguishable from Cushing's disease. *Endocr J* 2010; 57:679–686.
28. Trulea M, Patey M, Chaufour-Higel B, Bouquigny F, Longuebray A, Rousseaux P, et al: An unusual case of ectopic adrenocorticotropin secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 2009; 94:384–385.
29. Young J, Deneux C, Grino M, Oliver C, Chanson P, Schaison G: Pitfall of petrosal sinus sampling in a Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin-corticotropin releasing hormone (ACTH-CRH) secretion. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:305–308.
30. Zovickian J, Oldfield EH, Doppman JL, Cutler GB Jr, Loriaux DL. Usefulness of inferior petrosal sinus venous endocrine markers in Cushing's disease. *J Neurosurg.* 1988; 68(2):205–210.
31. Heaney AP, Melmed S. Molecular targets in Pituitary tumors. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(4):285– 295.
32. Allolio B, Günther RW, Benker G, Reinwein D, Winkelmann W, Schulte HM. A multihormonal response to corticotrophin-releasing hormone in inferior petrosal sinus blood of patients with Cushing's disease. *J Clin Endocrinol Metab.* 1990; 71(5):1195–1201.
33. Loli P, Boccardi E, Branca V, et al. Growth hormone and prolactin responses to corticotrophin releasing hormone in patients with Cushing's disease: a paracrine action of the adenomatous corticotroph cells? *Clin Endocrinol (Oxf).* 1998; 49:433–439.

34. Sharma S.T, Nieman L.K, Is Prolactin Measurement of Value during Inferior Petrosal Sinus Sampling in Patients with ACTH-dependent Cushing's Syndrome?, *J Endocrinol Invest*. 2013 December; 36(11): 1112–1116.
35. McNally PG, Bolia A, Absalom SR, Falconer-Smith J, Howlett TA. Preliminary observations using endocrine markers of pituitary venous dilution during bilateral simultaneous inferior petrosal sinus catheterization in Cushing's syndrome: is combined CRF and TRH stimulation of value? *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39:681–686.
36. Findling James, Kehoe Michael, Raff Hershel, 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, *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2004; 89(12):6005–6009.

Anexos



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES "BERNARDO SEPÚLVEDA"
CENTRO MÉDICO NACIONAL SIGLO XXI

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPAR EN PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN

Lo (a) estamos invitando a participar en el estudio de investigación titulado: **Muestreo de senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH: experiencia en el Hospital de especialidades CMN SXXI**, que se llevara a cabo en el servicio de endocrinología del Hospital de Especialidades en el Centro Médico Nacional Siglo XXI,

El propósito del estudio es describir el desempeño del muestreo de senos petrosos inferiores en pacientes con síndrome de Cushing dependiente de ACTH, usted está siendo invitado porque tiene esta enfermedad. Al igual que Usted, 132 personas más, derechohabientes del IMSS, serán invitadas. Su participación es completamente voluntaria. Por favor, lea la información que le proporcionamos y haga las preguntas que juzgue pertinentes antes de decidir si desea o no participar.

Si usted acepta participar, solo tiene que estar de acuerdo, ya que no requerimos realizar ninguna otra prueba adicional a las previas, por lo que solo se recabarán datos del expediente clínico que son relevantes para el estudio.

La evaluación clínica que realizaremos, como ya se mencionó previamente, en base a los datos recabados del expediente clínico.

El beneficio de su participación en este estudio es conocer mas a fondo la utilidad del muestreo de senos petrosos inferiores como herramienta diagnóstica en el síndrome de Cushing dependiente de ACTH.

Es importante que sepa que no recibirá un pago por su participación y que el estudio no implica gasto alguno para Usted, de la misma manera, es importante que sepa que conserva el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibe del Instituto.

Usted no recibirá ningún beneficio directo por su participación, sin embargo los resultados permitirán contribuir al mayor conocimiento sobre este procedimiento.

La información que nos proporcione para identificarlo(a) (nombre, teléfono y dirección), los resultados de sus pruebas clínicas y de laboratorio, serán guardados de manera confidencial en nuestra base de datos, para garantizar su privacidad.

Cuando los resultados de este estudio sean publicados o presentados en conferencias, no se dará información que pudiera revelar su identidad, la cual será protegida al asignarle un número que utilizaremos para identificarle en nuestras bases de datos.

Si tiene dudas sobre su participación, podrá comunicarse al teléfono 55 5627 6900, ext. 21553.
En caso de dudas o aclaraciones sobre sus derechos como participante podrá dirigirse a: Comisión de Ética de Investigación de la CNIC del IMSS: Avenida Cuauhtémoc 330 4º piso Bloque "B" de la Unidad de Congresos, colonia Doctores, México, D.F., CP 06720. Teléfono (55) 56276900 extensión 21230, correo electrónico: comisión.etica@imss.gob.mx

Declaración de Consentimiento

Se me ha explicado con claridad en qué consiste este estudio, además he leído (o alguien me ha leído) el contenido de este formato de consentimiento. Se me han dado la oportunidad de hacer preguntas y todas mis preguntas han sido contestadas a mi satisfacción. Se me ha dado una copia de este formato.

Al firmar este formato estoy de acuerdo en participar en la investigación que aquí se describe.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Firma del encargado de obtener el consentimiento informado

Le he explicado el estudio de investigación al participante y he contestado todas sus preguntas. Considero que comprendió la información descrita en este documento y libremente da su consentimiento a participar en este estudio de investigación.

Nombre del encargado de obtener el consentimiento informado

Firma del encargado de obtener el CI

Fecha

Firma de los testigos

Mi firma como testigo certifica que el/la participante firmó este formato de consentimiento informado en mi presencia, de manera voluntaria.

Nombre del Testigo 1

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha

Nombre del Testigo 2

Parentesco con participante

Firma del Testigo

Fecha



Hoja de captura de datos
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
Hospital De Especialidades UMAE SXXI
Servicio De Endocrinología
Clínica de Cushing

DATOS GENERALES	
Nombre _____	Sexo M() H()
Afilación _____	
Edad _____	

Estudio de imagen	Hallazgos

Muestreo de senos petrosos inferiores

TIEMPO	ACTH DERECHA	ACTH IZQUIERDA	ACTH PERIFERICA	GRADIENTE ACTH		PROLACT DERECHA	PROLACT IZQUIERDA	PROL PERIFERICA	GRADIENTE PROLACT
- 5MIN									
0 MIN									
5 MIN									
10 MIN									
15 MIN									

Tipo de tratamiento quirúrgico	Hallazgos