

# Muestreo de senos petrosos

## Indicaciones, resultados y utilidad

# Sampling of the petrosal sinuses

## Indications, results and usefulness

FERNANDO JOSÉ MELÉNDEZ-NEGRETTE, PABLO ANDRÉS ESCUDERO-PINEDA,  
CARLOS ALBERTO DÍAZ-PACHECO, CARLOS ALFONSO BUILES-BARRERA • MEDELLÍN (COLOMBIA)

DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1479>

### Resumen

**Objetivos:** analizar, evaluar y describir la utilidad del muestreo de senos petrosos para diagnóstico del síndrome de Cushing de origen central.

**Material y métodos:** se analizaron los aspectos técnicos y resultados del muestreo bilateral venoso de senos petrosos, desde el 1° de enero de 2012 a 31 de diciembre de 2018 en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl en Medellín, Colombia.

**Resultados:** el promedio de edad fue 43.3 años con un rango de edad desde los 19 hasta los 69 años. La lateralidad pudo ser demostrada en 68.2% de los casos con una tendencia a la localización en el lado izquierdo en 53.3%. El origen central de producción de ACTH logró ser demostrado en 95.4% de los casos, con una relación central/periferia basal promedio de 21.7 y postestimulación de 70.8. Todas las muestras a los 3, 5 y 10 minutos fueron confirmatorias tras la estimulación.

**Conclusión:** en nuestro estudio retrospectivo el cateterismo de senos petrosos confirmó la fuente central de producción de ACTH por laboratorio en un alto porcentaje de pacientes sin ninguna complicación inmediata. (*Acta Med Colomb 2020; 45. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1479>*).

**Palabras clave:** *síndrome de Cushing, hipersecreción de la hormona adrenocorticotrópica pituitaria, muestreo de seno petroso, flebografía, enfermedades de la hipófisis, adenoma hipofisiario secretor de ACTH.*

### Abstract

**Objectives:** to analyze, evaluate and describe the usefulness of petrosal sinus sampling for diagnosing central Cushing's syndrome.

**Materials and methods:** the technical aspects and results of bilateral venous sampling of the petrosal sinuses at the Hospital Universitario San Vicente de Paul in Medellín, Colombia, from January 1, 2012 to December 31, 2018, were analyzed.

**Results:** the average age was 43.3 years, with a range from 19 to 69 years. Laterality could be shown in 68.2% of cases, with a tendency to be located on the left in 53.3%. The central source of ACTH production could be shown in 95.4% of cases, with a basal average central/peripheral ratio of 21.7, and 70.8 after stimulation. All samples at 3, 5 and 10 minutes were confirmatory following stimulation.

**Conclusion:** in our retrospective study, petrosal sinus catheterization provided laboratory confirmation of the central source of ACTH production in a high percentage of patients, with no immediate complications. (*Acta Med Colomb 2020; 45. DOI: <https://doi.org/10.36104/amc.2020.1479>*).

**Key words:** *Cushing's syndrome, pituitary adrenocorticotrophic hormone hypersecretion, petrosal sinus sampling, phlebography, pituitary diseases, ACTH-secreting pituitary adenoma.*

Dr. Fernando José Meléndez-Negrette: Radiólogo. Residente de Radiología Intervencionista; Dr. Pablo Andrés Escudero-Pineda: Radiólogo Intervencionista; Dr. Carlos Alberto Díaz-Pacheco: Radiólogo Intervencionista y Neurointervencionista, Jefe de Programa de Radiología Universidad de Antioquia; Dr. Carlos Alfonso Builes-Barrera: Internista y Endocrinólogo, Docente Universidad de Antioquia. **Hospital Universitario San Vicente Fundación, Universidad de Antioquia.** Medellín (Colombia). Correspondencia: Dr. Fernando Meléndez-Negrette. Medellín (Colombia). E-mail: [femandomelendezun@gmail.com](mailto:femandomelendezun@gmail.com)  
Recibido: 17/VIII/2019 Aceptado: 30/VI/2020

## Introducción

El muestreo bilateral de senos petrosos es el procedimiento más eficaz en el diagnóstico diferencial del hipercortisolismo de origen hipofisario o ectópico con una sensibilidad entre 88 y 100% y especificidad de 67-100%. A pesar de ser un procedimiento invasivo, las complicaciones son extremadamente raras, convirtiéndolo en un procedimiento de alta utilidad en la práctica clínica como parte del algoritmo diagnóstico en los pacientes con síndrome de Cushing ACTH dependiente. Los primeros muestreos fueron realizados en los años 70 (1, 2). Inicialmente se realizó a través de accesos yugulares para diferenciar la causa de origen pituitario de la ectópica y de forma unilateral (3). La mayoría de los casos de causa endógena son provocados por adenomas hipofisarios secretores de hormona adrenocorticotropica (ACTH), que pueden ser resecados quirúrgicamente como método curativo (4). La imagen no invasiva y los laboratorios tienen baja sensibilidad para el diagnóstico. El muestreo de senos venosos petrosos bilaterales (BIPSS) es muy sensible y específico, siendo considerado el *gold standard* para la evaluación diagnóstica de enfermedad de Cushing (5).

El muestreo venoso permite diferenciar si la fuente de cortisol es hipofisaria o ectópica, ya que lo esperable es que las concentraciones de la hormona a nivel petroso sean mayores que los niveles periféricos, ya que se mezcla con la sangre de la circulación sistémica. Debido a que la secreción de ACTH es intermitente, se administra CRH (hormona liberadora de corticotropina) o como alternativa demospresina, que estimula la producción de ACTH e incrementa la sensibilidad del estudio (6).

Se ha demostrado en algunos pacientes la dominancia de un seno petroso en comparación al otro, para evitar la confusión en la interpretación que los resultados deben ser muestreados ambos senos petrosos para evitar una incorrecta identificación del lado que mayor concentración tiene. Es por esto que se debe tomar la muestra simultáneamente tras la administración de la vasopresina (en nuestros casos usamos el análogo sintético desmopresina) y ser comparables para la identificación para localizar el tumor secretante de ACTH (7, 8).

## Indicaciones

Este procedimiento es reservado para pacientes con evidencia bioquímica de hipercortisolismo dependiente de ACTH con resonancia magnética sin lesión demostrable o que ésta sea menor de 6 mm, que tengan hipercortisolismo al momento del procedimiento (8). También está indicado en casos que no haya respuesta a los test hormonales y discrepancia entre los hallazgos bioquímicos y estudios de imagen (9, 10).

En pacientes postquirúrgicos de hipofisectomía y persistencia de síndrome de Cushing se encuentra indicado (11).

La RM sólo detecta 50-60% de los microadenomas con síndrome de Cushing, por lo que este procedimiento también se debería tener en cuenta cuando no se documenta otra causa de síndrome de Cushing (12).

Finalmente, aunque no realizamos test CRH de rutina y no hace parte del flujograma en nuestro medio, el BIPSS según algunos autores debería ser realizado en todos los pacientes con una respuesta ACTH/Cortisol al test CRH no consistente con enfermedad de Cushing independiente de la respuesta al test de supresión de altas dosis de dexametasona, a menos que la resonancia magnética demuestre evidencia de adenoma pituitario (13).

## Consideraciones anatómicas

El drenaje venoso del lóbulo anterior de la hipófisis se dirige hacia venas hipofisarias que desembocan en una red venosa que drena al seno cavernoso, y posteriormente al seno petroso inferior que se dirige hacia el aspecto posterior y caudal para finalmente drenar al bulbo yugular en la base del cráneo (14).

La ACTH es producida por las células basófilas de la hipófisis anterior o adenohipófisis en respuesta a la CRH secretada por el hipotálamo. En los adenomas, existe disregulación hipotalámica con excesiva producción hormonal que conlleva a hiperplasia de las células secretoras. De esta forma, determinar de forma directa los niveles de ACTH a través del cateterismo selectivo, es relevante para documentar su producción aumentada debido a la hiperplasia de estas células, ya que la hipófisis drena a los senos petrosos a través del seno cavernoso. Es importante reconocer que pueden existir variantes de este drenaje. Es posible que no exista seno petroso inferior y que el drenaje vaya al seno venoso vertebral, así como drenaje venoso plexiforme e hipoplásico (15). Estas variantes pueden causar valores usualmente más bajos de lo esperable por la asimetría en el drenaje y generar falsos negativos. Es por ello que debería considerarse el estudio anatómico venoso durante la venografía y ser notificado en el reporte.

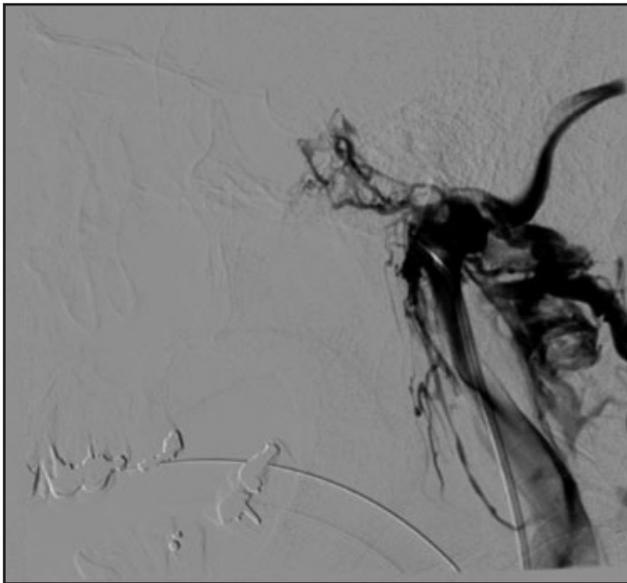
## Material y métodos

Realizamos un estudio retrospectivo con los aspectos técnicos del muestreo venoso de senos petrosos, desde el 1º de enero de 2012 al 31 de diciembre de 2018 en el Hospital Universitario San Vicente Fundación en Medellín, Colombia. El registro contenía variables tales como: resultados de cortisol previo al procedimiento, valores de ACTH basales a los tres, cinco y 10 minutos postestimulación. Analizamos varias variables como la técnica y características venográficas de los senos petrosos. Adicionalmente se registraron en la mayoría de los casos la prolactina en el seno petroso inferior derecho e izquierdo y una muestra periférica basal para la verificación exitosa del cateterismo de los senos petrosos.

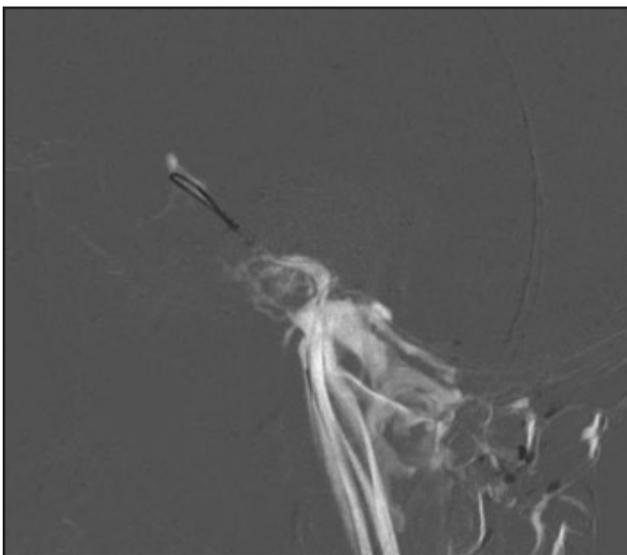
## Descripción de la técnica

Los procedimientos fueron realizados bajo anestesia general a primera hora de la mañana (de 7:00-9:00 a.m.). Mediante abordaje venoso transfemoral bilateral con aguja angiográfica 18G (Terumo) y posicionamiento de intro-

ductores vasculares cortos: de 5 Fr (Boston Scientific) del lado izquierdo y 6 Fr en el lado derecho. Posteriormente se administró dosis de heparina intravenosa (70 UI/Kg) y dosis adicional si el procedimiento excedía una hora. Bajo guía fluoroscópica se avanzan de forma bilateral catéteres vertebrales hidrofílicos 5Fr o 4 Fr (Terumo) hasta las venas yugulares internas. Para verificar el posicionamiento de los catéteres se realizó venografía con sustracción digital (Figura 1a). Bajo técnica coaxial y mediante *road map* (Figura 1b) se avanzó de forma simultánea catéteres progreat 2.8 Fr (Terumo) cuando no era posible cateterizar únicamente con catéteres vertebrales hidrofílicos y se navegó lo más cercano posible al seno cavernoso a través del seno petroso

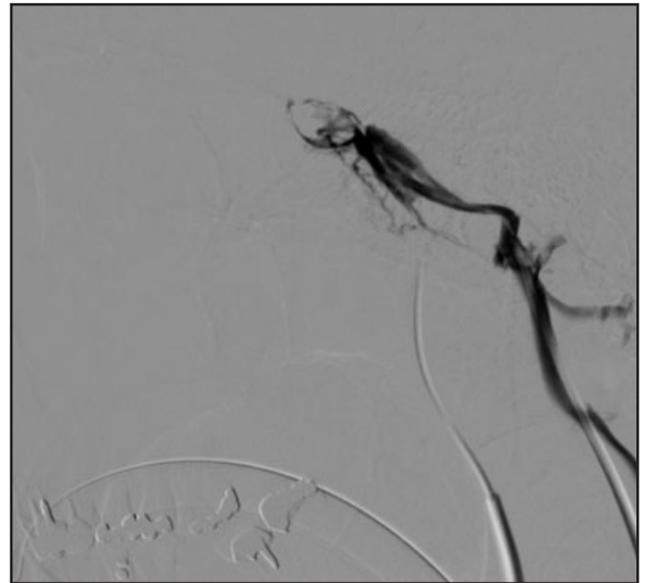


**Figura 1a.** Se realiza flebografía con catéter vertebral 5 Fr, donde se visualiza el seno sigmoide y la vena yugular interna derecha en donde drena un seno petroso inferior de aspecto plexiforme.

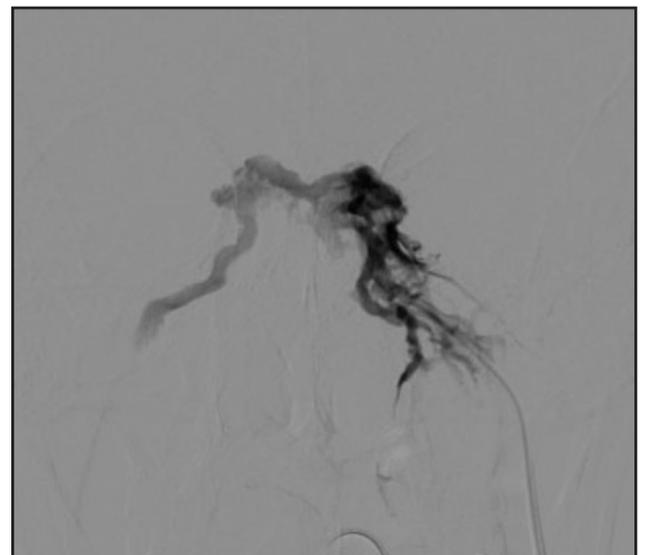


**Figura 1b.** Técnica de Road map, que sirve de guía para visualizar los vasos mientras se cateteriza con la microguía y el microcatéter el seno.

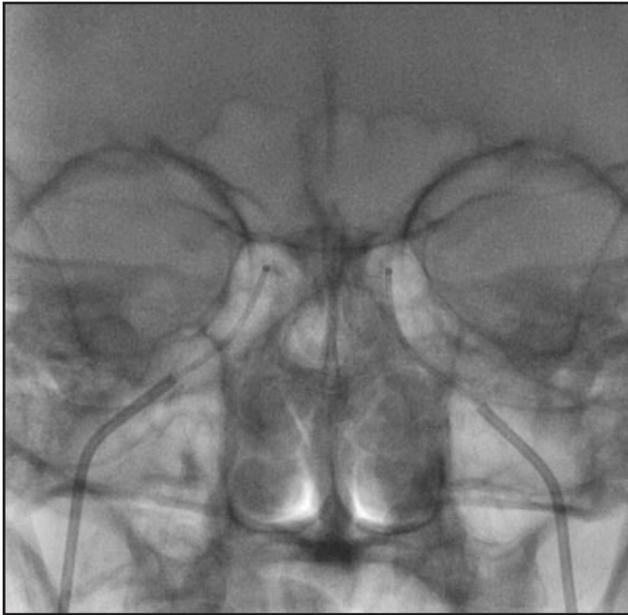
(Figura 1c) antes de tomar la muestra. En algunos casos se utilizó catéter guía Chaperon 5 Fr (Microvention) y de forma coaxial catéter vertebral hidrofílico 4 Fr. Se realiza flebografía ultraselectiva (Figura 1d), la cual ayuda a visualizar el seno petroso inferior contralateral y servir como guía para el microcateterismo contralateral (Figura 2a). Una vez se verificó que los catéteres se encontraban adecuadamente posicionados mediante flebografía (Figura 2b), se tomaron muestras basales de ambos senos petrosos y del acceso femoral derecho. En dos casos no fue posible el cateterismo por vía femoral, uno por acceso venoso basilíco izquierdo y otro por acceso yugular izquierdo con introductores 5 Fr (Boston). Posterior a la obtención de las muestras basales se



**Figura 1c.** Se microcateteriza de forma selectiva con progreat 2.8Fr el seno petroso inferior y se realiza nueva flebografía para verificar el posicionamiento.



**Figura 1d.** Se realiza flebografía selectiva del seno petroso inferior izquierdo donde se visualiza el seno coronario y se visualiza del lado contralateral el seno petroso, esta técnica sirve de guía para cateterizar el seno contralateral.



**Figura 2a.** Posicionamiento satisfactorio de forma bilateral de los microcatéteres en ambos senos petrosos.



**Figura 2b.** Flebografía del seno petroso derecho que confirma adecuado posicionamiento de ambos microcatéteres y se procede a la toma de muestras a los 3,5 y 10 minutos.

inyectó 10.5  $\mu\text{g}$  de desmopresina (ampolla de 15  $\mu\text{g}/\text{mL}$ , se diluye 1 cc hasta 10 cc y se aplican 7 cc vía intravenosa) en bolo por acceso periférico, por disponibilidad y costo en vez de CRH. Luego se obtuvieron muestras del acceso femoral, basílico o yugular y de ambos senos petrosos a los 3, 5 y 10 minutos postestimulación. Inmediatamente las muestras eran colocadas en tubos con EDTA, previa marcación y separación de los mismos según los diferentes momentos del muestreo para facilitar la toma y envase seguro para evitar confusión de las muestras. Posteriormente fueron trasladados en cadena de frío hacia el laboratorio para su procesamiento seguro y efectivo el mismo día de la muestra.

Para los criterios diagnósticos se tuvieron en cuenta los siguientes parámetros:

- Relación de ACTH central/periférica mayor o igual a 2 en las muestras basales.
- Relación de ACTH central/periférica mayor o igual a 3 en cualquiera de las muestras subsiguientes tras la estimulación. Si no se cumplían estos criterios, se consideró secreción ectópica de ACTH.

En cuanto a la lateralización, se consideró:

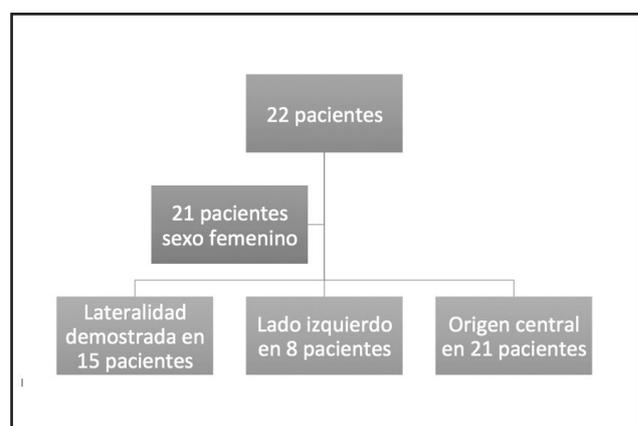
- Relación interseno mayor o igual de 1.4 es predictivo para la localización de adenoma en el lado donde se encuentre la mayor concentración antes o después de la estimulación.

## Resultados

El procedimiento fue llevado a cabo de forma ambulatoria en la totalidad de los casos y sin registro de ninguna complicación inmediata. Todos los procedimientos se realizaron bajo anestesia general y durante un periodo de siete años, 22 cateterismos selectivos de senos petrosos para la

determinación de niveles de ACTH. El origen central logró ser demostrado en 95.4% de los casos. De estos 22 casos 95.4% fueron de sexo femenino y 4.6% fueron de sexo masculino (Figura 3). En la Tabla 1 se describe un ejemplo de la interpretación de los resultados obtenidos en la prueba y en la Tabla 2 los resultados obtenidos. El promedio de edad fue de 43.3 años con un rango de edad desde los 19 años hasta los 69 años. La relación interseno mayor a 1.4 para demostrar la lateralidad pudo ser demostrada en 68.2% de los casos. En los casos que logró ser demostrada la lateralidad hubo una tendencia a la localización en el lado izquierdo en 53.3% de los resultados. El ratio de la lateralidad estuvo en promedio de 32.7 con rangos de 1.6-288.0.

La relación central/periferia basal con que demostraron el 95.4% de los casos fue en promedio de 21.7 y postestimu-



**Figura 3.** Resultados del muestreo de senos petrosos.

**Tabla 1.** Ejemplos de la interpretación de un resultado.

ACTH	Basal	3 minutos	5 minutos	10 minutos
Seno petroso derecho	8328 pg/mL	11418 pg/mL	9416 pg/mL	9056 pg/mL
Seno petroso izquierdo	762 pg/mL	797 pg/mL	786 pg/mL	711 pg/mL
Vena periférica	332 pg/mL	408 pg/mL	428 pg/mL	448 pg/mL
Relación SP derecho/izquierdo	10.9	14.3	11.9	12.7
Relación petroso/ VP	25	27	22	20.2
Prolactina basal	PRL seno petroso derecho: 4.75 ng/mL PRL seno petroso izquierdo: 1.75 ng/mL PRL vena periférica: 11.8 ng/mL			
Cortisol sérico	19.7 µg/dL			
<i>PRL: prolactina      SP: seno petroso      VP: vena periférica</i>				

**Tabla 2.** Valores obtenidos durante el muestreo venoso.

Sexo	Edad	Ratio prolactina derecho	Ratio prolactina izquierdo	Lateralidad	Lado	Ratio lateralidad	Ratio central basal	Ratio central postestimulación	Central
F	45	6.45	3.79	Si	Izquierda	4.7	17.7	32.2	Si
F	40	0.97	1.86	No	Na	1.92	1.04	1.12	No
M	48	Na	Na	Si	Izquierda	6.72	4.32	11.38	Si
F	19	Na	Na	Si	Derecha	38.9	26.2	189.0	Si
F	43	1.97	3.72	Si	Izquierda	40.8	0.93	80.0	Si
F	46	1.20	11.7	No	Na	288.0	25.8	414.9	Si
F	39	Na	Na	Si	Izquierda	27.7	31.3	113.5	Si
F	32	83.6	85.4	No	Na	NA	163.9	212.0	Si
F	64	13.1	1.28	No	Na	36.2	35.1	63.6	Si
F	37	3.96	1.0	Na	Na	NA	3.6	8.31	Si
F	67	2.61	1.69	Si	Derecha	7.4	23.8	13.0	Si
F	39	4.74	8.38	Si	Izquierda	2.09	4.58	15.0	Si
F	25	3.54	2.11	Si	Derecha	15.6	29.8	36.0	Si
F	33	1.60	1.0	Na	Na	NA	12.5	34.2	Si
F	44	5.42	2.12	Si	Derecha	6.93	6.08	10.38	Si
F	69	1.0	1.0	No	Na	1.6	8.49	5.95	Si
F	43	26.1	11.08	Si	Derecha	2.5	25.5	23.8	Si
F	45	8.11	3.35	Si	Derecha	58.5	21.0	125.0	Si
F	43	1.98	3.72	Si	Izquierda	40.8	0.58	79.6	Si
F	46	2.56	2.56	Si	Izquierda	2.8	7.1	15.4	Si
F	42	0.40	0.15	Si	Derecha	14.3	25.0	27.0	Si
F	43	1.34	7.32	Si	Izquierda	31.4	4.68	51.64	Si

lación de 70.8. Se logró realizar el diagnóstico únicamente con las muestras basales en 17 pacientes (77.3%), y en 21 pacientes (95.4%) tras la estimulación, lo que quiere decir, que tras la administración de desmopresina, se diagnosticaron más pacientes con producción central en 18.1%. En solo un caso no se logró demostrar por este método la producción de origen central y en otro caso el laboratorio no especificó la lateralidad de la muestra pero sí demostró que fue de origen central.

De nuestros resultados, donde se demostró el origen central, los valores obtenidos a los 3, 5 y 10 minutos posterior a la estimulación demostraron una relación mayor a 3.0 en la todos los casos.

### Interpretación

La relación ACTH central/periferia basal es mayor de 2 y postestímulo con 10.5  $\mu\text{g}$  de desmopresina es mayor de 3, el cual apoya a que la fuente de producción es hipofisiaria.

Este estudio según resultados comparativos de seno petroso derecho vs izquierdo sugiere lateralización derecha de la fuente de producción de ACTH.

Todos los casos se hicieron con accesos venosos únicamente, con excepción de un caso, que se realizó arteriografía diagnóstica para identificar los senos petrosos de forma adecuada. El 90.9% de los casos (20 pacientes) se hicieron por accesos venosos femorales exclusivamente, en un caso fue requerido el acceso por vena basílica izquierda y otro caso por acceso yugular izquierdo por anatomía más favorable para el cateterismo.

### Discusión

En condiciones normales, el hipotálamo secreta hormona corticotrópica que estimula en la hipófisis la secreción de ACTH y que a su vez estimula la secreción de cortisol en las glándulas adrenales, siendo regulada por un sistema de retroalimentación. Sin embargo, algunos adenomas hipofisarios secretan de forma autónoma ACTH, generando síntomas derivados del hipercortisolismo (16).

El drenaje venoso hipofisiario usualmente es unilateral, a pesar de las interconexiones cavernosas que existen, lo que hace necesario el muestreo venoso bilateral para evitar falsos negativos (17).

El seno petroso inferior drena en el bulbo de la yugular, en el margen inferior anterior del foramen yugular, justo 6 mm debajo del foramen; sin embargo, existe variabilidad entre personas. El diámetro del seno petroso inferior oscila entre 2-4 mm a este nivel, y éste a su vez, es el seno que mayor se acomoda técnicamente a la posibilidad de la cateterización a través de un microcatéter, ya que el flujo hormonal hacia otras venas es mínimo (18).

El síndrome de Cushing es un desorden endocrino que compromete el sistema hipotálamo-hipofisiario-adrenal que conllevan a exceso de cortisol en la sangre. Los síntomas incluyen obesidad central, facies de luna llena, debilidad muscular proximal, cambios dermatológicos, hirsutismo,

hipertensión arterial, hiperglicemia, irregularidad menstrual e impotencia (19).

El síndrome de Cushing es provocado principalmente por el consumo exógeno de corticoides, sin embargo dentro de las causas de hipercortisolismo endógeno la secreción tumoral es la primera causa de éste, siendo la fuente hipofisiaria la principal etiología en aproximadamente 67% de los casos (20, 21).

Dentro del enfoque diagnóstico del síndrome de Cushing, primariamente se deben medir los niveles de cortisol a través del cortisol libre en orina, cortisol en saliva nocturno y test de supresión con dexametasona de baja dosis (22).

La ACTH es una hormona polipeptídica, producida por la hipófisis y que estimula a las glándulas suprarrenales. Ejerce su acción sobre la corteza suprarrenal estimulando la esteroidogénesis, estimula el crecimiento de la corteza suprarrenal y la secreción de corticosteroides (19).

Su secreción está regulada por el factor estimulante de corticotropina procedente del hipotálamo, es pulsátil y presenta un ritmo circadiano característico, la máxima secreción se produce por la mañana. Su secreción también aumenta como respuesta a los niveles bajos de cortisol circulante, junto con el estrés, la fiebre, la hipoglucemia aguda y las intervenciones quirúrgicas mayores (19).

Es una hormona con una vida media corta e inestable, usada en tratamientos con corticoides y muy vulnerable a las enzimas celulares. Para cuantificarla se realizan inmunoanálisis, y su derivado sintético (ACTH 1-24) se utiliza como estímulo farmacológico para el estudio de la función hipotálamo-hipofiso-suprarrenal (20).

El diagnóstico del síndrome de Cushing exige la demostración de valores elevados de cortisol con al menos dos pruebas de confirmación. Entre todas estas la determinación de cortisol libre en orina es el método más eficaz para demostrar la hipersecreción de cortisol. Un posible test diagnóstico para el exceso de secreción de ACTH es la frenación con dexametasona (un glúcido cocorticoide sintético de gran potencia). Éste suprime la secreción hipofisiaria de ACTH por un mecanismo de contrarregulación negativa del eje hipotálamo-hipofisiario por los corticoides. En el caso de los pacientes normales se observa una disminución de cortisol a menos de 5  $\mu\text{g}/\text{dL}$  mientras que en los pacientes con enfermedad de Cushing permanecen por encima de 10  $\mu\text{g}/\text{dL}$  (20).

Por su parte, la desmopresina es un medicamento sintético con efecto similar a la vasopresina, que se diferencia de la vasopresina por no actuar sobre los receptores V1 responsable de la acción vasoconstrictora. Su efecto tras la administración endovenosa sobre los receptores V2 en el túbulo colector renal genera aumento de la reabsorción de agua por traslocación de canales de acuaporina; así mismo, actúa en el mismo receptor V2 de los tumores productores de ACTH, estimulando su secreción.

Cuando se haya demostrado hipercortisolismo, se debe establecer si éste es ACTH dependiente o no, se miden los

niveles de ACTH en sangre y si son bajos, se considera no dependiente de ACTH y se debe buscar causa periférica a través de estudios de imagen abdominales (23). Por otro lado, si los niveles son normales o altos se considera ACTH dependiente y se debe principalmente a tumores secretores; siendo el más frecuente el adenoma hipofisario, y menos frecuentes las formas ectópicas como gastrinomas, tumores neuroendocrinos, carcinoides, feocromocitomas, carcinoma medular de tiroides, pancreático y pulmonar (24).

Dentro de las pruebas no invasivas se encuentra el test de supresión con alta dosis de dexametasona (8 mg), que al suprimir el cortisol más de 50% del valor basal, apoya a que la fuente es de origen central o periférico con una sensibilidad de 60% y especificidad de 80% de los casos (23).

La resonancia magnética es superior a la tomografía en la detección de tumores hipofisarios con una sensibilidad cercana a 80%; sin embargo, las lesiones muy pequeñas (menores a 6 mm) pueden guiar a falsos negativos (25). Sólo las lesiones detectadas por resonancia y los parámetros de laboratorios positivos confirman la presencia de enfermedad de Cushing, siempre teniendo en cuenta que aproximadamente el 10-20% de los incidentalomas hipofisarios son no funcionantes (26).

De acuerdo con los criterios de Oldfield (27), un ratio mayor de 2.0 de ACTH central/periférica en condiciones basales o un ratio mayor a 3.0 después de una estimulación con fármaco son sugestivos de enfermedad de Cushing. Algunos autores sugieren otros valores de corte como 1.7 (28). Si no se cumplen estos criterios, debe buscarse una fuente periférica de ACTH. En cuanto a la lateralización un ratio interseno mayor a 1.4 es predictor de la localización del adenoma, en el lado donde se encuentre más alta concentración éste no varía tras la estimulación de CRH (27, 29).

En las series más largas que existen publicadas sobre los muestreos bilaterales venosos, los resultados muestran una sensibilidad entre 88 y 100% y una especificidad de 67-100% (30-32).

Algunos autores utilizan la arteriografía diagnóstica como método de mapeo para cateterizar los senos petrosos (30-32); sin embargo, optamos por realizarla únicamente cuando no fuera posible el cateterismo realizando mapeos exclusivamente venosos. En nuestros resultados logramos demostrar el origen central de la producción de ACTH en 91.3% de los casos, se correlaciona con los resultados de la literatura (30-32). En nuestros resultados las muestras a las 3, 5 y 10 minutos fueron positivas en 100% de los casos, a pesar de que los autores han descrito la toma de muestras a los 1, 3, 5, 10 y 15 (27) y otros hasta los 10 min (30-32), lo que cuestiona la necesidad del muestreo en múltiples tiempos posterior a la estimulación, o si es solo necesaria una sola toma para confirmar el diagnóstico posterior a la estimulación. El éxito de la cateterización fue conseguido en un alto porcentaje de pacientes y probablemente los resultados no concordantes son debidos a variantes anatómicas del drenaje venoso de la glándula hipofisis, donde se incluyen senos hipoplásicos/apláscos

o plexiformes, poca experiencia inicial o dificultad para lograr la cateterización. Shiu et al describió la anatomía de los senos petrosos basado en su experiencia (33) clasificando el drenaje de los senos en cuatro tipos; el tipo I (25% de prevalencia), el seno petroso es único con hipoplasia o ausencia de la vena condilar anterior, el tipo II (45% de prevalencia), la vena condilar anterior es del mismo calibre al seno petroso, el tipo III, el seno es de aspecto plexiforme (30% de prevalencia), el tipo IV hay aplasia del seno (menos de 1%) y el tipo V, el drenaje es más inferior de lo habitual. Adicionalmente se han descrito tumores que presentan secreción cíclica de ACTH y no responden adecuadamente a la estimulación farmacológica, ya que se han documentado lesiones tumorales en menor frecuencia con niveles de cortisol no tan altos como los esperados tras la estimulación (35).

Ante la dificultad en nuestro medio para conseguir la CRH, se optó por estimulación con desmopresina durante la prueba diagnóstica y al estimular el receptor subtipo V2R que expresan estos tumores permiten el incremento de la ACTH luego de su aplicación (35, 36). Adicionalmente se encuentra más disponible en la mayoría de los centros de nuestro medio.

Varios estudios han verificado la hipótesis del ratio de lateralidad de Oldfield, en el cual un valor por encima de 1.4 del lado con mayor concentración es sugestivo del lado del tumor productor de hormona (37, 38). Es importante debido a que orientará al neurocirujano el lado que se reseca para aliviar los síntomas derivados del hipercortisolismo. En algunos estudios los resultados de los muestreos han sido superior a los obtenidos por imagen, con resultados discordantes (39). La cirugía transesfenoidal se considera actualmente el tratamiento de primera elección en la enfermedad de Cushing y la curación inicial se consigue en aproximadamente el 70-85% de los casos, pero entre los pacientes con remisión inicial, el 10-15% sufrirá una recidiva meses o años después, la radiocirugía solo se contempla como segunda opción en caso de que falle la cirugía (40).

Es de gran relevancia la lateralización de la lesión, ya que la actuación quirúrgica ideal es aquella que consigue la extirpación completa del tejido tumoral y respeta la hipófisis sana. Un campo quirúrgico amplio es deseable cuando no se ha conseguido la identificación preoperatoria del adenoma y el neurocirujano tiene que explorar toda la glándula en su busca, cuando no lo identifica, puede realizar una hemihipofisectomía, eligiendo el lado con mayor secreción de ACTH en el cateterismo de senos petrosos inferiores si éste se ha realizado o el lado contrario al tallo hipofisario cuando éste se aleja de la línea media en las imágenes de la resonancia magnética (RM), o una hipofisectomía total, que prácticamente garantiza la curación, pero a costa de un panhipopituitarismo (40).

Por otra parte, la prolactina, una hormona que se produce en la hipófisis anterior, se considera un marcador bioquímico que evalúa el éxito del cateterismo de los senos petrosos, ya que es la única hormona medible de las que produce la hipó-

fisis que no se altera con el hipercortisolismo, como sucede con la hormona de crecimiento o la hormona estimulante de la tiroides (41-43). Findling et al. demostró que un ratio seno/periferia mayor a 1.8 indica un cateterismo exitoso (44).

El muestro venoso de senos petrosos a pesar de ser un procedimiento invasivo, tiene muy bajas tasas de complicaciones. En la literatura se registran hasta 4% que son relacionadas a la punción (45). También son descritos en casos muy aislados el desarrollo de trombosis, hipertensión venosa transitoria con compromiso pontino, embolismo pulmonar, parálisis del VI par transitoria y hemorragia subaracnoidea (46). En nuestra serie se prefirió realizar el procedimiento bajo anestesia general dado que facilita la realización de la prueba y evita que se desacomoden los catéteres para el muestreo adecuado. Es de resaltar que los cateterismo venosos son más seguros que los arteriales, nosotros solo utilizamos el acceso arterial en un solo caso (3.7%), lo cual minimiza la probabilidad de complicaciones. En nuestra serie no tuvimos ninguna complicación inmediata.

Otras localizaciones alternativas del muestreo incluyen las venas yugulares en el punto más bajo de drenaje de los senos petrosos; sin embargo su sensibilidad disminuye a 80%. Algunos autores lo utilizan en primera instancia para fines diagnósticos, y solo acceden a los senos petrosos en casos de resultados negativos para las yugulares (47-49). Adicionalmente esta descrito el muestreo bilateral de senos cavernosos (50), con mayores concentraciones de ACTH cuando se comparan con los senos petrosos (51); sin embargo, los rangos de sensibilidad y especificidad son similares al de senos petrosos, por lo que no se utiliza de rutina por el mayor riesgo de complicaciones (52).

## Conclusión

El muestreo bilateral de senos petrosos es el mejor test para el diagnóstico del síndrome de Cushing de origen central. En nuestro estudio retrospectivo el cateterismo de senos petrosos fue exitoso en alto porcentaje de pacientes sin ninguna complicación inmediata. Creemos que el número de muestras posterior a la estimulación podría ser reducida a una sola toma, sin embargo, se requieren más estudios que validen esta información antes de considerarla como una recomendación. Consideramos que el muestreo bilateral de senos petrosos es una herramienta diagnóstica confiable con alta tasa de éxito técnico y con pocas contraindicaciones.

## Referencias

- Crapo L. Cushing's syndrome: a review of diagnostic tests. *Metabolism* 1979; 28: 955-977. (10.1016/0026-0495(79)90097-0).
- Gold EM. The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment. *Annals of Internal Medicine* 1979; 90: 829-844. (10.7326/0003-4819-90-5-829)
- Scriba PC, von Werder K, Richter J, Schwarz K. A contribution to the clinical diagnosis of the ectopic ACTH syndrome. *Klinische Wochenschrift* 1968; 46: 49-51
- Manni A, Latshaw RF, Page R, Santen RJ. Simultaneous bilateral venous sampling for adrenocorticotropin in pituitary-dependent Cushing's disease: evidence for lateralization of pituitary venous drainage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1983; 57: 1070-1073. (10.1210/jcem-57-5-1070)
- Lad SP, Patil CG, Laws ER Jr, Katznelson L. The role of inferior petrosal sinus sampling in the diagnostic localization of Cushing's disease. *Neurosurg Focus*. 2007;23(3):E2
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr & Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New Eng J Med* 1991 325 897-905.
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr & Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1991 325 897-905.
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr & Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1991 325 897-905.
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr & Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without corticotropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1991 325 897-905.
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, Fava GA, Findling JW, Gaillard RC, Grossman AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003 88 5593-5602
- McCance DR, McIlrath E, McNeill A, Gordon DS, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B & Atkinson AB. Bilateral inferior petrosal sinus sampling as a routine procedure in ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Clinical Endocrinology* 1989 30 157-166.
- Mehta GU, Montgomery BK, Raghavan P, Sharma S, Nieman LK, Patronas N, Oldfield EH & Chittiboina P. Different imaging characteristics of concurrent pituitary adenomas in a patient with Cushing's disease. *Journal of Clinical Neuroscience* 2015 22 891-894.
- Shi X, Sun Q, Bian L, Zhao W, Shen J, Wang W & Ning G. Assessment of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis and surgical treatment of the ACTH-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other tests. *Neuro Endocrinology Letters* 2011; 32: 865-873
- Shi X, Sun Q, Bian L, Zhao W, Shen J, Wang W & Ning G. Assessment of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis and surgical treatment of the ACTH-dependent Cushing's syndrome: a comparison with other tests. *Neuro Endocrinology Letters* 2011 32 865-873
- Miller DL, Doppman JL & Chang R. Anatomy of the junction of the inferior petrosal sinus and the internal jugular vein. *American Journal of Neuroradiology* 1993 14 1075-1083
- Miller DL, Doppman JL. Petrosal sinus sampling: technique and rationale. *Radiology*. 1991; 178(1): 37-47
- Reincke M, Sbiha S, Hayakawa A, et al. Mutations in the deubiquitinase gene USP8 cause Cushing's disease. *Nat Genet*. 2015; 47(1): 31-38
- Doppman JL, Oldfield E, Krudy AG, et al. Petrosal sinus sampling for Cushing syndrome: anatomical and technical considerations. Work in progress. *Radiology*. 1984; 150(1): 99-103.
- Cotran RS, Kumar V, Collins T. *Robbins Pathologic Basis of Disease*. 6 ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company; 1999.
- Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94(9): 3121-3131.
- Nieman L. Causes and pathophysiology of Cushing's syndrome. In: Basow DS, editor. *UpToDate*. Waltham, MA: Epub 2011
- Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(12): 5593-5602
- Gross BA, Mindea SA, Pick AJ, Chandler JP, Batjer HH. Diagnostic approach to Cushing disease. *Neurosurg Focus*. 2007; 23(3): E1.
- Raff H, Sharma ST, Nieman LK. Physiological basis for the etiology, diagnosis, and treatment of adrenal disorders: Cushing's syndrome, adrenal insufficiency, and congenital adrenal hyperplasia. *Compr Physiol*. 2014; 4(2): 739-769
- Escourrolle H, Abecassis JP, Bertagna X, et al. Comparison of computerized tomography and magnetic resonance imaging for the examination of the pituitary gland in patients with Cushing's disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1993; 39(3): 307-313
- Patronas N, Bulakbasi N, Stratakis CA, et al. Spoiled gradient recalled acquisition in the steady state technique is superior to conventional postcontrast spin echo technique for magnetic resonance imaging detection of adrenocorticotropin-secreting pituitary tumors. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88(4): 1565-1569.
- Oldfield EH, Doppman JL, Nieman LK, Chrousos GP, Miller DL, Katz DA, Cutler GB Jr & Loriaux DL. Petrosal sinus sampling with and without cortico-

- tropin-releasing hormone for the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *New England Journal of Medicine* 1991; 325: 897–905.
28. **Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F, Leprat F, Caille JM, Latapie JL, Guerin J & Roger P.** Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 73: 53–59.
  29. **Tabarin A, Greselle JF, San-Galli F, Leprat F, Caille JM, Latapie JL, Guerin J & Roger P.** Usefulness of the corticotropin-releasing hormone test during bilateral inferior petrosal sinus sampling for the diagnosis of Cushing's disease. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1991; 73: 53–59.
  30. **Lopez J, Barcelò B, Lucas T, Salame F, Alameda C, Boronat M, Salto L & Estrada J.** Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 147–156.
  31. **Heppner C, Becker K, Saeger W, Gunther RW, Allolio B, Krone W & Winkelmann W.** Occult eutopic Cushing's syndrome-failure of simultaneous bilateral petrosal sinus sampling to diagnose pituitary-dependent Cushing's syndrome. *European Journal of Endocrinology* 1997; 137: 74–78.
  32. **Shiu PC, Hanafee WN, Wilson GH, Rand RW.** Cavernous sinus venography. *AJR: Am J Roentgenol* 1968; 104: 57–62.
  33. **Bonelli FS, Huston J, Carpenter PC, Erickson D, Young WFJ & Meyer FB.** Adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome: sensitivity and specificity of inferior petrosal sinus sampling. *American Journal of Neuroradiology* 2000 21: 690–696.
  34. **Al-Gahtany M, Bilbao J, Kovacs K, Horvath E & Smyth HS.** Juxtaposition of an ectopic corticotroph adenoma of the sphenoid sinus with orthotopic intrasellar corticotroph hyperplasia in a patient with Cushing disease. Case report. *Journal of Neurosurgery* 2003; 98: 891–896.
  35. **Arlt W, Dahia PLM, Callies F, Nordmeyer JP, Allolio B, Grossman AB & Reincke M.** Ectopic ACTH production by a bronchial carcinoid tumour to desmopressin in vivo and in vitro. *Clinical Endocrinology* 1997; 47: 623–627.
  36. **Tsagarakis S, Tsigos C, Vasiliou V, Tsiotra P, Kaskarelis J, Sotiropoulou C, Raptis SA & Thalassinou N.** The desmopressin and combined CRH-desmopressin tests in the differential diagnosis of ACTH-dependent Cushing's syndrome: constraints imposed by the expression of V2 vasopressin receptors in tumors with ectopic ACTH secretion. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2002; 87: 1646–1653.
  37. **Old eld EH, Chrousos GP, Schulte HM, Schaaf M, McKeever PE, Krudy AG, Cutler GB Jr, Loriaux DL & Doppman JL.** Preoperative lateralization of ACTH-secreting pituitary microadenomas by bilateral and simultaneous inferior petrosal venous sinus sampling. *New England Journal of Medicine* 1985; 312: 100–103.
  38. **Landolt AM, Valavanis A, Girard J & Eberle AN.** Corticotrophin-releasing factor-test used with bilateral, simultaneous inferior petrosal sinus blood-sampling for the diagnosis of pituitary-dependent Cushing's disease. *Clinical Endocrinology* 1986; 25: 687–696.
  39. **Lopez J, Barcelò B, Lucas T, Salame F, Alameda C, Boronat M, Salto L & Estrada J.** Petrosal sinus sampling for diagnosis of Cushing's disease: evidence of false negative results. *Clinical Endocrinology* 1996; 45: 147–156.
  40. **Oliveira C, Estrada J.** Tratamiento de la enfermedad de Cushing. Cirugía transesfenoidal y radioterapia hipofisiaria. *Endocrinología y nutrición*. 2009; 56 (3): 103–153.
  41. **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.
  42. **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.
  43. **Heaney AP, Melmed S.** Molecular targets in Pituitary tumors. *Nat Rev Cancer*. 2004; 4(4): 285–295.
  44. **Findling JW, Kehoe ME, Raff H.** Identification of patients with Cushing's disease with negative pituitary adrenocorticotropic gradients during inferior petrosal sinus sampling: Prolactin as an index of pituitary venous effluent. *J Clin Endocrinol Metab*. 2004; 89: 6005–6009
  45. **Miller DL, Doppman JL, Peterman SB, Nieman LK, Old eld EH & Chang R.** Neurologic complications of petrosal sinus sampling. *Radiology* 1992; 185: 143–147
  46. **Sturrock N & Jeffcoate W.** A neurological complication of inferior petrosal sinus sampling during investigation for Cushing's disease: a case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 1997; 62: 527–528.
  47. **Doppman JL, Old eld EH & Nieman LK.** Bilateral sampling of the internal jugular vein to distinguish between mechanisms of adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing syndrome. *Annals of Internal Medicine* 1998; 128: 33–36.
  48. **Erickson D, Huston J 3rd, Young WF Jr, Carpenter PC, Wermers RA, Bonelli FS & Powell CC.** Internal jugular vein sampling in adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome: a comparison with inferior petrosal sinus sampling. *Clinical Endocrinology* 2004; 60: 413–419.
  49. **Ilias I, Chang R, Pacak K, Old eld EH, Wesley R, Doppman J & Nieman LK.** Jugular venous sampling: an alternative to petrosal sinus sampling for the diagnostic evaluation of adrenocorticotropic hormone-dependent Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2004; 89: 3795–3800
  50. **Teramoto A, Nemoto S, Takakura K, Sasaki Y & Machida T.** Selective venous sampling directly from cavernous sinus in Cushing's syndrome. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 1993; 76: 637–641.
  51. **Flitsch J, Lüdecke DK, Knappe UJ & Grzyska U.** Cavernous sinus sampling in selected cases of Cushing's disease. *Experimental and Clinical Endocrinology & Diabetes* 2002; 110: 329–335.
  52. **Lefournier V, Martinie M, Vasdev A, Bessou P, Passagia JG, Labat-Moleur F, Sturm N, Bosson JL, Bachelot I & Chabre O.** Accuracy of bilateral inferior petrosal or cavernous sinuses sampling in predicting the lateralization of Cushing's disease pituitary microadenoma: in uence of catheter position and anatomy of venous drainage. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* 2003; 88: 196–203

