



Epidemiología, manifestaciones clínicas y diagnóstico del síndrome de Cushing: revisión de la literatura

Epidemiology, clinical manifestations and diagnosis of Cushing syndrome: review of the literature

Vladimir Oswaldo Valenzuela Astudillo

EMASEO EP

<https://orcid.org/0000-0001-7891-8426>

María Belén Chavarrea Cadena

Universidad Central del Ecuador

<https://orcid.org/0000-0001-9563-3123>

Óscar Eduardo Tumbaco Fernández

Universidad Laica Eloy Alfaro de Manabí

<https://orcid.org/0009-0002-2444-3626>

Janeth del Pilar López Sevilla

Universidad de las Fuerzas Armadas – ESPE

<https://orcid.org/0000-0003-2128-8325>

Angélica Rosana Rojas Romero

Ministerio de Salud Pública

<https://orcid.org/0009-0004-7367-8485>

Carlos Billy Rosales Carvajal

Ministerio de Salud Pública

<https://orcid.org/0009-0008-3070-6836>

Juan Sebastián Estévez Yépez

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

<https://orcid.org/0009-0001-8585-7147>

Andrés Danilo Cuasapás Luna

Pontificia Universidad Católica del Ecuador

<https://orcid.org/0009-0002-8785-8052>

RESUMEN

El síndrome de Cushing es un trastorno potencialmente mortal asociado con un exceso de cortisol endógeno, que puede ser difícil de detectar, especialmente en casos leves donde los síntomas son comunes en la población en general. En los últimos diez años, se han identificado mecanismos moleculares y alteraciones genéticas vinculadas a diversas causas del síndrome de Cushing. Aunque ha habido avances en técnicas de imagen y pruebas bioquímicas, el diagnóstico y tratamiento del síndrome aún presentan dificultades. La cirugía sigue siendo el tratamiento de elección para todas las formas de la enfermedad, pero la terapia médica ha progresado significativamente con la innovación de nuevos medicamentos. En casos de hipercortisolismo grave o potencialmente peligroso, es esencial administrar tratamiento médico urgente, utilizando medicamentos por vía intravenosa o en combinación terapéutica, antes de que los pacientes puedan ser sometidos a cirugía. En esta última década, el enfoque médico ha avanzado de unos pocos inhibidores de la esteroidogénesis a tres nuevas clases de fármacos: los nuevos inhibidores de las enzimas esteroidogénicas que pueden tener menos efectos adversos, los fármacos dirigidos a la hipófisis que buscan inhibir las vías fisiopatológicas de la enfermedad de Cushing, y los antagonistas de los receptores de glucocorticoides que bloquean la acción del cortisol.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, hipercortisolismo, diagnóstico, cirugía, tratamiento médico.

ABSTRACT

Cushing's syndrome is a potentially life-threatening disorder associated with an excess of endogenous cortisol, which can be difficult to detect, especially in mild cases where symptoms are common in the general population. In the last ten years, molecular mechanisms and genetic alterations linked to various causes of Cushing's syndrome have been identified. Although there have been advances in imaging techniques and biochemical tests, the diagnosis and treatment of the syndrome still present challenges. Surgery remains the treatment of choice for all forms of the disease, but medical therapy has progressed significantly with the innovation of new medications. In cases of severe or potentially dangerous hypercortisolism, it is essential to administer urgent medical treatment, using intravenous medications or in therapeutic combination, before patients can undergo surgery. In this last decade, the medical approach has advanced from a few steroidogenesis inhibitors to three new classes of drugs: new inhibitors of steroidogenic enzymes that may have fewer adverse effects, drugs targeting the pituitary gland that aim to inhibit the pathophysiological pathways of Cushing's disease, and glucocorticoid receptor antagonists that block the action of cortisol.

Keywords: Cushing's syndrome, hypercortisolism, diagnosis, surgery, medical treatment.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de Cushing (SC) resulta de niveles elevados de cortisol en la sangre por tiempo prolongado. La principal causa del SC endógeno es la Enfermedad de Cushing (EC), responsable del 70%-80% de los casos, causada por un adenoma pituitario productor de ACTH que incrementa el cortisol de las glándulas suprarrenales. Esta afección, con alta mortalidad, se asocia a comorbilidades significativas como hipertensión, diabetes, coagulopatías, enfermedades cardiovasculares, infecciones y fracturas. Inclusive tras curar el hipercortisolismo, las tasas de mortalidad pueden seguir elevadas.(1) Por tanto, es clave un diagnóstico pronto para reducir la morbilidad adjunta. Algunos signos clínicos del SC incluyen fatiga, hipomanía, retardos en el crecimiento, acumulación anormal de grasa (en áreas dorsocervical, supraclavicular, y temporal), estrías púrpuras mayores a 1 cm, hirsutismo, acné, intolerancia a la glucosa, diabetes e hipertensión (2).

Sin embargo, debido a la prevalencia de algunos de estos síntomas en la población general, también se precisan análisis sobre la duración de los síntomas y pruebas bioquímicas para confirmar el diagnóstico. Es esencial identificar la raíz del trastorno puesto que el tratamiento ideal es la cirugía para remover el tumor responsable. Si la cirugía no es posible o frente a recurrencia o metástasis, se recurre a tratamiento médico o adrenalectomía bilateral para normalizar el cortisol. (1,2).

Materiales y métodos

El objetivo de esta revisión de literatura es dar a conocer datos sobre la presentación clínica, el diagnóstico y el manejo del Síndrome de Cushing. Para ello, se establecieron los siguientes criterios de inclusión: estudios publicados entre el año 2014 al 2024, artículos revisados por partes en revistas académicas e investigaciones que aborden los acápites que se pretenden detallar en esta revisión. Se realizó una búsqueda exhaustiva en bases de datos académicas como PubMed, Scopus y Web of Science. Las palabras clave utilizadas incluyeron: "Cushing's syndrome, hypercortisolism, diagnosis, surgery, medical treatment". La búsqueda se limitó a revisiones, revisiones sistemáticas y metaanálisis. El proceso de selección de estudios se llevó a cabo en dos etapas: Se revisaron los títulos y resúmenes de los artículos identificados en la búsqueda inicial para determinar su relevancia y posteriormente; los artículos que cumplían con los criterios de inclusión fueron leídos en su totalidad para confirmar su pertinencia y calidad. Se realizó un análisis cualitativo de los datos, buscando patrones y temas recurrentes en la literatura revisada.

Como resultado de todo este proceso se tomaron en consideración un total de 30 fuentes bibliográficas para la realización del presente manuscrito. Se reconocen las siguientes limitaciones en esta revisión: Posible sesgo de publicación, ya que se incluyeron solo estudios publicados y además; limitaciones en la disponibilidad de datos en ciertos contextos geográficos.

Discusión

Definición

El Síndrome de Cushing es un conjunto de signos y síntomas causados por niveles elevados de glucocorticoides en la sangre debido a una causa no fisiológica. Esta elevación puede proceder de las glándulas suprarrenales (SC endógeno, por un exceso de cortisol) o de la administración de glucocorticoides en dosis superiores a las fisiológicas durante un período prolongado (SC exógeno). Este síndrome se caracteriza por hiperglucemia, degradación de proteínas, supresión del sistema inmunológico, hipertensión, aumento de peso, transformaciones neurocognitivas y alteraciones en el estado de ánimo. (3,4)

Epidemiología

Las cifras que describen la incidencia del síndrome de Cushing no son precisas y es probable que se subestima la frecuencia del desarrollo iatrogénico de este síndrome, junto a casos de hipercortisolismo leve sin diagnosticar y síndrome por producción ectópica de la corticotropina (ACTH). Más de 10 millones de personas en Estados Unidos reciben anualmente glucocorticoides en dosis terapéuticas. Por ello, es lógico pensar que el síndrome de Cushing de origen iatrogénico es más común que otras causas conocidas, aunque generalmente no se reporta. (5)

El síndrome de Cushing puede surgir por una producción excesiva de la hormona corticotropina (ACTH), conocido usualmente como síndrome de Cushing dependiente de ACTH, o como consecuencia de una secreción autónoma de cortisol a nivel suprarrenal, denominado síndrome de Cushing independiente de ACTH. (5)

En aproximadamente el 80% de los casos de síndrome de Cushing de origen endógeno, se observan niveles dependientes de ACTH, mientras que el 20% restante refleja independencia de esta hormona. (6)

Entre el 65 y el 70 %, el síndrome es causado por Cushing hipofisario (enfermedad de Cushing) que depende de la

ACTH. La producción ectópica de ACTH, cuando se diagnostica, representa entre el 10 y el 15 % de los casos. No obstante, ese porcentaje podría ser mayor, ya que varios pacientes con estas características catabólicas no son identificados. (6) Tanto el carcinoma suprarrenal como los adenomas originan una cantidad similar de casos de síndrome de Cushing, y juntos abarcan alrededor de un 20 % del total de los casos. Otras causas de este síndrome son muy poco frecuentes. Ejemplo de esto incluye la hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral o la enfermedad suprarrenocortical nodular pigmentada primaria. La producción ectópica de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) se encuentra entre las orígenes más raros del síndrome. (7)

La incidencia del síndrome de Cushing varía por sexo y edad, dependiendo de su causa. Históricamente, los hombres presentaron una incidencia tres veces mayor de síndrome de ACTH ectópica, pero el aumento del cáncer de pulmón en mujeres fumadoras ha disminuido esta diferencia. Las mujeres tienen hasta ocho veces más probabilidades de desarrollar enfermedad de Cushing y enfrentan mayor riesgo, entre tres a cinco veces más, de presentar tumores suprarrenales benignos o malignos vinculados con el síndrome. Las razones de esta mayor frecuencia en mujeres aún no están clarificadas. (8)

Durante la infancia y la adolescencia, al igual que en los adultos, la causa más frecuente del síndrome de Cushing es la administración de glucocorticoides exógenos. En cuanto a las causas del síndrome de Cushing endógeno en niños, estas son similares a las de los adultos, aunque presentan algunas diferencias. Este síndrome, durante la infancia, suele estar vinculado al síndrome de McCune-Albright. En general, los tumores suprarrenales son la principal causa en niños menores de 5 a 7 años, mientras que la enfermedad de Cushing se convierte en la causa predominante después de los 7 años. Por otro lado, el síndrome de Cushing ectópico es extremadamente infrecuente en los niños. (9)

La mortalidad en el SC activo es elevada en comparación con la población general, y varios estudios respaldan la opinión de que la supervivencia también se ve comprometida incluso después de un tratamiento aparentemente exitoso. La principal causa de muerte es la enfermedad cardiovascular, destacando el impacto negativo del exceso de cortisol en los factores de riesgo cardiovascular. (10)

Fisiopatología y causas del Síndrome de Cushing

El hipercortisolismo puede surgir en diversos trastornos además del síndrome de Cushing. En estos casos, si exhiben síntomas similares al síndrome de Cushing, se les llama hipercortisolismo fisiológico o síndrome de pseudo-Cushing. (9)

▪ Síndrome de Cushing dependiente de ACTH

Las causas del síndrome de Cushing dependiente de ACTH están ligadas a la hiperplasia adrenocortical bilateral. La distribución relativa es:

- Enfermedad de Cushing (hipersecreción de ACTH directamente por la hipófisis): representa el 65-70%. (10)
- Secreción ectópica de ACTH por tumores externos a la hipófisis: constituye el 10-15%. (10)
- Secreción ectópica de CRH inducida por tumores fuera del hipotálamo, generando exceso de ACTH por la hipófisis: menos del 1%. (10)
- Cushing iatrogénico o ficticio debido a la administración de ACTH exógena: menos del 1%.

La particularidad bioquímica distintiva es un nivel de ACTH normal o elevado de manera inapropiada, indicativo de secreción tumoral, lo que conduce a hiperplasia y una hiperfunción adrenocortical bilateral. (10)

Enfermedad de Cushing

En la mayoría de los casos de enfermedad de Cushing, se presenta un adenoma hipofisario, aunque las imágenes a veces no lo detectan. Rara vez puede haber hiperplasia de células corticotropas sin secreción ectópica de CRH. Los microadenomas son predominantes, siendo solo un 5-10% macroadenomas, los cuales muestran mayor resistencia a la disminución de ACTH con dexametasona en dosis altas y responden menos al CRH. En estos pacientes, la secreción de ACTH es más pronunciada, alterando el ritmo circadiano y elevando los niveles nocturnos debido a un menor control por CRH y una posible resistencia al cortisol. Este aumento provoca hiperplasia adrenal e incremento del cortisol, eliminando el nadir nocturno. El cortisol salival refleja estas alteraciones, respaldando el diagnóstico de síndrome de Cushing. (11,12)

Las células de adenomas corticotróficos, reguladas según los niveles de cortisol, muestran resistencia a la retroalimentación negativa de los glucocorticoides, incluyendo la dexametasona. Este hecho diferencia la secreción pituitaria de la ectópica, siendo esta última aún más resistente. En el síndrome de neoplasia endocrina múltiple tipo 1, los adenomas son habitualmente más grandes y resistentes. Las glándulas suprarrenales hiperplásicas responden al aumento de ACTH produciendo más cortisol, hasta llegar a un punto de "autosupresión" en situaciones de hiperplasia macronodular severa asociada a Cushing, con niveles mínimos de ACTH, apenas superiores a 15 pg/mL. (12)

Síndrome de ACTH ectópica

En los tumores neuroendocrinos bronquiales benignos, la secreción de ACTH a menudo no se suprime con glucocorticoides y en ocasiones estos pueden incrementar la producción de ACTH, similar a lo que ocurre en tumores malignos. Estos tumores suelen liberar precursores de POMC, causando síntomas como en el síndrome de Cushing por el aumento del cortisol salival y urinario. El síndrome de ACTH ectópico, frecuentemente vinculado a carcinomas neuroendocrinos del pulmón como el de células pequeñas, páncreas o timo, y algunos raros sarcomas como el de Ewing, resulta de alteraciones genéticas anómalas. Los carcinoides pulmonares y tímicos pueden mostrar hipercortisolismo en pruebas pero sin signos clínicos claros, debido a diversas influencias genéticas sobre la secreción de ACTH. (12,13)

Síndrome de CRH ectópica

En el síndrome de secreción ectópica de CRH, los tumores producen CRH, lo que lleva a la hiperplasia y aumento en la secreción de corticotrofos hipofisarios, causando un exceso de ACTH, cortisol e hiperplasia suprarrenal bilateral. En algunos casos, la ACTH pituitaria se suprime con dexametasona; sin embargo, algunos tumores siguen liberando ACTH, sin responder a este tratamiento. (13)

▪ Síndrome de Cushing no dependiente de ACTH

Las causas del síndrome de Cushing independiente de la ACTH incluyen:

- Síndrome de Cushing iatrogénico o facticio, la causa más común. (14)
- Adenomas y carcinomas de corteza suprarrenal, presentan entre el 18 y 20 por ciento. (14)
- Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria (EANPP) o hiperplasia micronodular suprarrenal bilateral, representa menos del 1 %. (14)
- Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral (HSMB), por debajo del 1 %, debe diferenciarse de la hiperplasia macronodular en la enfermedad de Cushing, donde las concentraciones de ACTH no están suprimidas. (14)

En el síndrome de Cushing por enfermedad adrenocortical primaria, como tumores suprarrenales, un exceso de cortisol suprime la CRH y ACTH, ocasionando atrofia en corticotrofos hipofisarios y en las glándulas suprarrenales. Los adenomas suprarrenales producen eficazmente cortisol, disminuyendo las concentraciones de DHEAS, aunque algunos también incrementan andrógenos. En adenomas y el 60-80% de carcinomas, la esteroidogénesis se mantiene. Sin embargo, los carcinomas, pese a su masa celular, muestran baja esteroidogénesis, generando precursores del cortisol. (15)

La mayoría de los tumores adrenocorticales son monoclonales y se originan por anomalías genéticas, como la activación de protooncogenes y la inactivación de genes supresores. Su presencia en ciertos síndromes familiares indica anomalías genéticas específicas. Además, muchos adenomas suprarrenales asociados con el síndrome de Cushing presentan receptores sensibles a varios agonistas, como la vasopresina, agentes beta-adrenérgicos y la serotonina. (15,16)

Enfermedad adrenocortical nodular pigmentada primaria

Puede aparecer de manera esporádica o hereditaria. En su forma hereditaria, conocida como síndrome de Carney, se transmite de forma autosómica dominante. Se caracteriza por manchas pigmentadas como lentigos y nevos azules en la piel del rostro, cuello y tronco, además de en labios y conjuntivas. Está relacionada con neoplasias endocrinas que pueden afectar células de Sertoli en los testículos, glándulas suprarrenales, pituitarias y tiroides. También se asocia con mixomas, schwannomas melanóticos psamomatosos y otras afecciones en la piel, mamas y oídos. (16)

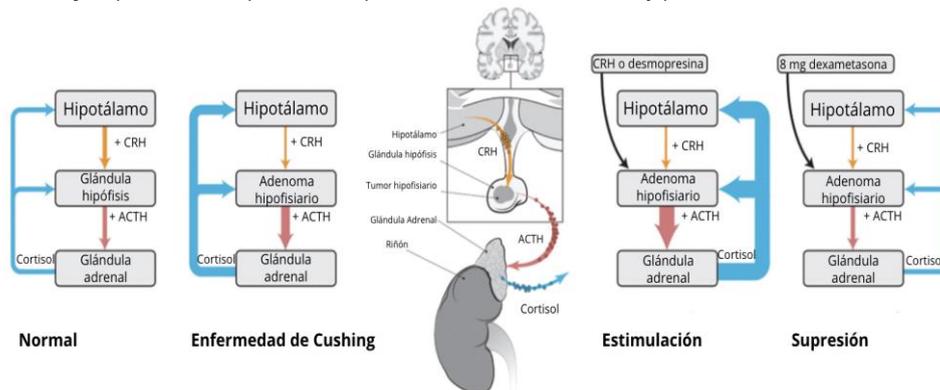
Hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral

Este síndrome se caracteriza por glándulas suprarrenales que pueden pesar entre 24 y 500 g, con múltiples nódulos no pigmentados mayores de 5 mm. Aunque estos nódulos parecen ser benignos, la corteza entre ellos puede estar hipertrofiada. La hiperplasia suprarrenal macronodular bilateral está ligada a tres vías potenciales, relacionadas con receptores de ligandos que promueven la proliferación celular y la producción excesiva de esteroides. La naturaleza bilateral y la propensión familiar indican una herencia autosómica dominante. (17)

Iatrogénico

El síndrome de Cushing iatrogénico surge por el uso excesivo de glucocorticoides sintéticos, como la prednisona, para tratar enfermedades ajenas al sistema endocrino. Estos agentes externos suprimen la CRH y ACTH, provocando atrofia en las glándulas suprarrenales y disminución de ACTH y cortisol. Aunque poco común, inyecciones de ACTH, otros glucocorticoides administrados por distintas vías, progestágenos y el ritonavir pueden contribuir. Además, cremas o productos herbales con glucocorticoides pueden desencadenar síntomas. El síndrome de Cushing facticio, menos del 1% de casos, ocurre por ingesta oculta de glucocorticoides, frecuente en profesionales de salud. (16,17)

En la figura 1, se observa el eje hipotalámico-hipofisario-adrenal en pacientes sanos y en pacientes con SC.

Figura 1. Eje hipotálamico-hipofisario-suprarrenal en individuos sanos y pacientes con Síndrome de Cushing

Fuente: (Obtenido de: Lonser, 2017). Abrev: CRH: Hormona liberadora de corticotropina, ACTH: Hormona adrenocorticotropina

Manifestaciones clínicas

1. Obesidad y alteraciones metabólicas

El aumento de peso, presente en hasta el 82% de los pacientes con síndrome de Cushing, es el síntoma más frecuente. Caracterizado por la acumulación de grasa en el torso, plenitud facial y "jorobas de búfalo", estas señales muestran baja especificidad. Mujeres con SC presentan mayor grasa visceral y troncal respecto de la subcutánea, aun cuando poseen menor masa ósea. Elevados niveles de leptina, resistina, TNF- α , IL-6, PCR, y endotelina-1, junto con bajos niveles de grelina, se vinculan a la resistencia a la insulina, resultando en un perfil proaterogénico, aunque estos indicadores mejoran sin normalizarse postremisión. Un 36% de los casos presenta dislipidemia, con niveles más altos de LDL y colesterol en SC de origen pituitario y suprarrenal, reduciéndose tras la remisión suprarrenal. (17,18)

2. Hipertensión arterial

En el SC, la hipertensión afecta aproximadamente al 70% de las personas. Su patogénesis se vincula a la actividad aumentada de los mineralocorticoides, mayor sensibilidad cardiovascular a vasoconstrictores, incremento de la producción de endotelina-1 y a la inhibición de vasodilatadores. Además, involucra la modulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y la activación del sistema nervioso simpático. (18)

3. Hipercoagulabilidad – tromboembolismo

Los pacientes con SC presentan un estado protrombótico debido a múltiples alteraciones en la coagulación y la fibrinólisis, como el acortamiento del tiempo de tromboplastina parcial activada (aPTT), y niveles elevados de factor VIII, factor von Willebrand (vWF), fibrinógeno e inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1). Estas anomalías, junto con la policitemia secundaria, podrían contribuir al desarrollo del síndrome de hiperviscosidad. Durante el SC activo, la prevalencia de tromboembolismo venoso es elevada. (19)

4. Manifestaciones cardiovasculares y cerebrovasculares

En el síndrome de Cushing, el riesgo cardiovascular es mayor debido a disfunciones metabólicas y vasculares, así como a alteraciones en el corazón. La principal causa de muerte son los eventos vasculares, con mayor riesgo de infartos y accidentes cerebrovasculares. Durante la enfermedad activa, se observa un QTc prolongado y menor variabilidad en la frecuencia cardíaca en el ECG, e hipertrofia ventricular izquierda en ecocardiogramas, posiblemente por fibrosis miocárdica. La insuficiencia cardíaca y la miocardiopatía dilatada pueden ser manifestaciones iniciales. También se observa rigidez en la pared arterial y menor funcionalidad microvascular en las coronarias, incluso sin cambios en la presión arterial debido a la hipercortisolemia. (20)

5. Manifestaciones neuropsiquiátricas

La hipercortisolemia se asocia con depresión, problemas de sueño y deterioro cognitivo, como trastornos de la memoria a corto plazo, irritabilidad y dificultades para concentrarse. Además, se observa ansiedad elevada. Se han identificado volúmenes reducidos del hipocampo y atrofia cerebral en paciente con SC. (21)

6. Disfunción gonadal

El 56% de las mujeres han tenido irregularidades menstruales, principalmente por la hipercortisolemia que afecta el eje hipotálamo-hipofisario-gonadal. Un 47% reportó disminución del deseo sexual, en los hombres como la disfunción eréctil. Los glucocorticoides impactan la función gonadal reduciendo la producción de GnRH, LH, y FSH e interfiriendo en la esteroidogénesis y gametogénesis en ambos sexos. (22)

7. Manifestaciones cutáneas

Las manifestaciones clásicas del SC en la piel incluyen acné, púrpura, atrofia cutánea y estrías de color púrpura en abdomen, flancos y brazos superiores. Este color púrpura se debe a la piel translúcida. También puede presentarse hiperpigmentación en la enfermedad de Cushing, causada por la ACTH que actúa sobre los receptores de melanocitos, visible especialmente en áreas expuestas al sol, fricción o trauma. (23)

8. Miopatía

Se ha informado miopatía proximal en alrededor del 67% de los pacientes con SC. (23)

9. Manifestaciones esqueléticas

En la columna vertebral, la osteopenia y la osteoporosis afectan al 41% y 23% de los pacientes, mientras que en la cadera estas afectan al 50% y 12%, respectivamente. Según radiografías simples, el 41% presenta fracturas vertebrales y el 5% fracturas de cadera. Esta pérdida de masa ósea se debe a la disminución en la actividad osteoblástica, un aumento en la resorción osteoclástica y problemas en la absorción de calcio del intestino. (23,24)

10. Desórdenes visuales

La coriorretinopatía serosa central atípica bilateral y el exoftalmos son complicaciones inusuales. En los pacientes con SC, el volumen de grasa orbitaria se incrementa sin la infiltración de células inflamatorias presente en la enfermedad de Graves, y los músculos orbitarios permanecen relativamente indemnes. (24)

11. Sistema inmune

El hipercortisolismo provoca una inmunosupresión reversible, lo cual mejora temporalmente los trastornos autoinmunes en la fase activa de la enfermedad. No obstante, al entrar en remisión, estos trastornos pueden empeorar o manifestarse otros nuevos. También aumenta el riesgo de infecciones superficiales por hongos, como *Cryptococcus neoformans*, especies de *Candida* y *Nocardia*, así como infecciones bacterianas. (23,24)

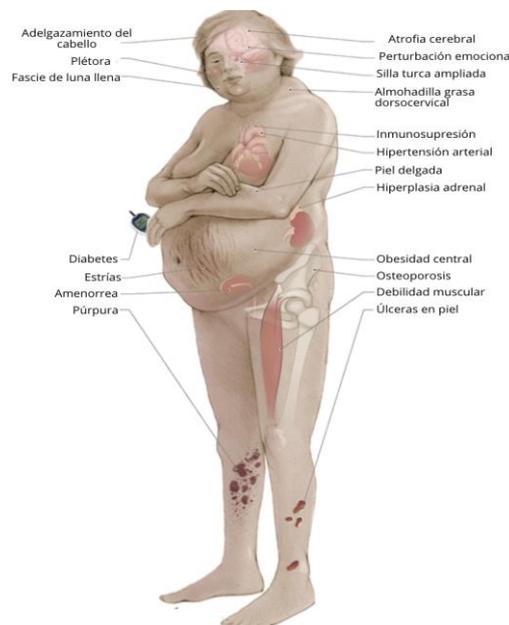
12. Nefrolitiasis

La nefrolitiasis es una complicación habitual de la EC activa y continúa tras la remisión. La hipertensión arterial y la alta excreción de ácido úrico en orina pueden influir en la formación de cálculos renales. (24)

13. Manifestaciones en la infancia

La obesidad, la obsidad ocular y la ralentización del crecimiento son características bien documentadas del síndrome de Cushing en la infancia y adolescencia. Es común el retraso en la pubertad debido a la inhibición del eje HPG, y el desarrollo sexual prematuro también es una posibilidad por el incremento de la secreción de andrógenos. A diferencia de los adultos, los cambios mentales, alteraciones del sueño y debilidad muscular son menos frecuentes, y los niños mantienen un desempeño escolar generalmente bueno. Posteriormente al tratamiento exitoso del SC, se observan altura final reducida, composición corporal alterada, hipertensión y calidad de vida afectada. Sin embargo, estos efectos suelen resolverse mejor en niños que en adultos. (25). En la figura 2, se observa una ilustración con las principales manifestaciones clínicas del SC.

Figura 2. Principales manifestaciones clínicas del Síndrome de Cushing



Fuente: Obtenido de: Lonser, 2017

Diagnóstico

Se recomienda realizar pruebas de hipercortisolismo en pacientes con alta probabilidad de ser diagnosticados, como aquellos con las siguientes características: (26)

1. Resultados inusuales para su edad, como osteoporosis o hipertensión en adultos jóvenes. (26)
2. Múltiples características progresivas del síndrome de Cushing, especialmente las altamente predictivas, como plétora facial, debilidad muscular proximal, estrías rojizas o púrpuras de más de un centímetro de ancho y tendencia a desarrollar hematomas fácilmente. (26)
3. Manifestaciones severas inexplicables, como hipertensión resistente u osteoporosis, independientemente de la edad, y la presencia de incidentalomas suprarrenales. (26)

Es crucial eliminar la posibilidad de administración de glucocorticoides exógenos mediante una anamnesis detallada antes de iniciar la evaluación para el síndrome de Cushing, puesto que estos pacientes no deben someterse a dicho diagnóstico. Las pruebas iniciales para detectar hipercortisolismo deben poseer alta sensibilidad, aunque pruebas más específicas pueden descartar la enfermedad tras obtener resultados iniciales. Establecemos el diagnóstico del síndrome de Cushing cuando al menos dos pruebas iniciales llevan a resultados indiscutiblemente anormales. Posteriormente, se procede con más evaluaciones para determinar la causa del hipercortisolismo identificado. (26,27)

Para la evaluación inicial del síndrome de Cushing (SC), se propone realizar alguna de estas pruebas:

- Supresión con 1 mg de dexametasona administrado a medianoche.
- Medición del cortisol libre en orina recolectada durante 24 horas.
- Prueba de supresión prolongada con dosis bajas de dexametasona (administrándola a 2 mg diarios durante 48 horas).
- Determinación de cortisol en saliva a medianoche.

Estas pruebas se utilizan para detectar el exceso de cortisol en el organismo y la alteración en el mecanismo de retroalimentación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal. (27)

Comúnmente, en nuestro entorno, la prueba más empleada es la de supresión con 1 mg de dexametasona, dado su bajo costo y simplicidad. Un resultado sugestivo de hipercortisolismo se obtiene si el nivel de cortisol entre las 8 y las 9 de la mañana del día siguiente supera los 5 µg/dL (BC), lo que aporta una alta sensibilidad, particularmente en estados de hipercortisolismo leve, aunque su especificidad es frecuentemente limitada. (27) Por eso, algunos endocrinólogos prefieren optar por la prueba prolongada con dosis bajas de dexametasona. Esta consiste en dar 0,5 mg de dexametasona a las 9 a.m. el primer día y repetir esta dosis cada 6 horas (acumulando 2 mg/día) durante un total de 48 horas. Luego, se mide el cortisol a las 8 a.m. del tercer día, 6 horas después de la última dosis de dexametasona, utilizando el mismo umbral de 5 µg/dL. En cuanto a los pacientes pediátricos (con un peso inferior a 40 kg), se calcula la dosificación de dexametasona como 30 µg/kg al día, dividida cada 6 horas. (28)

Deben considerarse falsos positivos debido a factores como la baja absorción de dexametasona, disfunciones hepáticas o renales, o el uso de ciertas sustancias, como el alcohol, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, o rifampicina, que incrementan el metabolismo de la dexametasona al inducir la enzima CYP3A4. (28)

Posteriormente, se debe establecer la causa del hipercortisolismo para lo cual se debe corroborar si se trata de un síndrome de Cushing dependiente o no de ACTH (28). Para evaluar la ACTH plasmática, el primer paso es medir sus niveles para distinguir si el hipercortisolismo depende o no de esta hormona. Un hipercortisolismo dependiente de la ACTH podría ser consecuencia de un tumor productor en la glándula pituitaria o en otro sitio, mientras que un hipercortisolismo independiente de la ACTH suele tener una fuente suprarrenal. (28,29)

Si los niveles de ACTH son inferiores a 5 pg/mL (1,1 pmol/L), esto indica un hipercortisolismo independiente de la ACTH en el paciente, sugiriendo una fuente suprarrenal. En estos casos, generalmente se califica una tomografía computarizada de las glándulas suprarrenales como el siguiente paso diagnóstico (27). Para ACTH superior a 20 pg/mL (4.4 pmol/L), se puede deducir que el hipercortisolismo depende de ACTH; esto puede deberse a una enfermedad de origen hipofisario o a la producción ectópica de ACTH o de la hormona liberadora de corticotropina (CRH) (28). En niveles de ACTH que oscilan entre 5 y 20 pg/mL (1.1 a 4.4 pmol/L), es conveniente repetir las pruebas de ACTH luego de cuatro a seis semanas midiendo el cortisol libre en orina o el cortisol salival a la hora de acostarse. En caso de que los valores permanezcan en la zona intermedia, las pruebas de la CRH o estimulación con desmopresina, si estén disponibles, pueden ser útiles: una respuesta positiva sugiere enfermedad de Cushing, mientras que la falta de respuesta podría indicar una causa suprarrenal o un origen ectópico de ACTH. (26,28)

Medir el DHEAS sérico también es relevante, ya que el nivel de sulfato de dehidroepiandrosterona suele ser bajo en las causas suprarrenales del síndrome de Cushing, y se mantiene normal o elevado en causas relacionadas con la dependencia de ACTH. (27)

En pacientes con Síndrome de Cushing dependiente de ACTH, se aplican diferentes pruebas, de manera individual o combinadas, para diferenciar entre las fuentes hipofisarias y ectópicas de ACTH. La selección de estas pruebas en cada caso particular dependerá de la disponibilidad, el nivel de exactitud diagnóstico, la habilidad técnica y los riesgos involucrados. Existen distintos métodos recomendados para distinguir las causas de ACTH hipofisarias de las ectópicas: (28)

- Realizar pruebas bioquímicas no invasivas con CRH (si está disponible) y/o supresión con desmopresina (DDAVP) junto con dexametasona. Si al menos una de estas pruebas indica la posibilidad de enfermedad de Cushing, es aconsejable hacer una resonancia magnética hipofisaria y, posiblemente, obtener una muestra del seno petroso. (27,28)

- Optar por pruebas bioquímicas y resonancias magnéticas hipofisarias. Si la enfermedad de Cushing no es diagnosticada con estos métodos, proseguir con estudios de imagen para detectar una fuente ectópica de ACTH. De no encontrar dicha fuente, se procede con el muestreo en el seno petroso. (26)

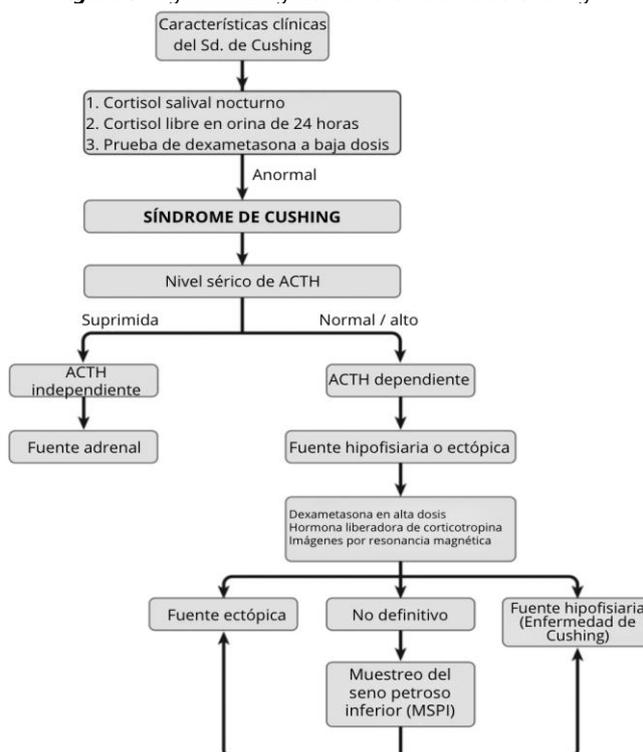
- Resonancia magnética de la hipófisis: los individuos con enfermedad dependiente de ACTH (ACTH >20 pg/mL) deben someterse a una resonancia magnética hipofisaria. Si se detecta una lesión hipofisaria mayor de 6 mm y las pruebas de dexametasona y CRH o desmopresina a dosis altas concuerdan con la enfermedad de Cushing, no será necesaria más investigación. (28)

- Pruebas no invasivas: la mayoría de los pacientes con enfermedad dependiente de ACTH (ACTH >20 pg/ml) deben realizarse pruebas no invasivas (prueba de supresión de dexametasona a dosis altas y prueba de estimulación con CRH o desmopresina) y/o muestreo en el seno petroso inferior (IPSS). La reducción del cortisol al administrar dexametasona, así como los incrementos de ACTH y cortisol tras la administración de CRH o desmopresina, son indicativos de la presencia de un adenoma hipofisario (enfermedad de Cushing). (28,29)

- Muestreo de seno venoso petroso: se aconseja el muestreo del seno venoso petroso con CRH o estimulación con desmopresina para pacientes con resonancia magnética indistinta (lesiones <6 mm) o pruebas no invasivas inconsistentes para establecer la distinción entre la enfermedad de Cushing y la secreción ectópica de ACTH. (29)

Evaluación adicional de posibles tumores ectópicos secretores de ACTH: no se ha definido la estrategia óptima para detectar los tumores secretores de ACTH. Las modalidades disponibles (TC, RM, tomografía por emisión de positrones y gammagrafía con octreotida) son complementarias (29). Por último, en caso de acientes con enfermedad independiente de ACTH (niveles de ACTH <5 pg/mL), el siguiente paso en la evaluación es una tomografía computarizada de corte fino de las glándulas suprarrenales, en busca de una masa suprarrenal (30). En la figura 3 se observa un algoritmo diagnóstico del Síndrome de Cushing.

Figura 3. Algoritmo diagnóstico del Síndrome de Cushing



Fuente: (Obtenido de: Lonser, 2017)

CONCLUSIONES

El diagnóstico y manejo del síndrome de Cushing sigue siendo un desafío y, por lo tanto, requiere atención a muchos detalles y una apreciación de las limitaciones de los estudios bioquímicos en los que nos basamos. En las clínicas de endocrinología, es importante descartar el síndrome de Cushing en pacientes de alto riesgo (con síndrome metabólico, trastornos psiquiátricos, hipertensión, etc.), por lo que los médicos deben prestar la debida atención a los hallazgos de pruebas falsas positivas y falsas negativas. Una historia cuidadosa, una elección juiciosa de pruebas de detección y la observación a lo largo del tiempo aumentan la posibilidad de hacer el diagnóstico correcto del síndrome de Cushing.

REFERENCIAS

1. Reincke M, Fleseriu M. Cushing Syndrome: A Review. *JAMA*. 2023 Jul 11;330(2):170-181. doi: 10.1001/jama.2023.11305.
2. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2015 Aug 29;386(9996):913-27. doi: 10.1016/S0140-6736(14)61375-1.
3. Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2023 Dec 9;402(10418):2237-2252. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01961-X.
4. Lodish MB, Keil MF, Stratakis CA. Cushing's Syndrome in Pediatrics: An Update. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2018 Jun;47(2):451-462. doi: 10.1016/j.ecl.2018.02.008.
5. Hakami OA, Ahmed S, Karavitaki N. Epidemiology and mortality of Cushing's syndrome. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2021 Jan;35(1):101521. doi: 10.1016/j.beem.2021.101521. Epub 2021 Mar 15. PMID: 33766428.
6. Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidemiol*. 2015 Apr 17;7:281-93. doi: 10.2147/CLEP.S44336.
7. Mangion J, Imbroll MG, Craus S, Vassallo J, Gruppeta M. Epidemiology and blood parameter changes in Cushing's syndrome - a population-based study. *Hormones (Athens)*. 2022 Sep;21(3):467-476. doi: 10.1007/s42000-022-00384-9.
8. Chabre O. Syndromes de Cushing : physiopathologie, étiologie et principes thérapeutiques [Cushing syndrome: Physiopathology, etiology and principles of therapy]. *Presse Med*. 2014 Apr;43(4 Pt 1):376-92. French. doi: 10.1016/j.lpm.2014.02.001.
9. Pasternak-Pietrzak K, Moszczyńska E, Jurkiewicz E, Szalecki M. Paediatric Cushing's disease - a literature review of epidemiology, pathogenesis, clinical symptoms, and diagnostics. *Endokrynol Pol*. 2020;71(1):87-95. doi: 10.5603/EP.a2019.0040. P
10. Limumpornpetch P, Morgan AW, Tiganescu A, Baxter PD, Nyawira Nyaga V, Pujades-Rodriguez M, Stewart PM. The Effect of Endogenous Cushing Syndrome on All-cause and Cause-specific Mortality. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):2377-2388. doi: 10.1210/clinem/dgac265.
11. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, Scillitani A, Vescini F, Morelli V, Aresta C, Chiodini I. Pathophysiology of Mild Hypercortisolism: From the Bench to the Bedside. *Int J Mol Sci*. 2022 Jan 8;23(2):673. doi: 10.3390/ijms23020673.
12. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol*. 2015 Feb 1;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871.
13. Tating DL, Montevirgen ND, Cajucom L. Cushing's Syndrome From Pituitary Microadenoma and Pulmonary Nodules. *Oncol Nurs Forum*. 2016 Mar;43(2):136-40. doi: 10.1188/16.ONF.136-140.
14. Beuschlein F, Fassnacht M, Assié G, Calebiro D, Stratakis CA, et al. Constitutive activation of PKA catalytic subunit in adrenal Cushing's syndrome. *N Engl J Med*. 2014 Mar 13;370(11):1019-28. doi: 10.1056/NEJMoa1310359.
15. 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 Apr;4(2):739-69. doi: 10.1002/cphy.c130035.
16. Kirschner LS. Medicine. A unified cause for adrenal Cushing's syndrome. *Science*. 2014 May 23;344(6186):804-5. doi: 10.1126/science.1254901.
17. Buliman A, Tataranu LG, Paun DL, Mirica A, Dumitrache C. Cushing's disease: a multidisciplinary overview of the clinical features, diagnosis, and treatment. *J Med Life*. 2016 Jan-Mar;9(1):12-18.
18. Ntali G, Grossman A, Karavitaki N. Clinical and biochemical manifestations of Cushing's. Pituitary. 2015 Apr;18(2):181-7. doi: 10.1007/s11102-014-0631-4.
19. van der Pas R, Leebeek FW, Hofland LJ, de Herder WW, Feelders RA. Hypercoagulability in Cushing's syndrome: prevalence, pathogenesis and treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2013 Apr;78(4):481-8. doi: 10.1111/cen.12094.

20. Pingle SR, Shah T, Mosleh W, Kim AS. Cushing syndrome cardiomyopathy: an unusual manifestation of small-cell lung cancer. *ESC Heart Fail.* 2020 Oct;7(5):3189-3192. doi: 10.1002/ehf2.12860.
21. Dimopoulou C, Ising M, Pfister H, Schopohl J, Stalla GK, Sievers C. Increased prevalence of anxiety-associated personality traits in patients with Cushing's disease: a cross-sectional study. *Neuroendocrinology.* 2013;97(2):139-45. doi: 10.1159/000338408.
22. Pivonello R, Isidori AM, De Martino MC, Newell-Price J, Biller BM, Colao A. Complications of Cushing's syndrome: state of the art. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2016 Jul;4(7):611-29. doi: 10.1016/S2213-8587(16)00086-3.
23. Barbot M, Zilio M, Scaroni C. Cushing's syndrome: Overview of clinical presentation, diagnostic tools and complications. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2020 Mar;34(2):101380. doi: 10.1016/j.beem.2020.101380.
24. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg.* 2017 Feb;126(2):404-417. doi: 10.3171/2016.1.JNS152119.
25. Parish A, Cheung C, Ryabets-Lienhard A, Zamiara P, Kim MS. Cushing Syndrome in Childhood. *Pediatr Rev.* 2024 Jan 1;45(1):14-25. doi: 10.1542/pir.2022-005732.
26. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and Diagnosis. *High Blood Press Cardiovasc Prev.* 2016 Sep;23(3):209-15. doi: 10.1007/s40292-016-0153-4.
27. Lima-Martínez Marcos M, Zerpa José, Guerrero Yorly, Rivera Jenny, Vielma Marly. Manejo de pacientes con Síndrome de Cushing. *Rev. Venez. Endocrinol. Metab;* 11(3): 147-156.
28. Bansal V, El Asmar N, Selman WR, Arafah BM. Pitfalls in the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Neurosurg Focus.* 2015 Feb;38(2):E4. doi: 10.3171/2014.11.FOCUS14704.
29. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018 Jun;33(2):139-146. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.139.
30. Fleseriu M, Auchus R, Bancos I, Ben-Shlomo A, Bertherat J, et al. Consensus on diagnosis and management of Cushing's disease: a guideline update. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2021 Dec;9(12):847-875. doi: 10.1016/S2213-8587(21)00235-7