



Síndrome de Cushing por consumo excesivo de corticoesteroides Cushing syndrome due to excessive use of corticosteroids

Mamani Huanca Lizbeth Karen^{1*}, Chura Catacora Silvia¹, Alejo Callisaya Helen Jessica¹,
Loza-Murguía Manuel Gregorio^{1,2}, Fernández Soto Gerardo Fernando³

Resumen

Datos del artículo

El síndrome de Cushing (SC) es un estado de hipercortisolismo que resulta de la exposición crónica a niveles séricos elevados de glucocorticoides exógenos por causas iatrogénicas cuando los glucocorticoides son utilizados como terapia antiinflamatoria por tiempo prolongado y endógeno por una neoplasia que secreta hormona adrenocorticotropina (ACTH) o una secreción autónoma de cortisol de una neoplasia suprarrenal benigna o maligna. Las manifestaciones clínicas son variables y difieren en severidad dependiendo del grado y la duración del hipercortisolismo. La obesidad central constituye la manifestación más común y a menudo es el signo inicial. Además, es frecuente encontrar facies de luna llena, acúmulo de grasa en la región cervicodorsal y supraclavicular, estrías purpúreas, adelgazamiento de la piel, debilidad en la musculatura proximal, fatiga, hipertensión arterial, acné, hirsutismo, intolerancia a la glucosa, atrofia muscular, equimosis, osteoporosis e inclusive trastornos neuropsicológicos como depresión, irritabilidad y disfunción cognitiva. Se recomienda realizar una historia clínica detallada para establecer si existen antecedentes de consumo de glucocorticoides a dosis altas como causa del SC exógeno. Las guías de práctica clínica de la Sociedad Endocrina recomiendan la medición de pruebas de despistaje para demostrar la presencia de hipercortisolismo y el desajuste en la retroalimentación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, como la determinación de los niveles de cortisol salival nocturno, cortisol libre en orina de 24 h y cortisol sérico después de la prueba de supresión con dexametasona.

¹Universidad Católica Boliviana San Pablo.
Dirección General de Unidades Académicas
Campesinas.
Unidad Académica Campesina Pucarani.
Enfermería. Provincia Los Andes.
Pucarani, Av. Avaroa s/n.
La Paz- Estado Plurinacional de Bolivia.
Tel: +591-22895160.
E. mail: uacpucarani@uacub.edu.bo

²Departamento de Enseñanza e Investigación en
Bioquímica & Microbiología-DEI&BM.
Unidad Académica Campesina de Pucarani.
Provincia Los Andes, Pucarani.
Av. Avaroa s/n. La Paz.
Estado Plurinacional de Bolivia.
Tel: +591-67110665
E. mail: boliavianloz@yahoo.com

³Universidad Técnica de Ambato.
Facultad de Ciencias de la Salud
Dirección de Investigación y Desarrollo
(DIDE)
Unidad Operativa de Investigación
Tel: +593 98 468 1353
E. mail: gfernandez@uta.edu.ec

Palabras clave: Hipercortisolismo, glucocorticoides, síndrome, obesidad, cortisol.

Current Opinion Nursing & Research. 2021. Bolivia. Todos los derechos reservados.

Curr Opin Nur Res
2021; 3(1):16-26.

Abstract

Historial del artículo.

Recibido diciembre, 2021.
Devuelto marzo 2021.
Aceptado mayo, 2021.
Disponible en línea, junio 2021.

Cushing syndrome (CS) is a state of hypercortisolism that results from chronic exposure to elevated serum levels of exogenous glucocorticoids due to iatrogenic causes when glucocorticoids are used as endogenous and prolonged anti-inflammatory therapy for a neoplasm that secretes adrenocorticotropin hormone (ACTH) or an autonomous secretion of cortisol from a benign or malignant adrenal neoplasm. The clinical manifestations are variable and differ in severity depending on the degree and duration of hypercortisolism. Central obesity is the most common manifestation and is often the initial sign. In addition, it is common to find full moon facies, accumulation of fat in the cervicodorsal and supraclavicular region, purple striae, thinning of the skin, weakness in the proximal muscles, fatigue, arterial hypertension, acne, hirsutism, glucose intolerance, muscle atrophy, ecchymosis, osteoporosis and even neuropsychological disorders such as depression, irritability and cognitive dysfunction. A detailed medical history is recommended to establish whether there is a history of high-dose glucocorticoid use as a cause of exogenous CS. The clinical practice guidelines of the Endocrine Society recommend the measurement of screening tests to demonstrate the presence of hypercortisolism and the mismatch in the physiological feedback of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, such as the determination of nocturnal salivary cortisol levels, free cortisol 24 h urine and serum cortisol after dexamethasone suppression test.

*Dirección de contacto:

Universidad Católica Boliviana San Pablo.
Dirección General de Unidades Académicas
Campesinas.
Unidad Académica Campesina Pucarani.
Enfermería. Provincia Los Andes.
Pucarani, Av. Avaroa s/n.
La Paz- Estado Plurinacional de Bolivia.

Lizbeth Karen Mamani Huanca
Tel: +591-71994414
E. mail:
mamanihuancaelizbethkaren9@gmail.com

Keywords: Hypercortisolism, glucocorticoids, syndrome, obesity, cortisol.

Current Opinion Nursing & Research. 2021. Bolivia. All rights reserved.

Introducción

Desde su descubrimiento en la década de 1940, los corticoides tienden a convertirse en uno de los aliados más utilizados en tratamiento de varios trastornos inflamatorios y autoinmunes^{1,2}. En la población general, al menos 1% ha recibido corticoides en algún momento de su vida, de ellos dos tercios presentaron efectos adversos^{3,4}.

El exceso crónico de glucocorticoides se acompaña de una amplia variedad de signos y síntomas conocidos como síndrome de Cushing (SC)⁵, hay dos tipos de SC: el endógeno, caracterizado por la producción excesiva de cortisol y el exógeno, provocado por el consumo excesivo de corticoides⁶.

A las puertas del primer siglo de su descripción por Harvey Cushing, síndrome que hoy lleva su nombre⁷, aún constituye un reto para el endocrinólogo, su manejo y tratamiento definitivo⁸, este síndrome es más frecuente en mujeres que en hombres, sin embargo, si se toman en cuenta poblaciones como diabéticos, obesos es bastante común (2-5 %), la incidencia llegaría a ser mucho mayor⁹. A nivel mundial, tiene una incidencia de 0.2 a 5 por millón/año, con una prevalencia de 39 a 79 por millón en diversas poblaciones¹⁰.

Hay que diferenciar la denominada enfermedad de Cushing, que es la causa más frecuente en las formas endógenas, producida por un adenoma secretor de adrenocorticotropina (ACTH), el SC se caracteriza por una serie de síntomas no siempre presentes en todos los pacientes, varía en función de la exposición al hipercortisolismo, clásicamente se caracteriza por diabetes, hipertensión, obesidad, plétora, hirsutismo y amenorrea. Se asocia a un mayor riesgo cardiovascular, aumento de probabilidad de enfermedad tromboembólica, enfermedades psiquiátricas, déficit cognitivo, así como mayor riesgo de infecciones graves, por lo tanto, se asocia a mayor riesgo de mortalidad¹¹⁻¹³.

Es una enfermedad rara, con afección de múltiples sistemas, asociada a elevada morbimortalidad sino es tratada a tiempo. El sistema cardiovascular llega a ser uno de los que más afectados, su pronóstico por las dificultades en el diagnóstico y tratamiento resulta dificultoso, siendo un desafío en la actualidad. La toma de grandes dosis de corticoesteroides también puede deprimir la función de las glándulas suprarrenales^{14,15}.

El cortisol, que se produce en las glándulas suprarrenales, cumple diversas funciones, su administración indiscriminada por la falta de una regulación que limite su prescripción en forma responsable, y gracias a la mercadotecnia que los promociona como productos de venta en mostrador, ha favorecido la automedicación, por sus efectos antiinflamatorios, alivio de síntomas afines, los pacientes suelen recomendarlos de boca en boca, sin conocer sus efectos secundarios por su administración prolongada y en muchos casos sus contraindicaciones, pues en la mayoría de los casos no se alivia la causa del padecimiento, sino sólo sus síntomas. Idealmente sólo deberían prescribirse en enfermedades específicas, tomando en cada caso particular los riesgos a que se va a exponer el paciente^{16,17}.

Por lo anteriormente expuesto, el objetivo de este trabajo fue describir el consumo excesivo de forma prolongada los corticoesteroides, y puedan llegar a producir el Síndrome de Cushing, además de algunos aspectos importantes sobre este síndrome, su efectos de los corticoesteroides en el organismo.

Desarrollo

Datos históricos. En 1900, el polaco Dr. Joseph Babinski describió un extraño conjunto de síntomas: obesidad central, características sexuales detenidas, hirsutismo: en una joven de 17 años con un

tumor pituitario, y en 1911 un caso casi idéntico, una mujer de 23 años conocida como "Minnie G", siendo el Dr. Harvey Williams Cushing (1869-1939) médico neurocirujano que, por su dedicación a la patología, tratamiento de tumores intracraneales^{18,19}.

En el cuerpo pituitario y sus trastornos (1912) argumentó que Minnie G sufría de un "síndrome poliglandular" en el que se producen alteraciones funcionales secundarias en una serie de glándulas. Señaló la dificultad de trabajar "donde inicia el problema", concluyendo que la lesión primaria podría estar en las glándulas suprarrenales, glándula pituitaria o los ovarios. Cushing analizó este conjunto de síntomas en 1932, en un artículo sobre el "basofilismo pituitario", argumentando que una lesión pituitaria primaria causaba hiperplasia suprarrenal secundaria, que a su vez producía un cuadro sintomático que lo denominó síndrome de Cushing, de esa manera Cushing introdujo una nueva enfermedad, basado en las características endocrinológicas¹⁸.

Epidemiología. El SC se considera como un desorden raro, siendo el resultado de la exposición prolongada a los glucocorticoides, sin embargo, hay pocos estudios epidemiológicos para describir su incidencia exacta, la mayoría de los casos se diagnostican entre las edades de 20 y 50, aunque el individuo pueda ser afectado en cualquier edad. La presentación de los síntomas de este síndrome puede variar, además, muchos de sus síntomas lo encubren otras condiciones de salud, tales como síndrome metabólico, síndrome poliquístico del ovario, siendo el diagnóstico una condición difícil de establecer con relación a las tendencias epidemiológicas, porque no todos los casos de esta enfermedad se diagnostican, de ahí que es importante se diagnostique cuanto antes²⁰.

Síndrome de Cushing: consecuencia del consumo prolongado de corticoesteroides. El SC se define como el conjunto de signos y síntomas resultantes

de la elevación persistente, inapropiada y mantenida de los niveles circulantes en sangre de glucocorticoides o hipercortisolismo²¹. El SC exógeno, resultado de la administración de estos compuestos, siendo la causa más común¹⁶, presentándose con más frecuencia en mujeres que en hombres y se ha reportado una incidencia de 0.7 a 2.4 casos por millón de habitantes al año, sin embargo, si se consideran poblaciones como diabéticos y obesos, esta entidad es bastante común (2 a 5 %), así, su incidencia podría llegar a ser mucho mayor^{22,23}.

Consumo excesivo por prescripción médica. Estos corticoesteroides se recetan comúnmente para uso por vía oral, parenteral, tópica, rectal o inhalada, puede ocurrir que los pacientes que reciben inyecciones para el control del dolor, y no estén conscientes que han recibido un potente glucocorticoide²⁴.

Consumo excesivo por automedicación. Los glucocorticoides también pueden estar presentes en una variedad de medicamentos que son vendidos sin receta, recientemente se ha reportado el uso de cremas blanqueadora de la piel y su asociación con SC²⁴.

Etiología. Los signos y síntomas del SC suelen ser producto directo de una exposición crónica a un exceso de glucocorticoides, la mayoría de estos prevalece en la población general (hipertensión arterial, obesidad central, diabetes o intolerancia a los hidratos de carbono). Cabe señalarse que ninguno de estos síntomas es suficientemente específico de este síndrome, que en muchas ocasiones dificulta su diagnóstico. El diagnóstico precoz es importante debido a la tasa elevada de comorbilidad asociada y mortalidad de pacientes con SC, ya que la condición es tratable desde las fases iniciales. La intensidad de los síntomas depende de la duración y grado de hipercortisolismo, la asociación o no de hiperandrogenismo, y la causa del hipercortisolismo (hiperpigmentación en el caso de Cushing

dependiente de ACTH). Los carcinomas suprarrenales y tumores productores de ACTH ectópica por lo general pueden relacionarse con síntomas con el propio tumor, enmascarando los efectos del hipercortisolismo (pérdida de peso en lugar de ganancia). Un 10% de los incidentalomas suprarrenales presentan alguna alteración del eje hipotálamo-hipofiso-suprarrenal. Es el mal denominado SC subclínico, debido a que no presentan las manifestaciones clínicas típicas del SC. Sin embargo, estos pacientes presentan un perfil de riesgo cardiovascular mayor que la población normal, y similar a la de pacientes con SC²⁵⁻²⁷.

Están establecidos dos tipos de SC, endógeno y exógeno, el primero caracterizado por la producción excesiva de cortisol endógeno, en tanto la segunda resulta de una consecuencia al consumo de esteroides, estos medicamentos se utilizan con frecuencia en el tratamiento de enfermedades inflamatorias, como asma, y artritis reumatoide, el SC exógeno es temporal y llega a ceder a la suspensión de la terapia. Por su parte el endógeno, se puede clasificar en dos formas principales, i) la forma dependiente de la hormona adrenocorticotropina (ACTH) que representa un 80-85%, lo más frecuente es la hipersecreción de ACTH (80%) por un adenoma corticotropo, entidad denominada enfermedad de Cushing, los restantes casos del SC dependiente de corticotropina se explican por la secreción de ACTH y en raras ocasiones de hormona liberadora corticotropina (CRH), a partir de diferentes tipos de tumores ectópicos, como es el cáncer de pulmón de células pequeñas, tumores carcinoides principalmente bronquiales, feocromocitoma, y otros tumores neuroendocrinos. ii) la forma independiente de la ACTH, que corresponde al 15 a 20% de los casos, usualmente se debe a adenomas adrenales y en menor proporción al carcinoma adrenal, la hiperplasia adrenal macronodular o micronodular pigmentada primaria^{9,22-28}.

Diagnóstico. La escasa frecuencia del SC, su especificidad de su tratamiento hace necesario la elaboración de un protocolo bien establecido para su diagnóstico, que permita discriminar los pacientes con hipercortisolismo endógeno mediante datos clínicos y pruebas sencillas para proceder después con exploraciones más complejas y específicas que permitan conocer su origen y tratamiento²⁹.

La sospecha de SC en pacientes surge frente a la presencia de obesidad central con acumulación de grasa supraclavicular, almohadilla grasa cervical, piel adelgazada, estrías violáceas, debilidad muscular proximal, fatiga, hipertensión arterial, intolerancia a la glucosa, acné, hirsutismo e irregularidad menstrual, con frecuencia se observan alteraciones neuropsicológicas incluyendo depresión, irritabilidad emocional, alteraciones del sueño y déficits cognitivos. La atrofia muscular y las estrías púrpuras son estigmas particularmente útiles en los adultos, mientras que en los niños se presenta con frecuencia retraso del crecimiento^{28,29}.

El diagnóstico puede ser difícil sobre todo en estados de hipercortisolismo leve o cíclico o periódico³⁰⁻³², la sospecha diagnóstica de SC puede surgir con un cuadro menos completo, en particular si hay un aumento de peso reciente concomitante, intolerancia a la glucosa y presión arterial alta³³. La epidemia de obesidad y síndrome metabólico aumentó el número de pacientes con fenotipo de Cushing, que también podría requerir cribado de SC, especialmente si es joven y resistente al tratamiento convencional. Se han reportado estudios que señalan 2-3% de pacientes con diabetes mellitus tipo 2 mal controlada^{34,35}, Una investigación señaló que para evaluar la prevalencia de SC oculto en pacientes diabéticos tipo 2 con sobrepeso²³. Hay autores que sugirieron que se necesitan más estudios para evaluar el impacto de la curación del SC oculto sobre la obesidad y la diabetes mellitus.

Por su complejidad potencial en la investigación, evaluación y tratamientos adicionales de este síndrome, debe realizarse en centros especializados en endocrinología. La elección de los procedimientos de detección de laboratorio, en los que ha surgido la sospecha de SC no está firmemente establecida.

El eje pituitario-adrenal se ha utilizado ampliamente para confirmar el diagnóstico del SC, pero ninguno ha demostrado ser completamente capaz de distinguir todos los casos de SC de los individuos normales y/o pseudo-Cushing. Las cuatro pruebas de diagnóstico se utilizan actualmente para detectar el CS: medición de cortisol libre en orina de 24 h, supresibilidad de cortisol mediante dosis bajas de dexametasona y evaluación del ritmo circadiano de cortisol utilizando niveles de cortisol sérico y salival nocturno y la prueba de dexametasona-CRH³³.

Las guías de práctica clínica de la Sociedad Endocrina recomiendan la medición de pruebas de despistaje para demostrar la presencia de Hipercortisolismo y el desajuste en la retroalimentación fisiológica del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, como la determinación de los niveles de cortisol salival nocturno, cortisol libre en orina de 24 h y cortisol sérico después de la prueba de supresión con dexametasona^{5,34,35}

Determinación de los niveles de cortisol salival nocturno. El cortisol salival refleja los cambios en el cortisol sérico libre con actividad biológica, con una correlación con el cortisol medido en orina, se considera una alternativa confiable para medir la fracción libre en el suero, ya que establece adecuadamente el ritmo circadiano del cortisol circulante, se recomienda como una prueba de detección de primera línea para el SC. El algoritmo actual para el diagnóstico de SC incorporó la medición de cortisol salival de 23:00 h (Sal-cor23:00) como un método de screening, debido a que la evaluación del cortisol sérico nocturno es difícil de realizar por el

inconveniente de la toma de la muestra en horario establecido. El cortisol salival se basa en que en los individuos sanos con un ciclo convencional estable de sueño-vigilia, existe una caída en las concentraciones de cortisol a medianoche con un posterior ascenso a las 3-4 am y un pico entre las 7-9 am. Por tanto, la pérdida del ritmo circadiano con ausencia del descenso de cortisol a medianoche es una anomalía bioquímica del diagnóstico de SC^{5,34-37}. El cortisol salival mayor de 0.31 µg/dL (8.6 nmol/L) tiene alta probabilidad del diagnóstico de SC y un valor menor a 0.16 µg/dL (4.3 nmol/L) como improbable, debido a la sensibilidad de 60 a 100% y la especificidad de 70 a 100% para el diagnóstico, además de la ventaja de no ser una prueba de laboratorio invasiva, lo que también favorece la aceptación de determinaciones seriadas, porque puede recolectarse en la casa, es indolora, no produce estrés y el cortisol se mantiene estable por varias semanas en la saliva^{36,37}.

La medición del cortisol salival por cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem (LC-MS/MS) también ha estado disponible comercialmente^{38,39}. Se compararon las mediciones de cortisol salival por radioinmunoensayo (RIA) y LC-MS/MS y su precisión de los rangos de referencia, en un estudio prospectivo transversal de pacientes ambulatorios, en voluntarios sanos y sujetos obesos con características de la enfermedad³⁸.

Medición de cortisol libre en orina de 24 h. Es un índice integrado de cortisol libre circulante en sangre durante un período de 24 h, que, a diferencia de los niveles plasmáticos de cortisol, que miden el cortisol total, no se ve afectado por los niveles de globulina transportadora de corticosteroides (CBG). La creatinina urinaria también se la puede medir si la tasa de filtración glomerular es menor de 30 mL/min, el cortisol en orina de 24 h (COH) puede ser normal a pesar de la presencia de una producción excesiva⁴⁰.

Con la determinación de cortisol libre en orina de 24 h es posible cuantificar la producción diaria del cortisol no unido a proteínas, pero este valor puede ser extremadamente variable y solo un valor cuatro veces mayor al normal es diagnóstico de SC. Además, los pacientes no deben tomar mayor cantidad de agua de la habitual antes de realizar la prueba debido a que algunos estudios han demostrado que esto puede incrementar los valores de cortisol urinario, antes de realizar esta prueba debe valorarse el funcionalismo renal a través de la determinación sérica de urea y creatinina para evitar falsos negativos. Los falsos positivos asociados a esta prueba se deben a condiciones como la obesidad, depresión, ansiedad y alcoholismo, todas las que son causas reconocidas de pseudo-Cushing⁵.

La determinación de cortisol libre en orina de 24 h debe ser procesado mediante la separación cromatográfica (HPLC con espectrometría de masa) que permita separarlo de otros metabolitos, y posteriormente utilizar un inmunoensayo como método de detección⁸. Realizado bajo estas condiciones, se considera un nivel normal de cortisol aquél menor de 50 µg/día. Cuando no se utilizan técnicas de separación cromatográfica para medir cortisol y se emplea un radio inmuno ensayo (RIA) como método de detección, se considera como normal un nivel menor a 100 µg/día. En pacientes con sospecha de Cushing leve se sugiere medir el cortisol urinario en 2 a 3 ocasiones debido a las fluctuaciones diarias en su producción, pero tiene el inconveniente de que puede encontrarse moderadamente elevado en pacientes con pseudo-Cushing⁷.

Prueba de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche. La prueba inicial que se realiza con mayor frecuencia es la de supresión con 1 mg de dexametasona a medianoche, debido a que resulta económica y fácil de realizar, se considera que la prueba es positiva para hipercortisolismo cuando el

valor de cortisol entre las 8-9 am del día siguiente es superior a 5 µg/dL. Con este punto de corte se obtiene una elevada sensibilidad principalmente en pacientes que cursan con hipercortisolismo leve, sin embargo, tiene una baja especificidad. Por tal motivo, algunos endocrinólogos prefieren la prueba larga con dosis bajas de dexametasona, que consiste en administrar 0.5 mg de dexametasona a las 9 am del día 1, y luego repetir esta dosis a intervalos de 6 h (2 mg/día) por 48 h, con la posterior determinación de cortisol a las 8 am del día 3, es decir, 6 h después de la administración de la última dosis de dexametasona, conservando el mismo punto de corte de 5 µg/dL⁵.

Para pacientes pediátricos (menores de 40 Kg) la dosis de dexametasona se calcula a 30 µg/kg/día en dosis divididas cada 6 h. Los falsos positivos pueden ocurrir por disminución en la absorción de dexametasona, insuficiencia hepática y renal, así como por sustancias o drogas que aumentan el metabolismo de la dexametasona por inducción del Citocromo P450 3A4 (CYP3A4) tales como alcohol, barbitúricos, fenitoína, carbamazepina, rifampicina. Se destaca que no existe ningún punto de corte que permita identificar a todos los pacientes con hipercortisolismo, ya que el 8% de los pacientes con SC muestran una supresión menor de 2 µg/dL a pesar de la presencia de la enfermedad⁵.

Otras pruebas de diagnóstico es la prueba combinada DST-CRH se ha utilizado en estas condiciones. La prueba se realiza administrando 0.5 mg de dexametasona por vía oral cada 6 h durante 48 h, comenzando a las 1200 h y luego administrando CRH de secuencia ovina (1 µg/kg) iv a las 08:00 h (2 h después de la última dosis de dexametasona). El valor de cortisol plasmático 15 min después de la CRH es superior a 1.4 µg/dL (38 nmol/L) en pacientes con SC, pero permanece suprimido en individuos normales y en pacientes con pseudo-SC^{41,42,43}.

El cortisol sérico ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ después de un test de supresión de la dexametasona (DST) de 1 mg solo se considera suficiente para establecer la secreción autónoma de cortisol para el diagnóstico de SC subclínico suprarrenal. La evidencia clínica sugiere que el cortisol sérico $\geq 1.8-2.9$ $\mu\text{g/dl}$ después de un DST de 1 mg no siempre es normal, por lo que los casos que cumplen con el valor de corte y un nivel basal de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) < 10 pg/mL ^{41,42}.

Existen nuevos criterios diagnósticos de la Sociedad Endocrina de Japón para el SC subclínico suprarrenal con tres valores de corte de cortisol, 5.0, 3.0 y 1.8 $\mu\text{g/dL}$, después de un DST de 1 mg. El cortisol sérico ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ después de una DST de 1 mg se considera suficiente para establecer la secreción autónoma de cortisol para el diagnóstico de SC, pero los niveles de cortisol sérico ≥ 3 $\mu\text{g/dL}$ después de una DST de 1 mg puede también puede ser usado como criterio diagnóstico. La evidencia clínica sugiere que el cortisol sérico $\geq 1.8-2.9$ $\mu\text{g/dl}$ después de una DST de 1 mg no siempre es normal, por lo que los casos que cumplen con el valor de corte y un nivel basal de hormona adrenocorticotrópica (ACTH) < 10 pg/mL y el cortisol sérico nocturno ≥ 5 $\mu\text{g/dL}$ se consideran también criterios diagnósticos de SC⁴³.

Conclusiones

La exposición crónica o prolongada a los glucocorticoides exógenos debe descartarse tempranamente en todo paciente con sospecha de SC, aunque hoy en día este síndrome es considerado como extraño, debido a la cantidad de casos que se presentan, los cuales son escasos. No se debe ser indiferentes a la gravedad que este conlleva y a sus complicaciones futuras. Con este trabajo observamos la importancia que tiene este tipo de patologías que por sus características no se la toma en cuenta,

pese a que un diagnóstico precoz podría ser fundamental en su tratamiento, tomando en cuenta cada aspecto, sin dejar de lado el estudio del efecto de los corticoesteroides sobre nuestro organismo. De ahí que este trabajo de revisión sea un motivo de análisis y la generación de nuevas investigaciones que sirvan de impulso para realizar estudios, sobre el impacto de este síndrome y sus secuelas que aún no están del todo establecidas.

Fuente de financiamiento

Los autores han autofinanciado la presente investigación.

Conflictos de intereses

La presente investigación ha sido autofinanciada por los autores y no genera conflictos de interés.

Agradecimientos

Los autores agradecen a la Unidad Académica Campesina Pucarani de la Universidad Católica Boliviana San Pablo por consentir desarrollar trabajos de esta índole y al Dr. Manuel Loza Murguía por incentivarlos.

Al proyecto de investigación “Estrategias de prevención de Enfermedades Infantiles el éxito de la pediatría moderna”, Unidad Operativa de Investigación, Facultad de Ciencias de la Salud, Dirección de Investigación y Desarrollo (DIDE), Universidad Técnica de Ambato, Ecuador.

Consideraciones éticas

La aprobación de la investigación por el Comité de Ética, del Departamento de Investigación y Proyectos de la Unidad Académica Campesina de Puc-

rani (DIP-UACP) y siguió las pautas establecidas para este comité.

Los autores declaran que la presente revisión ha sido guiada respetando a los autores como fuente de información científica.

Aporte de los autores

Chura Catacora Silvia, realizó la búsqueda y recopilación de la bibliográfica. *Alejo Callisaya Helen Jessica*, realizó la búsqueda y recopilación de la bibliográfica. *Mamani Huanca Lizbeth Karen*, realizó la búsqueda y recopilación de la bibliográfica. *Loza-Murguía Manuel Gregorio*, realizó la revisión y evaluación final del documento. *Fernández Soto Gerardo Fernando*, realizó la revisión y evaluación final del documento.

Literatura citada

- 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):739-69. DOI: <https://doi.org/10.1002/cphy.c130035>
- Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *All Asth Clin Immun* 2013;9(1):30. DOI: <https://doi.org/10.1186/1710-1492-9-30>
- Fardet L, Fève B. Systemic glucocorticoid therapy: a review of its metabolic and cardiovascular adverse events. *Drugs* 2014;74(15):1731-45. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40265-014-0282-9>
- Vassiliadi D, Tsagarakis S. Unusual causes of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(8):1245-52. DOI: <https://doi.org/10.1590/S0004-27302007000800010>
- Lima-Martínez MM, Zerpa J, Guerrero Y, Rivera J, Vielma M, Grupo de Endocrinología Mérida. *Rev Venez Endocrinol Metab* 2013;11(3):147-56.
- Vilar L, Freitas Mda C, Faria M, Montenegro R, Casulari LA, Naves L, et al. Pitfalls in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51(8):1207-16. DOI: <https://doi.org/10.1590/s0004-27302007000800006>
- Cushing H. The basophil adenomas of the pituitary body and their clinical manifestations (pituitary basophilism). 1932. *Obes Res* 1994;2(5):486-508. DOI: <https://doi.org/10.1002/j.1550-8528.1994.tb00097.x>
- Robles Torres E, Leal Curi L, Díaz Socorro C. Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing. *Rev Cubana Endocrinol* 2014;25(3):206-15.
- Pivonello R, De Martino MC, De Leo M, Lombardi G, Colao A. Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am* 2008; 37(1): 135-49. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2007.10.010>
- Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet* 2015; 386(9996):913-27. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61375-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61375-1)
- Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna FW. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol* 2017; 70(4):350-9. DOI: <https://doi.org/10.1136/jclinpath-2016-203933>

12. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *Eur J Endocrinol* 2015;173(4):M33-8. DOI: <https://doi.org/10.1530/EJE-15-0464>
13. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *J Neurosurg* 2017;126(2):404-17. DOI: <https://doi.org/10.3171/2016.1.JNS152119>
14. García Botina HD, Lara Botina DR, Sánchez FM, Román Gonzáles A. Presentación de tres casos y revisión en la Literatura: Síndrome de Cushing. *Arch Med* 2017; 17(2): 415-24. DOI: <https://doi.org/10.30554/archmed.17.2.2403.2017>
15. Grossman AB. Síndrome de Cushing [Internet]. Manual MSD. Versión para público general. 2020 [citado 3 de febrero de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.msmanuals.com/es/hogar/trastornos-hormonales-y-metab%C3%B3licos/trastornos-de-las-gl%C3%A1ndulas-suprarrenales/s%C3%ADndrome-de-cushing>
16. Síndrome de Cushing [Internet]. Mayo Clinic. 2021 [citado 5 de marzo de 2021]. Recuperado a partir de: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/cushing-syndrome/symptoms-causes/syc-20351310>
17. Estrada-Chávez G, Chávez-López G, Reyes-Chávez A, Estrada R. Estrías severas por mal uso de corticoesteroides. *Dermatol Rev Mex* 2017; 61(4):269-74.
18. Barnett R. Síndrome de Cushing. *The Lancet* 2016;388:649. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31280-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31280-6)
19. Aguirre CP. Harvey Williams Cushing (1869-1939) [Internet]. Historia de la Medicina. 1999 [citado 14 de abril de 2021]. Recuperado a partir de: <http://www.historiadelamedicina.org/cushing.html>
20. Smith Y, Thomas L. Epidemiología del síndrome de Cushing [Internet]. News-Medical. Life Sciences. 2019 [citado 3 de mayo de 2020]. Recuperado a partir de: [https://www.news-medical.net/health/Cushings-Syndrome-Epidemiology-\(Spanish\).aspx](https://www.news-medical.net/health/Cushings-Syndrome-Epidemiology-(Spanish).aspx)
21. Alpera Lacruz MR, Carles Genovés C, Gallego Gómez E, López Almaraz R. Síndrome de Cushing. En: Guías Diagnóstico Terapéutica en Endocrinología Pediátrica. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2002;5-18.
22. Newell-Price J, Bertagna X, Grossman AB, Nieman LK. Cushing's syndrome. *Lancet*. 2006 13;367(9522):1605-17. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(06\)68699-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(06)68699-6)
23. Catargi B, Rigalleau V, Poussin A, Ronci-Chaix N, Bex V, Vergnot V, et al. Occult Cushing's syndrome in type-2 diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88(12):5808-13. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030254>
24. Maneli MH, Wiesner L, Tinguely C, Davids LM, Spengane Z, Smith P, et al. Combinations of potent topical steroids, mercury and hydroquinone are common in internationally manufactured skin-lightening products: a spectroscopic study. *Clin Exp Dermatol* 2016;41(2):196-201. DOI: <https://doi.org/10.1111/ced.12720>
25. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JO, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86(1):117-23. DOI: <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7093>
26. Tauchmanová L, Rossi R, Biondi B, Pulcrano M, Nuzzo V, Palmieri EA, et al. Patients with subclinical Cushing's syndrome due to adrenal adenoma have increased cardiovascular risk. *J*

- Clin Endocrinol Metab 2002;87(11):4872-8. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2001-011766>
27. Terzolo M, Reimondo G, Angeli A. Desmopressin test in mild Cushing syndrome. Arch Intern Med 2003; 163(3):850-1. DOI: <https://doi.org/10.1001/archinte.163.7.850>
28. Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995;332(22):1527. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJM199503233321207>
29. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. Endocrinol Nutr 2009;56(2):71-84. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1575-0922\(09\)70555-8](https://doi.org/10.1016/S1575-0922(09)70555-8)
30. Atkinson AB, McCance DR, Kennedy L, Sheridan B. Cyclical Cushing's syndrome first diagnosed after pituitary surgery: a trap for the unwary. Clin Endocrinol (Oxf). 1992;36(3):297-379. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1365-2265.1992.tb01447.x>
31. Arnaldi G, Mancini T, Kola B, Appolloni G, Freddi S, Concettoni C, et al. Cyclical Cushing's syndrome in a patient with a bronchial neuroendocrine tumor (typical carcinoid) expressing ghrelin and growth hormone secretagogue receptors. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5834-40. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030514>
32. Gunther DF, Bourdeau I, Matyakhina L, Cassarino D, Kleiner DE, Griffin K, et al. Cyclical Cushing syndrome presenting in infancy: an early form of primary pigmented nodular adrenocortical disease, or a new entity? J Clin Endocrinol Metab 2004;89(7):3173-82. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-032247>
33. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. J Clin Endocrinol Metab 2003;88(12):5593-602. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030871>
34. Casals G, Hanzu FA. Cortisol measurements in Cushing's Syndrome: Immunoassay or mass spectrometry? Ann Lab Med 2020;40(4):285-296. DOI: <https://doi.org/10.3343/alm.2020.40.4.285>
35. Ceccato F, Boscaro M. Cushing's Syndrome: Screening and diagnosis. High Blood Press Cardiovasc Prev 2016;23(3):209-15. DOI: <https://doi.org/10.1007/s40292-016-0153-4>
36. El-Farhan N, Rees DA, Evans C. Measuring cortisol in serum, urine, and saliva-are our assays good enough? Ann Clin Biochem 2017;54(3):308-322. DOI: <https://doi.org/10.1177/0004563216687335>
37. López M, Caama o E, Romero C, Fiedler J, Araya V. Determinación De los niveles de cortisol salival en una muestra de sujetos de Santiago de Chile. Rev M d Chile 2010; 138(2):168-174. DOI: <https://doi.org/10.4067/S0034-98872010000200004>
38. Leibowitz G, Tsur A, Chayen SD, Salameh M, Raz I, Cerasi E, et al. Pre-clinical Cushing's syndrome: an unexpected frequent cause of poor glycaemic control in obese diabetic patients. Clin Endocrinol (Oxf) 1996;44(6):717-22. DOI: <https://doi.org/10.1046/j.1365-2265.1996.737558.x>
39. Contreras LN, Cardoso E, Lozano MP, Pozzo J, Pagano P, Claus-Hermberg H. Detección de síndrome de Cushing precl nico en pacientes con sobrepeso y diabetes mellitas tipo 2. Medicina 2000;60:326-30.
40. Kaye TB, Crapo L. The Cushing syndrome: an update on diagnostic tests. Ann Intern Med

- 1990;112(6):434-44. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-76-3-112-6-434>
41. Baid SK, Sinaii N, Wade M, Rubino D, Nieman LK. Radioimmunoassay and tandem mass spectrometry measurement of bedtime salivary cortisol levels: a comparison of assays to establish hypercortisolism. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(8):3102-7. DOI: <https://doi.org/10.1210/jc.2006-2861>
42. Vogeser M, Durner J, Seliger E, Auernhammer C. Measurement of late-night salivary cortisol with an automated immunoassay system. *Clin Chem Lab Med* 2006;44(12):1441-5. DOI: <https://doi.org/10.1515/CCLM.2006.244>
43. Yanovski JA, Cutler GB Jr, Chrousos GP, Nieman LK. Corticotropin-releasing hormone stimulation following low-dose dexamethasone administration. A new test to distinguish Cushing's syndrome from pseudo-Cushing's states. *JAMA* 1993 ;269(17):2232-8.

Nota del Editor:

Current Opinion Nursing & Research (CONR) se mantiene neutral con respecto a los reclamos jurisdiccionales publicados en mapas y afiliaciones institucionales.