



**UNIVERSIDAD NACIONAL DE CHIMBORAZO  
FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
CARRERA LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO**

**Trabajo de Titulación para optar al título de licenciada en Ciencias  
de la Salud en Laboratorio Clínico e Histopatológico**

**Título: Diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la  
determinación de cortisol en sangre y saliva**

**Autoras:**

**YESENIA MARIBEL CHINCHE ADRIANO  
JESSICA ANDREA VISTÍN GARCÍA**

**Tutora:**

**Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay**

**Riobamba, Ecuador.**

**2022**

## DERECHOS DE AUTORÍA

Yo, **Yesenia Maribel Chinche Adriano** y **Jessica Andrea Vistín García**, con cédula de ciudadanía **060473914-4** y **0250041415**, autor (a) (s) del trabajo de investigación titulado: **diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva**, certifico que la producción, ideas, opiniones, criterios, contenidos y conclusiones expuestas son de mi exclusiva responsabilidad.

Asimismo, cedo a la Universidad Nacional de Chimborazo, en forma no exclusiva, los derechos para su uso, comunicación pública, distribución, divulgación y/o reproducción total o parcial, por medio físico o digital; en esta cesión se entiende que el cesionario no podrá obtener beneficios económicos. La posible reclamación de terceros respecto de los derechos de autor (a) de la obra referida, será de mi entera responsabilidad; librando a la Universidad Nacional de Chimborazo de posibles obligaciones.

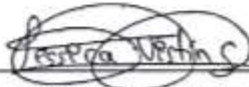
En Riobamba, 8 de julio de 2022.



---

**Yesenia Maribel Chinche Adriano**

C.I: 060473914-4



---

**Jessica Andrea Vistín García**

C.I: 025004141-5

## DICTAMEN FAVORABLE DEL TUTOR Y MIEMBROS DE TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Tutor y Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva**, presentado por **Yesenia Maribel Chinche Adriano** y **Jessica Andrea Vistín García**, con cédula de identidad número **060473914-4** y **0250041415**, certificamos que recomendamos la APROBACIÓN de este con fines de titulación. Previamente se ha asesorado durante el desarrollo, revisado y evaluado el trabajo de investigación escrito y escuchada la sustentación por parte de su autor; no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 8 de julio de 2022

Mgs. Mercedes Balladares Saltos  
**PRESIDENTE DEL TRIBUNAL DE GRADO**



Firma

MsC. Elena Brito Sanaguano  
**MIEMBRO DEL TRIBUNAL DE GRADO**



Firma

Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay  
**TUTORA**

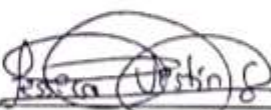


Firma



---

**Yesenia Maribel Chinche Adriano**  
C.I: 060473914-4



---

**Jessica Andrea Vistín García**  
C.I: 025004141-5

## CERTIFICADO DE LOS MIEMBROS DEL TRIBUNAL

Quienes suscribimos, catedráticos designados Miembros del Tribunal de Grado para la evaluación del trabajo de investigación **Diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva**, presentado por **Yesenia Maribel Chinche Adriano y Jessica Andrea Vistín García**, con cédula de identidad número **060473914-4 y 0250041415**, bajo la tutoría de **Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay**; certificamos que recomendamos la **APROBACIÓN** de este con fines de titulación. Previamente se ha evaluado el trabajo de investigación y escuchada la sustentación por parte de su autor, no teniendo más nada que observar.

De conformidad a la normativa aplicable firmamos, en Riobamba 8 de julio de 2022.

**Presidente del Tribunal de Grado**  
Mgs. Mercedes Balladares Saltos



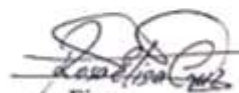
Firma

**Miembro del Tribunal de Grado**  
MsC. Elena Brito Sanaguano



Firma

**Tutora**  
Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay



Firma

# CERTIFICADO ANTIPLAGIO



Dirección  
Académica  
VICERRECTORADO ACADÉMICO



## CERTIFICACIÓN

Que, **CHINCHE ADRIANO YESENIA MARIBEL – VISTÍN GARCÍA JESSICA ANDREA** con CC: **0604739144 – 0250041415**, estudiantes de la Carrera **LABORATORIO CLÍNICO E HISTOPATOLÓGICO, NO VIGENTE**, Facultad de **CIENCIAS DE LA SALUD**; han trabajado bajo mi tutoría el trabajo de investigación titulado "**DIAGNÓSTICO DEL SÍNDROME DE CUSHING MEDIANTE LA DETERMINACIÓN DE CORTISOL EN SANGRE Y SALIVA**", cumple con el **2 %**, de acuerdo al reporte del sistema Anti plagio **URKUND**, porcentaje aceptado de acuerdo a la reglamentación institucional, por consiguiente autorizo continuar con el proceso.

Riobamba, 31 de mayo de 2022

Dra. Rosa Elisa Cruz Tenempaguay  
TUTORA

## **DEDICATORIA**

Doy gracias a Dios por permitirme llegar a cumplir una de mis más anheladas metas, a mi familia en especial a mis amados padres que han sido el pilar fundamental durante todo este tiempo y a mis hermanos que han estado dándome ánimos para seguir adelante.

Yesenia Chinche

## **DEDICATORIA**

Primeramente, doy gracias a Dios que cada día me ha dado fuerzas para poder culminar esta meta, a mis padres por ser un ejemplo de vida que siempre me han estado apoyando desde que inicie mi carrera, a mis hermanos que me brindaron su amor y el apoyo incondicional y a toda mi familia que me motivaron con sus consejos de sabiduría.

Jessica Vistín

## **AGRADECIMIENTO**

Quiero expresar mi más profundo y sincero agradecimiento a todas aquellas personas que me apoyaron en el transcurso de mi vida estudiantil y han colaborado en la realización de este trabajo. Agradezco primero a Dios por haberme brindado la inteligencia y sabiduría para continuar con mis metas, a mis padres y a mis hermanos, a la Universidad Nacional de Chimborazo por permitirme lograr este triunfo académico.

Yesenia Chinche



## **AGRADECIMIENTO**

Agradezco a Dios quien nos brindó el conocimiento, la paciencia y la fe para poder culminar la carrera, a mis padres que siempre estuvieron alentándome, también agradezco a la Universidad Nacional de Chimborazo quien me abrió las puertas en la cual inicie un camino lleno de ilusiones y me permitió cumplir mi gran sueño.

Jessica Vistín

## ÍNDICE GENERAL:

CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.....	15
CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO.....	20
Síndrome de Cushing .....	20
Manifestaciones clínicas del síndrome de Cushing.....	20
Fisiopatología del síndrome de Cushing .....	20
Biosíntesis del cortisol .....	21
Acción del cortisol .....	21
Funciones del cortisol.....	22
Diagnóstico de laboratorio .....	23
Cortisol basal en suero o plasma .....	23
Cortisol salival.....	24
Tratamiento .....	24
CAPÍTULO III. METODOLOGIA.....	26
CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN .....	30
CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES .....	40

## ÍNDICE DE TABLAS

<b>Tabla 1.</b> Características demográficas de pacientes con Síndrome de Cushing .....	30
<b>Tabla 2.</b> Manifestaciones clínicas de pacientes con Síndrome de Cushing.....	31
<b>Tabla 3.</b> Enfermedades secundarias al Síndrome de Cushing .....	33
<b>Tabla 4.</b> Síndrome de Cushing en relación con la hormona adrenocorticotropa (ACTH) .	34
<b>Tabla 5.</b> Fluido biológico y hora de recolección de muestras .....	36
<b>Tabla 6.</b> Técnicas de análisis para cuantificar cortisol en sangre y en saliva.....	38

## ÍNDICE DE ANEXOS

<b>Anexo 1.</b> Manifestaciones clínicas de pacientes con Síndrome de Cushing.....	49
<b>Anexo 2.</b> Enfermedades secundarias al Síndrome de Cushing .....	49
<b>Anexo 3.</b> Síndrome de Cushing en relación con la hormona adrenocorticotropa (ACTH) .....	50
<b>Anexo 4.</b> Fluido biológico de elección para dosificar cortisol.....	50
<b>Anexo 5.</b> Técnicas de análisis para cuantificar cortisol en sangre y en saliva .....	51

## **RESUMEN**

El Síndrome de Cushing es una enfermedad producida por el aumento de la hormona cortisol en el cuerpo, secretada por las glándulas suprarrenales lo que afecta a la mayoría de los tejidos corporales, las personas que padecen este síndrome tienden a desarrollar diferentes signos y síntomas como facies de luna llena, giba de búfalo, estrías y obesidad central, lo que desencadena enfermedades secundarias como hipertensión arterial, diabetes e intolerancia a la glucosa. El objetivo de esta investigación fue analizar la utilidad clínica de la determinación de cortisol en sangre y en saliva, mediante la revisión de información científica, para el Síndrome de Cushing. El estudio fue de carácter descriptivo con un diseño documental de cohorte transversal, se analizaron 56 bibliografías en donde se investigó sobre esta patología, los métodos de análisis para su estudio y valores de referencia de cortisol en fluidos biológicos que fueron publicados desde el año 2012 hasta la fecha actual la información fue recolectada de libro de endocrinología, Scielo, Elsevier, Medigraphic, Pubmed, Redalyc y Google académico, para la cual se utilizó la técnica de la observación a través del uso de una guía de observación para la recolección y tratamiento de la información científica. Conforme a los artículos revisados se demuestra que la saliva es el fluido biológico más utilizado para cuantificación de cortisol por su fácil obtención, considerando que la toma se realiza en horas de la noche, la cual es muy eficiente para diagnosticar Síndrome de Cushing.

**Palabras claves:** Síndrome de Cushing, sangre, saliva, cortisol, técnica.

## ABSTRACT

The present research work is about “CUSHING'S SYNDROME” is a disease caused by the increase in the hormone cortisol in the body, secreted by the adrenal glands, which affects most body tissues, people with this syndrome tend to develop different symptoms such as facies round face, buffalo hump, stretch marks and central obesity, what drives hunger side effects, such as high blood pressure, diabetes and glucose intolerance. The aim of this research is to analyze the clinical usefulness of the production of cortisol in blood and saliva, through the review of scientific information, for Cushing's Syndrome. The study was a descriptive nature with a cross-sectional cohort documentary design, 56 bibliographies were analyzed, also this kind pathology was researched, the methods of analysis for its study and cortisol reference values in biological fluids that were published since 2012 until this date, the information was collected from the endocrinology textbooks, Scielo, Elsevier, Medigraphic, Pubmed, Redalyc and academic Google, for which the observation technique was used through a quantitative observation guide for the collection and treatment of scientific information. According to the reviewed articles, it is shown that saliva is the most used biological fluid for cortisol quantification and its ready obtainability, considering that the samples were taken at night, which is very efficient for diagnosing Cushing's Syndrome.

**Keywords:** Cushing syndrome, blood, saliva, cortisol, technique.

DORIS  
ELIZABETH  
VALLE VINUEZA

Firmado digitalmente por  
DORIS ELIZABETH VALLE  
VINUEZA  
Fecha: 2022.06.20 07:07:56  
-05'00'

**Reviewed by:** Mgs. Doris Valle V.

ENGLISH PROFESSOR

c.c 0602019697

## CAPÍTULO I. INTRODUCCIÓN.

El Síndrome de Cushing es una patología producto de una elevación de la hormona cortisol que es secretada por las glándulas suprarrenales, afectando a la mayoría de los tejidos corporales, que permite de esta manera responder a situaciones estresantes. El cortisol tiende a producir diferentes pulsos en el día y en la noche, además el incremento de este puede corresponder a causas endógenas siendo el resultado de la obtención de tumores hipofisarios que son producidos de la hormona adrenocorticotropa (ACTH) <sup>1</sup>.

Los pacientes que padecen este síndrome tienden a desarrollar obesidad central, es decir acumulación de grasa en el cuello, pecho y abdomen, esta grasa también se encuentra presente en facies lunar (región bitemporal), joroba de búfalo (omoplatos y detrás del cuello). Los hallazgos cutáneos que se observen en un paciente con esta patología son estrías, hirsutismo que se presenta más en mujeres, acné, equimosis y plétora. Otros síntomas que se muestran con menor frecuencia en esta enfermedad son: mala memoria a corto plazo, irritabilidad, insomnio, hematomas, depresión debilidad en hombros y caderas e irregularidad menstrual <sup>1</sup>.

La determinación de cortisol es un examen auxiliar en el diagnóstico del Síndrome de Cushing, esta patología puede desencadenar otras enfermedades como diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, hipertensión y osteopatía metabólica, además las personas que padecen esta enfermedad muestran algunas manifestaciones clínicas que conllevan a la ejecución de una variedad de exámenes de laboratorio <sup>2</sup>. Este síndrome provoca una alta mortalidad y morbilidad debido que es una causa reversible de la obesidad, con un riesgo elevado de infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular, fracturas e infecciones y tromboembolismo venoso <sup>3</sup>.

El consumo excesivo de corticoesteroides puede provocar un Síndrome de Cushing iatrogénico, cuando esta medicación es utilizada en el tratamiento de otras enfermedades al ser ingerido por vía oral de forma inadecuada, de esta manera genera un cuadro clínico diverso que sobrelleva a que se produzca este tipo de patología, produciendo efectos colaterales <sup>2,4</sup>. Se ha investigado este problema teniendo una mayor frecuencia en los niños, mientras que es poco común en la población adulta <sup>5</sup>.

El Síndrome de Cushing a nivel mundial tiene una incidencia de 2 a 5 casos por millón al año, con una prevalencia de 39-79 habitantes por millón en diversas poblaciones <sup>6</sup>. Este síndrome se cataloga como dependiente de la hormona adrenocorticotropa (ACTH), de origen hipofisario (80-85 %) o ectópico (15-20 %), e independiente de la ACTH, de origen suprarrenal. En todos los casos esta patología se presenta de un 5-15 % un tumor ectópico - tumores neuroendocrinos (TNE) y algunos órganos sólidos <sup>7</sup>.

En Europa la incidencia del Síndrome de Cushing es de 2-3 casos por millón de habitantes, prevaleciendo en las mujeres <sup>8</sup>. Un estudio demuestra que 70 % se da en mujeres, seguido de un 20 % en los hombres, con un 10 % en niños y adolescentes <sup>9</sup>. Mientras que en países como Estados Unidos la posibilidad de que desarrolle este síndrome es de 1 en 500 casos en las personas con enfermedades secundarias como diabetes tipo 2, dislipidemia, hirsutismo, obesidad e hipertensión <sup>10</sup>.

En Argentina el riesgo de padecer esta patología es diagnosticado de 5-6 casos por millón de habitantes al año <sup>11</sup>. En un estudio realizado en Dinamarca a 166 pacientes por un período 11 años se encontró una incidencia de 2 casos por millón de habitantes por año <sup>2</sup>. En España durante un tiempo de 18 años se encontraron 49 casos de esta patología presentando una incidencia de 2,4 casos por millón de la población al año <sup>2</sup>. Cabe aclarar que no se encuentran estudios epidemiológicos que demuestran la prevalencia de este síndrome en la población ecuatoriana.

La hormona secretada por la corteza suprarrenal es el cortisol el cual sigue una serie de eventos: comenzando por el hipotálamo que secreta la hormona liberadora de corticotropina (CRH) a la hipófisis, mediante esta secreta la hormona adrenocorticotropa (ACTH) que estimula a las glándulas suprarrenales principalmente en la corteza, ayudando así la secreción del cortisol hacia el torrente sanguíneo. Al existir un exceso de cortisol en el cuerpo puede causar alteraciones en los niveles de esta hormona y provocar un desequilibrio homeostático <sup>9</sup>.

El Síndrome de Cushing es un trastorno clínico procedente de la superabundancia de glucocorticoides y de andrógenos suprarrenales, debido a un incremento de cortisol ya que no se frena con los inhibidores habitualmente utilizados, perdiendo de esta manera su ritmo



circadiano. Esto sucede por un exceso de cortisol mediante la hipersecreción patológica de la adrenocorticotropa (ACTH) estimulando así la glándula suprarrenal o la hipersecreción primaria de cortisol o administración exógena de corticoides <sup>12</sup>.

En varios estudios el Síndrome de Cushing tiene una frecuencia entre 2 - 5 % en pacientes obesos con diabetes mellitus tipo 2, principalmente en aquellas personas que tienen un mal control de la hipertensión arterial y glicemia. Además, esta patología es mayor en las mujeres que en los hombres. Por lo que es fundamental la importancia de establecer un diagnóstico temprano para esclarecer esta enfermedad y de esta manera iniciar un tratamiento oportuno <sup>13</sup>.

En la clasificación del Síndrome de Cushing endógeno en un 80-85 % representa el síndrome dependiente de la suma de los casos, mientras que el 15 % corresponde al síndrome independiente <sup>14</sup>. La causa principal de hipercortisolismo es el Cushing exógeno a consecuencia de la administración de glucocorticoides por un tiempo extenso, este puede ser resuelto mediante la suspensión de los fármacos que contiene glucocorticoides <sup>15</sup>.

Es un reto en la práctica clínica el diagnóstico positivo y diferencial de este síndrome, ya que se comienza con el cuadro clínico de los pacientes que posiblemente tengan esta patología, su exploración se inicia con pruebas sencillas para más adelante aplicar pruebas más específicas. Muchas de las veces el cuadro clínico es variado por lo que el diagnóstico puede resultar difícil <sup>16</sup>.

Es importante la ejecución de las pruebas de laboratorio como auxiliar del diagnóstico del Síndrome de Cushing, mediante el análisis de cortisol en sangre y saliva, evitando que se altere la respuesta normal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, la secreción del ritmo circadiano se encontrará alterado, es por ello esencial el análisis de esta patología para evidenciar estas alteraciones mediante los exámenes establecidos <sup>17</sup>.

Los valores en sangre no disminuyen significativamente en el día más bien tienden a ser constante, el análisis de cortisol salival ha sido muy útil en el diagnóstico del Síndrome de Cushing ya que estudios demuestran que el cortisol sérico y el cortisol libre en saliva tienen una estrecha correlación. Las concentraciones de cortisol plasmático pueden alterar el ritmo

circadiano debido a diferentes factores presentados como: dieta, estrés, ejercicio, ciclos de luz-oscuridad o alteraciones prolongadas del sueño <sup>18</sup>.

Se debe tener en cuenta que, además de las variaciones circadianas antes ya mencionadas existen variaciones en cuanto a las concentraciones séricas que están relacionadas a la edad y el sexo, las diferencias entre estas oscilan entre 20-50 % del cortisol plasmático en un rango de edad entre 20-80 años, como también se ha mencionado que hay niveles más bajos en mujeres premenopáusicas <sup>18</sup>.

Se debe observar distintas variables del Síndrome de Cushing, exceso de corticoides. ¿Existe suficientes estudios de cortisol en sangre y saliva para diagnosticar posible Síndrome de Cushing? Se eligió este trabajo ya que es de suma importancia el saber porque existen niveles elevados de cortisol en sangre y saliva ya que no solo provoca que se padezca dicho síndrome, sino que también puede afectar al ritmo circadiano de la persona ya sea por las diferentes actividades que esta tenga.

Por todo lo anteriormente detallado, la presente investigación buscó analizar la utilidad clínica diagnóstica de pruebas de cortisol en sangre y en saliva en pacientes que sufren el Síndrome de Cushing. Si esta patología no es tratada oportunamente puede desencadenarse complicaciones como la diabetes tipo 2.

Por lo tanto, esta investigación tuvo como objetivo analizar la utilidad clínica de la determinación de cortisol en sangre y en saliva, mediante la revisión de información científica sobre el Síndrome de Cushing, para lo cual se analizó la fisiopatología, cuadro clínico del Síndrome de Cushing, se determinó los métodos de laboratorio y fluidos biológicos utilizados para dosificar cortisol en sangre y saliva en estos pacientes con Síndrome de Cushing.

La investigación del diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva está estructurada de 5 capítulos, en la que consta introducción, marco teórico, metodología, resultados y discusión, conclusiones y recomendaciones, finalmente referencias bibliográficas.

El capítulo I aborda la introducción dentro de esta constituida de antecedentes, planteamiento del problema, justificación y objetivos de la investigación.

El capítulo II describe el marco teórico o estado del arte en el cual se abordó temas como el Síndrome de Cushing, sus manifestaciones clínicas, eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, biosíntesis del cortisol, mecanismo de acción, funciones del cortisol, el diagnóstico de laboratorio (cortisol basal, cortisol libre, cortisol salival) y el tratamiento que se debe llevar a cabo ante esta enfermedad.

El capítulo III encontramos la metodología la cual permite definir el tipo de investigación, diseño de la investigación, técnica de recolección de datos, la población y muestra de estudio, métodos de análisis y procesamiento de datos que se llevó a cabo en el trabajo.

El capítulo IV consta de los resultados y discusión obtenidos durante la investigación,

El capítulo V detalla las conclusiones y recomendaciones de acuerdo con los objetivos planteados en el trabajo de investigación.

## **CAPÍTULO II. MARCO TEÓRICO**

### **Síndrome de Cushing**

Es una enfermedad poco común causada por el incremento que existe en el cortisol dentro del cuerpo, dicha hormona es secretada por las glándulas suprarrenales, esta patología afecta a la mayoría de los tejidos corporales, además responde a situaciones estresantes. Se origina a pulsos especialmente en horas de la mañana y muy poca cantidad por la noche. El Síndrome de Cushing aparece cuando el cuerpo produce en exceso el cortisol independiente a la causa<sup>19</sup>. Es muy complicado el diagnóstico del exceso de cortisol porque en su secreción existe una variación circadiana<sup>20</sup>.

### **Manifestaciones clínicas del Síndrome de Cushing**

Estas dependen del grado y la duración del hipercortisolismo, donde se puede observar fascies de luna llena, acúmulo de grasa, estrías purpúreas, adelgazamiento de la piel, debilidad en la musculatura, fatiga, hipertensión arterial, acné, hirsutismo, intolerancia a la glucosa, disminución del deseo sexual e irregularidades menstruales. Se pueden encontrar hallazgos frecuentes como atrofia muscular, equimosis, osteoporosis e inclusive trastornos neuropsicológicos como depresión, irritabilidad y disfunción cognitiva<sup>21, 22</sup>.

Los síntomas del hipercortisolismo pueden manifestarse en varios meses o años después del hallazgo del tumor o causa primaria, lo que obstaculiza su diagnóstico y tratamiento. Estos pacientes tienden a aumentar la susceptibilidad a las infecciones, además es frecuente que los pacientes con anticuerpos antitiroideos o bocio multinodular pueden mostrar enfermedades inmunitarias tras la remisión del Síndrome de Cushing<sup>21, 22</sup>.

### **Fisiopatología del Síndrome de Cushing**

En el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se regula la secreción de cortisol, que es el principal glucocorticoide en humanos. La hormona liberadora de corticotropina (CRH) es producida en el hipotálamo que llega a la hipófisis a través del sistema portahipofisario, en

este lugar va a aumentar la secreción de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH); siendo producto de una prohormona mayor llamada proopiomelanocortina, que también origina la hormona estimulante de los melanocitos (MSH) y  $\beta$ -endorfina<sup>23, 24</sup>.

La ACTH va a estimular la producción de cortisol en la corteza suprarrenal, la cual va a realizar por medio de la estimulación de su receptor de membrana, va a ejercer un efecto de retroalimentación negativa tanto en el hipotálamo como en la hipófisis cuando el cortisol ha sido liberado, permitiendo que de esta manera sean reguladas las concentraciones hormonales en la sangre<sup>23, 24</sup>.

### **Biosíntesis del cortisol**

En la síntesis de cortisol, el paso limitante es el transporte del colesterol citoplasmático libre a la mitocondria, lugar donde se va a ubicar la enzima desmolasa. La influencia de la ACTH y otros factores nucleares regula la proteína reguladora de la esteroidogénesis aguda (StAR, del inglés, Steroidogenic Acute Regulatory Protein), al removerse la cadena lateral de la posición C20, el colesterol ingresa en la mitocondria y forma la pregnenolona, esto es debido a tres pasos que son regulados por la enzima desmolasa. El citosol convierte la pregnenolona en progesterona mediante la enzima 3- $\beta$ -HSD y sólo se expresa en las suprarrenales y las gónadas<sup>23, 24</sup>.

La 17  $\alpha$ -hidroxilasa produce la hidroxilación de progesterona y pregnenolona en el C17 y remueve la cadena lateral de dos carbonos, actividad producida en el 17,20-liasa. La esteroidogénesis se dirige a diferentes vías metabólicas debido a la función dual de esta enzima. La pregnenolona es convertida en aldosterona debido que la zona glomerulosa carece de esta enzima<sup>23, 24</sup>.

### **Acción del cortisol**

Después de la captación de la hormona libre los esteroides que son el cortisol y la aldosterona ejercen sus efectos metabólicos, presentando la unión con receptores intracelulares como el receptor de glucocorticoides (GR) y el receptor de mineralocorticoides (MR)

respectivamente. El gen del GR, designado NR3C1 en la nomenclatura de la Organización del Genoma Humano, se encuentra en el brazo largo del cromosoma 5 (5q31), mide 80 kb e incluye 10 exones. El gen del MR, NR3C2, se ubica en el brazo largo del cromosoma 4 (4q31.1) y también consta de 10 exones <sup>25, 26</sup>.

La activación del GR codifica dos isoformas: la  $\alpha$  posee 777 aa y pesa 94 kDa, este es el resultado del RNA mensajero (mRNA) transcrito. La isoforma  $\beta$  del receptor no presenta capacidad funcional y se piensa que inhabilita a la isoforma activa  $\alpha$ . Se activa la transcripción genética mediante el complejo glucocorticoide-receptor el cual permite unirse a zonas específicas del DNA, identificadas como elementos de respuesta a glucocorticoides (GRE, del inglés, Glucocorticoid Response Elements), debido a que muestran una estructura particular de hexanucleótidos. <sup>25, 26</sup>.

### **Funciones del cortisol**

Las funciones que tiene el cortisol en el individuo son varias, como regular la respuesta inmune, ya que tiene diferentes acciones en el sistema inmunológico los glucocorticoides, la inducción de apoptosis de las células T proinflamatorias, lo que suprimen la producción de anticuerpos de las células B y reducen la migración de neutrófilos durante la inflamación. En respuesta al estrés el cuerpo humano responde a muchos factores estresantes internos y externos, provocando una respuesta dependiendo del grado de amenaza por la información estresante que procesa. Cuando se produce el estrés se activa el sistema nervioso simpático (SNS) siendo responsable de la cascada de respuestas hormonales y fisiológicas <sup>27</sup>.

La homeostasis de glucosa y proteínas aumenta la disponibilidad de glucosa en sangre, la presencia de glucocorticoides, van a actuar sobre el hígado, el músculo, el tejido adiposo y el páncreas. Los niveles altos de cortisol que incrementa la gluconeogénesis y disminuyen la síntesis de glucógeno va a estar presentada en el hígado. La glucólisis es invertida por la gluconeogénesis por vía citoplasmática para convertir la glucosa en moléculas de piruvato, ya que es útil para liberar energía mediante la reacción de oxidación y fosforilación a nivel de sustrato. Las células musculares disminuyen la captación y el consumo de glucosa y aumentan la degradación de proteínas por la presencia de cortisol <sup>27</sup>.

La responsabilidad de procesar el miedo, la excitación y los estímulos emocionales es la amígdala, debido a que envía una señal de estrés al hipotálamo activándose el SNS y las glándulas suprarrenales que liberan una gran cantidad de catecolaminas, como la epinefrina. Dando como resultado el aumento de la frecuencia cardíaca y respiratoria, el cuerpo va a continuar en alerta máxima cuando el cortisol es liberado de la corteza suprarrenal de una forma aguda por la cual el cortisol proporciona energía al cuerpo <sup>27</sup>.

### **Diagnóstico de laboratorio**

Al evaluar el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal se puede realizar el diagnóstico con diferentes pruebas, como la concentración de cortisol basal en sangre y saliva, se debe tener en cuenta la edad, el sexo, el estadio puberal, el embarazo, la fase del ciclo menstrual y el ciclo circadiano que son considerados como rangos de referencia y útiles para interpretación clínica de los niveles de esteroides <sup>28, 29</sup>.

El aumento del cortisol se da cuando existe la presencia de estrés físico o mental que activa el eje por medio de la hormona adrenocorticotropa. Por este motivo se debe evitar en lo posible estresores al momento de la toma de la muestra sanguínea, se recomienda que la toma de muestra del cortisol sea en ayunas ya que muchos estudios han demostrado que al consumir un elevado contenido de carbohidratos el cortisol tiende a disminuir <sup>28, 29</sup>.

### **Cortisol basal en suero o plasma**

Es de gran utilidad en el diagnóstico de la insuficiencia adrenal o el hipercortisolismo, sin embargo se deben tener en cuenta las variaciones presentadas en el ritmo circadiano, en la mayoría de los laboratorios se utilizan diferentes técnicas para la medición como: los inmunoensayos automatizados y la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC) asociada o no a espectrometría de masas (LC/MS), en la cual presenta una mayor especificidad en la detección de la molécula de cortisol, dentro de los inmunoensayos el más ampliamente usado es la quimioluminiscencia <sup>28, 29</sup>.

**Valores normales de cortisol sanguíneo:** el pico más alto en la concentración de cortisol se observa en las primeras horas de la mañana. En los adultos su concentración a las 8h00 a.m. que se encuentra en un rango entre los 8 - 19  $\mu\text{g/dL}$ , mientras que a las 16h00 p.m. su valor está entre 4 - 11  $\mu\text{g/dL}$ . El valor más bajo del cortisol se presenta a la medianoche y a las 04h00 a.m. alcanzando valores inferiores a 5  $\mu\text{g/dL}$ . Puede ser de gran utilidad para el clínico las mediciones de las concentraciones de cortisol en su pico máximo para verificar si existe variaciones con el ciclo circadiano <sup>28, 29</sup>.

### **Cortisol salival**

El principio de esta prueba es que el cortisol no unido a proteínas difunde libremente a la saliva y, por lo tanto, la medición del cortisol salival va a reflejar de manera más exacta de los niveles de cortisol libre en sangre. La toma de muestra de saliva se consigue después de enjuagar la boca con agua, pero sin lavarse los dientes y se coloca un hisopo de algodón debajo de la lengua durante un minuto para extraer la muestra, el cual puede ser almacenado a temperatura ambiente <sup>28, 29</sup>.

**Valores normales del cortisol salival:** el cortisol salival puede presentar concentraciones a las 8h00 a.m. hasta de 0,56  $\mu\text{g/dL}$  y a las 23h00 p.m. es hasta 0,1  $\mu\text{g/dL}$  y su interpretación de los resultados es similar a la del cortisol sérico. Sin embargo, los inmunoensayos usados para la medición de cortisol salival no cuentan con una especificidad alta, pues pueden arrojar resultados falsos positivos con otros esteroides como la 17-hidroxiprogesterona. Por otro lado, para el diagnóstico del Síndrome de Cushing se sugiere un resultado de cortisol salival a las 23h00 p.m. mayor que 0,4  $\mu\text{g/dL}$  <sup>28, 29</sup>.

### **Tratamiento**

**Cirugía:** es el tratamiento de elección en la mayoría de los casos, la cirugía laparoscópica (adrenalectomía uni o bilateral) es de elección en el tratamiento del SC secundario a tumor adrenal, con una tasa de curación del 100 %. Cuando el SC es secundario a secreción ectópica de ACTH, el tratamiento depende de la patología de base, usualmente consiste en la excéresis quirúrgica del tumor <sup>19, 30, 31</sup>.



**Farmacológico:** se incluyen inhibidores de la esteroidogénesis adrenal que van a bloquear en uno o varios pasos la síntesis de cortisol como: el ketoconazol que disminuye los valores de cortisol a través de la inhibición de varias enzimas esteroidogénicas, Se encuentran algunos efectos adversos que incluyen: aumento de transaminasas, ginecomastia y alteraciones gastrointestinales y en el mitotano las dosis altas pueden causar atrofia y necrosis de la glándula suprarrenal e inhibe múltiples enzimas esteroidogénicas <sup>19, 30, 31</sup>.

### **CAPÍTULO III. METODOLOGÍA**

El proyecto de investigación “Diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva” fue una investigación:

De carácter descriptivo debido a que se procedió con la descripción de todos los datos obtenidos por medio de revisiones bibliográficas del diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva.

Fue un diseño documental ya que la realización del trabajo se hizo mediante la recolección de información obtenida de documentos y es no experimental porque no trabaja con muestras para el diagnóstico del Síndrome de Cushing.

De cohorte transversal porque la ejecución de este trabajo se realizó en un tiempo establecido ya que se mide en un solo bloque de resultados dentro de la investigación y según la cronología de los hechos es retrospectivo, porque la información recolectada está dentro de artículos e investigaciones de hechos ya sucedidos

La población estuvo constituida por la totalidad de 77 artículos publicados en las bases de datos científicas que está relacionada con el tema diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva, para lo cual se tomó en cuenta los artículos con un lapso de 10 años atrás, los cuales se encuentran en libros, y artículos científicos por lo que se obtiene de libro de endocrinología, Scielo, Elsevier, Medigraphic, Pubmed, Redalyc y Google académico.

La muestra constó de 56 bibliografías de importancia relacionadas al diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva, que cuentan con un rango de años establecidos 10 años desde el 2012 de haber sido publicados y su muestreo es no probabilístico por conveniencia.

Los criterios de inclusión utilizados fueron los siguientes libros o artículos que se busca en bases científicas en el internet, esta información debe ser actualizada desde el 2012 la cual es fundamental para el estudio del diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la

determinación de cortisol en sangre y saliva, los temas de mayor relevancia que resaltaron en esta investigación son el Síndrome de Cushing con sus manifestaciones clínicas, como también el estudio del cortisol como el eje hipotálamo suprarrenal, la biosíntesis, el mecanismo de acción y sus funciones, al igual el estudio del diagnóstico de dicho síndrome.

En los criterios de exclusión se omitieron documentos o páginas de internet de poca relevancia encontrados en buscadores como Google, repositorios, periódicos en línea o que no estén actualizadas, como también se descartó artículos que requieren de pago para ser visualizados por completo, además revisiones bibliográficas que no estaban comprendidos dentro de los años establecidos para la investigación.

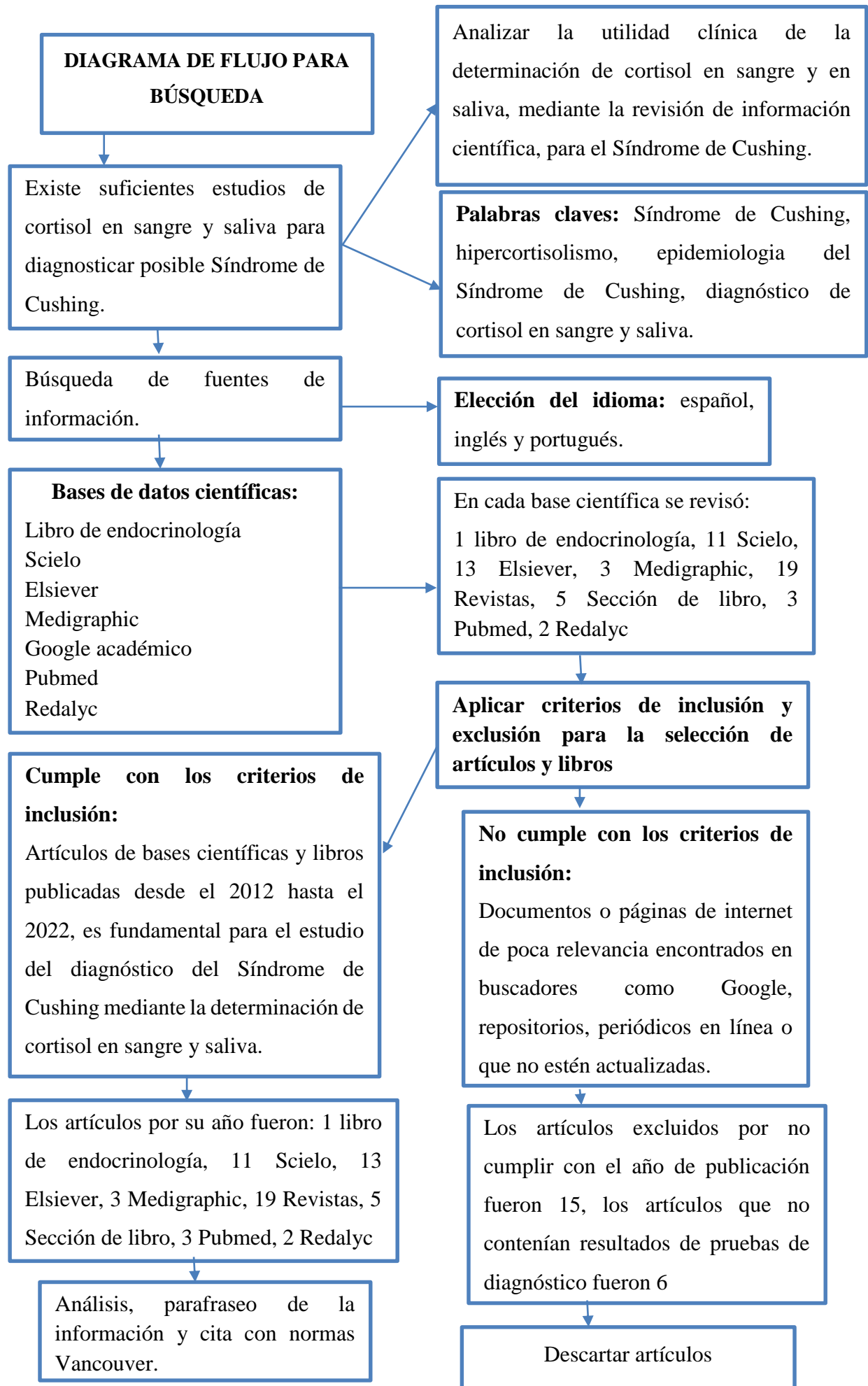
Se utilizó la técnica de la observación a través del uso de una guía de observación para la recolección y tratamiento de la información científica del diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva.

En la búsqueda realizada en cuanto al diagnóstico del Síndrome de Cushing en sangre y saliva se obtuvieron un total de 571 resultados en un tiempo de 0,07 segundos en un rango de años que van del 2012 al 2022, continuando con la búsqueda se revisó en la base de datos sobre el Síndrome de Cushing donde se encontró un resultado de 13200 páginas en una duración de 0,06 segundos, para continuar con la investigación se buscó más a fondo la información de hipercortisolismo donde demuestra un total de 1910 resultados en un lapso de 0,04 segundo.

Se eligieron artículos con las siguientes palabras claves como: Síndrome de Cushing, hipercortisolismo, epidemiología del Síndrome de Cushing, diagnóstico de cortisol en sangre para el Síndrome de Cushing, diagnóstico de cortisol en saliva para el Síndrome de Cushing, métodos de análisis para la determinación de esta patología, cortisol, tratamiento.

Se analizó cada uno de los artículos en donde se encamina a los resultados alcanzados, de esta manera se interpreta y aporta un valor significativo en el diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva en el cual fue tomado 56 artículos para el trabajo de esta investigación. El análisis de la información obtenida en la investigación generó diferentes datos.

De los 56 artículos analizados, 18 artículos fueron adquiridos para la realización de la introducción, en el marco teórico se utilizó 13 fuentes bibliográficas en inglés y español, en resultado se utilizó 25 bibliografías. La investigación es de carácter bibliográfico ya que se apoyó en páginas oficiales de investigación respetando los principios bioéticos y este trabajo no requiere de aprobación del comité de bioética.



## CAPÍTULO IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

En este capítulo se detallan los resultados y discusión de la investigación sobre el diagnóstico del Síndrome de Cushing mediante la determinación de cortisol en sangre y saliva.

**Tabla 1.** Características demográficas de pacientes con Síndrome de Cushing

Autor	País	N° pacientes	Edad (rango)	Género (%)		SC (%)
				M	F	
Menezes et al <sup>3</sup>	Portugués	629	19 – 74	16	84	13
Benítez et al <sup>4</sup>	Paraguay	70	18 – 91	43	57	-
Cabrera et al <sup>16</sup>	Cuba	65	19 – 39	-	71	-
Garrido et al <sup>18</sup>	Chile	75	18 – 61	45	55	7
Pérez et al <sup>32</sup>	España	36	17 – 68	20	81	36
Huguet et al <sup>33</sup>	España	22	23 – 53	14	86	-
Álvarez et al <sup>34</sup>	México	32	23 – 47	9	91	-
Abellán et al <sup>35</sup>	España	20	27 – 63	25	75	-
<b>Total Promedio</b>	8	949	17 – 91	25	75	19

**M:** masculino; **F:** femenino; **SC:** Síndrome de Cushing

En la tabla 1, se observa que en 8 países se han realizado investigaciones sobre el Síndrome de Cushing, en donde se encuentra que la mayor cantidad de publicaciones analizadas fueron en España por Pérez et al <sup>32</sup>, Huguet et al <sup>33</sup>, Abellán et al <sup>35</sup>. Sin embargo, se demuestran estudios en diferentes países como portugués, Paraguay, Cuba, Chile y México correspondiente a los siguientes autores Menezes et al <sup>3</sup>, Benítez et al <sup>4</sup>, Cabrera et al <sup>16</sup>, Garrido et al <sup>18</sup>, Álvarez et al <sup>34</sup>, respectivamente.

El Síndrome de Cushing afecta a individuos en un rango de edad de 17 a 91 años, según el estudio realizado por Pérez et al <sup>32</sup> diagnostica este síndrome a personas desde los 17 años y la investigación de Benítez et al <sup>4</sup> que comprenden individuos hasta los 91 años. En el transcurso de los años las personas en general han ingerido corticoides en su vida al menos el 1 % de los cuales unos dos tercios manifiestan efectos adversos, demostrando así que se puede presentar un Síndrome de Cushing <sup>6</sup>.

El diagnóstico se hace más precoz progresivamente en edades más tempranas ya que los fenotipos del Cushing se han aumentado debido a que la enfermedad se hace más activa <sup>16</sup>. En los pacientes que padecen el Síndrome de Cushing endógeno demuestran los primeros resultados en la pérdida del ciclo circadiano del cortisol <sup>18</sup>, se ha revisado estudios en la que describen que las mujeres son más propensas a padecer esta patología que en los hombres, además no existe una condición genética que involucre una susceptibilidad étnica <sup>2</sup>.

En los artículos analizados en este trabajo de investigación se obtiene el resultado total de pacientes que se escogieron para la realización de este estudio, en la cual constan de 949 pacientes, obteniendo el promedio de un 75 % en mujeres, se demuestra que un 19 % de los individuos padecen el Síndrome de Cushing y en cambio un 81 % corresponde a las personas sanas que se llevaron a cabo dentro de las investigaciones realizadas.

**Tabla 2.** Manifestaciones clínicas de pacientes con Síndrome de Cushing

Autor	N° pacientes	Manifestaciones Clínicas del Síndrome de Cushing							
		Facies (%)	E (%)	H (%)	De. M (%)	He (%)	Giba F (%)	A (%)	O (%)
Cabrera et al <sup>16</sup>	65	66	65	62	-	87	60	71	-
Lima et al <sup>21</sup>	-	89	-	56	68	-	-	56	97
García et al <sup>29</sup>	3	-	61	73	60	-	-	53	-
Pérez et al <sup>32</sup>	36	77	-	52	-	-	-	-	85
Álvarez et al <sup>34</sup>	14	90	50	75	-	35	90	35	90
Molinero et al <sup>36</sup>	1	-	62	74	61	-	-	54	88
<b>Total Promedio</b>	119	81	60	65	63	61	75	54	90

**Facies:** facies de luna llena **E:** estrías; **H:** hirsutismo; **De.M:** debilidad muscular; **He:** hematomas; **Giba.F:** giba de búfalo; **A:** acné; **O:** obesidad central

Las manifestaciones clínicas más frecuentes de los pacientes con Síndrome de Cushing se presentan en la tabla 2, demostrando de esta manera que los síntomas que con mayor frecuencia se observan, corresponden a obesidad central (90 %), seguido de facies de luna llena (81 %) y por último giba de búfalo en un (75 %), **Anexo 1**. La obesidad presenta una acumulación de grasa que es una característica principal en esta patología, la misma que se

localiza en el pecho, cuello y abdomen, puesto que en la obesidad central existe un incremento de grasa visceral (grasa que rodea los órganos internos).

Esto se debe a la disminución de la actividad lipolítica y la aceleración de las lipoproteínas lipasa que están inducidas por glucocorticoides, permitiendo así de esta manera la acumulación de los triglicéridos en los tejidos <sup>1</sup>. Cuando existe la estimulación de gluconeogénesis por el cortisol los pacientes tienden a sufrir complicaciones como la obesidad que va a estar asociada a la resistencia periférica a la insulina <sup>31</sup>. En la facies de luna llena los depósitos de grasa se encuentran a nivel facial, la giba de búfalo es otro de los rasgos importantes de esta enfermedad debido a que en el área cervical se acumula la grasa en forma de almohadillas y desaparecen los huecos supraclaviculares <sup>11</sup>.

Las estrías es otra manifestación relevante en esta patología por lo que se va a presentar de un color rojo intenso, las medidas de estas son >1 cm, a diferencia de las estrías que comúnmente son de color pálidas o blancas producto del aumento rápido de peso a causa de cualquier circunstancia <sup>1</sup>. Esta manifestación no solo se presenta en el abdomen sino también puede aparecer en cintura, mamas, flancos, nalgas y brazos lo cual es producto de una pérdida de tejido celular subcutáneo <sup>43</sup>.



**Tabla 3.** Enfermedades secundarias al Síndrome de Cushing

Autor	Nº pacientes	Enfermedades secundarias					
		HTA (%)	Obesidad (%)	IG (%)	DL (%)	Diabetes (%)	O (%)
Menezes et al <sup>3</sup>	629	73	-	-	-	31	1
Benítez et al <sup>4</sup>	70	53	97	-	-	40	-
Mamani et al <sup>6</sup>	-	-	4	-	-	4	-
Cabrera et al <sup>16</sup>	65	78	-	58	-	-	-
Moya et al <sup>26</sup>	-	41	-	-	-	41	-
García et al <sup>29</sup>	3	81	-	55	-	-	-
Álvarez et al <sup>34</sup>	14	85	-	75	-	20	-
Molinero et al <sup>36</sup>	1	81	-	65	-	-	-
Gutiérrez et al <sup>37</sup>	30	65	90	-	35	35	20
García et al <sup>38</sup>	-	75	-	20	-	35	-
Aulinas et al <sup>39</sup>	-	-	-	43	-	34	-
Fernández et al <sup>40</sup>	1	78	-	-	-	-	-
Tavares et al <sup>41</sup>	-	4	-	-	-	4	-
<b>Total</b> <b>Promedio</b>	813	65	64	59	35	27	11

**HTA:** hipertensión arterial; **IG:** intolerancia oral a la glucosa; **DL:** dislipidemia; **O:** osteoporosis

Las principales enfermedades secundarias presentadas por los pacientes que padecen Síndrome de Cushing se describen en la tabla 3, donde se observa que la hipertensión arterial presenta un (65 %), seguida de la obesidad con un (64 %) e intolerancia oral a la glucosa con un (59 %) siendo las tres enfermedades que cuentan con un alto nivel de positividad en esta patología **Anexo 2.**

La enfermedad secundaria más frecuente que se presenta en el Síndrome de Cushing es la hipertensión arterial, se involucra la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el incremento en la reactividad vascular por los vasoconstrictores e inhibición de los sistemas de vasodilatación, también ante concentraciones muy elevadas de glucocorticoides, en la que se altera la capacidad renal de la enzima 1 $\beta$ -HSD (11 beta

hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2) para de esta manera el cortisol se inactive, lo cual genera más disponibilidad al unirse al receptor de mineralocorticoides<sup>38</sup>.

Además, la hipertensión arterial se asocia a la edad, pero no el sexo ni la duración de la enfermedad, casi en la mayoría de los pacientes van a perder el ritmo circadiano de la presión arterial, provocando así una elevada mortalidad y un riesgo mayor a daños en los órganos diana. Esta enfermedad puede perdurar en los individuos que tienen larga duración de hipercortisolismo, por la que se debería controlar la presión arterial en el transcurso de la fase activa de esta enfermedad, mejorando de esta manera el pronóstico de larga duración <sup>38</sup>.

Otra enfermedad que se presenta en estos pacientes con Síndrome de Cushing es la intolerancia oral a la glucosa, en la cual va a estar incrementada la neoglucogénesis provocada por el cortisol <sup>29</sup>. Dichas concentraciones de la glucosa en la sangre van a estar aumentadas en estos pacientes <sup>38</sup>. Los glucocorticoides es un factor de riesgo el cual ayuda a desarrollar esta enfermedad, esto se puede reducir mediante un tratamiento, aunque este puede persistir <sup>39</sup>.

**Tabla 4.** Síndrome de Cushing en relación con la hormona adrenocorticotropa (ACTH)

Autor	Nº Pacientes	ACTH	
		Dependiente (%)	Independiente (%)
Menezes et al <sup>3</sup>	629	85	15
Mora et al <sup>14</sup>	1	83	15
Fierro et al <sup>15</sup>	1	83	18
Moya et al <sup>26</sup>	-	73	20
García et al <sup>29</sup>	3	80	20
Young et al <sup>42</sup>	-	15	-
<b>Total Promedio</b>	634	70	18

En la tabla 4, se describe el Síndrome de Cushing en relación con la hormona adrenocorticotropa (ACTH), en donde varios autores demuestran que la ACTH dependiente cuenta con un mayor porcentaje de (70 %) **Anexo 3.**

La hormona adrenocorticotropa (ACTH) dependiente es la causa más frecuente de esta patología por lo que presenta una hipersecreción hipofisiaria de la hormona ACTH por un adenoma corticotropo, la cual tiene el nombre de enfermedad de Cushing que va a inducir una hipersecreción de cortisol o una hiperplasia suprarrenal bilateral debido al aumento de ACTH perdiendo el ritmo circadiano del cortisol <sup>31</sup>.

En el Síndrome de Cushing dependiente, la elevación de los valores de la hormona ACTH estimula la obtención de cortisol por medio de la corteza suprarrenal debido a un aumento de la amplitud, cuando los valores de cortisol plasmático se elevan van a inhibir la producción de hormona liberadora de corticotropina (CRH) por el hipotálamo y por las células hipofisiarias normales de la ACTH <sup>43</sup>.

La hormona adrenocorticotropa (ACTH) independiente pertenece a pocos de los casos presentados, la cual se debe a un adenoma adrenal, además cuenta con un menor porcentaje la hiperplasia adrenal macronodular y el carcinoma adrenal, mostrando así una hiperfunción adrenocortical <sup>31</sup>. En el Síndrome de Cushing independiente, las glándulas suprarrenales van a sintetizar de forma excesiva el cortisol, lo que detiene la secreción de hormona liberadora de corticotropina y ACTH demostrando así los valores disminuidos <sup>43</sup>.

Cuando se requiere determinar el tipo de Síndrome de Cushing con relación a la ACTH se realiza mediante la cuantificación de una muestra plasmática en la mañana, cuando los valores se encuentran bajos o suprimidos va a corresponder a un ACTH independiente, en cambio si los valores se encuentran normales o aumentados va a pertenecer a un ACTH dependiente <sup>8</sup>.

**Tabla 5.** Fluido biológico y hora de recolección de muestras

Autor	Fluido biológico		Hora de recolección muestra	
	Sangre	Saliva	09h00	23h00
Mamani et al <sup>6</sup>	0	1	0	1
Lima et al <sup>21</sup>	0	1	0	1
Abellán et al <sup>35</sup>	0	1	0	1
Carles et al <sup>43</sup>	1	0	0	1
	0	1	0	1
Ruiz <sup>44</sup>	0	1	0	1
<b>Total</b>	1	5	0	6

En la tabla 5, se observa que el fluido biológico que con mayor frecuencia se utiliza para la cuantificación de cortisol es la saliva y concuerdan que la muestra debe recolectarse a las 23h00 por los siguientes autores como: Mamani et al <sup>6</sup>, Carles et al <sup>7</sup>, Lima et al <sup>21</sup>, Abellán et al <sup>35</sup>, Ruiz <sup>43</sup>. Mientras que Carles et al <sup>7</sup> indica que es muy baja la determinación de dicha patología en sangre **Anexo 4**.

En los individuos sanos el cortisol salival tiende a descender a la medianoche, con un aumento a las 03h00-04h00 am y considerando que a las 07h00-09h00 am sería el pico máximo del mismo, esto sucede cuando se tiene un ciclo estable de sueño – vigilia. Cuando el cortisol no descende a la medianoche, es porque el individuo presenta una pérdida del ritmo circadiano mostrando de esta manera una anormalidad bioquímica del Síndrome de Cushing <sup>6</sup>.

La cuantificación de saliva se elige porque es más fácil la recolección de la muestra ya que esta prueba de laboratorio no es invasiva, su recolección puede realizarse en la casa, no produce estrés, es indolora y varios autores manifiestan que esta prueba tiene una alta probabilidad para diagnosticar el Síndrome de Cushing siendo el método de screening, además su almacenamiento se lo puede mantener a 4 °C, por lo que se le debe transportar en una cadena de frío, debido a que el cortisol tiene una estabilidad química por ser una hormona esteroideal y la cual no es sensible a la degradación <sup>18</sup>.

Además la cuantificación por sangre tiene un porcentaje menor porque en el momento de la flebotomía va a producirse en muchos de los pacientes un factor como el estrés el cual puede incrementar los resultados de cortisol, además esta prueba necesita de un profesional de la salud para que se le pueda realizar, mientras que para la cuantificación salival se le realiza sin ninguna complicación en su hogar por la noche y sin ningún factor que altere ya que solo constan en recolectar la saliva en un hisopo y luego transportar al laboratorio.

El cortisol pasa por la vía sanguínea mediante una proteína transportadora denominada globulina transportadora (GBP), también conocida como transcortina. Al menos un porcentaje menor del cortisol total utilizará como transportador a la albumina, la cual se va a denominar fracción libre de cortisol, dicha fracción menor del cortisol total sanguíneo que no va a estar unido a proteínas va a funcionar como reservorio circulante del cortisol que va a estar unido a proteínas, conservando la entrega de cortisol a los diferentes tejidos. Cuando el cortisol plasmático se encuentra elevado demuestra que va a estar saturado los sitios de unión de la GBP, aumentado así la fracción libre y la unión a la albumina <sup>25</sup>.

Los niveles plasmáticos de cortisol total son utilizados para la cuantificación del cortisol circulante, se disminuye la síntesis de proteínas transportadoras de cortisol debido a que se puede presentar situaciones de estrés agudo, lo cual genera aumento en la fracción libre de la hormona, para la determinación de cortisol libre va a contar con un procedimiento laborioso, es por ello que varios autores diseñaron otros procedimientos para conocer dicha concentración como lo es la medición del cortisol en saliva <sup>25</sup>.

**Tabla 6.** Técnicas de análisis para cuantificar cortisol en sangre y en saliva

Autor	Técnicas de cuantificación de cortisol							
	Saliva				Sangre			
	ELISA	RIA	LC-MS/MS	ECLIA	ELISA	RIA	LC-MS/MS	ECLIA
Garrido et al <sup>18</sup>	0	0	0	1	0	0	0	0
Lima et al <sup>21</sup>	1	0	1	0	0	0	0	0
Hernández et al <sup>28</sup>	1	1	1	0	1	1	1	0
Tavares et al <sup>41</sup>	0	0	1	0	0	0	0	0
De Sousa et al <sup>45</sup>	0	0	0	1	0	0	0	0
Casals et al <sup>46</sup>	0	0	1	0	0	0	1	0
Abellán <sup>47</sup>	0	0	1	0	0	0	0	0
Carrasco et al <sup>48</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1
Ciftci et al <sup>49</sup>	0	0	0	0	0	0	0	1
Ceccato et al <sup>50</sup>	0	0	0	0	0	1	0	0
Maidana et al <sup>51</sup>	1	1	1	1	0	0	0	0
Żukowski et al <sup>52</sup>	1	0	0	0	0	0	0	0
Zhang et al <sup>53</sup>	0	1	1	0	0	0	0	0
Miller et al <sup>54</sup>	0	0	1	0	0	0	0	0
<b>Total</b>	4	3	8	3	1	2	2	2

**ELISA:** ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas; **RIA:** radioinmunoensayo; **ECLIA:** electroquimioluminiscencia; **LC-MS/MS:** cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem.

Se presentan en la tabla 6, la descripción de las técnicas de análisis para la cuantificación de cortisol salival donde se indican los siguientes: la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem muestra que es muy empleada para el diagnóstico por lo que existe una mayor cantidad de análisis, varios autores como Lima et al <sup>21</sup>, Hernández et al <sup>28</sup>, Maidana et al <sup>51</sup>, Żukowski et al <sup>52</sup> concuerdan también en que técnicas como ELISA es útil para dicha

determinación, además son utilizadas con menor frecuencia para la determinación de cortisol radioinmunoensayo y electroquimioluminiscencia debido a que existen muy pocos estudios **Anexo 5.**

Las técnicas utilizadas para el estudio en sangre que existen son radioinmunoensayo según Hernández et al <sup>28</sup> y Ceccato et al <sup>50</sup>, como también cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem que demuestra Hernández et al <sup>28</sup> y Casals et al <sup>46</sup> y además la electroquimioluminiscencia que manifiesta Carrasco et al <sup>48</sup> y Ciftci et al <sup>49</sup>. Mientras que el ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas es muy poco utilizado.

La técnica más utilizada para la cuantificación en saliva es la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem porque para su cuantificación hay que realizar la separación de estas moléculas y de ahí se selecciona una fracción del cortisol, es por ello que se realiza esta técnica, no es lo mismo ejecutar un ECLIA o un ELISA porque en estas técnicas existe una reacción antígeno-anticuerpo mas no una separación de las moléculas de cortisol para la cuantificación, estas técnicas analizadas no son utilizadas habitualmente, demostrando así que la técnica gold estándar es la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem.

La técnica de ECLIA es útil para la medición de cortisol salival ya que en este método se utiliza anticuerpos policlonales en la cual se va a emplear una etapa de separación magnética, para la cuantificación de esta concentración. Por el danazol se va a separar la globulina fijadora de cortisol, cuando este se desprenda va a competir con un marcador llamado rutenio que va a estar unido a la biotina <sup>45</sup>. Es un método analítico la espectrometría de masas para la medición de cortisol salival demostrando ser más específico, además este ensayo elimina la influencia de reactividad cruzada de esteroides con la cortisona <sup>46</sup>.

## CAPÍTULO V. CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

- En el Síndrome de Cushing el paciente presenta concentraciones elevadas de cortisol, lo que genera una retroalimentación negativa sobre el hipotálamo ayudando a reducir la síntesis de la hormona liberadora de corticotropina, además se reduce la formación de la hormona adrenocorticotrópica en la adenohipófisis, permitiendo que el organismo intente reducir las concentraciones del glucocorticoide.
- El exceso de cortisol en los pacientes que padecen el Síndrome de Cushing se muestra frecuentemente la obesidad debido a la disminución de la actividad lipolítica y la aceleración de las lipoproteínas lipasa que están inducidas por glucocorticoides, acumulándose los triglicéridos en los tejidos, también se puede presentar una hipertensión arterial debido a que está involucrada la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, el incremento en la reactividad vascular por los vasoconstrictores e inhibición de los sistemas de vasodilatación, en la que se altera la capacidad renal de la enzima 11 beta hidroxisteroide deshidrogenasa tipo 2.
- Según las investigaciones analizadas, la técnica más utilizada para la cuantificar cortisol corresponde a la cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, esta técnica es precisa para analizar hormonas esteroides en fluidos biológicos, demostrando de manera exacta los niveles de cortisol salival, debido a que esta técnica no presenta reacciones cruzadas a diferencia de otras técnicas como son los inmunoensayos, mientras que para la determinación de cortisol mediante la técnica ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas va a existir una reacción antígeno anticuerpo en la que los estudios demuestran que es utilizada con menos frecuencia en relación a la primera técnica de análisis.
- Para la apoyar el diagnóstico de Síndrome de Cushing, se cuantifica cortisol en saliva por su fácil recolección y la comodidad del paciente en la hora de la toma, esta prueba no provoca estrés y por lo tanto no va a alterar su resultado, a diferencia del fluido sanguíneo que en muchos de los pacientes en el momento de la flebotomía provoca estrés alterando así las concentraciones de cortisol, el estrés induce una liberación rápida de cortisol desvinculando un conjunto de efectos metabólicos.



## RECOMENDACIONES

- En el caso de existir hipercortisolismo es recomendable que el medico solicite la dosificación en saliva porque demuestra que existe mayor especificidad y sensibilidad.
- Debe ser implementado métodos más específicos en los laboratorios para que de esta manera se pueda confirmar dicha patología con mejor exactitud.
- Se aconseja realizar la toma de muestra en saliva porque lo puede realizar la misma persona y su almacenamiento se lo debe mantener a 4 °C, debido a que el cortisol tiene una estabilidad química por ser una hormona esteroidea y la cual no es sensible a la degradación.
- Se recomienda utilizar el método de cromatografía líquida-espectrometría de masas en tándem, debido a que tiene una alta especificidad y sensibilidad en la determinación de cortisol.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Buike Peña I. Todo lo que necesita saber sobre el síndrome o enfermedad de Cushing [Internet]. Elsevier. 2018. Disponible en: <https://www.elsevier.com/es-es/connect/medicina/todo-lo-que-necesitas-saber-sobre-el-sindrome-o-enfermedad-de-cushing>
2. Fuentes Salomón S, Carballido Sánchez J, Salomón Rivas J. Nivel de conocimiento de estudiantes de medicina sobre el síndrome de Cushing [Internet]. Rev16deabril.sld.cu. 2021; 60:(282); 1-5. Disponible en: [http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16\\_04/article/view/1401/676](http://www.rev16deabril.sld.cu/index.php/16_04/article/view/1401/676)
3. Menezes Andrade M, Mota Tiburcio B, Alves Lima V, et al. Prevalência de rastreio positivo para síndrome de Cushing em indivíduos obesos candidatos ao tratamento cirúrgico para obesidade [Internet]. HU Rev. 2019; 45(4):426-430. Disponible en: <https://periodicos.ufjf.br/index.php/hurevista/article/view/25987/20082>
4. Benítez Arce S, Aveiro A. Complicaciones del uso prolongado de corticoides: Cushing iatrogénico [Internet]. Rev. virtual Soc. Parag. Med. Int. 2018; 5(2): 30-37. Disponible en: [http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S2312-38932018000200030&lng=en&nrm=iso&tlng=es](http://scielo.iics.una.py/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2312-38932018000200030&lng=en&nrm=iso&tlng=es)
5. Eva Cabrera C, Martínez Mesa Á, Levy Naon A. Cushing iatrogénico secundario al uso de corticoides inhalados en paciente VIH [Internet]. 2020. Disponible en: <https://www.archbronconeumol.org/es-cushing-iatrogeno-secundario-al-uso-articulo-S0300289619303576?ref=busqueda&ant=S0304541220300172&sig=S1134207219302191>
6. Mamani Huanca L, Chura Catacora S, Alejo Callisaya H, et al. Síndrome de Cushing por consumo excesivo de corticoesteroides [Internet]. 2021; 3:(1); 16-25. Disponible en: <http://portal.amelica.org/ameli/jatsRepo/314/3142383005/html/index.html>
7. Gutiérrez Restrepo J, Román González A. Síndrome de Cushing ectópico: revisión de la literatura [Internet] rev.colomb.cancerol. Diciembre de 2016; 20 (4): 175-182. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0123-90152016000400005&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-90152016000400005&lng=en)
8. Araya V. Trastornos de la glándula suprarrenal: diagnóstico y tratamiento [Internet]. RVDO. MEDICINA. CLÍN. CONDES. 2013; 24(5) 768-777. Disponible en:

<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202-articulo-trastornos-glandula-suprarrenal-diagnostico-tratamiento-S0716864013702220>

9. Novoa Gómez M, Vargas R, Triana L. Bienestar psicológico de personas con síndrome de Cushing [Internet]. *Diversitas: Perspectivas en Psicología*. 2013; 9(1): 159-177. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1794-99982013000100012](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1794-99982013000100012)
10. Loriaux L. Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome [Internet]. *N ENGL J MED*. 2017; 376(15): 1451 - 1459. Disponible en: <https://scihub.se/10.1056/NEJMra1505550>
11. Bruno O. Síndrome y Enfermedad de Cushing [Internet]. *Separata*. 2014; 22:(6); 1 - 40. Disponible en: <https://www.montpellier.com.ar/Uploads/Separatas/2014%20Sdme%20Cushing%20.pdf>
12. Franco Díez E, Campos Pavón J, Ruiz Mateos B, et al. Manual de Endocrinología. 12th ed. Editorial AMIR. 2019; 47 - 50p. Disponible en: <https://www.studocu.com/pe/document/universidad-nacional-mayor-de-san-marcos/fisiologia-medica/manual-amir-de-endocrinologia-120-edicion/13080788>
13. Montoya Escobar J, Builes Montaña C, Gutiérrez Restrepo J, et al. Muestreo de senos petrosos inferiores en el diagnóstico de pacientes con síndrome de Cushing dependiente de hormona adrenocorticotrópica [Internet]. *Medigraphic.com*. 2013; 19:(9-10); 411 - 450p. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medlab/myl-2013/myl139-10b.pdf>
14. Mora López I, Moncada Rodríguez I, Cardosa Samón M, et al. Enfermedad de Cushing en un adulto mayor [Internet]. *Medwave*. 2012; 4: 1 - 4. Disponible en: <https://www.medwave.cl/medios/medwave/mayo2012/PDF/10.5867medwave.2012.04.5407.pdf>
15. Fierro Maya L, González Clavijo, A, Alvarez Lozano, M, et al. Síndrome de Cushing exógeno de difícil diagnóstico [Internet]. *Actamedicacolombiana*. 2020; 45(3): 1 - 3. Disponible en: <http://actamedicacolombiana.com/ojs/index.php/actamed/article/view/1500/959>
16. Cabrera Gámez M, Domínguez Alonso E, Mustelier González M. Manifestaciones clínicas predictivas del diagnóstico del hipercortisolismo endógeno [Internet]. *Rev Cubana Endocrinol*. 2021; 32(1): 1 - 18. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532021000100001&script=sci\\_arttext&tlng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?pid=S1561-29532021000100001&script=sci_arttext&tlng=en)

17. Espinosa Cárdenas P, Espinosa de los Monteros Sánchez A, Mercado M, et al. Ketoconazol en el tratamiento de la enfermedad de Cushing [Internet]. Medigraphic. 2013; 21:(4); 164-170p. Disponible en: <http://www.qualitat.cc/sitebuildercontent/sitebuilderfiles/ketoconazol.cushing.pdf>
18. Garrido M, Romero C, Cid M, et al. Detección de cortisol salival nocturno en una muestra de sujetos de Santiago de Chile, mediante la técnica de electroquimioluminiscencia [Internet]. Rev. chil. endocrinol. diabetes 2015; 8(3): 102-107. Disponible en: [http://www.revistasoched.cl/3\\_2015/3-3-2015.pdf](http://www.revistasoched.cl/3_2015/3-3-2015.pdf)
19. Nieman L, Swearinge B. Síndrome de Cushing y Enfermedad de Cushing [Internet]. The Pituitary Society. 2018; 1-16. Disponible en: <https://www.ercusyn.eu/ercusyn/wp-content/uploads/sites/2/2018/05/cushingsES.pdf>
20. O'Neill R, Murphy R. Lo Esencial en Endocrinología [Internet]. Elsevier. 2013; 4ta edi. 45-45. Disponible en: <http://librodigital.sangregorio.edu.ec/librosusgp/17756.pdf>
21. Lima Martínez Marcos M, Zerpa José, Guerrero Yorly, et al. Manejo de pacientes con Síndrome de Cushing [Internet]. Rev. Venez. Endocrinol. Metab 2013; 11(3): 147-156. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1690-31102013000300006&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1690-31102013000300006&lng=es)
22. Guillín C, Bernabeu I, Rodríguez Gómez I, et al. Hiper cortisolismo de origen suprarrenal [Internet]. 2016; 12(14): 781-786. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.med.2016.06.011>
23. Dorantes A, Martínez C, Ulloa A. Endocrinología clínica de Dorantes y Martínez. 5th ed. México, D.F.: Editorial El Manual Moderno. 2016; 252-260p. Available from: <https://www.untumbes.edu.pe/vcs/biblioteca/document/varioslibros/0397.%20Endocrinologia.%20Clinica%20de%20Dorantes%20y%20Martinez.pdf>
24. Maidana P, Bruno O, Mesch V. MEDICIÓN DE CORTISOL Y SUS FRACCIONES UNA PUESTA AL DÍA [Internet]. Medicinabuenosaires.com. 2013; 73(6); 580-583. Disponible en: <http://www.medicinabuenosaires.com/PMID/24356273.pdf>
25. Guerrero J. Para entender la acción de cortisol en inflamación aguda: una mirada desde la glándula suprarrenal hasta la célula blanco [Internet]. Rev. méd. Chile. 2017 Feb; 145( 2): 230-239. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0034-98872017000200011&lng=es](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872017000200011&lng=es)<http://dx.doi.org/10.4067/S0034-8872017000200011>

26. Moya Crespo M. Afectación psiquiátrica y cognoscitiva en el síndrome de Cushing [Internet]. Npunto.es. 2019; 11(20): 59-778. Disponible en: <https://www.npunto.es/content/src/pdf-articulo/5ddb91654b554NPvolumen20-59-83.pdf>
27. Álvarez Blasco F, Alpañés Buesa M, Luque Ramírez M, et al. Hiper cortisolismo de origen suprarrenal: síndrome de Cushing [Internet]. 2012; 11 (15): 861-870. Disponible en: [https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0304-5412\(12\)70398-0](https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/S0304-5412(12)70398-0)
28. Hernández Quiceno S, Uribe Bojanini E, Alfaro Velásquez J, et al. Cortisol: mediciones de laboratorio y aplicación clínica. Medicina y laboratorio. 2016. 22 (153-156). Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/74/58>
29. García Botina H, Lara Botina D, Sánchez F, et al. Presentación de 3 casos clínico y revisión en la literatura: Síndrome de Cushing [Internet]. Docs.bvsalud.org. 2017. 17(2): 417 - 423. Disponible en: <https://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/04/882355/19-rc-sindrome-de-cushing.pdf>
30. Robles Torres E, Leal Curi L, Díaz Socorro C. Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing [Internet]. Rev Cubana Endocrinol. 2014; 25( 3 ): 206-215. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-29532014000300009&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-29532014000300009&lng=es).
31. Sorto H, Girón G, Meléndez N, Alcides V. SÍNDROME DE CUSHING: Principios básicos [Internet]. Bvs.hn. 2021; 58-59. Disponible en: <http://www.bvs.hn/RFCM/pdf/2011/pdf/RFCMVol8-1-2011-7.pdf>
32. Pérez García L, Anda E, Rojo J. Síndrome de Cushing: veinticinco años de experiencia clínica en Navarra [Internet]. An. Sist. Sanit. Navar. 2012; 35(3):n461 - 467. Disponible en: [https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v35n3/original\\_breve2.pdf](https://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v35n3/original_breve2.pdf)
33. Huguet I, Aguirre M, Almudena V, et al. Análisis de los resultados del tratamiento de la enfermedad de Cushing en los hospitales de Castilla-La Mancha [Internet]. Endocrinol Nutr. 2015; 62(5): 217 - 223. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.endonu.2015.02.007>
34. Álvarez Hernández E, Mercado Molina G, Barrera Guerra R. Validación del índice de gravedad del síndrome de Cushing en pacientes con síndrome de Cushing iatrogénico [Internet]. Reumatol Clin. 2021; 17(6): 313-317. Disponible en: <https://www.reumatologiaclinica.org/index.php?p=revista&tipo=pdf-simple&pii=S1699258X19301652>

35. Abellán Galiana F, Fajardo Montañana C, Riesgo Suárez P, et al. Factores pronósticos de remisión a largo plazo tras cirugía transesfenoidal en la enfermedad de Cushing [Internet]. *Endocrinol Nutr* 2012; 60(8): 475 - 482. Disponible en: <https://scihub.hkvisa.net/10.1016/j.endonu.2012.09.009>
36. Molinero Abad C, Dueñas Gutiérrez R, Salazar Thierold M, et al. Debut Diabético, Síndrome de Cushing y Panhipopituitarismo [Internet]. Servicio de Medicina interna. Servicio de Endocrinología. 2013. Disponible en: [https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/congresos/libro-casos-clinicos\\_0.pdf#page=28](https://www.fesemi.org/sites/default/files/documentos/congresos/libro-casos-clinicos_0.pdf#page=28)
37. Gutiérrez Restrepo J, Gómez Corrales J, Restrepo Giraldo L, et al. Características clínicas y epidemiológicas del síndrome de Cushing. Medellín, 1986-2010 [Internet]. *Medicinaylaboratorio.com*. 2013; 19(9-10): 473 - 485. Disponible en: <https://medicinaylaboratorio.com/index.php/myl/article/view/244/238>
38. García García Y, Turcios Tristá S, Acosta Cedeño A, et al. Riesgo cardiovascular en el síndrome de Cushing [Internet]. 2014; 25(2):178-190. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/end/v25n3/end06314.pdf>
39. Aulinas A, Valassi E, Webb S. Pronóstico del paciente tratado de síndrome de Cushing. *Endocrinol Clin*. 2014; 61(1): 52 - 61. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-nutricion-12-articulo-pronostico-del-paciente-tratado-sindrome-S1575092213001381>
40. Fernández V, Monteiro A, Santos M, et al. Síndrome de Cushing Ectópica: Um Desafio Diagnóstico e Terapêutico [Internet]. *Gazeta Médica*. 2018; 1(5): 50 - 55. Disponible en: [https://www.researchgate.net/profile/Ana-Margarida-Monteiro/publication/324476252\\_Sindrome\\_de\\_Cushing\\_Ectopica\\_Um\\_Desafio\\_Diagnostico\\_e\\_Terapeutico/links/5acf1776a6fdcc87840f6baa/Sindrome-de-Cushing-Ectopica-Um-Desafio-Diagnostico-e-Terapeutico.pdf](https://www.researchgate.net/profile/Ana-Margarida-Monteiro/publication/324476252_Sindrome_de_Cushing_Ectopica_Um_Desafio_Diagnostico_e_Terapeutico/links/5acf1776a6fdcc87840f6baa/Sindrome-de-Cushing-Ectopica-Um-Desafio-Diagnostico-e-Terapeutico.pdf)
41. Tavares A, Da Silva Júnior V, Tabet A. Obesidade e hipercortisolismo: armadilhas no diagnóstico [Internet]. *Revista HUPE*. 2014; 13(1); 38 - 36. Disponible en: <https://scihub.hkvisa.net/10.12957/rhupe.2014.9804>
42. Young J, Espinosa M. Síndrome de Cushing secundario a secuela ectópica: un desafío diagnóstico [Internet]. *Rev. chil. endocrinol. diabetes*. 2013; 6(4). Disponible en: [http://www.revistasoched.cl/4\\_2013/4.html](http://www.revistasoched.cl/4_2013/4.html)

43. Carles Genovés C, Gallegos Gómez E, López Almaraz R. Síndrome de Cushing [Internet]. Sociedad Española de Endocrinología Pediátrica. 2016. Disponible en: <https://www.seep.es/images/site/publicaciones/oficialesSEEP/consenso/cap18.pdf>.
44. Ruiz Cano R. El eje adrenal en el período neonatolactancia: del hipo al hipercortisolismo [Internet]. Endocrinologiapediatrica. 2016; 43 - 57. Disponible en: <https://www.endocrinologiapediatrica.org/modules/editorial/files/librocursoseep2016.pdf#page=44>
45. De Sousa Lages A, Frade J, Oliveira D, et al. Late-Night Salivary Cortisol: Cut-Off Definition and Diagnostic Accuracy for Cushing's Syndrome in a Portuguese Population [Internet]. Acta Med Port. 2019;32(5): 381-387. Disponible en: <https://pdfs.semanticscholar.org/7805/c1b0b254d5ee88bb26cca0ce9ea65113f5c4.pdf>
46. Casals G, Hanzu F. Mediciones de cortisol en el síndrome de Cushing: ¿inmunoensayo o espectrometría de masas? [Internet]. Medicina de Laboratorio 2020; 40(4): 285-296. Disponible en: <https://synapse.koreamed.org/articles/1143289>
47. Abellán Galiana P. Novedades en el manejo del síndrome de Cushing [Internet]. Endocrinología, Diabetes y Nutrición. 2021; 68(3): 141-143. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-endocrinologia-diabetes-nutricion-13-articulo-novedades-el-manejo-del-sindrome-S2530016421000215?referer=buscador>
48. Carrasco C, García M, Goycoolea M, et al. Reproducibility and performance of one or two samples of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome using an automated immunoassay system [Internet]. Endocrine. 2012; 41: 487-493. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1007/s12020-012-9597-z>
49. Ciftci Dogansen S, Yenidunya Yalin G, Canbaz B, et al. Cambios dinámicos de las funciones tiroideas centrales en el manejo del síndrome de Cushing [Internet]. Endocrinol metab. 2018; 62 (2). Disponible en: <https://www.scielo.br/j/aem/a/Cn36hBYJxpDszLmkJYPvRNK/?lang=es>
50. Ceccato F, Barbot M, Zilio M. Performance of salivary cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome, adrenal incidentaloma, and adrenal insufficiency [Internet]. European Journal of Endocrinology. 2013; 169: 31-36. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1530/EJE-13-0159>
51. Maidana P, Bruno O, Mesch V. Medición de cortisol y sus fracciones: Una puesta al día. [Internet]. Medicina. 2013; 73(6): 579-584. Disponible en:

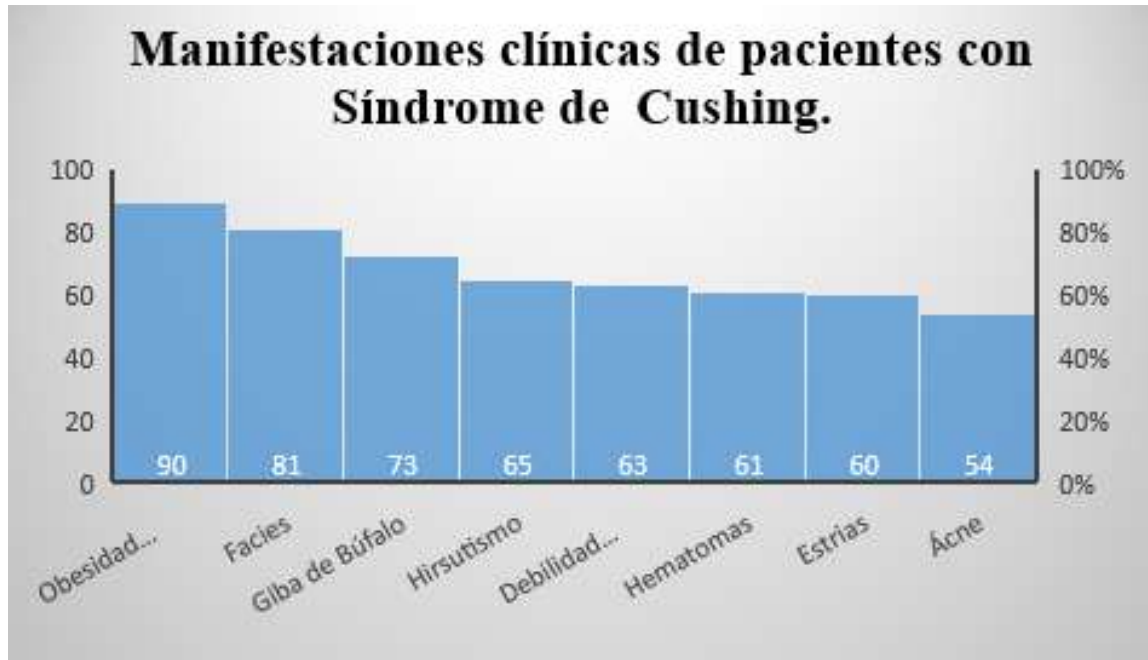
[http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0025-76802013000800016&lng=es](http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802013000800016&lng=es).

52. Żukowski L, Myśliwiec J, Górska M. Diagnóstico de hipercortisolismo: comparación entre la utilidad clínica de las mediciones de cortisol salival y sérico [Internet]. Endokrynologia Polska: 2013; 64(4). Disponible en: [https://journals.viamedica.pl/endokrynologia\\_polska/article/view/EP.2013.0003/32384](https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/EP.2013.0003/32384)
53. Zhang Q, Dou J, Gu W. Reassessing the reliability of the salivary cortisol assay for the diagnosis of Cushing syndrome [Internet]. Journal of International Medical Research 2013; 41(5): 1387 - 1394. Disponible en: <https://sci-hub.se/10.1177/0300060513498017>
54. Miller R, Plessow F, Rauh M, et al. Comparison of salivary cortisol as measured by different immunoassays and tandem mass spectrometry [Internet]. Psychoneuroendocrinology. 2013; 38: 50 - 57. Disponible en: <https://sci-hub.se/https://doi.org/10.1016/j.psyneuen.2012.04.019>
55. Guillín C, Bernabeu I, Rodríguez Gómez I, et al. Hipercortisolismo de origen suprarrenal [Internet]. Medicina. 2016;12(14): 781-786. Disponible en: <https://sci-hub.hkvisa.net/10.1016/j.med.2016.06.011>
56. Pires Gonçalves A, Baptista F, Nobre E. Subfertilidade: diagnóstico tardío del síndrome de Cushing [Internet]. Rev Port Endocrinol Diabetes Metab 2014; 9(2): 153- 156. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1646343914000467>



## ANEXOS

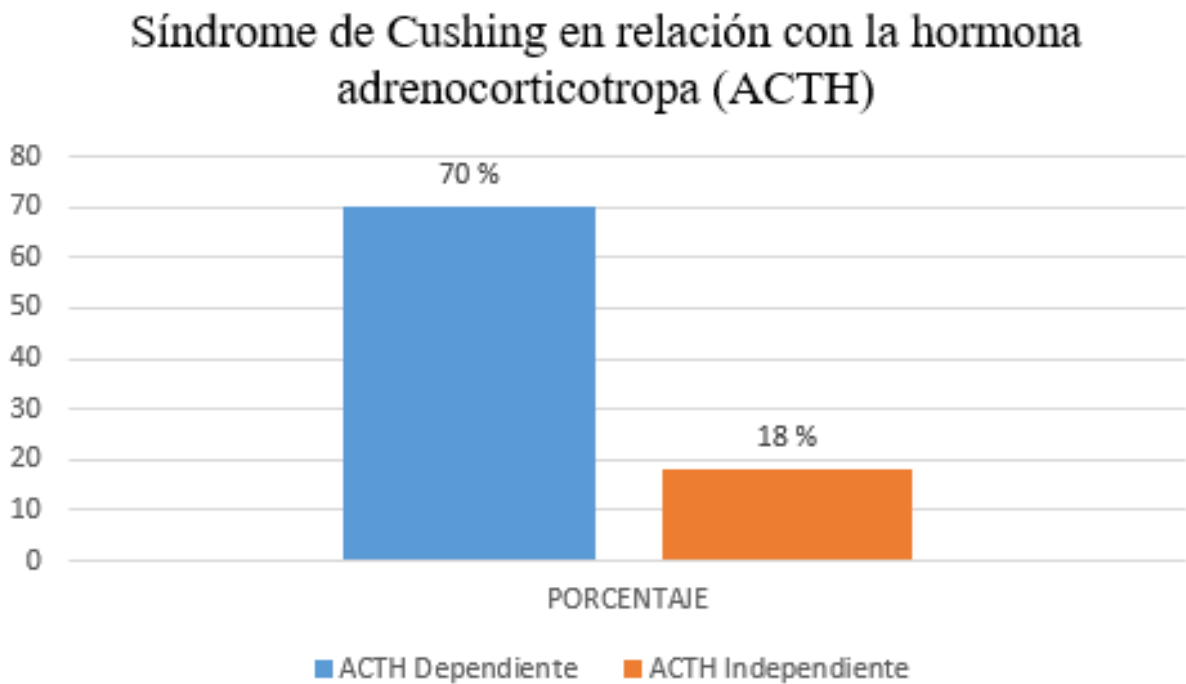
### Anexo 1. Manifestaciones clínicas de pacientes con Síndrome de Cushing



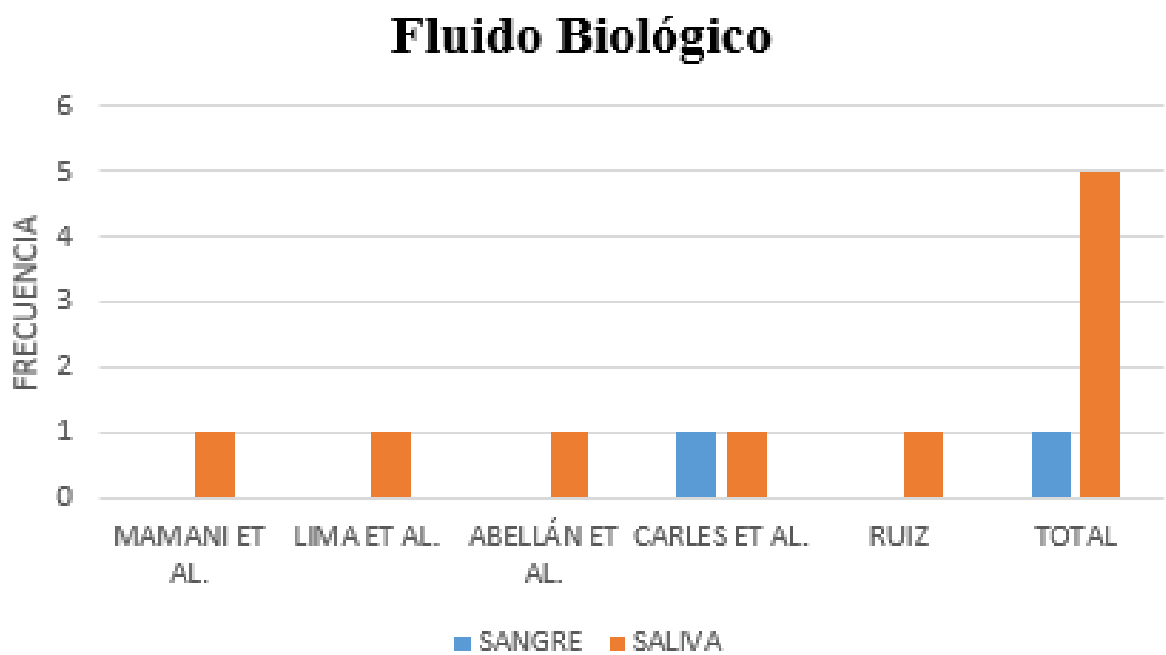
### Anexo 2. Enfermedades secundarias al Síndrome de Cushing



**Anexo 3.** Síndrome de Cushing en relación con la hormona adrenocorticotropa (ACTH)



**Anexo 4.** Fluido biológico de elección para dosificar cortisol



## Anexo 5. Técnicas de análisis para cuantificar cortisol en sangre y en saliva

