

Contribución Especial

Hiperactividad de la glándula suprarrenal: bases fisiológicas del síndrome de Cushing

Hyperactivity of the adrenal gland: physiological bases of Cushing's syndrome

Rafael Roberto Beltrán Osorio^{1,a}; Antony Brayan Melendez Machco^{1,b}; Ken Lelis Ramos Aguilar^{1,b}; Angie Keiko Rivera Díaz^{1,b}; Jesús Jermain Uribe Chavez^{1,b}; Jimmy David Vásquez Flores^{1,b}.

Filiación:

1. Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Ciencias, Universidad Nacional del Santa, Chimbote, Perú.
a. Magister.
b. Estudiante de medicina.

Correspondencia: Angie Keiko Rivera Díaz, angierivera72521449@gmail.com

ID ORCID del autor

Rafael Roberto Beltrán Osorio	https://orcid.org/0000-0001-6464-0697
Melendez Machco Antony Brayan	https://orcid.org/0009-0008-1878-740X
Ramos Aguilar Ken Lelis	https://orcid.org/0009-0003-0119-3043
Rivera Diaz Angie Keiko	https://orcid.org/0009-0009-2566-0922
Uribe Chavez Jesús Jermain	https://orcid.org/0009-0006-9707-7996
Vasquez Flores Jimmy David	https://orcid.org/0009-0004-9110-1989

Declaración de autoría: los autores declaran haber participado en la concepción, redacción y revisión crítica del contenido intelectual de este artículo, así como en la aprobación final de la versión que se presenta.

Declaración de conflicto de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés financieros, personales o institucionales que puedan influir en los resultados o interpretación del estudio.

Financiamiento: El presente estudio fue financiado con recursos propios de los autores y no contó con financiamiento externo de instituciones públicas o privadas.

Declaración de uso de IA: Los autores utilizaron ChatGPT 5.6 Sol (OpenAI) para corrección, redacción, traducción y organización; posteriormente verificaron y editaron el contenido, asumiendo plena responsabilidad final del manuscrito.

Recibido: 09-12-2025.

Aceptado: 10-07-2026.

Publicado: 30-09-2026.

RESUMEN

La hiperactividad de la glándula suprarrenal puede producir un exceso de cortisol y originar el síndrome de Cushing. Este trastorno puede ser exógeno, generalmente por el uso prolongado de glucocorticoides, o endógeno, debido a alteraciones del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal, como tumores productores de ACTH o cortisol. Cuando se pierde el control normal por retroalimentación negativa, el cortisol permanece elevado y genera efectos en diferentes órganos y sistemas.

El hipercortisolismo crónico altera el metabolismo de carbohidratos, grasas y proteínas, favoreciendo hiperglucemia, resistencia a la insulina, obesidad central, cara de luna llena, estrías violáceas, debilidad muscular, hipertensión arterial, osteoporosis e inmunosupresión. Además, puede afectar el sistema nervioso y aumentar el riesgo de complicaciones cardiovasculares y metabólicas.

El diagnóstico se realiza mediante pruebas hormonales, como la medición de cortisol y ACTH y la prueba de supresión con dexametasona, complementadas según la causa sospechada. El tratamiento busca normalizar los niveles de cortisol y corregir la causa, mediante cirugía, tratamiento farmacológico o radioterapia, con el objetivo de prevenir complicaciones y reducir la morbilidad asociada.

Palabras Clave: Síndrome de Cushing; Glucocorticoides; Hormona Adrenocorticotrópica; Glándulas Suprarrenales; Hidrocortisona. (**Fuente:** DeCS-BIREME).

ABSTRACT

Hyperactivity of the adrenal gland may lead to excessive cortisol production and result in Cushing syndrome. This condition may be exogenous, most commonly due to prolonged glucocorticoid therapy, or endogenous, resulting from abnormalities of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis, including tumors that secrete ACTH or cortisol. Loss of normal negative feedback maintains persistently elevated cortisol levels, producing systemic metabolic, immune, and neurological effects.

Chronic hypercortisolism alters glucose regulation, insulin sensitivity, and lipid and protein metabolism, leading to hyperglycemia, central obesity, moon facies, violaceous striae, muscle weakness, arterial hypertension, osteoporosis, and immunosuppression. It may also affect the nervous system and increase the risk of cardiovascular and metabolic complications.

Diagnosis is based on hormonal testing, including measurement of cortisol and ACTH levels and the dexamethasone suppression test, complemented by additional studies according to the suspected etiology. Treatment aims to normalize cortisol levels and correct the underlying cause through surgery, pharmacological therapy, or radiotherapy, in order to prevent complications and reduce disease-related morbidity.

Keywords: Cushing Syndrome; Glucocorticoids; Adrenocorticotrophic Hormone; Adrenal Glands; Hydrocortisone. (**Source:** DeCS-BIREME).

INTRODUCCIÓN

El sistema endocrino mantiene la homeostasis del organismo mediante hormonas que regulan funciones clave como el metabolismo, la respuesta al estrés y los niveles de glucosa. Dentro de sus glándulas, las suprarrenales tienen un papel central: la corteza produce glucocorticoides, mineralocorticoides y andrógenos, mientras que la médula sintetiza catecolaminas. El cortisol, principal glucocorticoide, se regula mediante el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal con un mecanismo de retroalimentación negativa (1,2).

El síndrome de Cushing aparece por una exposición prolongada a niveles elevados de cortisol. Puede ser exógeno, por uso crónico de glucocorticoides, o endógeno, cuando existe una producción excesiva debido a adenomas hipofisiarios, tumores

suprarrenales o secreción ectópica de ACTH. Estas alteraciones rompen el control normal del eje hormonal (1,2).

El exceso de cortisol genera efectos multisistémicos: provoca hiperglucemia, resistencia a la insulina, obesidad central, fragilidad ósea, hipertensión, dislipidemia e inmunosupresión. Estas manifestaciones explican la elevada morbilidad asociada, aun cuando la enfermedad no es frecuente. En síntesis, comprender la desregulación del eje hormonal y sus consecuencias es fundamental para un diagnóstico temprano y un manejo adecuado del síndrome de Cushing (1,2).

ANÁLISIS DE LA REVISIÓN

ORGANIZACIÓN DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

Las glándulas suprarrenales son estructuras retroperitoneales localizadas sobre el polo superior de cada riñón y rodeadas por una cápsula

fibrosa. Presentan una organización anatómica diferenciada en corteza y médula suprarrenal, cada una con funciones endocrinas específicas. [1]

- **Corteza suprarrenal:** corresponde a la porción externa de la glándula y se encarga principalmente de la síntesis de hormonas esteroideas involucradas en la respuesta al estrés, el metabolismo y el equilibrio hidroelectrolítico. Se organiza en tres zonas: glomerular, fasciculada y reticular. [1]
- **Zona glomerular:** es la capa más externa de la corteza y produce mineralocorticoides, principalmente aldosterona, hormona fundamental para la regulación del equilibrio hidroelectrolítico y de la presión arterial. [1]
- **Zona fasciculada:** constituye la capa media y produce glucocorticoides, especialmente cortisol, cuya secreción está regulada por el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal y la hormona adrenocorticotropa. Estas hormonas intervienen en la regulación del metabolismo, la glucemia y la respuesta inmunitaria. [1,2]
- **Zona reticular:** es la capa más interna de la corteza y participa principalmente en la producción de andrógenos suprarrenales, entre ellos la dehidroepiandrosterona, que actúa como precursor de otras hormonas esteroideas y contribuye al desarrollo de características sexuales secundarias. [1,2]
- **Médula suprarrenal:** se localiza en la región central de la glándula y está formada por células cromafines. Bajo regulación del sistema nervioso simpático, produce principalmente adrenalina y noradrenalina, catecolaminas que actúan sobre receptores adrenérgicos alfa y beta y participan en la respuesta fisiológica al estrés. [1,2]

FISIOLOGÍA DEL EJE HIPOTÁLAMO-HIPÓFISIS-SUPRARRENAL (HHS)

Liberación de CRH por el hipotálamo.

En el hipotálamo la secreción de CRH (hormona liberadora de corticotropina) sucede en las neuronas que se encuentran en la zona paraventricular, ocurre en respuesta a los estímulos estresantes o el ciclo circadiano. CRH es un neuropéptido, se ha visto la presencia de estas hormonas en diversos tejidos entre los que ese encuentran las glándulas endometriales, el estroma endometrial, el trofoblasto, la CRH también se encuentra en focos inflamatorios periféricos, posee diversas propiedades proinflamatorias, así también esta hormona participa en fenómenos inmunitarios locales de implantación embrionaria (3).

Estimulación de la hipófisis y función adrenal

La CRH se une a los receptores de las células de la adenohipófisis conduciendo a la síntesis de ACTH (corticotropina), a partir de la pre-opiomelanocortina (pre-POMC), la escisión de la POMC también produce otras hormonas como la hormona estimulante de los melanocitos alfa, luego se libera la hormona adrenocorticotropa, que se une luego a los receptores de melanocortina tipo 2, en la zona fasciculada de la corteza adrenal para inducir a la síntesis de corticoides mediante una proteína acoplada a un GPCR, que posiblemente posea la función de chaperona para acompañar a la MC2-R a la superficie celular y permitir la unión de ACTH (3).

Mecanismo de retroalimentación negativa del cortisol sobre el hipotálamo y la hipófisis.

Las moléculas producidas por el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal poseen mecanismos de retroalimentación negativa, permitiendo controlar las cantidades de las hormonas que se encuentran en la sangre, los glucocorticoides producidos por la zona fasciculada ejercen un mecanismo de control que disminuye las cantidades secretadas de ACTH y CRH, de la misma manera también actúa la CRH que posee un mecanismo similar en el sistema (3).

FUNCIONES FISIOLÓGICAS DEL CORTISOL

El cortisol es una hormona con diversas funciones que regulan el sistema nervioso, cardiovascular, el sistema nervioso, el metabolismo, permite la adaptación del organismo, sin embargo, hepercortisolismo crónico, puede causar inversión de los beneficios en la patología.

Regulación del metabolismo

El metabolismo es regulado por el cortisol, en respuesta al estrés moviliza recursos energéticos a los órganos vitales permitiendo acelerar los procesos que permitan una respuesta rápida. El cortisol estimula la gluconeogénesis (síntesis de novo de glucosa a partir de moléculas que no son carbohidratos). El cortisol activa genes codificadores de enzimas gluconeogénicas en los hepatocitos, que incluyen el fosfoenolpiruvato carboxicinas y la glucosa 6 fosfatasa, estos genes posee regiones promotoras que responden al cortisol, además estimula la liberación de aminoácidos desde el músculo esquelético debido a la proteólisis (3,4).

Regulación de sistema inmunológico

En el sistema inmunológico, el cortisol actúa como inmunosupresor, regulando los mecanismos inflamatorios, actúa mediante los receptores de glucocorticoides de las células inmunológicas, reprimen Nf-kB y AP-1 factores de transcripción que actúan en conjunto para la respuesta contra agentes patógenos, también se ha visto que bloquea la vía JAK STAT, que produce citocinas proinflamatorias, el cortisol produce una reducción proliferativa de los linfocitos T críticos para la respuesta inmunológica adaptativa, disminuye la producción de citocinas, como la interleucina 2 e

IFN- γ , necesarias para la activación de los linfocitos T (5).

El decremento de la función inmunológica se convierte luego en horas posteriores en una de aumento de respuesta inflamatoria, de esta manera es un mecanismo que permite la preparación contra futuras infecciones contra los mecanismos patogénicos (6).

Efectos cardiovasculares

El cortisol posee efectos muy notorios en la función cardiovascular, a través de la sensibilización neuroendocrina, puede producir aumento de la sensibilidad a catecolaminas

Un efecto crítico de este tipo de respuesta es el aumento dramático de la sensibilidad, en el síndrome de Cushing, se ha demostrado que los pacientes que lo padecen son mucho más sensibles a los agonistas β -adrenérgicos, se ha demostrado que esta actividad no es simpática si no todo lo contrario, la respuesta simpática se encuentra disminuida, durante la respuesta aguda al estrés permite que los efectos cardiovasculares sean maximizados, múltiples vías actúan en conjunto para aumentar la presión arterial mediante alteraciones hemodinámicas como el aumento del gasto cardíaco, que aumenta la contractilidad como el volumen plasmático contribuyendo al aumento de la resistencia vascular periférica (7).

Efectos sobre SNC

Los efectos que produce el cortisol en el sistema nervioso central poseen efectos bifásicos sobre las funciones cognitivas psiquiátricas, el cortisol posee efectos complejos de memoria que aumenta la capacidad en el sueño REM, debido a que la amígdala es el sitio de integración de catecolaminas endógenas como la noradrenalina, esto fortalece las conexiones entre la amígdala y el hipocampo, que son reguladas por la memoria emocional (8).

HIPERACTIVIDAD DE LA GLÁNDULA SUPRARRENAL

La producción excesiva y sostenida de hormonas que emanan de la corteza suprarrenal, en particular el cortisol (el glucocorticoide más importante del ser humano), se conoce como hiperactividad de la glándula suprarrenal. El aumento patológico de este esteroide impacta numerosos sistemas del cuerpo, ya que desempeña un papel fundamental en el metabolismo, la respuesta al estrés, la regulación cardiovascular y la función inmunitaria. El síndrome de Cushing, que se distingue por cambios en los músculos, la piel, el metabolismo, los huesos y la neuropsiquiatría, surge cuando la producción excesiva de cortisol llega a niveles que tienen relevancia clínica (8).

Las causas que dependen de ACTH son las más comunes en el síndrome de Cushing. En este proceso, la glándula suprarrenal es hiperestimulada por niveles extraordinariamente altos de hormona adrenocorticotropa (ACTH). La razón más común es el adenoma hipofisario que produce ACTH, también llamado Enfermedad de

Cushing. En este caso, un tumor benévolo de la hipófisis genera ACTH de manera autónoma y rompe así el control por retroalimentación negativa. La secreción ectópica de ACTH es otra causa significativa. En este caso, tumores que no están en la hipófisis, como el carcinoma microcítico pulmonar, producen ACTH en exceso; esto ocasiona que la glándula suprarrenal se hiperplasia bilateralmente y que los niveles de cortisol suban considerablemente (8).

ACTH dependiente

En los sistemas ACTH-independientes, la formación de exceso de cortisol ocurre directamente en la glándula suprarrenal, sin necesidad de estimulación hipofisaria. Los adenomas suprarrenales son tumores benignos que generan cortisol de forma autónoma, lo que bloquea la ACTH a través de un retrocontrol adverso. A diferencia de los adenomas, los carcinomas suprarrenales son agresivos y liberan grandes volúmenes de cortisol e incluso andrógenos. También se puede presentar la hiperplasia adrenocortical nodular, que se distingue por un desarrollo bilateral nodular en la corteza suprarrenal que libera cortisol sin un control normal, pudiendo ser de carácter macro o micro nodular (8).

Adenoma hipofisario (Enfermedad de Cushing)

La causa más común del síndrome de Cushing es un adenoma hipofisario productor de ACTH, también conocido como Enfermedad de Cushing, que genera la hormona adrenocorticotropa de manera independiente y sostenida. Este excedente de ACTH estimula a largo plazo la corteza suprarrenal, causando hiperplasia bilateral y un incremento constante de cortisol en el plasma que no se adecúa a la respuesta negativa hipotálamo-hipofisaria. Suele estar vinculado clínicamente a una manifestación más modesta y, a menudo, niveles moderadamente altos de cortisol en comparación con los síndromes de secreción ectópica masiva; en el diagnóstico diferencial, se utilizan pruebas como la supresión con dexametasona en dosis bajas y altas, mediciones de ACTH plasmática, imágenes pituitarias (RM) y exámenes de seno petroso inferior cuando la RM está en duda (8).

Secreción ectópica de ACTH

Durante la secreción ectópica de ACTH, los tumores extrahipofisarios (principalmente el carcinoma microcítico de pulmón y otros tumores neuroendocrinos) generan ACTH o péptidos similares a ACTH de manera paraneoplásica, provocando así una intensa estimulación suprarrenal. Este proceso generalmente produce niveles extremadamente altos de ACTH y cortisol, manifestándose clínicamente de manera más aguda y grave (incluyendo hiperpigmentación en algunos casos e hipocalcemia debido al efecto mineralocorticoide del cortisol en altas concentraciones). El reconocimiento de la causa ectópica puede necesitar TAC o PET-CT y análisis funcionales; la gestión comprende el control del

cortisol (médico o quirúrgico) y el tratamiento orientado al tumor primario.

ACTH independiente

En los procesos que no dependen de la ACTH, el exceso de cortisol se genera en la glándula suprarrenal sin contar con una estimulación de la hipófisis. Los adenomas suprarrenales son tumores no malignos que generan cortisol de manera autónoma, lo que inhibe la ACTH por medio de un retrocontrol negativo. En comparación con los adenomas, los carcinomas suprarrenales son agresivos y tienen la capacidad de secretar andrógenos y cortisol en cantidades elevadas. Además, está la hiperplasia adrenocortical nodular, que se distingue por un desarrollo de la corteza suprarrenal en forma de nódulos bilaterales que segregan cortisol sin regulación normal; estos pueden ser macro nodulares o micro nodulares (9).

Adenomas suprarrenales

La causa más frecuente del síndrome de Cushing es un adenoma hipofisario secreta-r de ACTH denominado Enfermedad de Cushing que produce la hormona adrenocorticotropa de forma autónoma y sostenida. Este exceso de ACTH estimula de manera crónica la corteza suprarrenal, provocando hiperplasia bilateral y elevación persistente de cortisol plasmático que no responde a la retroalimentación negativa hipotálamico-hipofisaria. Clínicamente suele asociarse a presentación más insidiosa y, con frecuencia, niveles moderadamente elevados de cortisol en relación con los síndromes por secreción ectópica masiva; en el diagnóstico diferencial se emplean pruebas como la supresión con dexametasona en dosis bajas y altas, determinaciones de ACTH plasmática, imágenes pituitarias (RM) y pruebas de seno petroso inferior cuando la RM es dudosa (9).

Carcinomas suprarrenales

Los carcinomas suprarrenales son tumores malignos poco comunes pero violentos de la corteza adrenal que, en una porción significativa de situaciones, secretan hormonas esteroidales (andrógenos, cortisol y ocasionalmente mineralocorticoides) de manera autónoma y abundante. En términos clínicos, por lo general se manifiestan con un cuadro de Cushing que es rápido y grave, frecuentemente asociado a signos de virilización debido a la producción androgénica. En cuanto a los aspectos bioquímicos, presentan niveles de cortisol muy altos y, en numerosas ocasiones, alteraciones en el perfil esteroideo completo. Desde el punto de vista fisiopatológico, las células neoplásicas desarrollan una habilidad invasiva y metastásica que empeora la situación sistémica, además de perder los controles habituales de síntesis hormonal (incluidas las reacciones a ACTH) y proliferación. La fase tumoral determina el pronóstico y la cirugía completa es la terapia preferida, a veces complementada por quimioterapia y manejo (9).

Fisiopatología del exceso sostenido de cortisol

La homeostasis del cuerpo se ve afectada por el exceso crónico de cortisol, tanto a través de efectos hormonales directos como por la desregulación del eje suprarrenal-hipotálamo-hipófisis. El incremento de la gluconeogénesis y la síntesis de factores pro-glucometabólicos tiene lugar a nivel hepático; en el tejido adiposo, provoca redistribución y modificaciones en el metabolismo lipídico; en los músculos, favorece la degradación proteica; en los huesos, inhibe la producción osteoblástica y promueve la reabsorción; y en la piel, disminuye la reparación tisular y la producción de colágeno. El cortisol en concentraciones altas, a nivel renal y vascular, intensifica la sensibilidad a los vasoconstrictores e induce efectos mineralocorticoides funcionales que propician la hipertensión y la hipopotasemia. En términos inmunológicos, inhibe tanto la reacción inflamatoria como el funcionamiento linfocitario, lo que incrementa la vulnerabilidad a las infecciones. La combinación de estos mecanismos explica el cuadro clínico del síndrome de Cushing, que incluye la hiperglucemia o resistencia a la insulina y la obesidad (9).

BASES FISIOLÓGICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Alteración del eje HHS y pérdida del control por retroalimentación negativa.

En el síndrome de Cushing, la hiperactividad del eje hipotálamo-hipófisis suprarrenal (HHS) provoca que el proceso normal de retroalimentación negativa se interrumpa. El cortisol, en condiciones fisiológicas, suprime la emisión de ACTH y CRH con el fin de preservar su concentración dentro de límites estables. No obstante, si hay una producción excesiva de cortisol, ya sea dependiente o no de ACTH, este proceso se torna inefectivo: la hipófisis y el hipotálamo dejan de reaccionar a la señal inhibitoria. Por lo tanto, se sostiene una secreción autónoma y persistente de cortisol, que produce alteraciones inmunológicas, metabólicas y neurológicas típicas del síndrome de Cushing (10).

Elevación crónica de cortisol produce:

• Hiperglucemia y resistencia a la insulina

La elevación crónica del cortisol induce hiperglucemia mediante un aumento de la gluconeogénesis hepática y una reducción de la captación de glucosa en tejidos periféricos, especialmente músculo y tejido adiposo. Este efecto se acentúa por la lipólisis incrementada, que eleva los ácidos grasos libres e interfiere con la acción de la insulina. Como resultado, se instaura una resistencia periférica a la insulina que, junto con la continua producción hepática de glucosa, genera un estado hiperglucémico persistente que puede desembocar en diabetes mellitus secundaria al hipercortisolismo (10).

• Atrofia muscular

El exceso de cortisol de manera constante tiene un efecto catabólico significativo en el músculo esquelético. Disminuye al mismo tiempo la producción de proteínas musculares y activa las

vías de degradación proteica, sobre todo el sistema ubiquitina-proteasoma. Esto se manifiesta en términos clínicos como debilidad muscular proximal, lo que dificulta actividades como levantarse de una silla, cargar peso o escalar escaleras. La intolerancia a la glucosa y el deterioro funcional del paciente con Cushing también son provocados por la disminución de masa muscular (11).

• Fragilidad capilar y cutánea

El cortisol inhibe de forma significativa la síntesis de colágeno y de matriz extracelular, generando un adelgazamiento progresivo de la dermis y la epidermis. Esto, combinado con la pérdida de soporte estructural de los capilares, produce fácil aparición de equimosis, telangiectasias y mala cicatrización de heridas. Las estrías violáceas características del Cushing se originan por ruptura de fibras dérmicas adelgazadas sometidas a distensión y por la fragilidad capilar extrema, lo que permite extravasación sanguínea (11).

• Osteoporosis

El cortisol altera profundamente la homeostasis ósea. Inhibe la actividad de los osteoblastos, disminuye la síntesis de matriz ósea y favorece la apoptosis de estas células formadoras. Al mismo tiempo, incrementa la actividad osteoclástica, promoviendo resorción ósea acelerada. Además, reduce la absorción intestinal de calcio y aumenta su excreción renal, generando hipocalcemia funcional y elevación compensatoria de la hormona paratiroidea (PTH). El resultado es una osteoporosis severa, con alto riesgo de fracturas vertebrales, costales y de cadera (10).

• Cambios a nivel del sistema inmune y SNC

El exceso de cortisol suprime la inmunidad celular al disminuir la proliferación y función de linfocitos T, reducir la liberación de citocinas proinflamatorias y alterar la actividad fagocítica de los macrófagos. Esto aumenta el riesgo de infecciones oportunistas y atenúa la respuesta inflamatoria normal. A nivel del sistema nervioso central, el cortisol modifica la actividad de estructuras como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, afectando procesos cognitivos, memoria emocional y regulación del estado de ánimo. Clínicamente, los pacientes presentan ansiedad, irritabilidad, alteraciones del sueño, depresión y deterioro cognitivo (10).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS DEL SÍNDROME DE CUSHING

Obesidad centrípeta

La acumulación de grasa centrípeta es una de las características más distintivas del síndrome de Cushing. Un exceso prolongado de cortisol ocasiona una distribución anormal de la grasa corporal, favoreciendo su acumulación en el torso, abdomen y área del cuello, mientras que las extremidades se mantienen delgadas. Este patrón ocurre por la activación selectiva de la formación de grasa en

tejidos que tienen abundantes receptores de glucocorticoides y la descomposición de grasa en áreas periféricas. Desde un punto de vista clínico, esta distribución de la grasa contribuye al aspecto típico de los pacientes con Cushing y está relacionada con un aumento del riesgo de desarrollar resistencia a la insulina, hipertensión y enfermedades cardiovasculares (11).

Estrías violáceas

Las líneas violáceas asociadas con el síndrome de Cushing resultan del engrosamiento de la piel causado por la reducción en la producción de colágeno y la matriz extracelular impulsada por el cortisol. La dermis se torna más delicada, fina y con menos elasticidad, lo que facilita que se produzcan desgarros al estirarse. El tono purpúreo es consecuencia de la fragilidad de los vasos sanguíneos y la fuga de sangre en una dermis debilitada. A diferencia de las estrías normales, estas tienden a tener un ancho superior a 1 cm y se localizan en el abdomen, los muslos, las mamas y los brazos (11).

Debilidad muscular

La pérdida de fuerza muscular, principalmente en áreas cercanas al tronco, resulta del intenso impacto catabólico del cortisol en los músculos. Esta hormona estimula procesos que descomponen las proteínas y reduce la formación de proteínas esenciales, lo que provoca un desgaste muscular progresivo. Las personas afectadas tienen problemas para realizar tareas como escalar escaleras, ponerse de pie desde una silla o levantar cargas. La debilidad se ve incrementada por niveles bajos de potasio, resistencia a la insulina y reducción de la masa muscular debido a cambios en el metabolismo (11).

Hipertensión Arterial

La hipertensión arterial en el síndrome de Cushing resulta de múltiples mecanismos mediados por el cortisol: aumento de la sensibilidad vascular a catecolaminas, retención de sodio y agua por activación del receptor mineralocorticoide, y mayor producción hepática de angiotensinógeno. El cortisol también inhibe la vasodilatación mediada por óxido nítrico y genera remodelación vascular. Como consecuencia, la mayoría de los pacientes desarrollan HTA de moderada a severa, frecuentemente resistente al tratamiento (11).

Alteraciones menstruales

En los casos donde la ACTH está elevada, es fisiológicamente necesario distinguir si la fuente es un adenoma hipofisario (Enfermedad de Cushing) o un tumor ectópico. Para ello se utiliza la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona (8 mg). La base fisiológica de esta distinción radica en la expresión de receptores: las células de los adenomas hipofisarios suelen conservar una sensibilidad parcial a los glucocorticoides y, ante dosis masivas de dexametasona, reducen su secreción de ACTH y cortisol en más del 50%. En contraste, los tumores ectópicos, como el

carcinoma microcítico de pulmón, generalmente carecen de receptores de glucocorticoides funcionales y no responden al mecanismo de retroalimentación negativa, manteniendo niveles elevados de cortisol independientemente de la dosis de dexametasona administrada (11).

Las féminas que padecen el síndrome de Cushing a menudo muestran oligomenorrea, amenorrea o irregularidades en sus ciclos menstruales. Esto sucede debido a que el alto nivel de cortisol bloquea la producción de GnRH en el hipotálamo, lo que a su vez inhibe la liberación de LH y FSH en la glándula pituitaria, afectando así el sistema reproductivo. Además, se suman los impactos del hiperandrogenismo (en situaciones dependientes de ACTH) y la resistencia a la insulina, factores que generan anovulación constante y alteraciones ováricas (11).

DIAGNÓSTICO FISIOLÓGICO Y BIOQUÍMICO

El diagnóstico del síndrome de Cushing se fundamenta en la demostración fisiológica de la pérdida de los mecanismos reguladores del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). El proceso se divide en dos fases: el cribado para confirmar el hipercortisolismo patológico y la determinación de la causa etiológica (12).

Prueba de supresión con dexametasona

Esta prueba funcional evalúa la integridad del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal frente a la retroalimentación negativa exógena. La dexametasona es un glucocorticoide sintético de alta potencia que, en condiciones fisiológicas, se une a los receptores hipofisarios para inhibir la secreción de ACTH y, por ende, suprimir la producción de cortisol adrenal matutino. En la prueba de dosis baja (1 mg nocturno), un individuo sano suprime sus niveles de cortisol por debajo de 1.8 µg/dL; sin embargo, en el síndrome de Cushing, existe una resistencia patológica a esta inhibición debido a la autonomía tumoral o a la regulación a la baja de receptores de glucocorticoides, manteniendo niveles elevados de cortisol a pesar del estímulo supresor (13).

Cortisol libre en orina

La cuantificación de cortisol libre en orina de 24 horas representa una medida integrada de la producción hormonal diaria. Fisiológicamente, el cortisol circula mayoritariamente unido a la globulina fijadora de cortisol (CBG) y albúmina; no obstante, cuando la secreción glandular satura la capacidad de transporte de estas proteínas, la fracción libre (biológicamente activa) aumenta exponencialmente, se filtra por el glomérulo y se excreta sin ser reabsorbida. Valores superiores a tres veces el límite normal confirman el diagnóstico, aunque su interpretación requiere una función renal conservada, pues una tasa de filtración glomerular disminuida puede alterar la depuración del esteroide y arrojar falsos negativos (14).

Cortisol salival nocturno

Esta prueba explora la alteración del ritmo circadiano, considerado uno de los marcadores más precoces de la enfermedad. El cortisol difunde pasivamente a la saliva de manera independiente al flujo o a las proteínas transportadoras, reflejando fielmente la fracción libre plasmática. En sujetos sanos, el cortisol alcanza su nadir o punto mínimo fisiológico alrededor de la medianoche, inducido por el marcapasos hipotalámico. La ausencia de este descenso nocturno, evidenciada por niveles elevados en saliva entre las 23:00 y 00:00 horas, es un indicador altamente específico de hipercortisolismo endógeno (15).

ACTH sérica

Cuando la ACTH está elevada, es necesario diferenciar fisiológicamente entre una fuente hipofisaria (Enfermedad de Cushing) y una ectópica. Esto se logra mediante pruebas dinámicas que explotan la expresión diferencial de receptores: los tumores hipofisarios suelen conservar receptores para CRH y responden a su estímulo elevando aún más la ACTH y el cortisol, a diferencia de los tumores ectópicos que generalmente carecen de ellos. Además, el cateterismo de senos petrosos inferiores, que mide el gradiente de ACTH entre la hipófisis y la periferia, permanece como el estándar de oro fisiológico para confirmar la secreción central cuando las pruebas no invasivas no son concluyentes (15).

Pruebas para discriminar ACTH dependiente vs independiente

Cuando la ACTH está elevada, es necesario diferenciar fisiológicamente entre una fuente hipofisaria (Enfermedad de Cushing) y una ectópica. Esto se logra mediante pruebas dinámicas que explotan la expresión diferencial de receptores: los tumores hipofisarios suelen conservar receptores para CRH y responden a su estímulo elevando aún más la ACTH y el cortisol, a diferencia de los tumores ectópicos que generalmente carecen de ellos. Además, el cateterismo de senos petrosos inferiores, que mide el gradiente de ACTH entre la hipófisis y la periferia, permanece como el estándar de oro fisiológico para confirmar la secreción central cuando las pruebas no invasivas no son concluyentes (15).

TRATAMIENTO

El manejo terapéutico del síndrome de Cushing tiene como objetivo fisiológico primordial la normalización rápida y sostenida de los niveles de cortisol, la reversión de las comorbilidades sistémicas y la restauración a largo plazo del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal (HHS). La elección de la estrategia depende fundamentalmente de la etiología subyacente identificada previamente, priorizando siempre la resección de la lesión causal para restablecer la homeostasis endocrina.

Resección quirúrgica del tumor hipofisario o suprarrenal

En la enfermedad de Cushing (origen hipofisario), la cirugía transesfenoidal selectiva es el tratamiento de primera línea, con tasas de remisión inicial elevadas. El objetivo fisiológico es la extirpación completa del adenoma corticotropo preservando el tejido hipofisario sano, lo que permite recuperar la función hormonal normal. Tras una cirugía exitosa, se produce un descenso brusco del cortisol debido a la supresión crónica previa de las células corticotropas sanas, lo que paradójicamente requiere sustitución con glucocorticoides exógenos hasta que el eje HHS se recupere (16). Por otro lado, en el síndrome de Cushing suprarrenal (adenoma o carcinoma), la adrenalectomía unilateral o total es el tratamiento de elección. Al eliminar la fuente autónoma de cortisol, se detiene la inhibición sobre el hipotálamo y la hipófisis; sin embargo, la atrofia de la glándula suprarrenal contralateral exige un manejo cuidadoso de la insuficiencia suprarrenal postoperatoria hasta su reactivación funcional (17).

Tratamiento del tumor ectópico

El manejo del síndrome de Cushing por secreción ectópica de ACTH representa un desafío clínico y fisiológico mayor debido a la frecuente malignidad y diseminación de estos tumores. La terapia óptima consiste en la resección quirúrgica completa del tumor primario (comúnmente bronquial, tímico o pancreático), lo cual elimina el estímulo paraneoplásico sobre las glándulas suprarrenales. Si la cirugía curativa no es posible o el tumor es oculto (no localizable), se debe controlar el hipercortisolismo severo mediante adrenalectomía bilateral, que elimina el órgano efector del cortisol de manera definitiva o mediante terapia farmacológica intensiva para prevenir complicaciones metabólicas letales como la hipocalcemia severa y la inmunosupresión (18).

Fármacos inhibidores de la síntesis de cortisol

El tratamiento farmacológico se reserva para pacientes que no son candidatos a cirugía, aquellos con enfermedad persistente postoperatoria o como preparación prequirúrgica para reducir el riesgo asociado al hipercortisolismo agudo. Fisiológicamente, estos fármacos actúan bloqueando pasos enzimáticos específicos en la esteroidogénesis adrenal. Medicamentos como el ketoconazol, la metirapona y, más recientemente, el osilodrostat, inhiben enzimas clave como la 11 β -hidroxilasa, impidiendo la conversión final a cortisol activo. Alternativamente, antagonistas del receptor de glucocorticoides como la mifepristona bloquean la acción periférica del cortisol sin reducir sus niveles séricos, siendo útiles en casos de hiperglucemia severa resistente (18).

Radioterapia en casos seleccionados

La radioterapia hipofisaria (convencional o radiocirugía estereotáctica) se considera una terapia de segunda o tercera línea para la

enfermedad de Cushing persistente o recurrente tras una cirugía fallida. Su mecanismo de acción es lento, induciendo la necrosis celular tumoral y la normalización de la secreción de ACTH a lo largo de meses o años. Debido a este retraso en el efecto fisiológico y al riesgo de hipopituitarismo a largo plazo por daño al tejido sano adyacente, su uso se restringe a casos donde el control quirúrgico y farmacológico ha sido insuficiente para frenar la actividad tumoral (19).

CONSECUENCIAS FISIOLÓGICAS DEL HIPER-CORTISOLISMO NO TRATADO

El hipercortisolismo crónico provoca daños multisistémicos progresivos debido a la exposición prolongada de los tejidos a niveles excesivos de cortisol. Las alteraciones abarcan el sistema cardiovascular, el metabolismo glucídico, el tejido óseo, la inmunidad y la función neuropsiquiátrica, lo que conduce a un aumento significativo de la morbimortalidad. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con síndrome de Cushing presentan un riesgo de muerte entre dos y cuatro veces mayor que la población general si no reciben tratamiento oportuno (20,21).

Riesgo cardiovascular aumentado

El riesgo cardiovascular constituye una de las complicaciones más relevantes del hipercortisolismo sostenido. El exceso de cortisol potencia la acción vasoconstrictora de las catecolaminas y ejerce efectos mineralocorticoides funcionales, provocando retención de sodio, expansión del volumen intravascular e hipertensión persistente. Estas alteraciones se asocian con aterosclerosis acelerada, disfunción endotelial y aumento del angiotensinógeno hepático. Los estudios de cohorte han demostrado que los pacientes con Cushing no tratado presentan mayores tasas de enfermedad coronaria, falla cardíaca y eventos cerebrovasculares, contribuyendo de manera significativa a la mortalidad del trastorno (22,23).

Diabetes

El hipercortisolismo prolongado favorece el desarrollo de resistencia a la insulina mediante aumento de la gluconeogénesis hepática, liberación de ácidos grasos libres y disminución de la captación periférica de glucosa. Estos mecanismos explican que hasta la mitad de los pacientes puedan presentar intolerancia a la glucosa o diabetes mellitus secundaria. Se reportó que la prevalencia de alteraciones metabólicas persiste incluso después del tratamiento, lo que demuestra el impacto profundo del cortisol sobre el metabolismo glucídico (24).

Fragilidad ósea

El tejido óseo es especialmente vulnerable a la exposición crónica al cortisol. Este inhibe la formación ósea al reducir la actividad osteoblástica y aumentar la apoptosis de estas células, mientras que simultáneamente incrementa la resorción ósea mediante activación osteoclástica. Además,

disminuye la absorción intestinal de calcio y aumenta su excreción renal, favoreciendo hiperparatiroidismo secundario. En conjunto, estos mecanismos conducen a osteoporosis severa y a un riesgo considerablemente mayor de fracturas vertebrales y costales, tal como ha sido demostrado en múltiples estudios clínicos (24).

Inmunosupresión

El cortisol ejerce efectos inmunosupresores bien documentados. En estados de hipercortisolismo prolongado, se observa una disminución marcada en la proliferación de linfocitos T, inhibición de citocinas proinflamatorias y deterioro de la función fagocítica de macrófagos y neutrófilos. Esto se traduce en mayor susceptibilidad a infecciones bacterianas, virales y oportunistas. Además, la respuesta febril puede estar disminuida o ausente, enmascarando cuadros clínicos graves (25).

Trastornos psiquiátricos y mortalidad aumentada
El cortisol afecta áreas cerebrales como el hipocampo, la amígdala y la corteza prefrontal, las cuales participan en la regulación del estado de ánimo, el aprendizaje y la memoria. La exposición

prolongada induce alteraciones en estas estructuras, manifestándose como depresión, ansiedad, irritabilidad, trastornos del sueño y deterioro cognitivo. Estudios neurológicos han demostrado pérdida de volumen hipocampal en pacientes con Cushing, cambios que pueden persistir incluso después del tratamiento (26,27)

Mortalidad aumentada

La combinación de los efectos cardiovasculares, metabólicos, óseos, inmunológicos y neuropsiquiátricos se traduce en una mortalidad global significativamente mayor. Se demostró que los pacientes con Cushing tienen un riesgo de muerte casi cuatro veces superior al de la población general, siendo las principales causas las enfermedades cardiovasculares y las infecciones (1). Incluso después del tratamiento exitoso, el riesgo no siempre vuelve a la normalidad, lo que subraya la importancia del diagnóstico y manejo precoz (22).

CONCLUSIONES

El síndrome de Cushing es consecuencia de una exposición crónica a niveles elevados de cortisol, capaz de alterar múltiples sistemas del organismo. Su base fisiopatológica comprende la desregulación del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal y la pérdida del control normal por retroalimentación negativa.

El exceso de cortisol produce importantes alteraciones metabólicas, entre ellas aumento de la gluconeogénesis, resistencia a la insulina, hiperglucemia y mayor riesgo de diabetes mellitus. Asimismo, favorece la redistribución de la grasa corporal, originando obesidad central, cara de luna llena y giba dorsocervical.

Su efecto catabólico provoca pérdida de masa muscular, fragilidad cutánea y estrías violáceas. Además, su actividad mineralocorticoide en concentraciones elevadas contribuye a la retención de sodio y agua, favoreciendo la hipertensión arterial.

En conjunto, estas alteraciones explican gran parte de la morbilidad asociada al síndrome. Por ello, el tratamiento debe orientarse a normalizar la exposición al cortisol y corregir la causa subyacente, con el fin de prevenir complicaciones metabólicas, cardiovasculares y sistémicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caroço TV, Costa Almeida CE. Anatomy of the adrenal gland. In: Costa Almeida CE, editor. Posterior Retroperitoneoscopic Adrenalectomy: Indications, Technical Steps and Outcomes. Cham: Springer; 2023. p. 1-9. doi: 10.1007/978-3-031-19995-0_1.
2. Woods AL, Graves CE. Adrenal gland anatomy and physiology. In: Gartland RM, Lee JA, editors. Endocrine Surgery Clerkship: A Guide for Senior Medical Students. Cham: Springer; 2024. p. 155-163. doi: 10.1007/978-3-031-62091-1_17.
3. Akdoğan B. Physiology of the adrenal gland. In: Primer on Urology. Cham: Springer Nature Switzerland; 2025. p. 1155-1161. doi: 10.1007/978-3-031-55405-6_88.
4. Sheng JA, Bales NJ, Myers SA, Bautista AI, Roueinfar M, Hale TM, et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis: development, programming actions of hormones, and maternal-fetal interactions. Front Behav Neurosci. 2021;14:601939. doi: 10.3389/fnbeh.2020.601939.
5. Hinds JA, Sanchez ER. The role of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis in test-induced anxiety: assessments, physiological responses, and molecular details. Stresses. 2022;2(1):146-155. doi: 10.3390/stresses2010011.
6. Lightman SL, Birnie MT, Conway-Campbell BL. Dynamics of ACTH and cortisol secretion and implications for disease. Endocr Rev. 2020;41(3):470-490. doi: 10.1210/endrev/bnaa002.

7. Chan II, Wu AMS. Assessing the role of cortisol in anxiety, major depression, and neuroticism: a Mendelian randomization study using SERPINA6/SERPINA1 variants. *Biol Psychiatry Glob Open Sci.* 2024;4(3):100294. doi: 10.1016/j.bpsgos.2024.100294.
8. Padalkar P, Doshi PR, Padwal M. Investigating the relationship between cortisol, a stress marker, and immune function across age and gender. *Cureus.* 2025;17(5):e85009. doi: 10.7759/cureus.85009.
9. Raff H, Carroll T. Cushing's syndrome: from physiological principles to diagnosis and clinical care. *J Physiol.* 2015;593(3):493-506. doi: 10.1113/jphysiol.2014.282871.
10. Miyachi Y. Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome. *Biomed Pharmacother.* 2000;54 Suppl 1:113s-117s. doi: 10.1016/S0753-3322(00)80026-8.
11. Chacha Benítez M, Valle Córdova M, Salinas González D, Sagnay Ortiz F, Granda Ortega N, Nogales Toapanta A, et al. Diagnóstico del síndrome de Cushing: un desafío de agudeza clínica. *Síndrome Cardiometaabólico.* 2021;11(1):29-33. doi: 10.5281/zenodo.6435068.
12. Puglisi S, Perini AME, Botto C, Oliva F, Terzolo M. Long-term consequences of Cushing syndrome: a systematic literature review. *J Clin Endocrinol Metab.* 2024;109(3):e901-e919. doi: 10.1210/clinem/dgad453.
13. Nieman LK. Recent updates on the diagnosis and management of Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab (Seoul).* 2018;33(2):139-146. doi: 10.3803/EnM.2018.33.2.139.
14. Braun LT, Riester A, Oßwald-Kopp A, Fazel J, Rubinstein G, Bidlingmaier M, et al. Toward a diagnostic score in Cushing's syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:766. doi: 10.3389/fendo.2019.00766.
15. Carroll T, Raff H, Findling JW. Late-night salivary cortisol measurement in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2008;4(6):344-350. doi: 10.1038/ncpendmet0837.
16. Detomas M, Deutschbein T, Altieri B. Medical therapy of endogenous Cushing's syndrome with steroidogenesis inhibitors: treatment rationale, available drugs, and therapeutic effects. *Exp Clin Endocrinol Diabetes.* 2024;132(12):723-731. doi: 10.1055/a-2317-0801.
17. Tritos NA, Biller BMK. Current management of Cushing's disease. *J Intern Med.* 2019;286(5):526-541. doi: 10.1111/joim.12975.
18. Reincke M, Ritzel K, Oßwald A, Berr C, Stalla G, Hallfeldt K, et al. A critical reappraisal of bilateral adrenalectomy for ACTH-dependent Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol.* 2015;173(4):M23-M32. doi: 10.1530/EJE-15-0265.
19. Fleseriu M, Varlamov EV, Hinojosa-Amaya JM, Langlois F, Melmed S. An individualized approach to the management of Cushing disease. *Nat Rev Endocrinol.* 2023;19(10):581-599. doi: 10.1038/s41574-023-00868-7.
20. Feelders RA, Newell-Price J, Pivonello R, Nieman LK, Hofland LJ, Lacroix A. Advances in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):300-312. doi: 10.1016/S2213-8587(18)30155-4.
21. Pivonello R, De Leo M, Cozzolino A, Colao A. The treatment of Cushing's disease. *Endocr Rev.* 2015;36(4):385-486. doi: 10.1210/er.2013-1048.
22. Dekkers OM, Horváth-Puhó E, Jørgensen JOL, Cannegieter SC, Ehrenstein V, Vandenbroucke JP, et al. Multisystem morbidity and mortality in Cushing's syndrome: a cohort study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013;98(6):2277-2284. doi: 10.1210/jc.2012-3582.
23. Colao A, Pivonello R, Spiezia S, Faggiano A, Ferone D, Filippella M, et al. Persistence of increased cardiovascular risk in patients with Cushing's disease after five years of successful cure. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2664-2672. doi: 10.1210/jcem.84.8.5896.
24. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen RC, Jones PW. Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(3):632-642. doi: 10.1210/jc.2010-1942.
25. 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):5593-5602. doi: 10.1210/jc.2003-030871.
26. Franchimont D. Overview of the actions of glucocorticoids on the immune response: a good model to characterize new pathways of immunosuppression for new treatment strategies. *Ann N Y Acad Sci.* 2004;1024:124-137. doi: 10.1196/annals.1321.009.
27. Starkman MN, Gebarski SS, Berent S, Schteingart DE. Hippocampal formation volume, memory dysfunction, and cortisol levels in patients with Cushing's syndrome. *Biol Psychiatry.* 1992;32(9):756-765. doi: 10.1016/0006-3223(92)90079-F.