







Diagnóstico del síndrome de Cushing: un desafío de agudeza clínica

Diagnosis of cushing's syndrome: a clinical acuity challenge

María Chacha Benítez, Lcda^{1*}  María Valle Córdova, MD¹  Daniela Salinas González, MD¹  Fernando Sagñay Ortiz, MD¹  Nicole Granda Ortega, MD¹  Alexis Nogales Toapanta, MD¹  Karol Chanatasig Meza, MD¹  Sergio Peñaloza Sánchez, MD¹

¹Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe”.

*Autora corresponsal: Centro Latinoamericano de Estudios Epidemiológicos y Salud Social. Departamento de Investigaciones “Dr. Carlos J. Finlay y de Barré”. Ecuador. Proyecto de investigación: “Epidemiología, control y prevención del síndrome metabólico en América Latina y el Caribe”. Correo electrónico: elizabeth.benitez62@yahoo.com

Recibido: 06/10/2021

Aceptado: 09/15/2021

Publicado: 11/10/2021

DOI: <http://doi.org/10.5281/zenodo.6435068>

RESUMEN

El Síndrome de Cushing (SC) es un trastorno endocrino caracterizado por la exposición prolongada a niveles elevados de glucocorticoides, lo que conlleva a manifestaciones clínicas variadas como atrofia muscular proximal, cara de luna, obesidad troncular, alteraciones menstruales, hipertensión arterial, hiperglicemia, entre otras. El SC se destaca por su complejidad diagnóstica, que se deriva de la gran variedad de causas posibles para esta entidad. En efecto, el SC puede ser iatrogénico, por administración exógena de glucocorticoides; o endógeno, por hiperproducción interna de cortisol. A la vez, el SC endógeno puede ser dependiente o independiente de la secreción de ACTH y cada una de estas categorías por su parte incluye numerosas etiologías. Más allá de esto, la presentación clínica también es heterogénea y el diagnóstico etiológico requiere el uso de una batería de pruebas de laboratorio e imágenes. Para alcanzar un diagnóstico certero y una utilización apropiada y eficiente de recursos, se recomienda el seguimiento estructurado de los protocolos diagnósticos. El objetivo del presente artículo es describir los mecanismos fisiopatológicos del SC y cómo se correlacionan con sus manifestaciones clínicas, así como explicar los pasos a seguir para realizar un correcto diagnóstico de la entidad.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, glucocorticoides, cortisol, protocolo diagnóstico, pruebas diagnósticas.

ABSTRACT

Cushing's syndrome (CS) is an endocrine disorder characterized by the prolonged exposure to high levels of glucocorticoids, which leads to a variety of clinical manifestations such as proximal muscular atrophy, moon face, central obesity, menstrual alteration, hypertension, hyperglycemia, and others. CS has a remarkable diagnostic complexity, stemming from the large variety of possible causes for this entity. Indeed, CS may be iatrogenic due to exogenous administration of glucocorticoids, or endogenous due to increased internal production of cortisol. At the same time, CS may be dependent or independent of ACTH secretion, and each of these categories also includes numerous etiologies. Moreover, the clinical presentation is heterogeneous as well, and the etiologic diagnosis requires the use of a battery of laboratory and imaging tests. In order to achieve a certain diagnosis and an appropriate and efficient use of resources, structured use of diagnostic protocols is recommended. The objective of this article is to describe the pathophysiological mechanisms of CS and how they correlate to clinical manifestations, and explain the steps towards a correct diagnosis of this entity.

Keywords: Cushing's syndrome, glucocorticoids, cortisol, diagnostic protocol, diagnostic tests.

INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Cushing (SC) es un trastorno endocrino caracterizado por la exposición prolongada a niveles elevados de glucocorticoides, lo que conlleva a manifestaciones clínicas variadas como atrofia muscular proximal, cara de luna, obesidad troncular, alteraciones menstruales, hipertensión arterial, hiperglicemia, entre otras¹. Se ha determinado que la presentación más común de esta patología es el síndrome de Cushing exógeno o iatrogénico (SCI), el cual se debe a la administración de dosis suprafisiológicas de glucocorticoides². Por el contrario, el síndrome de Cushing endógeno (SCE) es menos común, observándose una incidencia de 1,2-7,6 individuos por millón de habitantes, destacando como principal causa el adenoma pituitario o hipofisario³⁻⁵.

En este sentido, la clasificación del SCE varía según su etiología en independiente y dependiente de hormona liberadora de adrenocorticotropina (ACTH), siendo este último el promotor del 80% de los casos⁶. Entre las causas del SC ACTH-dependiente destacan los adenomas pituitarios causantes de enfermedad de Cushing (75-80%), tumores extrahipofisarios productores de ACTH (15-20%) y, en menor medida, tumores productores de hormona liberadora de corticotropina (CRH) (1%). Por su parte, el SC ACTH-independiente se debe a hiperplasia, carcinoma o adenoma adrenal⁷.

Bajo esta premisa, los procesos fisiopatogénicos del síndrome se basan, principalmente, en el incremento de la liberación de cortisol debido a alteraciones en el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal (HHA). El cortisol es una hormona esteroidea cuyos receptores se encuentran en todos los tejidos del organismo, pero muestra acciones especialmente prominentes a nivel endocrino, inmune, cardiovascular y nervioso⁸⁻⁹; explicando el gran abanico de manifestaciones clínicas del SC. En vista de un panorama clínico tan heterogéneo e inespecífico que complica su identificación, la comunidad científica se ha esforzado en determinar algoritmos y prácticas diagnósticas adecuadas para este síndrome¹⁰. El objetivo del presente artículo es describir los mecanismos fisiopatológicos del SC y cómo se correlacionan con sus manifestaciones clínicas, así como explicar los pasos a seguir para realizar un correcto diagnóstico de la entidad.

Fisiopatología del síndrome de Cushing: Más allá de la desregulación hormonal

El eje HHA es considerado como el principal regulador neuroendocrino de la homeostasis de nuestro organismo¹¹. Fisiológicamente, el hipotálamo envía señales a la hipófisis mediante diversas hormonas estimuladoras, entre esas, la CRH. Esta última promueve la liberación de la ACTH en la hipófisis, la cual luego actuará sobre la capa fascicular de la corteza suprarrenal para producir andrógenos y, principalmente, glucocorticoides como el cortisol¹². La liberación de ACTH ocurre de manera pulsátil, siendo mayor al inicio de las mañanas y luego va disminuyendo progresivamente hasta ser indetectable en las noches. Cabe destacar que esta liberación puede verse estimulada por otros factores como el estrés y la hipoglucemia, y se inhibe por un mecanismo de feedback negativo mediante el cortisol^{13,14}.

No obstante, ciertas alteraciones en la expresión de genes y proteínas llevan al desarrollo de entidades clínicas asociadas al SC, ya sea dependiente o independiente de ACTH¹⁵. En el caso del SC ACTH-dependiente, los pacientes con adenomas hipofisarios presentan un incremento exponencial en la secreción de ACTH, ocasionando la disrupción del ciclo circadiano de la misma. A esta presentación se le denomina enfermedad de Cushing (EC). Luego, esta hipersecreción produce hiperplasia suprarrenal bilateral (HSB), lo que promueve un aumento desmesurado de la producción de cortisol¹⁶. Adicionalmente, se ha determinado que altos niveles de cortisol en estos pacientes en ocasiones pueden suprimir la liberación de ACTH, por lo que al momento de realizar pruebas de detección las concentraciones de esta hormona pueden estar normales o elevadas¹⁷.

Asimismo, los tumores ectópicos productores de ACTH presentan un mecanismo similar al observado en la EC, con la diferencia que, en este caso, los pacientes presentarán altos niveles de ACTH constantemente¹⁸. Esto se debe a que la HSB y la subsecuente liberación de cortisol inhiben la secreción hipofisaria de ACTH y CRH mediante un feedback negativo, pero no suprimen la liberación de la misma en los tumores ectópicos¹⁹. En contraposición, los tumores productores de CRH producen la hiperplasia de las células corticotropas de la hipófisis, lo que conlleva a un incremento en la secreción de ACTH y cortisol²⁰.

Por otro lado, el SC ACTH-independiente se caracteriza por alteraciones morfofuncionales de la glándula suprarrenal. En este sentido, los adenomas y carcinomas adrenocorticales unilaterales producen la hipersecreción de cortisol y, en menor extensión, de andrógenos, lo que se acompaña de la supresión de la ACTH y CRH mediante un feedback negativo²¹. Debido a ello, los pacientes tienden a presentar atrofia de las células corticotropas y de la zona fascicular y reticular de la corteza suprarrenal; mecanismos similares a los observados en la hiperplasia bilateral macronodular o micronodular^{19,17}. A diferencia del resto, el SCI se caracteriza por el uso indiscriminado de corticoesteroides exógenos, por lo que su fisiopatogenia se basa en la hiperactividad de estos en el organismo y la consecuente supresión del eje HHA².

En este sentido, el exceso de cortisol circulante tiene repercusiones sistémicas asociadas a las manifestaciones clínicas del síndrome. Así pues, el cortisol, al ser una hormona de naturaleza lipídica puede atravesar la membrana citoplasmática celular y actuar sobre los receptores de glucocorticoides (GR) ubicados en el citoplasma de células de diversos tejidos como el muscular y hepático, y en varios blancos en el sistema cardiovascular, reproductivo, nervioso e inmune, entre otros²². Una vez unido a su receptor, el cortisol promueve la transcripción y traducción de ciertas proteínas implicadas en el metabolismo lipídico, del glucógeno y otros procesos metabólicos relacionados con la homeostasis del organismo²³.

Entre algunos de los efectos sistémicos asociados a los elevados niveles de esta hormona se encuentran: aumento del catabolismo proteico²⁴, incremento en la gluconeogénesis y posterior insulinoresistencia asociada a la alta carga

de glucosa en sangre²⁵. Aunado a ello, pueden provocar alteraciones en el funcionamiento del sistema inmunológico como la supresión de la actividad de linfocitos T, lo cual se relaciona con la alta tasa de infecciones que presentan los pacientes con SC^{26,27}. De igual forma, el cortisol incrementa la lipólisis de triacilglicéridos y formación de lípidos de novo, permitiendo así mayor concentración de ácidos grasos en sangre para su posterior acumulación en sitios ectópicos²⁸. Adicionalmente, aumenta la resorción ósea y disminuye la absorción de calcio a nivel intestinal²⁹.

Diagnóstico del síndrome de cushing: una revisión organizada

La presentación clínica del SC es heterogénea y varía según su etiopatogenia. Entre los signos y manifestaciones más comunes se encuentran: aumento de peso, "cara de luna", "joroba de búfalo", hipertensión, insulinoresistencia, equimosis espontáneas, desgaste y debilidad muscular por miopatía proximal, oligomenorrea o amenorrea en mujeres premenopáusicas, estrías violáceas, hirsutismo, acné, depresión, hiperpigmentación, infecciones, osteoporosis y letargo³⁰. Algunas de estas manifestaciones son características de ciertas presentaciones del síndrome, por ejemplo, el hirsutismo, alteraciones menstruales y virilización se relacionan con carcinoma suprarrenal³¹; mientras que la hiperpigmentación puede asociarse a SC ectópico ACTH-dependiente³². Si bien la clínica y los antecedentes del paciente pueden ser sugestivos del SC, su heterogeneidad no permite determinar eficazmente la presencia de la enfermedad, por lo que posteriores pruebas son necesarias para conseguir un diagnóstico sindrómico y etiológico certero.

En primer lugar, es pertinente determinar si el paciente presenta historial de consumo de glucocorticoides exógenos para descartar SCI, de no presentar antecedentes de esta índole se debe evaluar la presencia de hipercortisolismo endógeno. Para ello, la Asociación Americana de Endocrinología (AAE) recomienda aplicar las siguientes pruebas de detección: cortisol salival nocturno, cortisol libre en orina a las 24 horas, test de supresión con 2 mg/día de dexametasona en dosis divididas durante 48 horas y test de supresión nocturno con dexametasona 1 mg³³. La decisión de cuál prueba emplear dependerá de la institución y especialista, sin embargo, las más utilizadas son el cortisol libre en orina a las 24 horas y el test de supresión nocturno con dexametasona 1 mg¹⁰.

En este contexto, se necesitan al menos dos determinaciones del cortisol libre en orina a las 24 horas. Se debe de recomendar al paciente que empiece a recolectar luego de la primera orina del día³³. Valores de cortisol por encima de 220–330 nmol/24 h o cuatro veces superiores a los normales pueden ser sugestivos de SC³⁴, sin embargo, este test ha demostrado ser poco efectivo en algunos casos³⁵ y no es recomendable en pacientes con afecciones renales³⁶.

Por el contrario, valores superiores a 2 ng/ml (5.5 nmol/l) en el test de cortisol salival nocturno han demostrado ser altamente sensibles y específicos en el diagnóstico de SCE. La muestra para esta prueba debe ser tomada en 2 oportuni-

des, entre las 23:00-24:00 horas³⁷. Por su parte, los test de supresión con 2 mg/día de dexametasona en 48 horas (dividido en 0.5 mg cada 6 horas) y test de supresión nocturno con dexametasona 1 mg demuestran alta sensibilidad y especificidad, siendo valores >1.8 µg/dL (>50 nmol/L) confirmatorios de SCE, ya que demuestran la incapacidad del fármaco para suprimir la producción endógena de cortisol³⁸⁻⁴⁰.

Ahora bien, la AAE establece que, en el caso de individuos con altas sospechas clínicas de SC que hayan obtenido resultados negativos en alguna de las pruebas anteriores, es necesario que un endocrinólogo evalúe su evolución con mayor detenimiento para confirmar o descartar esta patología. Es importante mencionar que procedimientos similares deben seguirse en aquellos individuos con al menos un resultado anormal en las pruebas de detección, para quienes los resultados podrían ser un falso positivo o indicar el SC³³.

Los resultados falsos positivos pueden relacionarse a síndrome de pseudo-Cushing, el cual se caracteriza por niveles moderados/altos de ACTH y cortisol, relacionados al alcoholismo, obesidad, trastornos mentales como ansiedad y depresión, entre otros^{41,42}. No obstante, si los resultados de dos pruebas de detección fueron positivos y se confirmó el diagnóstico del SC, es necesario realizar la medición de ACTH para determinar el origen etiológico de la entidad⁴³.

En este orden de ideas, la determinación plasmática de ACTH permite diferenciar entre el SC ACTH-dependiente y ACTH-independiente⁴⁰. Concentraciones plasmáticas de ACTH <10 pg/ml (2.2 pmol/L) son indicativas de SC ACTH-independiente (patología suprarrenal), mientras que concentraciones >20 pg/ml (4.4 pmol/L) sugieren SC ACTH-dependiente. Si los niveles de ACTH se encuentran entre 10-20 pg/ml (2.2-4.4 pmol/L), se debe realizar el test de estimulación de CRH para terminar de dilucidar la etiología del síndrome¹⁵. También, esta prueba permite determinar si la causa es hipofisaria, donde se incrementan exponencialmente las concentraciones ACTH, o ectópica donde las concentraciones de ACTH no cambian⁴⁴. Del mismo modo, el test de supresión fuerte con dexametasona 2mg/6 horas durante 48 horas o con dosis nocturna de 8 mg permite localizar el origen de la patología: si hay un descenso del cortisol plasmático >50% con respecto al basal orienta a SC hipofisario, pero si no se suprime sugiere un tumor ectópico o patología adrenal⁴⁵.

A su vez, hay pruebas invasivas como el cateterismo de senos petrosos inferiores, el cual es considerado como el gold standard para diferenciar entre SC de causa hipofisaria y ectópica. Este es un procedimiento radiológico intervencional, con alta especificidad y sensibilidad, en el que se extrae ACTH de los senos petrosos y vena periférica basal tras la administración de CRH o desmopresina^{46,40}. Existen otras pruebas que permiten cerciorar el origen etiológico del SC, entre las que destacan: perfil hormonal completo (debido a cosecreción hormonal de tumores ectópicos), test de medicina nuclear con octreotide y técnicas imagenológicas como la tomografía axial computarizada, resonancia magnética funcional y radiografía hipofisaria, abdominal (para patología

suprarrenal) y torácica (para tumores ectópicos productores de ACTH)^{6,47}.

CONCLUSIONES

El SC es un trastorno metabólico grave, caracterizado por la actividad alterada del eje HHA e hipercortisolismo. Dicha entidad clínica presenta una etiología variada y mecanismos fisiopatológicos sistémicos que conllevan al desarrollo de manifestaciones clínicas heterogéneas y poco específicas. Es por ello que el diagnóstico clínico del síndrome de Cushing es complicado y requiere la realización de numerosas pruebas para poder determinar el origen de la enfermedad. Se recomienda al personal médico seguir los esquemas de evaluación establecidos por las organizaciones internacionales, con el fin de diagnosticar adecuadamente un síndrome que muchas veces pasa desapercibido.

REFERENCIAS

1. Kirk L, Hash R. Cushing's Disease: Clinical Manifestations and Diagnostic Evaluation. *Am Fam Physician*. 2000;62(5):1119-27.
2. Hopkins RL, Leinung MC. Exogenous Cushing's Syndrome and Glucocorticoid Withdrawal. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. junio de 2005;34(2):371-84.
3. Lindholm J, Juul S, Jørgensen JOL, Astrup J, Bjerre P, Feldt-Rasmussen U, et al. Incidence and late prognosis of Cushing's syndrome: a population-based study. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. enero de 2001;86(1):117-23.
4. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol*. abril de 1994;40(4):479-84.
5. Broder MS, Neary MP, Chang E, Cherepanov D, Ludlam WH. Incidence of Cushing's syndrome and Cushing's disease in commercially-insured patients <65 years old in the United States. *Pituitary*. junio de 2015;18(3):283-9.
6. Wagner-Bartak NA, Baiomy A, Habra MA, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR, et al. Cushing Syndrome: Diagnostic Workup and Imaging Features, With Clinical and Pathologic Correlation. *American Journal of Roentgenology*. julio de 2017;209(1):19-32.
7. Sharma S, Nieman L, Feelders R. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *CLEP*. abril de 2015;7:281-93.
8. Lee DY, Kim E, Choi MH. Technical and clinical aspects of cortisol as a biochemical marker of chronic stress. *BMB Reports*. 30 de abril de 2015;48(4):209-16.
9. Echouffo-Tcheugui JB, Conner SC, Himali JJ, Maillard P, DeCarli CS, Beiser AS, et al. Circulating cortisol and cognitive and structural brain measures: The Framingham Heart Study. *Neurology*. 20 de noviembre de 2018;91(21):e1961-70.
10. Pappachan JM, Hariman C, Edavalath M, Waldron J, Hanna FW. Cushing's syndrome: a practical approach to diagnosis and differential diagnoses. *J Clin Pathol*. abril de 2017;70(4):350-9.
11. Papadimitriou A, Priftis KN. Regulation of the Hypothalamic-Pituitary-Adrenal Axis. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):265-71.
12. Walker JJ, Terry JR, Lightman SL. Origin of ultradian pulsatility in the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Proc R Soc B*. 7 de junio de 2010;277(1688):1627-33.
13. Dallmant MF, Yates FE. Dynamic asymmetries in the corticosteroid feedback path and distribution-metabolism-binding elements of the adrenocortical system. *Ann NY Acad Sci*. abril de 1969;156(2):696-721.
14. Rivier C, Vale W. Modulation of stress-induced ACTH release by corticotropin-releasing factor, catecholamines and vasopressin. *Nature*. septiembre de 1983;305(5932):325-7.
15. Lacroix A, Feelders RA, Stratakis CA, Nieman LK. Cushing's syndrome. *The Lancet*. agosto de 2015;386(9996):913-27.
16. Lonser RR, Nieman L, Oldfield EH. Cushing's disease: pathobiology, diagnosis, and management. *JNS*. febrero de 2017;126(2):404-17.
17. Lahera Vargas M, da Costa CV. Prevalencia, etiología y cuadro clínico del síndrome de Cushing. *Endocrinología y Nutrición*. enero de 2009;56(1):32-9.
18. Sathyakumar S, Paul TV, Asha HS, Gnanamuthu BR, Paul MJ, Abraham DT, et al. Ectopic Cushing Syndrome: A 10-Year Experience from a Tertiary Care Center in Southern India. *Endocrine Practice*. agosto de 2017;23(8):907-14.
19. Orth DN. Cushing's Syndrome. *N Engl J Med*. 23 de marzo de 1995;332(12):791-803.
20. Carey RM, Varma SK, Drake CR, Thoner MO, Kovacs K, Rivier J, et al. Ectopic Secretion of Corticotropin-Releasing Factor as a Cause of Cushing's Syndrome: A Clinical, Morphologic, and Biochemical Study. *N Engl J Med*. 5 de julio de 1984;311(1):13-20.
21. Miyachi Y. Pathophysiology and diagnosis of Cushing's syndrome. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. junio de 2000;54(Suppl 1):113s-7s.
22. Ramamoorthy S, Cidlowski JA. Corticosteroids-Mechanisms of Action in Health and Disease. *Rheumatic Disease Clinics of North America*. febrero de 2016;42(1):15-31.
23. Christiansen JJ, Djurhuus CB, Gravholt CH, Iversen P, Christiansen JS, Schmitz O, et al. Effects of Cortisol on Carbohydrate, Lipid, and Protein Metabolism: Studies of Acute Cortisol Withdrawal in Adrenocortical Failure. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de septiembre de 2007;92(9):3553-9.
24. Burt MG, Gibney J, Ho KKY. Protein metabolism in glucocorticoid excess: study in Cushing's syndrome and the effect of treatment. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*. mayo de 2007;292(5):E1426-32.
25. Pivonello R, De Leo M, Vitale P, Cozzolino A, Simeoli C, De Martino MC, et al. Pathophysiology of Diabetes Mellitus in Cushing's Syndrome. *Neuroendocrinology*. 2010;92(Suppl 1):77-81.
26. Dhabhar FS. Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection and Immunopathology. *Neuroimmunomodulation*. 2009;16(5):300-17.
27. Sarlis NJ, Chanock SJ, Nieman LK. Cortisolemic Indices Predict Severe Infections in Cushing Syndrome Due to Ectopic Production of Adrenocorticotropin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de enero de 2000;85(1):42-7.
28. Peckett AJ, Wright DC, Riddell MC. The effects of glucocorticoids on adipose tissue lipid metabolism. *Metabolism*. noviembre de 2011;60(11):1500-10.

29. Pereira RMR, Carvalho JF de, Canalis E. Glucocorticoid-induced osteoporosis in rheumatic diseases. *Clinics*. 2010;65(11):1197-205.
30. Nieman LK. Cushing's syndrome: update on signs, symptoms and biochemical screening. *European Journal of Endocrinology*. octubre de 2015;173(4):M33-8.
31. Stratakis CA. Cushing Syndrome Caused by Adrenocortical Tumors and Hyperplasias (Corticotropin- Independent Cushing Syndrome). En: Flück CE, Miller WL, editores. *Endocrine Development* [Internet]. Basel: KARGER; 2008 [citado 3 de agosto de 2021]. p. 117-32. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Full-Text/134829>
32. Moon H-R, Won CH, Chang SE, Lee MW, Choi JH, Moon KC. Generalised hyperpigmentation caused by ectopic adrenocorticotrophic hormone syndrome with recurrent thymic neuroendocrine carcinoma. *Australasian Journal of Dermatology*. mayo de 2015;56(2):131-3.
33. Nieman LK, Biller BMK, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, et al. The Diagnosis of Cushing's Syndrome: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 1 de mayo de 2008;93(5):1526-40.
34. Findling JW, Raff H. Screening and Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. junio de 2005;34(2):385-402.
35. Aranda G, Careaga M, Hanzu FA, Patrascioiu I, Ríos P, Mora M, et al. Accuracy of immunoassay and mass spectrometry urinary free cortisol in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Pituitary*. octubre de 2016;19(5):496-502.
36. Chan KCA, Lit LCW, Law ELK, Tai MHL, Yung CU, Chan MHM, et al. Diminished Urinary Free Cortisol Excretion in Patients with Moderate and Severe Renal Impairment. *Clinical Chemistry*. 1 de abril de 2004;50(4):757-9.
37. Yaneva M, Mosnier-Pudar H, Dugué M-A, Grabar S, Fulla Y, Bertagna X. Midnight Salivary Cortisol for the Initial Diagnosis of Cushing's Syndrome of Various Causes. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. julio de 2004;89(7):3345-51.
38. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome. *Endocrinol Metab*. 2018;33(2):139-46.
39. Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. The Diagnosis and Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome and Pseudo-Cushing's States. *Endocrine Reviews*. 1 de octubre de 1998;19(5):647-72.
40. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna X, Cavagnini F, Chrousos GP, et al. Diagnosis and Complications of Cushing's Syndrome: A Consensus Statement. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. diciembre de 2003;88(12):5593-602.
41. Chabre O. The difficulties of pseudo-Cushing's syndrome (or "non-neoplastic hypercortisolism"). *Annales d'Endocrinologie*. junio de 2018;79(3):138-45.
42. Alwani RA, Schmit Jongbloed LW, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Feelders RA. Differentiating between Cushing's disease and pseudo-Cushing's syndrome: comparison of four tests. *European Journal of Endocrinology*. abril de 2014;170(4):477-86.
43. Gross BA, Mindea SA, Pick AJ, Chandler JP, Batjer HH. Diagnostic approach to Cushing disease. *FOC*. septiembre de 2007;23(3):1-7.
44. Beauregard C, Dickstein G, Lacroix A. Classic and recent etiologies of Cushing's syndrome: diagnosis and therapy. *Treatments in Endocrinology*. 2002;1(2):79-94.
45. Tyrrell JB. An Overnight High-Dose Dexamethasone Suppression Test for Rapid Differential Diagnosis of Cushing's Syndrome. *Ann Intern Med*. 1 de febrero de 1986;104(2):180-6.
46. Utz A, Biller BMK. The role of bilateral inferior petrosal sinus sampling in the diagnosis of Cushing's syndrome. *Arq Bras Endocrinol Metab*. noviembre de 2007;51(8):1329-38.
47. López-Guzmán A, Salvador J, Frutos R, Díez JJ, Iglesias P, Sastre J, et al. Hypergastrinaemia in Cushing's syndrome: pituitary origin or glucocorticoid-induced? *Clinical Endocrinology*. marzo de 1996;44(3):335-9.