

Manifestaciones clínicas predictivas del diagnóstico del hipercortisolismo endógeno

Clinical Manifestations Predicting Endogenous Hypercortisolism

Maite Cabrera Gámez^{1*} <https://orcid.org/0000-0001-8095-8574>

Emma Domínguez Alonso¹ <https://orcid.org/0000-0002-2289-0345>

Maydelin Mustelier González² <https://orcid.org/0000-0003-1518-4191>

Alina Acosta Cedeño¹ <https://orcid.org/0000-0002-0100-8907>

Silvia Elena Turcios Tristá¹ <https://orcid.org/0000-0002-4900-4542>

¹Universidad de Ciencias Médicas. Instituto de Endocrinología. La Habana, Cuba.

²Hospital Militar “Dr. Carlos J Finlay”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: maite.gamez@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El diagnóstico clínico del hipercortisolismo endógeno puede ser complejo si las manifestaciones clínicas no son patognomónicas. Es importante conocer cuáles son las distintivas en nuestros pacientes, que permitan diagnosticar la enfermedad de forma precoz.

Objetivo: Determinar sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de las manifestaciones clínicas para diagnosticar el hipercortisolismo endógeno.

Métodos: Estudio descriptivo transversal. Grupo I: 65 pacientes con hipercortisolismo endógeno y grupo II (comparación): 75 con sospecha clínica de hipercortisolismo endógeno a los que se les descartó la enfermedad. Se estudiaron pacientes con diagnóstico de hipercortisolismo endógeno (2004-2017), atendidos en el Instituto de Endocrinología. Se determinaron los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de hipercortisolismo endógeno de cada síntoma y signo por separado, así como para las combinaciones de tres manifestaciones clínicas; además se realizó una regresión logística binaria para identificar las combinaciones de sintomatologías que mejor predicen la presencia de hipercortisolismo endógeno. Se consideró diferencia estadística significativa con $p \leq 0,05$.

Resultados: La mayoría de los síntomas presentó una sensibilidad inferior al 45 %. La circunferencia de la cintura fue el único signo que mostró alta sensibilidad

(76,9 %), baja especificidad (28,6 %) con valor predictivo positivo de 42,0 %. Cuando se presentan dos o tres de estos signos: rubicundez, cara de “luna llena” e hirsutismo la posibilidad de tener hipercortisolismo endógeno es 75,4 %, con valor predictivo positivo de 71 % y, cuando no están presentes la probabilidad de no tenerlo es de 77,5 %.

Conclusiones: La combinación de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los síntomas y signos de forma aislada no predice el diagnóstico de la enfermedad; sin embargo, la presencia de dos o tres de los síntomas y/o signos tiene una elevada sensibilidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico del hipercortisolismo endógeno. Las combinaciones que mejor predicen la posibilidad de tener un hipercortisolismo endógeno son: piel fina, edema y acné; cara de “luna llena”, hirsutismo y rubicundez, así como “giba de búfalo”, hematomas y estrías.

Palabras claves: hipercortisolismo endógeno; diagnóstico clínico del hipercortisolismo endógeno; manifestaciones clínicas de hipercortisolismo endógeno.

ABSTRACT

Introduction: The clinical diagnosis of endogenous hypercortisolism can be complex if clinical manifestations are not pathognomonic. It is important to know what are distinctive in our patients, which allows to diagnose the disease early.

Objective: To determine the sensitivity, specificity and positive predictive value of clinical manifestations for diagnosis. of endogenous hypercortisolism.

Methods: Descriptive and cross-sectional study. Group I was made up of 65 patients with endogenous hypercortisolism; group II (comparison) was made up of 75 patients with clinical suspicion of endogenous hypercortisolism, finally ruled out. We studied patients diagnosed of endogenous hypercortisolism from 2004 to 2017, treated at the Endocrinology Institute. Sensitivity, specificity and positive predictive values were determined for the diagnosis of endogenous hypercortisolism for each symptom and sign separately, as well as for the combinations of three clinical manifestations; in addition, binary logistic regression was performed to identify the combinations of symptoms that best predict the presence of endogenous hypercortisolism. A statistically significant difference was considered with $p \leq 0.05$.

Results: Most of the symptoms presented a sensitivity lower than 45%. Waist circumference was the only sign that showed high sensitivity (76.9%), low specificity (28.6%), and positive predictive value of 42.0%. When two or three of these signs (redness, “full-moon” face, and hirsutism) are present, the possibility of having endogenous hypercortisolism is 75.4%, with positive predictive value of 71%; and, when they are not present, the probability of not having it is 77,5%.

Conclusions: The combination of sensitivity, specificity and positive predictive value of the symptoms and signs in isolation does not predict the diagnosis of the

disease; however, the presence of two or three of the symptoms and/or signs has a high sensitivity and positive predictive value for the diagnosis of endogenous hypercortisolism. The combinations that best predict the possibility of having an endogenous hypercortisolism are thin skin, edema and acne; "full-moon" face, hirsutism and redness; as well as "buffalo hump," bruises and stretch marks.

Keywords: endogenous hypercortisolism; clinical diagnosis of endogenous hypercortisolism; clinical manifestations of endogenous hypercortisolism.

Recibido: 9/4/2020

Aprobado: 8/7/2020

Introducción

El hipercortisolismo endógeno (HE), también denominado síndrome de Cushing (SC) es una enfermedad poco común, ocasionada por la exposición prolongada al exceso de glucocorticoides endógenos en los tejidos.⁽¹⁾ Las manifestaciones clínicas afectan varios órganos y sistemas que traen consecuencias adversas, por lo que es importante realizar un diagnóstico temprano; y tener en cuenta que este puede ser difícil en algunos casos.⁽²⁾ Esta enfermedad se presenta entre la tercera y cuarta décadas de la vida,⁽³⁾ su incidencia depende de la población estudiada y se ha estimado de 0,7 a 2,4 por millón de habitantes por año.⁽¹⁾

El diagnóstico positivo y diferencial de esta afección es un reto en la práctica clínica.⁽⁴⁾ En nuestro medio, el diagnóstico comienza con la detección de pacientes con posible HE por el cuadro clínico y, posteriormente, se realizan pruebas sencillas para proceder por último, con exploraciones más complejas.^(5,6)

En general, la presentación clínica es variada y el diagnóstico puede ser difícil, especialmente cuando ninguno de los signos o síntomas del paciente es patognomónico.⁽⁷⁾ Existen numerosos rasgos clínicos^(8,9) que caracterizan la enfermedad; los que reflejan el efecto catabólico de la hipercortisolemia mantenida (hematomas, miopatía, atrofia dérmica, estrías vinosas) son los que, con mayor especificidad, apuntan a la alta sospecha clínica de esta enfermedad.^(9,10) *Susmeeta* y otros⁽¹⁾ describen en su metanálisis las características clínicas más frecuentes: obesidad y ganancia de peso (70-95 %),

facies de “luna llena” (81-90 %), hirsutismo 75 %, plétora facial (70-90 %), irregularidades menstruales (70-80 %), alteraciones neuropsiquiátricas (70-85 %), debilidad muscular (60-82 %), estrías violáceas (44-50 %), osteopenia (40-70 %), hipertensión arterial (70-85 %), intolerancia a la glucosa (45-70 %), hiperlipidemia 70 %, y la nefrolitiasis hasta el 50 %.

Otros autores^(11,12,13) describen las mismas características clínicas pero en frecuencias diferentes. En un estudio realizado en el año 2013 en el Instituto de Endocrinología de La Habana, Cuba, *Moreno* y otros⁽¹⁴⁾ encontraron como síntomas y signos clínicos más frecuentes la ganancia de peso, irregularidades menstruales, fatiga, aumento de la circunferencia abdominal, facies de “luna llena” e hirsutismo.

Es importante tener en cuenta algunas condiciones donde se elevan los niveles de cortisol endógeno: embarazo, depresión, dependencia alcohólica, resistencia a glucocorticoides, obesidad mórbida, diabetes mellitus mal controlada, estrés físico, malnutrición, anorexia nerviosa, ejercicio excesivo, amenorrea hipotalámica y exceso de globulinas transportadoras de cortisol, las que se deben explorarse sistemáticamente como parte del diagnóstico diferencial de HE.^(8,15) Estas condiciones por su fenotipo, además, hacen que cada día el diagnóstico clínico del HE se complejice.⁽¹⁶⁾

Las investigaciones sobre este tema en población cubana^(14,17) han expuesto la frecuencia de las manifestaciones clínicas encontradas en sus series –con un número limitado de pacientes debido a la baja prevalencia de la enfermedad– pero no han analizado la sensibilidad y especificidad de estas como predictores del diagnóstico clínico del HE; lo que contribuiría a discriminar al paciente con alta sospecha de esta afección y podría ayudar al médico general en el diagnóstico presuntivo de la enfermedad en lugares de pocos recursos, y fortalecer el método clínico en la medicina actual.

La presente investigación se realizó con el objetivo de determinar la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de las manifestaciones clínicas para el diagnóstico del HE.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal (estudio de medios diagnósticos) con pacientes atendidos en el Instituto de Endocrinología (INEN) con diagnóstico de HE entre los años 2004 a 2017. Se seleccionaron dos grupos de pacientes: Grupo I: con diagnóstico clínico y bioquímico de HE confirmado de enfermedad y/o síndrome de Cushing $n = 65$ y Grupo II: personas con sospecha clínica de HE con diagnóstico bioquímico negativo (grupo comparación) $n = 75$. Para esta investigación, la prueba de confirmación de HE utilizada fue la determinación de cortisolemia posinhibición con 2 mg de dexametasona.

Se utilizaron los datos procedentes de las historias clínicas en el período seleccionado; se utilizó la planilla de recolección de datos creada al efecto para esta enfermedad, protocolizada en el servicio de hospitalización que se garantiza la homogeneidad de la información. Se tuvo en cuenta el primer resultado de los valores hormonales para la confirmación de la enfermedad (los pacientes presentan más de una determinación para diagnosticar el HE).

Las variables analizadas fueron: edad según años cumplidos al momento del diagnóstico, sexo (biológico), color de la piel, antecedentes patológicos personales (referidos en el interrogatorio), antecedentes patológicos familiares, diagnóstico del HE según sus causas, síntomas y signos según lo referido en la historia de la enfermedad actual y mediante el interrogatorio y examen físico. Se operacionalizó en presente/ausente; combinaciones de la sintomatología: reúne tres manifestaciones clínicas (síntomas y/o signos) y se categorizan en menos de dos, y dos o tres de la sintomatología.

Análisis estadístico

Se llevó a cabo utilizando el programa SPSS, versión 21.0. Se determinaron distribuciones de frecuencia de las variables cualitativas, y media y desviación de frecuencia de las variables cuantitativas. Se llevaron a cabo tabulaciones cruzadas de variables generales (sexo, grupo de edad, color de la piel y antecedentes patológicos personales y familiares), entre los dos grupos (con y sin HE); utilizando la prueba Chi cuadrado para evaluar la significación estadística de la

posible asociación. Se llevaron a cabo tabulaciones cruzadas de la presencia (o no) de cada uno de los principales síntomas y signos de HE, entre los dos grupos (con y sin HE); utilizando la prueba de probabilidades exactas de Fisher para evaluar la significación estadística de la posible asociación. Se determinaron los valores de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico de HE de cada síntoma y signo por separado, así como para las combinaciones de tres manifestaciones clínicas.

Las combinaciones se conformaron a partir de los síntomas y signos más frecuentes y con mayor sensibilidad a criterio de los investigadores. Adicionalmente, se llevó a cabo un análisis de regresión logística binaria para identificar las combinaciones de sintomatología que mejor predicen la presencia de HE controlando el resto. Para este análisis las combinaciones se conformaron de manera que los síntomas y signos fueran incluidos en una de las combinaciones con el objetivo de evitar la colinealidad. Todas las combinaciones fueron categorizadas en: 1) ninguno o solo uno de los síntomas y signos y 2) dos o tres de los síntomas y signos de las combinaciones. En todos los análisis se consideró 0,05 como nivel de significación estadística.

Aspectos éticos

La investigación no puso en riesgo la vida de los pacientes. Se garantizó la confidencialidad y discreción de los datos obtenidos. Los resultados solo se emplearon con fines investigativos y científicos previa autorización del comité de ética de la investigación.

Resultados

En la presente investigación se incluyeron un total de 140 pacientes. En el grupo I las causas más frecuentes de HE fue la enfermedad de Cushing en el 50,8 % de los pacientes. El sexo femenino predominó en ambos grupos (70,8 % grupo I vs. 66,7 % grupo II). El grupo de edad comprendido entre los 30-39 años fue más frecuente en el grupo I (30,8 % de los casos (22,7 % en el grupo II), seguido del grupo de edad entre los 19-29 años con un 29,2 % en el grupo I y 30,7 % en el II.

El color de piel blanca predominó en todos los pacientes estudiados. En el grupo I se presentó en el 69,2 % mientras en el grupo II fue de 62,6 %. Solo el 10 % eran negros (6 pacientes en el grupo I y 8 en el II). Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas.

Entre los antecedentes patológicos personales la combinación de DM/HTA fue más frecuente en el grupo de enfermos con un 36,9 % (12,0 % en grupo II), mientras que la HTA predominó los pacientes del grupo comparación (44,0 %). La mayoría de ellos no presentaron antecedentes familiares de enfermedades crónicas (52,3 % del grupo con HE y 32,0 % del grupo de comparación). La enfermedad que predominó en ambos grupos fue la HTA (21,5 % grupo I y 30,7 % en el II). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Los síntomas que predominaron en el grupo con HE fueron: disminución de la libido (55,6 % v/s 44,4 %), insomnio (54,3 % vs. 45,7 %), irritabilidad (53,6 % vs. 46,4 %) y trastornos menstruales (50,8 % vs. 49,2 %). La depresión y el aumento de peso se comportaron similar en los pacientes de ambos grupos (48,1 %). Se presentaron con menor frecuencia el dolor en la espalda (47,1 %), la disminución de la memoria (42,9 %) y los cambios de la concentración (41,7 %) en el grupo con HE. Estas diferencias no fueron estadísticamente significativas (tabla 1).

Tabla 1 - Síntomas referidos por los pacientes según los grupos estudiados

Síntomas		Grupo I [n = 65]		Grupo II [n = 75]		p
		No.	%	No.	%	
Depresión	Si	13	48,1	14	51,9	0,84
	No	52	46,0	61	54,0	
Fatiga	Si	27	50,0	27	50,0	0,50
	No	38	44,2	48	55,8	
Aumento de peso	Si	50	48,1	54	51,9	0,50
	No	15	41,7	21	58,3	
Dolor en la espalda	Si	16	47,1	18	52,9	0,93
	No	49	46,2	57	53,8	
Aumento del apetito	Si	12	38,7	19	61,3	0,32
	No	53	48,6	56	51,4	
Cambios de concentración	Si	5	41,7	7	58,3	0,72
	No	60	46,9	68	53,1	

Disminución de la libido	Si	10	55,6	8	44,4	0,40
	No	55	45,1	67	54,9	
Disminución de la memoria	Si	9	42,9	12	57,1	0,72
	No	56	47,1	63	52,9	
Insomnio	Si	19	54,3	16	45,7	0,28
	no	46	43,8	59	56,2	
Irritabilidad	Si	15	53,6	13	46,4	0,39
	No	50	44,6	62	55,4	
Trastornos menstruales	Si	32	50,8	31	49,2	0,34
	No	33	42,9	44	57,1	

Prueba: test exacto de Fisher

En cuanto a los signos (tabla 2), predominó el hematoma en el grupo I (86,7%) vs. 13,3 % en el II, seguido de piel fina con un 85,3 % para el grupo con HE (14,7 % grupo II). Del total de pacientes a los que se le constató miopatía proximal, el 80,8 % pertenece al grupo I y 19,2 % en el grupo II. El acné se observó en el 71,4 % en el grupo con HE (28,6 % en el grupo II). La rubicundez se encontró en 69,6 % en el grupo I (30,4 % en el grupo II), la cara de “luna llena” se presentó en 66,2 % vs. 33,8 % en los grupos I y II respectivamente, y las estrías violáceas con 65,4 % (34,6 % en el grupo II). El edema (62,5 %), el hirsutismo (62,1 %) y la “giba de búfalo” (59,6 %) se presentaron en más del 50 % de los pacientes con hipercortisolismo. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. La obesidad, la hiperpigmentación de la piel y la acantosis fueron más frecuentes en el grupo de comparación con 51,3 %, 56,1 % y 62 % respectivamente. Las diferencias entre los grupos no fueron estadísticamente significativas.

Tabla 2 - Signos presentes en los pacientes según los grupos estudiados

Signos		Grupo I [n = 65]		Grupo II [n = 75]		p
		No.	%	No.	%	
Hematomas	Sí	26	86,7	4	13,3	0,000
	No	39	35,5	71	64,5	
Rubicundez	Sí	39	69,6	17	30,4	0,000
	No	26	31,0	58	69,0	
Miopatía proximal	Sí	21	80,8	5	19,2	0,000
	No	44	38,6	70	61,4	
Estrías violáceas	Sí	34	65,4	18	34,6	0,001
	No	31	35,2	57	64,8	
Cara de “luna llena”	Sí	49	66,2	25	33,8	0,000

	No	16	24,2	50	75,8	
"Giba de búfalo"	Sí	34	59,6	23	40,4	0,009
	No	31	37,3	52	62,7	
Grasa supraclavicular	Sí	23	53,5	20	46,5	0,265
	No	42	43,3	55	56,7	
Piel fina	Sí	29	85,3	5	14,7	0,000
	No	36	34,0	70	66,0	
Edema	Sí	30	62,5	18	37,5	0,006
	No	35	38,0	57	62,0	
Acné	Sí	20	71,4	8	28,6	0,003
	No	45	40,2	67	59,8	
Hirsutismo	Sí	41	62,1	25	37,9	0,000
	No	24	32,4	50	67,6	
Obesidad	Sí	58	48,7	61	51,3	0,192
	No	7	33,3	14	66,7	
Pigmentación de la piel	Sí	18	43,9	23	56,1	0,700
	No	47	47,5	52	52,5	
Acantosis nigricans	Sí	11	37,9	18	62,1	0,303
	No	54	48,6	57	51,4	

Prueba: test exacto de Fisher

En la tabla 3 se describe la sensibilidad, especificidad y VPP de los síntomas y signos en los pacientes con HE. Al analizar en conjunto estos tres aspectos no se encontró ningún síntoma que evidenciara una relación determinante para el diagnóstico del HE. El síntoma con mayor sensibilidad fue el aumento de peso (76,9 %) con un VPP de 48,1 %, seguido por los trastornos menstruales con 49,2 % de sensibilidad y 50,8 % VPP. El resto de los síntomas presentó una sensibilidad inferior al 45 % y el de menor sensibilidad (7,7 %) fue la disminución de la concentración. La mayor especificidad se encontró en el aumento de peso (58,3 %), trastornos menstruales (57,1 %), el insomnio (56,2 %) y la fatiga (55,8 %).

No se encontró ningún signo de elevada sensibilidad, menor especificidad y elevado VPP para diagnosticar la enfermedad. La circunferencia de la cintura fue el que mostró buena relación: alta sensibilidad 76,9 %, baja especificidad (28,6 %) y el valor predictivo de 42,0 %.

Tabla 3 - Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los síntomas y signos en los pacientes con hipercortisolismo endógeno

Síntomas / Signos	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)
Depresión	20,0	54,0	48,1
Fatiga	41,5	55,8	50,0
Aumento de peso	76,9	58,3	48,1
Dolor de espalda	24,6	53,8	47,1
Cambios en el apetito	18,5	51,4	38,7
Disminución de la concentración	7,7	53,1	41,7
Disminución de la libido	15,4	54,9	55,6
Pérdida de la memoria	13,8	52,9	42,9
Insomnio	29,2	56,2	54,3
Irritabilidad	23,1	55,4	53,6
Trastornos menstruales	49,2	57,1	50,8
Hematoma	40,0	64,5	86,7
Rubicundez	60,0	69,0	69,6
Miopatía proximal	32,3	61,4	80,8
Estrías	52,3	64,8	65,4
Cara de "luna llena"	75,4	75,8	66,2
"Giba de búfalo"	52,3	62,7	59,6
Grasa supraclavicular	35,4	56,7	53,5
Piel fina	44,6	66,0	85,3
Edema	46,2	62,0	62,5
Acné	30,8	59,8	71,4
Hirsutismo	63,1	67,6	62,1
Obesidad abdominal	89,2	66,7	48,7
Acantosis	16,9	51,4	37,9
Pigmentación	27,7	52,5	43,9
Circunferencia de la cintura	76,9	28,6	42,0

La obesidad abdominal tuvo una sensibilidad de 89,2 % con un VPP de 48,7 %. La cara de "luna llena" presentó un 75,4 % de sensibilidad, con una alta especificidad (66,7 %) y un elevado VPP (66,2 %) también. En el hirsutismo, la sensibilidad fue de 63,1 % con una especificidad similar (VPP de 62,1 %); la rubicundez presentó una sensibilidad de 60,0 % (VPP de 69,6%) y las estrías de 52,3 % (VPP de 65,4 %).

Los signos de mayor especificidad fueron: cara de "luna llena" (75,8 %), rubicundez (69,0 %) y el hirsutismo (67,6 %).

Cuando se analizaron las combinaciones de la sintomatología se encontró que la presencia de dos o tres componentes de la triada fue más frecuente en el grupo I que en el grupo II. La presencia de dos o más de los siguientes signos: rubicundez, estrías e hirsutismo fue la más frecuente en el grupo I lo que representa el 78,2 % del total de pacientes con esta combinación vs. 21,8 % grupo II, seguida por cara de “luna llena”, hirsutismo y hematomas (75,9 % en el grupo I vs 24,1 % en el grupo II) así como cara de “luna llena”, estrías y rubicundez (74,6 % v/s 25,4 %). Casi el mismo por ciento de pacientes presentó dos o tres de los signos de estas combinaciones: rubicundez, cara de “luna llena” e hirsutismo (71,0 % en el grupo I y 29,0 % en el grupo II) y la combinación de estas dos últimas y miopatía proximal (70,4 % vs. 29,6 %).

De los pacientes que presentaron dos o tres de la sintomatología, la triada conformada por la cara de “luna llena”, trastornos menstruales y rubicundez fue la sexta más frecuente con un 68,8 % en el grupo I vs. 31,2 % en el II. En orden sucesivo se encontraron: “giba de búfalo”, cara de “luna llena” e hirsutismo con un 68,2 % para la categoría de dos o tres en el grupo I (31,8 % en el grupo II) así como cara de “luna llena”, estrías y “giba de búfalo” (67,7 % en el grupo I vs. 32,3 % en el grupo II).

De los que presentaron estrías violáceas, cara de “luna llena” e hirsutismo el 67,2 % pertenecían al grupo I y el 32,8 % al grupo II. Todas las diferencias fueron estadísticamente significativas.

En la tabla 4 se describe la sensibilidad, especificidad y VPP de las combinaciones establecidas. Cuando se presentan dos o tres de estos signos: rubicundez, cara de “luna llena” e hirsutismo la sensibilidad es de 75,4%. Estos pacientes tienen 71 % de posibilidad de presentar la enfermedad (VPP) y cuando no están presentes la probabilidad de no tenerla es del 77,5 %. La segunda combinación con una adecuada asociación entre sensibilidad, especificidad y valor predictivo para el diagnóstico del HE fue: cara de “luna llena”, estrías y rubicundez con 72,3 %, 76,6 % y 74,6 % respectivamente.

Tabla 4 - Sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo (VPP) de las combinaciones de sintomatología en los pacientes con hipercortisolismo endógeno

Combinaciones de sintomatología	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	VPP (%)
Rubicundez/Cara de “luna llena”/Hirsutismo	75,4	77,5	71
Giba/Cara de “luna llena”/Hirsutismo	69,2	73,0	68,2
Estrías/Cara de “luna llena”/Hirsutismo	69,2	72,6	67,2
Rubicundez/“Giba de búfalo”/Hirsutismo	61,5	68,8	66,7
Rubicundez/Estrías/Hirsutismo	66,2	74,1	78,2
“Giba de búfalo”/Estrías/Hirsutismo	61,5	68,4	65,6
Cara de “luna llena”/Estrías/Rubicundez	72,3	76,6	74,6
Cara de “luna llena”/Estrías/“Giba de búfalo”	64,6	70,5	67,5
Cara de “luna llena”/Hirsutismo/Hematoma	63,1	72,1	75,9
Cara de “luna llena”/Hirsutismo/Miopatía proximal	58,5	68,6	70,4
Cara de “luna llena”/Trastornos menstruales/Rubicundez	67,7	72,4	68,8

Las combinaciones “giba de búfalo”, cara de “luna llena” e hirsutismo; así como, estrías, cara de “luna llena” e hirsutismo tuvieron la misma sensibilidad (69,2 %), con especificidad y valor predictivo semejantes (73,0 % / 72,6 % - 68,2 % / 67,7 % respectivamente). Los pacientes con rubicundez, estrías e hirsutismo tienen un valor predictivo de 78.2, con sensibilidad 66,2 y una especificidad de 74,1 %.

A pesar que la combinación con menor sensibilidad con respecto a las demás (58,5 %), fue cara de “luna llena”, hirsutismo y miopatía proximal, presento un alto valor predictivo (70,4 %) y cuando se presentaba uno o ninguno de los signos se descarta la posibilidad de la enfermedad en el 68,6 % de los pacientes (especificidad).

El análisis de regresión indicó que el 80,7 % del total de pacientes estudiados se predicen de forma correcta con el modelo (78,5 % en el grupo I y 82,7 % en el II). De las combinaciones incluidas en el modelo tres resultaron buenas predictoras de la enfermedad (tabla 5). Los pacientes que presentan dos o tres de los síntomas: piel fina, edema y acné (llama la atención que esta combinación no aparece en la tabla 4, y en la tabla 5 aparece como la que representa mayor probabilidad de tener la enfermedad según regresión logística realizada) tienen una probabilidad 8,498 veces mayor de tener la enfermedad que aquellos con ninguno o uno de ellos. Los que tiene dos o tres de estos: cara de “luna llena”, hirsutismo, rubicundez tienen 6,290 veces más posibilidad de tener HE que aquellos con uno o

ninguno de ellos, y finalmente los que manifiestan dos o tres de esta combinación “giba de búfalo”, hematomas y estrías tiene 5,02 veces más posibilidad de tener la enfermedad que los que tiene una o ninguna de las manifestaciones.

Tabla 5 - Regresión logística de la variable combinaciones de sintomatología

Combinaciones de sintomatología	Sig.	Exp(B)	I.C. 95 % para EXP (B)	
			Inferior	Superior
Cara de “luna llena” /Hirsutismo/Rubicundez	0,00	6,290	2,493	15,867
“Giba de búfalo”/Hematomas/Estrías	0,00	5,023	1,596	15,816
Miopatía proximal/Trastornos menstruales/Grasa supraclavicular	0,23	0,473	0,139	1,612
Piel fina/Edema/Acné	0,00	8,498	2,237	32,27
Fatiga/Obesidad/Depresión	0,81	0,88	0,34	2,32
Aumento de peso/Dolor en la espalda/Pigmentación de la piel	0,29	0,572	0,20	1,61
Disminución de la libido/Insomnio/ Irritabilidad	0,56	1,48	0,13	1,61
Cambios de concentración/Disminución de la memoria/Aumento del apetito	0,22	0,25	0,30	2.25

Discusión

En la presente investigación la causa más frecuente de HE fue la enfermedad de Cushing como lo reportado internacionalmente,^(1,9,18) pero con una frecuencia mayor que otros estudios nacionales: *Bernal* y otros⁽¹⁷⁾ 76,5 %, *Ramos* y otros⁽¹⁹⁾ 50, 3 % y *Moreno* y otros,⁽¹⁴⁾ 64 %; sin embargo, la cantidad de pacientes que presentaron HE de causa adrenal fue muy superior a la descrita en la literatura.^(2,18)

Esta enfermedad aparece de forma más frecuente en la quinta década de la vida,⁽²⁰⁾ en otras literaturas lo describen entre los 20 y los 40 años.⁽²¹⁾ En la investigación que se presenta, el grupo de edad que predominó fue entre los 19 y 39 años coincidiendo con *Nieman* y otros.^(15,22) Cada día las series reportan sus casos en edades más jóvenes porque el diagnóstico se hace más precoz teniendo en cuenta que los fenotipos Cushing se han incrementado y la búsqueda de la enfermedad se hace más activa.⁽²³⁾

El hipercortisolismo endógeno es más prevalente en mujeres que en hombres, algunos autores plantean una proporción 3:1 especialmente en los pacientes con

enfermedad de Cushing y un predominio de la piel blanca.⁽²²⁾ En los casos que conformaron el registro europeo⁽²³⁾ la proporción mujer/hombre fue de 4:1; al igual que en el estudio epidemiológico chino.⁽²²⁾ Esta investigación coincide con lo planteado anteriormente y con la de *Webb*⁽²⁰⁾ donde la menor frecuencia fue en el sexo masculino.

Estudios epidemiológicos⁽²⁴⁾ muestran que la hipertensión arterial (80 %), la tolerancia alterada de la glucosa (30 % a 60 %), la diabetes mellitus (20 % a 30 %), la dislipidemia y la obesidad visceral son factores de riesgo cardiovascular comunes en estos pacientes, que puede aparecer más de uno, complicando el pronóstico. *Ramos*⁽¹⁹⁾ reportó que el 30,8 % y el 64 % de los pacientes estudiados tuvieron DM/TGA e HTA respectivamente. *Rollin* y otros⁽²⁴⁾ encontraron resultados similares, 37 % de los estudiados con DM y 63 % con HTA.

En el grupo estudiado se encontró que predominaba dentro de los antecedentes patológicos personales la asociación entre DM/HTA, no así en el grupo de comparación en el que predominó la HTA no asociada a la DM. Más de la mitad de los pacientes no presentó antecedentes patológicos familiares, lo que podría sugerir que la causa de la DM/HTA es secundaria a la enfermedad.

En una revisión, que incluyó más de 5 series de pacientes con HE, realizada por *Sherman* y otros⁽¹⁾ y publicada en 2015 se describen como características clínicas más frecuentes las siguientes: obesidad y ganancia de peso (70-95 %), facies de “luna llena” (81-90 %), hirsutismo 75 %, plétora facial (70-90 %), estrías violáceas (44-50 %), irregularidades menstruales (70-80 %), alteraciones neuropsiquiátricas (70-85 %), debilidad muscular (60-82 %), osteopenia (40-70 %), hipertensión arterial (70-85 %), intolerancia a la glucosa (45-70 %), hiperlipidemia 70 %, y la nefrolitiasis hasta el 50 %.

Rollins y otros⁽²⁴⁾ observaron en 48 pacientes con HE, que 100 % tenían obesidad abdominal, 65 % rubicundez, 49 % acné e hirsutismo, 45 % hiperpigmentación de la piel, 37 % fragilidad capilar y debilidad muscular proximal, 27 % estrías violáceas y 10 % tuvo algún desorden psicológico. *Bernal*,⁽¹⁷⁾ *Ramos*,⁽¹⁹⁾ y *Diez*⁽²⁵⁾ tuvieron resultados similares.

La sensibilidad no es más que la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo enfermo, es decir, la probabilidad de que para un sujeto enfermo se obtenga en la prueba un resultado positivo mientras que la especificidad es la probabilidad de clasificar correctamente a un individuo sano, es decir, la probabilidad de que para un sujeto sano se obtenga un resultado negativo. El valor predictivo positivo es la probabilidad de padecer la enfermedad.⁽²⁶⁾

Por este motivo se determinó la frecuencia con que estos síntomas y signos están presentes en los pacientes con HE (sensibilidad), pero aunque en algunos las manifestaciones se presentaron en un porcentaje elevado, la frecuencia en que estos síntomas estaba ausente fue elevada también (especificidad) y el valor predictivo no fue alto para los síntomas mientras que para los signos se mantuvo por encima del 60 % en la mayoría de estos; por este motivo las combinaciones sensibilidad/ especificidad de las manifestaciones clínicas de forma independiente no fueron buenas para hacer el diagnóstico presuntivo de la enfermedad.

Por el contrario, cuando se analizaron las combinaciones de esta sintomatología se mantuvo alta la sensibilidad para predecir la enfermedad, alta la especificidad para descartarla cuando no presentara dos o más de los elementos de las combinaciones, así como un alto valor predictivo; lo que facilita poder distinguir entre los pacientes cual podría realmente presentar un hipercortisolismo endógeno o no, utilizando el método clínico.

Las series revisadas hasta nuestro alcance se limitan a describir las frecuencias de la sintomatología porque para el diagnóstico de la enfermedad cuentan con múltiples y diversas determinaciones del exceso de cortisol. En nuestro medio esta posibilidad está limitada, por lo que tenemos que seguir utilizando al máximo el método clínico como la herramienta más importante para acercarnos desde los servicios de salud menos accesibles al diagnóstico de la enfermedad.

En la muestra de pacientes con HE la combinación de sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo de los síntomas y signos de forma aislada no fue adecuadas para el diagnóstico de la enfermedad.

La presencia de dos o tres de los síntomas y/o signos (combinaciones de las manifestaciones clínicas) tiene una elevada sensibilidad y valor predictivo positivo para el diagnóstico del hipercortisolismo endógeno.

Las combinaciones que mejor predicen la posibilidad de tener un HE son: piel fina, edema y acné; cara de “luna llena”, hirsutismo y rubicundez, así como “giba de búfalo”, hematomas y estrías.

Referencias bibliográficas

1. Susmeeta T, Sharma ST, Nieman LK, Feelders RA. Cushing's syndrome: epidemiology and developments in disease management. *Clin Epidem.* 2015;7:281-93.
2. 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. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(5):1526-40.
3. Carluccio A, Sundaramt NK, Chablani S, Levana G, Amrock G. Jessica K, *et al.* Predictors of quality of life en 102 patients with treated Cushing's disease *Clin Endocrinol.* 2015;82(3):404-11.
4. Findling JW, Raff H. Cushing's Syndrome: Important issues in diagnosis and management. *Journal Clin Endocrinol Metab.* 2006;91(10):3746-53.
5. Santos S, Santos E, Gaztambide S, Salvador J. Diagnóstico y diagnóstico diferencial del síndrome de Cushing. *Endocrinol Nutr.* 2009;56(2):71-84.
6. Arnaldi G, Angeli A, Atkinson AB, Bertagna F, Cavagnini GP, Chrousos GA, *et al.* Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003;88(12):5593-5602.
7. Susmeeta TS, Lynnette K. Cushing's syndrome: All variants, detection, and treatment. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011;40(2):379-91.
8. Wagner-Bartak N, Baiomy A, Amir M, Mukhi SV, Morani AC, Korivi BR. Cushing Syndrome: diagnostic workup and imaging features, with clinical and pathologic correlation. *.AJR.* 2017;209(1):19-32.
9. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med.* 2020;382(10):937-50. DOI: [10.1056/NEJMra1810772](https://doi.org/10.1056/NEJMra1810772)

10. Ross EJ, Linch DC. Cushing's syndrome -killing disease: discriminatory value of signs and symptoms aiding early diagnosis. *Lancet*. 1982;2(8299):646-9.
11. Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009;94(9):3121-31.
12. Daniel E, Newell-Price JD. Therapy of endocrine disease: steroidogenesis enzyme inhibitors in Cushing's syndrome. *Eur J Endocrinol*. 2015;172(6):R263-80.
13. Ciato D, Mumbach AG, Paez M, Stalla GK. Currently used and investigational drugs for Cushing's disease. *Expert Opin Investig Drugs*. 2017;26(1):75-84.
14. Moreno I, Cabrera M, Turcios S, Domínguez E. Manifestaciones clínicas y niveles de cortisol plasmático en pacientes con síndrome de Cushing atendidos en el Instituto Nacional de Endocrinología. 2001-2011. [TTR]. Instituto de Endocrinología. La Habana, 2013.
15. Nieman LK. Recent Updates on the Diagnosis and Management of Cushing's Syndrome Review Article. *Endocrinol Metab*. 2018;33:139-46. DOI: <https://doi.org/10.3803/EnM.2018.33.2.139>
16. De Sousa A, Gonçalo J, Oliveira D, Paiva I, Oliveira P, Rebelo-Marques A. Late-Night Salivary Cortisol: Cut-Off Definition and Diagnostic Accuracy for Cushing's Syndrome in a Portuguese Population. *Acta Med Port*. 2019 May;32(5):381-7. DOI: <https://doi.org/10.20344/amp.11265>
17. Bernal E. Utilidad de las pruebas hormonales que se utilizan para el diagnóstico del síndrome de Cushing por hipercortisolismo endógeno. [TTR]. Biblioteca del hospital Hermanos Ameijeiras. La Habana, 2009.
18. Javanmard P, Duan D, Geer E.B. Mortality in patient with endogenous Cushing's syndrome. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2018(47):313-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2018.02.005>
19. Ramos K. Respuesta al tratamiento en pacientes con síndrome de Cushing. [TTR]. Biblioteca del INEN. La Habana, 2008.
20. Webb SM, Badia X, Barahona MJ, Colao A, Strasburger CJ, Tabarin A, *et al*. Evaluation of health-related quality of life in patients with Cushing's syndrome with a new questionnaire. *Eur J of Endocrinol*. 2008;158(5):623-30.
21. Badia X, Valassi E, Roset M, Webb SM. Disease-specific quality of life evaluation and its determinants in Cushing's syndrome: what have we learnt? *Pituitary*. 2014;17:187-95.
22. Zhou J, Zhang M, Bai X, Cui S, Pang CH, Lu L, *et al*. Demographic characteristics, etiology, and comorbidities of patients with Cushing's syndrome: A 10-Year retrospective study at a large general hospital in China. 2019.

International J Endocrinol. 2019, ID 7159696. DOI:

<https://doi.org/10.1155/2019/7159696>

23. Valassi E, Santos A, Yaneva M, Toth M, Strasburger Ch, Chanson P, *et al.* The European Registry on Cushing's syndrome: 2-year experience. Baseline demographic and clinical characteristics. Eur J Endocrinol. 2011;165(3):383-92.

24. Rollin GA, Ferreira, NP, Junges M, Gross JL, Czepielewski MA. Dynamics of serum cortisol levels after transphenoidal surgery in a cohort of patients with Cushing's disease. J Clin Endocrinol Metab. 2004;89(3):1131-9.

25. Díez J, Gómez A. Diagnóstico del síndrome de Cushing. Rev Nueva Endocrinol. 2001;3:215-35.

26. Yero JA, González RF. Trastorno de la glándula hipofisaria. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen conflicto de intereses.

Contribución de los autores

Maite Cabrera Gámez: Concepción y diseño del estudio, revisión bibliográfica, recolección de la información, interpretación de los datos y elaboración del manuscrito.

Emma Domínguez Alonso: Procesamiento y análisis de los datos.

Maydelin Mustelier González: Elaboración del protocolo de investigación, reclutamiento de los pacientes, análisis de los datos y confección del informe final

Alina Acosta Cedeño: Confección del protocolo, revisión del informe final de investigación y del artículo para publicación.

Silvia Elena Turcios Tristán: Revisión del informe final de investigación y del artículo para publicación.