

Hipercortisolismo subclínico en hipertensión arterial refractaria

Subclinical hypercortisolism in refractory hypertension

María Teresa Díaz Armas ^{1*} 

Sulema de la Caridad Hernández Batista ¹ 

Alexander Expósito Lara ¹ 

Sonia Noemí González Benítez ¹ 

¹ Escuela Superior Politécnica de Chimborazo (ESPOCH). Riobamba, Ecuador.

* Autor para la correspondencia. Correo electrónico: mariam.diaz@unach.edu.ec

Recibido: 18 de mayo 2026.

Aprobado: 15 de septiembre 2026.

Editor: Yasnay Jorge Sainz.

Aprobado: Silvio Emilio Niño Escofet.

RESUMEN

Introducción: El hipercortisolismo subclínico es un estado de exceso de cortisol sin las manifestaciones clínicas típicas del síndrome de Cushing, y constituye una causa secundaria relevante de hipertensión arterial resistente.

Objetivo: Exponer la evidencia reciente sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del hipercortisolismo subclínico en pacientes con hipertensión refractaria.

ABSTRACT

Introduction: Subclinical hypercortisolism is a condition characterized by excess cortisol without the typical clinical manifestations of Cushing's syndrome, and it is a significant secondary cause of resistant hypertension.

Objective: To present recent evidence on the pathophysiology, diagnosis, and treatment of subclinical hypercortisolism in patients with refractory hypertension.

Method: A literature review that included peer-reviewed articles, clinical practice guidelines and systematic reviews

Método: Se realizó una revisión de la literatura que incluyó artículos revisados por pares, guías de práctica clínica y revisiones sistemáticas publicadas en los últimos cinco años. Los términos de búsqueda fueron: hipercortisolismo subclínico, secreción autónoma leve de cortisol, hipertensión resistente, hipertensión refractaria e incidentaloma suprarrenal.

Desarrollo: El hipercortisolismo subclínico se observa en el 5–50 % de los pacientes con incidentalomas suprarrenales y es más prevalente en aquellos con hipertensión resistente que en la población hipertensa general. Su fisiopatología es multifactorial e incluye la activación de los receptores mineralocorticoides y glucocorticoides, del sistema renina-angiotensina-aldosterona y del sistema nervioso simpático. El diagnóstico se basa principalmente en la prueba de supresión nocturna con dexametasona, complementada por la medición de ACTH plasmática, cortisol salival nocturno y cortisol libre urinario de 24 horas. El tratamiento incluye la adrenalectomía en casos seleccionados y la terapia médica dirigida.

Conclusiones: El hipercortisolismo subclínico es una causa infradiagnosticada, pero clínicamente significativa, de hipertensión resistente. El cribado sistemático permite mejorar el control tensional y reducir la morbimortalidad cardiovascular.

Palabras clave: hipercortisolismo subclínico, adenoma adrenal, hipertensión arterial, incidentaloma suprarrenal, glucocorticoides, diabetes mellitus

published in the last five years was conducted. The search terms were: subclinical hypercortisolism, mild autonomous cortisol secretion, resistant hypertension, refractory hypertension, and adrenal incidentaloma.

Development: Subclinical hypercortisolism is observed in 5–50% of patients with adrenal incidentalomas and is more prevalent in those with resistant hypertension than in the general hypertensive population. Its pathophysiology is multifactorial and involves the activation of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors, the renin-angiotensin-aldosterone system, and the sympathetic nervous system. Diagnosis is based primarily on the nocturnal dexamethasone suppression test, supplemented by measurement of plasma ACTH, nocturnal salivary cortisol, and 24-hour urinary free cortisol. Treatment includes adrenalectomy in selected cases and targeted medical therapy.

Conclusions: Subclinical hypercortisolism is an underdiagnosed, but clinically significant cause, of resistant hypertension. Systematic screening improves blood pressure control and reduces cardiovascular morbidity and mortality.

Keywords: subclinical hypercortisolism, adrenal adenoma, hypertension, adrenal incidentaloma, glucocorticoids, diabetes mellitus

Introducción

El hipercortisolismo subclínico (HSC) o secreción autónoma leve de cortisol (mild autonomous cortisol secretion, MACS), se define como una producción excesiva de cortisol, en ausencia de los signos clínicos clásicos del síndrome de Cushing.(1,2) A diferencia del síndrome de Cushing, los pacientes con HSC no presentan las manifestaciones catabólicas clásicas, como debilidad muscular central, estrías púrpuras, redistribución del tejido adiposo, fragilidad cutánea e infecciones inusuales.(1,3) Sin embargo, estos pacientes suelen presentar complicaciones metabólicas y cardiovasculares sutiles, como hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia y osteoporosis.(4,5,6,7)

El HSC se detecta con mayor frecuencia en pacientes con incidentalomas suprarrenales y en poblaciones hipertensas.(2) La prevalencia estimada de HSC en portadores de incidentaloma adrenal oscila entre 5–50 %, mientras que en la población general adulta mayor se estima entre 0,8–2 %.(6,7,8) En pacientes con HTA refractaria, diversos estudios reportan prevalencias entre 5–10 %, lo cual convierte al HSC en una causa secundaria potencialmente tratable de resistencia terapéutica.(9,10) Su estudio es relevante por su asociación con mal control tensional, mayor riesgo cardiovascular y alteraciones metabólicas.(9)

Desde el punto de vista fisiopatológico, el HSC se origina principalmente por adenomas o hiperplasia suprarrenal con secreción parcial y autónoma de cortisol, suficiente para alterar la homeostasis cardiovascular y metabólica sin generar las manifestaciones físicas típicas del síndrome de Cushing.(5,6) El exceso crónico de cortisol induce activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona, incremento de la sensibilidad vascular a catecolaminas, disfunción endotelial y retención renal de sodio, lo que aumenta la resistencia vascular periférica y el volumen intravascular.(3,11) Adicionalmente, promueve la resistencia a la insulina, dislipidemia, inflamación vascular de bajo grado y rigidez arterial, mecanismos que contribuyen de forma directa al desarrollo y persistencia de hipertensión arterial refractaria.

El diagnóstico del HSC se basa en la identificación de una secreción autónoma leve de cortisol en ausencia de los signos clínicos del síndrome de Cushing. La prueba de tamizaje recomendada es el test de supresión con dexametasona.(12,13,14,15,16) La confirmación diagnóstica se apoya en la demostración de ACTH plasmática baja o suprimida, la pérdida del ritmo circadiano del cortisol mediante cortisol salival nocturno elevado y, en algunos casos, cortisol libre urinario discretamente aumentado.(13) Una vez establecida la autonomía funcional, los estudios de imagen suprarrenal, principalmente la tomografía computarizada, permiten identificar la etiología y orientar la estrategia terapéutica.

El tratamiento del HSC depende de la magnitud de la secreción autónoma de cortisol, la etiología suprarrenal y la presencia de comorbilidades cardiometabólicas asociadas.(15,16) En casos de adenoma unilateral con manifestaciones clínicas relevantes, la adrenalectomía laparoscópica constituye el tratamiento curativo de elección y se asocia con mejoría significativa del control tensional y metabólico.(4,17,18) En formas leves o bilaterales se recomienda manejo conservador con seguimiento hormonal periódico y optimización del tratamiento antihipertensivo.(13) En pacientes no candidatos a cirugía, los inhibidores de la esteroidogénesis representan una alternativa farmacológica en centros especializados. La identificación y tratamiento específico del HSC permiten reducir la resistencia terapéutica y el riesgo cardiovascular global.

El objetivo de esta revisión es exponer la evidencia reciente sobre la fisiopatología, diagnóstico y tratamiento del HSC en pacientes con HTA refractaria, y destacar su importancia en la práctica clínica actual.

Método

Se realizó una revisión narrativa de la literatura científica sobre HSC y su asociación con HTA refractaria. La búsqueda bibliográfica se efectuó en las principales bases de datos biomédicas internacionales, que incluyen PubMed/MEDLINE, Scopus, Web of Science, Embase y Cochrane

Library, así como en repositorios de guías clínicas de sociedades científicas (European Society of Endocrinology, Endocrine Society y American Heart Association).

Se emplearon como descriptores y términos de búsqueda combinados mediante operadores booleanos: hipercortisolismo subclínico, secreción autónoma leve de cortisol, hipertensión resistente, hipertensión refractaria, adenoma adrenal, incidentaloma suprarrenal, glucocorticoides. Los términos se utilizaron en inglés y español, adaptados a los tesauros DeCS y MeSH.

La búsqueda se limitó a publicaciones entre enero de 2020 y enero de 2026, se priorizaron artículos de los últimos cinco años para garantizar actualidad científica. Se incluyeron revisiones sistemáticas y narrativas, estudios observacionales (cohortes, casos y controles y estudios transversales), guías clínicas y consensos de expertos, así como ensayos clínicos relevantes relacionados con diagnóstico y tratamiento.

Los criterios de inclusión fueron:

- a) artículos que abordaran HSC o MACS;
- b) estudios que evaluaran su relación con HTA, particularmente formas resistentes o refractarias;
- c) investigaciones que describieran criterios diagnósticos, impacto cardiovascular o estrategias terapéuticas;
- d) publicaciones en inglés o español con texto completo disponible.

Los criterios de exclusión incluyeron:

- e) estudios centrados exclusivamente en síndrome de Cushing clínicamente manifiesto;
- f) artículos pediátricos o en poblaciones especiales no extrapolables a adultos;
- g) reportes aislados de casos sin análisis clínico estructurado;
- h) duplicaciones de datos o resúmenes sin acceso a texto completo.

El proceso de selección se ilustra en la figura 1 (diagrama PRISMA 2020).

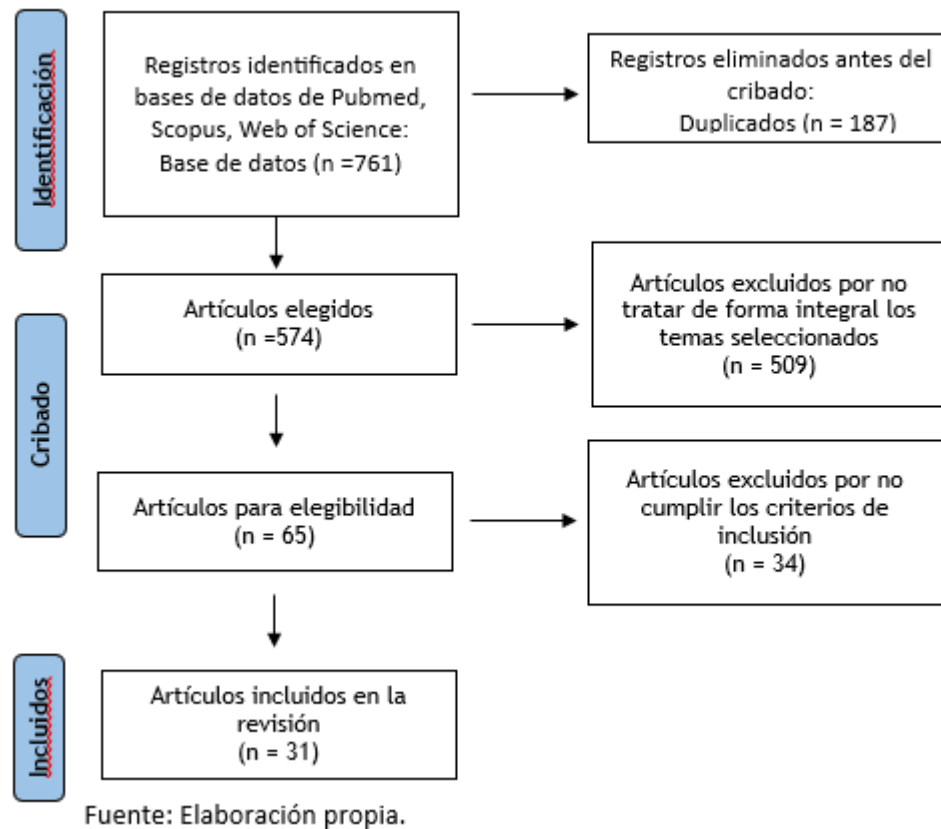


Fig. 1. Diagrama de flujo para la selección de artículos.

La selección final de artículos se realizó mediante lectura de títulos y resúmenes, seguida de evaluación crítica del texto completo. Los estudios incluidos fueron analizados cualitativamente para sintetizar evidencia sobre mecanismos fisiopatológicos, herramientas diagnósticas y opciones terapéuticas del HSC en el contexto de HTA refractaria.

Desarrollo

Fisiopatología

La HTA inducida por hipercortisolismo es una enfermedad multifactorial caracterizada por la activación de múltiples vías fisiopatológicas.⁽¹⁹⁾ Los mecanismos que relacionan el HSC con la hipertensión resistente implican interacciones complejas entre la activación de los receptores mineralocorticoides y glucocorticoides, el sistema renina-angiotensina-aldosterona, el sistema nervioso simpático y un desequilibrio entre los vasodilatadores y los vasoconstrictores.^(3,11)

Activación del receptor de mineralocorticoides

Cuando los niveles de cortisol son normales, la 11- β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 2 (11 β -HSD2) inactiva el cortisol y lo convierte en cortisona antes de que pueda unirse al receptor de mineralocorticoides en el riñón.⁽¹⁹⁾ La enzima que protege al receptor mineralocorticoide en el riñón es la 11 β -HSD tipo 2. Sin embargo, cuando la 11 β -HSD2 se ve desbordada por el exceso de cortisol y no puede convertir suficiente cortisol en cortisona, el receptor mineralocorticoide se activa, lo que provoca un aumento de la retención de sodio y agua, hipertensión y pérdida de potasio. La 11 β hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1 (11 β HSD) se expresa en tejidos como el hígado, el tejido adiposo y el músculo esquelético, y su función es convertir cortisona inactiva en cortisol activo.⁽⁷⁾ **La 11 β -HSD1 no protege al receptor mineralocorticoide**, sino que amplifica la acción tisular del cortisol.

Efectos del receptor de glucocorticoides

La unión del cortisol al receptor de glucocorticoides en el riñón provoca un aumento de la activación del canal epitelial de sodio y del filtrado glomerular. Además, el hipercortisolismo induce un aumento de la producción de angiotensinógeno en el hígado, lo que activa aún más el sistema renina-angiotensina.^(11,20,21) Estos mecanismos explican por qué los antagonistas de los receptores mineralocorticoides (espironolactona y eplerenona) suelen ser más eficaces que otras clases de antihipertensivos en el tratamiento de la hipertensión inducida por el hipercortisolismo.

Metabolismo periférico del cortisol y sensibilidad de los receptores

Datos recientes sugieren que los efectos clínicos de la exposición a los glucocorticoides en los tejidos periféricos están determinados no solo por la cantidad de glucocorticoides producidos por las glándulas suprarrenales, sino también por el metabolismo periférico de los glucocorticoides y la sensibilidad de los receptores de glucocorticoides.⁽²⁰⁾ La estimación combinada de la secreción de cortisol, la activación periférica de la cortisona al cortisol por la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa y las variantes sensibilizantes de los receptores de glucocorticoides se ha asociado con la presencia de hipertensión, diabetes y fragilidad ósea.

Sistema nervioso simpático

El exceso crónico de cortisol presente en el HSC ejerce un efecto potenciador sobre la actividad del sistema nervioso simpático, aumentando la liberación de catecolaminas y la sensibilidad de los receptores adrenérgicos periféricos.⁽²²⁾ Esta hiperactivación simpática favorece la vasoconstricción, el incremento de la frecuencia cardíaca y el aumento de la contractilidad miocárdica, lo que contribuye al mantenimiento de cifras elevadas de presión arterial. Además, el cortisol reduce la captación neuronal de norepinefrina, prolonga su acción en la hendidura sináptica y amplifica la respuesta vascular a estímulos simpáticos. La interacción entre hiperactividad simpática, activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y disfunción endotelial genera un entorno hemodinámico propicio para el desarrollo de HTA refractaria en pacientes con MASC.

Desequilibrio entre vasodilatadores y vasoconstrictores

El HSC induce un desequilibrio progresivo entre los sistemas vasodilatadores y vasoconstrictores que regulan el tono vascular.⁽²³⁾ El exceso crónico de cortisol disminuye la biodisponibilidad de óxido nítrico endotelial y reduce la expresión de enzimas vasodilatadoras, mientras incrementa la producción de vasoconstrictores como endotelina-1, angiotensina II y catecolaminas. Este desbalance favorece vasoconstricción, aumento de la rigidez arterial y de la resistencia vascular periférica. Como consecuencia, se establece un entorno hemodinámico propicio para el desarrollo de HTA refractaria.

Diagnóstico

La sospecha clínica de HSC debe considerarse en pacientes con HTA refractaria, especialmente cuando coexisten obesidad central, diabetes mellitus tipo 2, dislipidemia, osteoporosis, fragilidad cutánea o presencia de incidentaloma suprarrenal.⁽²⁴⁾ Ante este contexto clínico, se recomienda iniciar un estudio bioquímico dirigido al eje hipotálamo-hipófisis-adrenal.

La tabla I muestra los criterios de diagnóstico del hipercortisolismo subclínico, con los valores utilizados en los exámenes de laboratorio más utilizados y su interpretación clínica.

Tabla I. Criterios diagnósticos de hipercortisolismo subclínico.

Prueba	Método	Punto de corte más usado	Interpretación clínica
Test de supresión con dexametasona 1 mg (DST-1mg)	1 mg dexametasona VO a las 23:00 → cortisol sérico 8:00 am	$\leq 1,8 \mu\text{g/dL}$ ($\leq 50 \text{ nmol/L}$)	Supresión normal
		$1,9\text{--}5,0 \mu\text{g/dL}$	Posible HSC (zona gris)
		$>5,0 \mu\text{g/dL}$	HSC confirmado/secreción autónoma
ACTH plasmática	Muestra basal matutina	ACTH baja o suprimida	Sugiere secreción adrenal autónoma
Cortisol libre urinario 24h	Recolección 24 horas	Normal o discretamente elevado	Apoya diagnóstico
Cortisol salival nocturno	Muestra 23:00	Elevado	Pérdida del ritmo circadiano
Imagen suprarrenal (TC/RM)	Evaluación estructural	Adenoma unilateral o bilateral	Localización etiológica

Nota: Las guías europeas actuales emplean el término “Mild Autonomous Cortisol Secretion (MACS)” para DST $>1,8 \mu\text{g/dL}$ sin signos clínicos de Cushing.

La prueba de tamizaje de primera línea es el test de supresión con dexametasona nocturna, al administrar 1 mg por vía oral a las 23:00 horas y determinar cortisol sérico a las 08:00 horas del día siguiente.^(3,6,12,13,14,15,16) En condiciones fisiológicas la secreción de cortisol suprarrenal disminuye significativamente luego de la supresión con dexametasona, mientras que los pacientes con secreción autónoma no responden de la misma manera.⁽⁷⁾ Un valor de cortisol

$\leq 1,8 \mu\text{g/dL}$ descarta secreción autónoma significativa, mientras que cifras $>1,8 \mu\text{g/dL}$ sugieren HSC. Valores $>5 \mu\text{g/dL}$ son altamente sugestivos de hipercortisolismo autónomo confirmado.

Ciertos fármacos, como la fenitoína, el fenobarbital y la rifampicina, aumentan la tasa de depuración de la dexametasona, lo que produce falsos positivos en la prueba de supresión.⁽³⁾ Ante un resultado anormal en la prueba de supresión, se recomienda realizar pruebas confirmatorias, que incluyen la determinación de ACTH plasmática basal (típicamente baja o suprimida en etiología adrenal), cortisol libre urinario de 24 horas (normal o discretamente elevado) y cortisol salival nocturno, útil para demostrar la pérdida del ritmo circadiano del eje cortisol.⁽³⁾ La concordancia de al menos dos pruebas bioquímicas alteradas confirma el diagnóstico funcional.

La recolección de orina de 24 horas para determinar el cortisol libre puede utilizarse como prueba confirmatoria cuando la prueba de supresión con dexametasona es positiva.⁽³⁾ Sin embargo, si la función renal es deficiente (tasa de filtración glomerular estimada baja), la excreción urinaria de cortisol estará disminuida y podría parecer normal incluso con una producción excesiva de cortisol.

Una vez establecida la secreción autónoma de cortisol, se procede a la evaluación etiológica mediante estudios de imagen. La tomografía computarizada (TC) suprarrenal de alta resolución es el método de elección para identificar adenomas, hiperplasia bilateral u otras lesiones estructurales, y que permite además caracterizar densidad, tamaño y criterios de benignidad.^(4,12,24) La resonancia magnética constituye una alternativa cuando la TC está contraindicada o requiere mejor definición tisular, aunque en ocasiones se requieren estudios funcionales.⁽²⁴⁾ En casos seleccionados, especialmente ante lesiones bilaterales, puede considerarse muestreo venoso adrenal para lateralización funcional.

La integración de hallazgos clínicos, bioquímicos y radiológicos permite establecer el diagnóstico de HSC, identificar su etiología y orientar decisiones terapéuticas individualizadas. La tabla I

resume los criterios diagnósticos de HSC y la tabla II sugiere un algoritmo diagnóstico en HTA refractaria.

La tabla II presenta el algoritmo clínico para la evaluación del hipercortisolismo subclínico en la hipertensión arterial refractaria.

Tabla II. Algoritmo clínico de evaluación de HSC en HTA refractaria.

Paso	Evaluación	Acción
1	Confirmar HTA refractaria (≥ 3 fármacos incluyendo diurético, buena adherencia)	Si cumple $\rightarrow$ buscar causas secundarias
2	Descartar causas frecuentes	Aldosteronismo primario, apnea del sueño, ERC, estenosis renal
3	Sospechar HSC si: HTA refractaria + obesidad central, DM2, osteoporosis, incidentaloma adrenal	Indicar estudio del eje cortisol
4	Realizar DST-1mg	Si cortisol $\leq 1.8 \mu\text{g/dL}$ $\rightarrow$ descartar HSC
		Si $> 1.8 \mu\text{g/dL}$ $\rightarrow$ continuar estudio
5	Medir ACTH $\pm$ cortisol salival nocturno o UFC 24h	Confirmar secreción autónoma
6	Imagen suprarrenal (TC/RM)	Identificar adenoma
7	Evaluar comorbilidades atribuibles a cortisol	HTA, DM2, osteoporosis, dislipidemia
8	Decidir manejo	• Adenoma unilateral + comorbilidades $\rightarrow$ considerar adrenalectomía
		• Bilateral o leve $\rightarrow$ manejo médico y seguimiento
9	Reevaluar control tensional pos-tratamiento	Posible mejoría de HTA

Tratamiento del HSC en HTA refractaria

El abordaje terapéutico del HSC en pacientes con HTA refractaria tiene como objetivo principal reducir la exposición crónica al exceso de cortisol y, de forma paralela, mejorar el control tensional y disminuir el riesgo cardiovascular global. La estrategia de tratamiento depende de la etiología suprarrenal, el grado de secreción autónoma de cortisol, la presencia de comorbilidades y la condición general del paciente, lo que significa que debe ser personalizado,^(15,16) (tablas III y IV).

La tabla III muestra las estrategias de tratamiento del hipercortisolismo subclínico en la hipertensión arterial refractaria, de acuerdo a la situación clínica.

Tabla III. Estrategias de tratamiento del hipercortisolismo subclínico en HTA refractaria.

Situación clínica	Tratamiento recomendado	Comentarios clínicos
Adenoma suprarrenal unilateral + comorbilidades atribuibles al cortisol (HTA refractaria, DM2, osteoporosis)	Adrenalectomía laparoscópica unilateral	Mejora el control tensional y metabólico en 40–60% de los pacientes seleccionados
Hiperplasia adrenal bilateral o HSC leve	Manejo médico conservador	Seguimiento clínico, bioquímico y radiológico periódico
Pacientes no candidatos a cirugía o con hipercortisolismo persistente	Inhibidores de esteroidogénesis (ketoconazol, metirapona, osilodrostat)	Uso en centros especializados; requiere monitoreo hepático y hormonal
HTA refractaria asociada	Optimización antihipertensiva (diurético + antagonista mineralocorticoide: espironolactona o eplerenona)	Especialmente útil si coexiste hiperaldosteronismo
Seguimiento pos-tratamiento	Reevaluación de cortisol y presión arterial a 3–6 meses	Ajustar terapia según respuesta clínica

La tabla IV presenta el tratamiento antihipertensivo en los pacientes con hipercortisolismo subclínico de acuerdo con el agente farmacológico empleado.

Tabla IV. Tratamiento antihipertensivo en pacientes con hipercortisolismo subclínico.

Clase farmacológica	Ejemplos	Mecanismo de acción	Justificación clínica
Antagonistas del receptor mineralocorticoide (ARM)	Espironolactona, Eplerenona	Bloquean la activación del receptor mineralocorticoide inducida por cortisol (saturación de 11 β -HSD2)	Especialmente eficaces en HTA resistente; reducen retención de sodio, expansión de volumen y rigidez vascular
IECA / ARA II	Enalapril, Lisinopril / Losartán, Valsartán	Inhiben el sistema renina-angiotensina-aldosterona activado por el exceso de cortisol	Mejoran control tensional y protegen órgano diana (riñón, corazón)
Bloqueadores de canales de calcio	Amlodipino, Nifedipino	Disminuyen la resistencia vascular periférica	Útiles ante vasoconstricción sostenida y rigidez arterial
Diuréticos tiazídicos o tiazida-like	Hidroclorotiazida, Clortalidona, Indapamida	Reducción del volumen intravascular	Potencian efecto de IECA/ARA II; útiles en HTA resistente
Betabloqueadores	Bisoprolol, Metoprolol	Disminuyen actividad simpática y frecuencia cardíaca	Indicados si hay hiperactividad simpática, taquicardia o cardiopatía asociada

Combinación farmacológica	≥3 fármacos de diferentes clases	Abordaje multimodal de mecanismos fisiopatológicos	Frecuentemente necesaria en MACS con HTA refractaria
Intervención etiológica	Adrenalectomía unilateral (casos seleccionados)	Reduce la secreción autónoma de cortisol	Permite reducción del número de antihipertensivos y mejor control tensional

Tratamiento quirúrgico

En pacientes con adenoma suprarrenal unilateral funcionante y comorbilidades atribuibles al exceso de cortisol —particularmente HTA refractaria, diabetes mellitus tipo 2 u osteoporosis—, la adrenalectomía laparoscópica unilateral constituye el tratamiento de elección.^(4,6,18,25) Diversos estudios han demostrado que la resección quirúrgica del adenoma se asocia con mejoría significativa del control de la presión arterial, reducción del número de fármacos antihipertensivos y mejoría del perfil metabólico.^(8,17,18,26)

La tasa de normalización o mejoría sustancial de la hipertensión tras cirugía se sitúa entre 40–60 %, especialmente cuando la duración de la HTA es corta y no existe daño vascular avanzado.^(7,21,27) Posteriormente a la cirugía, se requiere monitorización del eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, ya que puede presentarse insuficiencia suprarrenal transitoria.

Tratamiento médico conservador

En casos de hipersecreción autónoma leve, lesiones bilaterales o ausencia de comorbilidades relevantes, se recomienda un manejo conservador, basado en seguimiento clínico periódico, evaluación hormonal anual y control riguroso de factores de riesgo cardiovascular.⁽¹³⁾ Este enfoque incluye optimización del tratamiento antihipertensivo, control glucémico y manejo de dislipidemia y osteoporosis. La vigilancia es esencial debido al riesgo de progresión funcional de las lesiones suprarrenales o empeoramiento metabólico.

Tratamiento farmacológico dirigido al cortisol

En pacientes no candidatos a cirugía o con persistencia de hipercortisolismo tras tratamiento quirúrgico, pueden utilizarse fármacos inhibidores de la esteroidogénesis suprarrenal, como ketoconazol, metirapona u osilodrostat.^(9,28) Estos medicamentos reducen la síntesis de cortisol y pueden contribuir a mejorar el control tensional y metabólico. Su uso se reserva para centros

especializados, dado que requieren monitorización estricta por potencial hepatotoxicidad, alteraciones electrolíticas y riesgo de insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento antihipertensivo

En pacientes con HSC, el manejo antihipertensivo requiere un enfoque individualizado que combine fármacos con mecanismos complementarios, dado que la HTA asociada a cortisol excesivo refleja múltiples vías fisiopatológicas. Aunque no existen **recomendaciones específicas dirigidas exclusivamente a HSC**, las guías clínicas sobre manejo de hipertensión en contexto de hipercortisolismo recomiendan **optimizar terapias convencionales** tales como inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina, antagonistas de los receptores de angiotensina II, bloqueadores de los canales de calcio y **antagonistas del receptor mineralocorticoide**, que pueden contrarrestar la retención de sodio y la expansión del volumen circulante que acompañan al exceso de cortisol. Esta estrategia se basa en el enfoque paso a paso para HTA resistente, en el cual la integración de múltiples clases farmacológicas mejora la probabilidad de alcanzar metas tensionales en estos pacientes.^(13,21)

Seguimiento

Tras instaurar tratamiento quirúrgico o médico, se recomienda reevaluar la secreción de cortisol y el control de la presión arterial a los 3–6 meses, y posteriormente de forma anual.⁽¹³⁾ La reducción sostenida del cortisol se correlaciona con mejoría hemodinámica y metabólica, mientras que la persistencia de HTA puede indicar daño vascular irreversible o coexistencia de otras causas secundarias.

En resumen, el tratamiento del HSC en la HTA refractaria debe ser individualizado y multidisciplinario. La adrenalectomía unilateral ofrece la posibilidad de curación en casos seleccionados, mientras que el manejo conservador y farmacológico permiten controlar formas leves o no quirúrgicas. La identificación y tratamiento específicos del HSC representan una oportunidad concreta para mejorar el control de la HTA resistente y reducir el riesgo cardiovascular a largo plazo.

Impacto clínico

El HSC se asocia con mayor frecuencia de diabetes tipo 2, en que se ha reportado el 23,8 %.⁽²⁹⁾ Además, se acompaña de dislipidemia, osteoporosis y eventos cardiovasculares y tienen un mayor riesgo de mortalidad. En pacientes con HTA refractaria, su presencia se vincula a mayor rigidez arterial y peor respuesta a múltiples antihipertensivos.^(19,30)

La importancia clínica del HSC en la HTA resistente va más allá del control de la presión arterial. La HTA está presente en el 60 % de estos pacientes y representa la complicación más común y la que tiene más probabilidades de mejorar tras la adrenalectomía.^(7,31) La gravedad de la HTA depende del grado y la cronicidad del exceso de producción de cortisol.

El HSC se asocia con un patrón de presión arterial sin descenso en la monitorización ambulatoria, lo que constituye un factor predictivo independiente de eventos cardiovasculares. Esta afección también contribuye al síndrome metabólico, y los pacientes presentan tasas más elevadas de diabetes (35-50 %), dislipidemia (40-70 %) y obesidad visceral.⁽⁵⁾ Es fundamental reconocer el HS como causa secundaria de HTA resistente, ya que se trata de una afección potencialmente reversible.⁽²⁾ Las pruebas demuestran que la adrenalectomía mejora la HTA, la diabetes, la obesidad y la dislipidemia.⁽²⁷⁾ Estas mejoras se traducen en una reducción del riesgo cardiovascular y, potencialmente, en una disminución de la mortalidad.

Conclusiones

El HSC constituye una causa secundaria relevante y frecuentemente subdiagnosticada de HTA refractaria. Su identificación mediante pruebas hormonales simples y estudios de imagen permite establecer estrategias terapéuticas específicas, que incluyen la cirugía curativa y el tratamiento médico dirigido. La detección sistemática del HSC en pacientes con HTA resistente puede mejorar el control tensional, reducir comorbilidades metabólicas y disminuir el riesgo cardiovascular global, lo que requiere de un enfoque multidisciplinario.

Referencias bibliográficas

1. Gadelha M, Gatto F, Wildemberg LE, Fleseriu M. Cushing's syndrome. Lancet. 2023 [citado 18/05/2026];402(10418):2237-2252. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736\(23\)01961-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/lancet/article/PIIS0140-6736(23)01961-X/abstract)
2. Siemińska L, Siemińska K, Marek B, Kos-Kudła B, Nowak M, Głogowska-Szeląg J, et al. Adrenal tumours and subclinical adrenal hyperfunction. Endokrynol Pol. 2024 [citado 18/05/2026];75(6):630-642. Disponible en: https://journals.viamedica.pl/endokrynologia_polska/article/view/101940
3. Pizzorno L, Pizzorno J. Subclinical Hypercortisolism: An Important, Unrecognized Dysfunction. Integr Med (Encinitas). 2022 [citado 21/05/2026];21(3):8-15. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9380834>
4. Khadembashiri MM, Mohseni S, Harandi H, Pejman Sani M, Amin Khadembashiri M, Rasha Atlasi, et al. Comparison of adrenalectomy with conservative treatment on mild autonomous cortisol secretion: a systematic review and meta-analysis. Front Endocrinol. 2024 [citado 02/05/2026];15:1374711. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1374711/full>
5. Higgs JA, Quinn AP, Seely KD, Richards Z, Mortensen SP, Cody S Crandall, et al. Pathophysiological Link between Insulin Resistance and Adrenal Incidentalomas. Int J Mol Sci. 2022 [citado 02/05/2026];23(8):4340. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9032410/>
6. Farah S, Nasr L, Eid Fares J. An Overlooked Disease: Minimal Autonomous Cortisol Secretion (MACS). A Narrative Review. Endocr Metab Immune Disord Drug Targets. 2024 [citado 02/05/2026];24(13):1518-1524. Disponible en: <https://www.eurekaselect.com/article/138583>

7. Capalbo MS, Deligiannis N, Danilowicz K. Secreción autónoma leve de cortisol: comorbilidades y resultados del tratamiento quirúrgico. Medicina (B Aires). 2025 [citado 15/03/2026];85(6):1326-1336. Disponible en: https://www.scielo.org.ar/scielo.php?pid=S0025-76802025001001326&script=sci_arttext
8. Tabarin A, Espiard S, Deutschbein T, Amar L, Vezzossi D, Di Dalmazie G, et al. Surgery for the treatment of arterial hypertension in patients with unilateral adrenal incidentalomas and mild autonomous cortisol secretion (CHIRACIC): a multicenter, open-label, superiority randomized controlled trial. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 [citado 02/05/2026];13(7):580-590. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(25\)00062-2/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(25)00062-2/abstract)
9. Favero V, Cremaschi A, Falchetti A, Gaudio A, Gennari L, Scillitani A, et al. Management and Medical Therapy of Mild Hypercortisolism. Int J Mol Sci. 2021 [citado 02/05/2026];22(21):11521. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8584167/>
10. Musolino A, Parazzoli C, Delle Donne E, Favero V, Aresta C, Bilo G, et al. Prevalence of Hypercortisolism in Hypertension and Its Link to Carotid Atherosclerosis Markers. Endocr Pract. 2026 [citado 02/05/2026];32(3):329-336. Disponible en: [https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X\(25\)01261-3/fulltext](https://www.endocrinepractice.org/article/S1530-891X(25)01261-3/fulltext)
11. Inoue K, Horikoshi H, Omura M, Tsurutani Y, Saito J, Nishikawa T. Association Between Aldosterone and Hypertension Among Patients With Overt and Subclinical Hypercortisolism. J Endocr Soc. 2022[citado 02/05/2026];7(1):bvac167. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9683494/>
12. Araujo Castro M, Cortés Gómez A, Rosillo M, Rodríguez A, Madrid I, Pascual Corrales E, et al. Value of the Serum Dexamethasone Determination for the Diagnosis of Mild Autonomous

Cortisol Secretion. Clin Endocrinol. 2026 [citado 02/06/2026];5;104(5):428-435. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.70065>

13. Fassnacht M, Tsagarakis S, Terzolo M, Tabarin A, Sahdev A, Newell Price J, et al. European Society of Endocrinology clinical practice guidelines on the management of adrenal incidentalomas, in collaboration with the European Network for the Study of Adrenal Tumors. Eur J Endocrinol. 2023 [citado 02/05/2026];189(1):G1-G42. Disponible en: <https://academic.oup.com/ajendo/article/189/1/G1/7198474>

14. Mirica A, Tilici DM, Paun DL, Arnautu AM, Nimigean V, Paun S. Adrenal Incidentaloma: From Silent Diagnosis to Clinical Challenge. Biomedicines. 2025 [citado 02/05/2026];13(9):2298. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/13/9/2298>

15. Prete A, Bancos I. Mild autonomous cortisol secretion: pathophysiology, comorbidities and management approaches. Nat Rev Endocrinol. 2024 [citado 02/05/2026];20(8):460-473. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41574-024-00984-y>

16. Bancos I, Prete A. Approach to the Patient With Adrenal Incidentaloma. J Clin Endocrinol Metab. 2021 [citado 02/05/2026];106(11):3331-3353. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article/106/11/3331/6321402>

17. Ren X, Nan M, Zhang X. Evaluating the efficacy of surgical and conservative approaches in mild autonomous cortisol secretion: a meta-analysis. Front Endocrinol. 2024 [citado 02/05/2026];15:1399311. Disponible en: <https://www.frontiersin.org/journals/endocrinology/articles/10.3389/fendo.2024.1399311/full>

18. Chacko SR, Sharma S, Ahmadian S, Saini J, Fell V, Peersen AF, et al. Cardiometabolic Outcomes after Surgical Remission of Endogenous Hypercortisolism: a Prospective Cohort

Study. J Clin Endocrinol Metab. 2026 [citado 02/06/2026];111(6):1613-1627. Disponible en: <https://academic.oup.com/jcem/article-abstract/111/6/1613/8407100?redirectedFrom=fulltext>

19. Januszewicz A, Mulatero P, Dobrowolski P, Monticone S, Van der Niepen P, Sarafidis P, et al. Cardiac Phenotypes in Secondary Hypertension: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2022 [citado 02/05/2026];80(15):1480-1497. Disponible en: <https://www.jacc.org/doi/10.1016/j.jacc.2022.08.714>

20. Favero V, Cremaschi A, Parazzoli C, Falchetti A, Gaudio A, et al. Pathophysiology of Mild Hypercortisolism: From the Bench to the Bedside. Int J Mol Sci. 2022 [citado 02/05/2026];23(2):673. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/23/2/673>

21. Araujo Castro M, Reincke M, Lamas C. Epidemiology and Management of Hypertension and Diabetes Mellitus in Patients with Mild Autonomous Cortisol Secretion: A Review. Biomedicines. 2023 [citado 02/05/2026];11(12):3115. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2227-9059/11/12/3115>

22. Knezevic E, Nenic K, Milanovic V, Knezevic NN. The Role of Cortisol in Chronic Stress, Neurodegenerative Diseases, and Psychological Disorders. Cells. 2023 [citado 02/05/2026];12(23):2726. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2073-4409/12/23/2726>

23. MacLeod C, Hadoke PWF, Nixon M. Glucocorticoids: Fuelling the Fire of Atherosclerosis or Therapeutic Extinguishers? Int J Mol Sci. 2021 [citado 02/05/2026];22(14):7622. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/22/14/7622>

24. Cuthbertson DJ, Alam U, Davison AS, Belfield J, Shore SL, Vinjamuri S. Investigation and assessment of adrenal incidentalomas. Clin Med. 2023 [citado 02/05/2026];23(2):135-140. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11046519/>

25. Nowak E, Viëtor CL, Feelders RA, Hofland J, Castro MA, Minguéz Ojeda C, et al. Effect of surgical versus conservative management on cardiovascular outcomes in patients with bilateral adrenal tumours and cortisol excess: an international, retrospective cohort study. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2026 [citado 02/05/2026];14(3):202-215. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587\(25\)00302-X/abstract](https://www.thelancet.com/journals/landia/article/PIIS2213-8587(25)00302-X/abstract)
26. Kumar AL, Dream S, Shaik T, Doffek K, Conrardy R, Findling JW, et al. The impact of adrenalectomy on metabolic outcomes of patients with mild autonomous cortisol secretion defined by low-dose dexamethasone suppression testing. *Surgery.* 2026 [citado 02/05/2026];189:109775. Disponible en: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(25\)00627-0/abstract](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(25)00627-0/abstract)
27. Ueland GÅ, Ragnarsson O, Heie A, Kjellbom A, Lindgren O, Muth A, et al. Randomized trial studying metabolic outcomes and quality of life after adrenalectomy versus conservative management for mild autonomous cortisol secretion. *Endocr Connect.* 2025 [citado 02/05/2026];14(7):e250361. Disponible en: <https://journals.bioscientifica.com/ec/article/14/7/e250361/1421/Randomized-trial-studying-metabolic-outcomes-and>
28. Berry S, Iqbal A, Newell-Price J, Debono M. Efficacy and Tolerability of Metyrapone in Mild Autonomous Cortisol Secretion: Real-World Findings From Clinical Practice. *Clin Endocrinol.* 2025 [citado 02/05/2026];104(3):215-221. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/cen.70056>
29. Stone JY, Bailey TS. How Common Is Hypercortisolism in Patients With Type 2 Diabetes? Risk Factors, Epidemiology, and Making a Diagnosis Using a Dexamethasone Suppression Test. *Diabetes Obes Metab.* 2026 [citado 11/05/2026];28(Suppl 4):17-24. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC13522864/>

30. Czapla Iskrzycka A, Świątkowska Stodulska R, Sworczak K. Comorbidities in Mild Autonomous Cortisol Secretion - A Clinical Review of Literature. Exp Clin Endocrinol Diabetes. 2022[citado 02/05/2026];130(9):567-576. Disponible en:

<https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/abstract/10.1055/a-1827-4113>

31. Ibrahimli A, Memisoglu E, Perez Soto R, Veeramachaneni R, Bendaram SR, Berber E . Steroid replacement after adrenalectomy for mild autonomous cortisol secretion: Clinical predictors and a practical algorithm. Surgery. 2025 [citado 02/05/2026];191:109967. Disponible en: [https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060\(25\)00819-0/abstract](https://www.surgjournal.com/article/S0039-6060(25)00819-0/abstract)

Conflicto de intereses

Los autores no declaran conflicto de intereses

Financiamiento

La presente investigación no contó con financiamiento.

Contribución de los autores

María Teresa Díaz Armas: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, administración del proyecto.

Sulema de la Caridad Hernández Batista: curación de datos, análisis formal, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión.

Alexander Expósito Lara: investigación, metodología, administración del proyecto, recursos, software, supervisión, validación.

Sonia Noemí González Benítez: recursos, software, supervisión, validación, visualización, redacción – borrador original, redacción – revisión y edición.



Los artículos de la [Revista Correo Científico Médico](#) perteneciente a la Universidad de Ciencias Médicas de Holguín se comparten bajo los términos de la Licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional Email: publicaciones@infomed.sld.cu