



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIO DE POSTGRADO
E INVESTIGACIÓN



INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES PARA LOS
TRABAJADORES DEL ESTADO
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE"

**FRECUENCIA DE PSEUDOCUSHING EN PACIENTES CON OBESIDAD
MÓRBIDA QUE ACUDEN AL SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA DEL
CENTRO MÉDICO NACIONAL "20 DE NOVIEMBRE" AL INGRESAR AL
PROTOCOLO DE CIRUGÍA BARIÁTRICA.**

TESIS PARA OBTENER EL DIPLOMA DE LA SUBESPECIALIDAD EN:

ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

ALICIA VARGAS LÓPEZ

CON LA ASERORÍA DE:

**DRA. ALMA VERGARA LÓPEZ
DR. MIGUEL ÁNGEL GUILLÉN GONZÁLEZ**

No. REGISTRO DE PROTOCOLO

100.2012

MÉXICO, D.F.

JULIO, 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

HOJA DE FIRMAS

Subdirectora de Enseñanza e Investigación.

Dra. Aura A. Erazo Valle Solís.

Jefe del Servicio de Endocrinología

Dr. Miguel Ángel Guillén González.

Profesor Titular del Curso de Endocrinología

Dr. Miguel Ángel Guillén González.

Investigador

Dra. Alicia Vargas López

Asesores

Dra. Alma Vergara López.

Dr. Miguel Ángel Guillén González.

ÍNDICE

Resumen.....	2
Antecedentes históricos.....	4
Justificación.....	11
Hipótesis.....	12
Objetivos.....	13
Material y métodos.....	15
Criterios de inclusión, exclusión y eliminación.....	16
Análisis estadístico.....	17
Resultados.....	18
Discusión.....	21
Conclusiones.....	25
Anexos.....	26
Bibliografía.....	27

RESUMEN

Introducción: La obesidad mórbida (OM) es una enfermedad crónica multifactorial asociada a importantes complicaciones físicas y psicológicas que contribuyen a deteriorar la calidad de vida de los pacientes y disminuyen su esperanza de vida. La obesidad es la característica más común del síndrome de Cushing (SC) siendo el aumento de peso uno de los primeros síntomas. La presentación bioquímica y fenotípica del hipercortisolismo leve en el SC es a menudo indistinguible de la observada en los estados de pseudocushing. Es importante hacer el diagnóstico diferencial entre estas dos entidades ya que en el SC el tratamiento quirúrgico depende de la etiología y ofrece posibilidades de curación, mientras que el hipercortisolismo del pseudocushing se corrige con frecuencia de forma espontánea, con el tratamiento farmacológico de la depresión, con la interrupción del consumo de alcohol o con la disminución de peso. ⁽¹⁴⁾ El objetivo de este estudio es determinar la prevalencia de pseudocushing en los pacientes con obesidad mórbida que acuden al Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre y describir las características del patrón de secreción de cortisol en esta población de pacientes.

Material y Métodos: Se revisaron 1336 expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de obesidad mórbida del CMN "20 de Noviembre" vistos en consulta externa desde enero del 2005 a marzo del 2012, de los cuales ingresaron 282 pacientes. Se les realizaron pruebas de escrutinio para descartar síndrome de Cushing con una de dos pruebas: el cortisol sérico post 1 mg de dexametasona o el cortisol urinario en 24 h. Cuando alguno de estos valores se reportaba normal, se clasificó al paciente como obeso normal; sin embargo, si cualquiera de estas dos determinaciones resultaba alterada se continuaba el protocolo de estudio de síndrome de Cushing realizando una segunda prueba ya sea con cortisol urinario de 24h o cortisol sérico post 1 mg de dexametasona. Si los resultados de ambas pruebas eran elevados o discordantes se tomaba una muestra de cortisol nocturno (23:00 horas): dependiendo de este resultado se clasificó a los pacientes como: obesos normales con un valor < a 1.8 µg/dl, pseudocushing con un valor entre 1.8 a 7.5 µg/dl y síndrome de Cushing con un valor > a 7.5 µg/dl.

Resultados: Se estableció que 258 eran pacientes obesos con secreción normal de cortisol, 20 (7%) pacientes con el diagnóstico de pseudocushing, y 4 (1%) pacientes con el diagnóstico de síndrome de Cushing.

Conclusiones: La prevalencia reportada en paciente con obesidad mórbida de pseudocushing fue del 7%. En el 1% del total de pacientes se diagnosticó síndrome de Cushing, este hallazgo nos obliga a descartarlo en los pacientes con obesidad mórbida.

ANTECEDENTES HISTÓRICOS

El sobrepeso y la obesidad son definidas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) como una acumulación anormal o excesiva de grasa o hipertrofia general del tejido adiposo en el cuerpo que daña la salud. El índice de masa corporal (IMC) es un indicador de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad en los adultos. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilogramos entre el cuadrado de su talla en metros (kg/m^2). Un IMC igual o mayor a $25 \text{ kg}/\text{m}^2$ pero menor a $29.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ determina que un paciente tiene sobrepeso, mientras que un IMC igual o mayor a $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ pero menor a $39.9 \text{ kg}/\text{m}^2$ determina si tiene obesidad, por último un IMC superior a $40 \text{ kg}/\text{m}^2$ determina que padece de obesidad mórbida. ⁽¹⁾

La obesidad mórbida (OM) es una enfermedad crónica multifactorial asociada a importantes complicaciones físicas y psicológicas que contribuyen a deteriorar la calidad de vida de los pacientes y disminuyen su esperanza de vida. ⁽²⁾

Desde los 80's la obesidad se ha duplicado en todo el mundo. En 2008, 1500 millones de adultos tenían sobrepeso mientras que 200 millones de hombres y cerca de 300 millones de mujeres padecían obesidad. En 2010, alrededor de 43 millones de niños menores de cinco años tenían sobrepeso. Actualmente el 65% de la población mundial vive en países donde el sobrepeso y la obesidad cobran más vidas que la desnutrición.

El sobrepeso y la obesidad son el quinto factor de riesgo para defunción en el mundo. Cada año fallecen por lo menos 2.8 millones de personas adultas debido a obesidad. Además aquellos que padecen sobrepeso y obesidad tienen comorbilidades asociadas como diabetes (44%), cardiopatía isquémica (23%) y algún tipo de cáncer (7-41%).

La obesidad infantil se asocia con una mayor probabilidad de obesidad, muerte prematura y discapacidad en la edad adulta. Además de estos riesgos a

futuro, los niños obesos sufren dificultad respiratoria, mayor riesgo de fracturas e hipertensión y presentan marcadores tempranos de enfermedad cardiovascular, resistencia a la insulina y efectos psicológicos.

La causa fundamental del sobrepeso y la obesidad es un desequilibrio energético entre calorías consumidas y gastadas. Esto se debe a que a nivel mundial se ha producido:

1. Un aumento en la ingesta de alimentos hipercalóricos que son ricos en grasa, sal y azúcar pero pobres en vitaminas, minerales y otros micronutrientes.
2. Una disminución en la actividad física como resultado de un estilo cada vez más sedentario de muchas formas de trabajo, de los nuevos modos de desplazamiento y de una creciente urbanización. ⁽¹⁾

De acuerdo al Instituto Nacional de Salud, la cirugía bariátrica es una opción efectiva para el tratamiento de los individuos catalogados con obesidad mórbida y es el único tratamiento que puede mejorar las expectativas de vida a largo plazo (> 5 años). Las opciones no quirúrgicas de tratamiento en la población con obesidad severa son una combinación de dieta baja en calorías, terapia conductual, programas de ejercicio y farmacoterapia. Sin embargo, su éxito es limitado. El seguimiento a largo plazo demuestra que la mayoría de los pacientes no mantienen una reducción de peso adecuada.

Las personas que tienen un IMC superior a 35 kg/m² con comorbilidades médicas asociadas o cuyo IMC es superior a 40 kg/m² califican para la cirugía bariátrica. Dentro de los criterios de selección para esta cirugía está el descartar causas secundarias de obesidad como el síndrome de Cushing o el hipotiroidismo. ⁽³⁾ La evaluación del paciente con obesidad mórbida debe ser contemplada desde una vertiente multidisciplinar que incluya a endocrinólogos, cirujanos, nutriólogos, anestesiólogos, psicólogos, psiquiatras, neumólogos, radiólogos y educadores.

Los pacientes con obesidad tienen la secreción de cortisol ligeramente aumentada y los datos sugieren que esto se debe a la activación del eje hipotálamo-hipofisario-suprarrenal (HPA). El tejido adiposo abdominal está comúnmente asociado con alteraciones en el metabolismo y en la secreción de cortisol. Estas alteraciones incluyen el aumento de la tasa de secreción de cortisol, del cortisol libre en orina y en la excreción de cortisol.

En la obesidad existe una respuesta hormonal compleja y única al estrés que puede contribuir al fenotipo. La activación del sistema de estrés conduce a cambios hormonales y en la conducta, cuyo propósito es mantener la homeostasis y el aumentar las posibilidades de supervivencia. La hormona liberadora de corticotropina (CRH), la norepinefrina producida en el locus ceruleus, el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico y la amígdala participan en esta respuesta. La CRH y la norepinefrina estimulan la excitación y la atención, mientras que el sistema dopaminérgico mesocorticolímbico está involucrado en la respuesta de anticipación y recompensa. La amígdala es responsable de la generación del miedo. La activación de la hormona adrenocorticotrópica (ACTH), CRH y la secreción de cortisol provocan la inhibición de la hormona liberadora de gonadotropinas (GnRH), hormona del crecimiento (GH), hormona liberadora de tirotrópina (TRH) y la secreción de hormona estimulante de la tiroides (TSH). Esta cadena de acontecimientos en última instancia, pueden contribuir al desarrollo de obesidad visceral y sus comorbilidades cardiovasculares y metabólicas. ⁽⁴⁾

Los cambios en la sensibilidad del eje HPA han sido estudiados al examinar a los receptores de glucocorticoides en el hipocampo. La alteración genética en los receptores de glucocorticoides observada en aquellos que padecen obesidad, puede ocasionar una función deficiente de los mismos y por consiguiente no hay una regulación en la retroalimentación negativa de la CRH y hay una liberación de ACTH en respuesta a los niveles circulantes de cortisol, esto puede conducir a mayores niveles del mismo y a los efectos metabólicos asociados. En la mayoría de las personas obesas el cortisol plasmático se ha encontrado más bajo de lo normal, mientras que la tasa de secreción de cortisol está incrementada, lo que sugiere un aumento en el aclaramiento de

cortisol como un mecanismo central de estos cambios. Estos efectos del cortisol en la estructura y la función del hipocampo se han descrito en el envejecimiento, síndrome de Cushing y la depresión. ⁽⁵⁾

El aumento de la secreción de cortisol supera la capacidad de fijación de la globulina transportadora de corticosteroides (CBG) mientras que al haber una mayor cantidad de receptores de glucocorticoides periféricos en los adipocitos viscerales, los cuales son los principales responsables del aumento en la depuración metabólica de cortisol, dan lugar a una elevación desproporcionada del cortisol libre urinario. Por lo tanto, al haber una mayor cantidad de grasa visceral, habrá un mayor aumento en la depuración del cortisol y actividad del eje HPA. Además, estudios recientes han demostrado un trastorno en la regulación de la actividad de la enzima 11 β -hidroxiesteroide deshidrogenasa tipo 1, la cual interviene en la conversión hepática de cortisol a cortisona. ⁽⁶⁾ Lo anterior contribuye a la sobre estimulación del eje HPA y a un aumento en el aclaramiento metabólico de cortisol.

La obesidad es la característica más común del síndrome de Cushing siendo el aumento de peso uno de los primeros síntomas. El síndrome de Cushing (SC) se define como la exposición prolongada a glucocorticoides circulantes; de tal manera que existen dos tipos distintos: el SC exógeno que es resultado de la administración de estos compuestos (es la causa más común) y el SC endógeno que es el menos frecuente y se debe a un exceso en la producción de cortisol como resultado de un tumor productor de ACTH, el cual puede ser de origen hipofisario (enfermedad de Cushing, 70% de los casos), ectópico (15%) o bien debido a una lesión suprarrenal (adenoma, carcinoma o hiperplasia). El cuadro clínico del SC es muy variable e incluye obesidad central, acumulación de grasa a nivel cervical y supraclavicular, atrofia muscular, estrías venosas en abdomen, trastorno del ciclo menstrual, alteraciones cardiovasculares, metabólicas, psiquiátricas y osteoporosis. La distribución de la grasa en el SC clásico es central sin afectar las extremidades acumulándose en el abdomen, tronco y cuello. La grasa en la cara da como resultado la facies de luna llena, mientras que en el cuello nos da la joroba de búfalo. En los niños con SC la obesidad suele ser generalizada. La pérdida de

peso por lo general ocurre cuando el síndrome se cura; sin embargo, puede ser difícil establecer el diagnóstico diferencial entre el SC, el pseudocushing y la obesidad. ⁽⁷⁾

El retraso en el diagnóstico y la dificultad para lograr la curación contribuyen a su elevada morbi-mortalidad. Varias pruebas se han utilizado para el diagnóstico de SC, ya sean supresoras o estimulantes, como las pruebas de supresión con dosis bajas de dexametasona, con CRH y con desmopresina, o bien una combinación de estas (CRH después de supresión con dosis bajas dexametasona). Debido a la variabilidad clínica y bioquímica de los pacientes, el diagnóstico del SC no siempre es fácil, lo que ha llevado a proponer diferentes formas para su estudio. En los últimos años se han hecho evidentes situaciones que pueden hacerlo todavía más complicado:

- Variabilidad metodológica en las mediciones hormonales y por lo tanto dificultad para adoptar criterios uniformes de diagnóstico y curación.
- Necesidad de pruebas bioquímicas que permitan hacer diagnóstico diferencial con pseudocushing.
- Formas atípicas del SC: “Cushing leve” como causa de síndrome metabólico, diabetes mellitus o hipertensión arterial de difícil control en pacientes que tienen escasas manifestaciones clínicas y desórdenes bioquímicos sutiles; Cushing “subclínico” en pacientes con hallazgo incidental de tumor suprarrenal o hipofisario; y “Cushing cíclico”.
- La identificación cada vez mayor de pacientes con SC por causas que anteriormente se consideraban poco frecuentes como el SC ectópico, así como por adenoma único o hiperplasia suprarrenal bilateral secundarios a la expresión aberrante de ciertos receptores.
- Menor sensibilidad y especificidad de ciertas pruebas diagnósticas, en comparación a lo previamente reportado, lo cual ha sido evidente al aplicarlas en poblaciones diferentes y en un mayor número de pacientes.
- La falta en nuestro país de ciertos recursos necesarios para el diagnóstico.

En reportes de series de casos de pacientes obesos se ha encontrado al SC con una prevalencia del 3.3% al 8%, sin embargo no se ha reportado la prevalencia de pseudocushing en este grupo de pacientes. ⁽⁸⁾

El pseudocushing es la presencia de algunas o todas las características clínicas del SC junto con algún dato de hipercortisolismo. La resolución de la causa de base da lugar a su desaparición. Las causas pueden ser alcoholismo, depresión, síndrome de ovarios poliquísticos, anorexia nerviosa, síndrome de resistencia generalizada a glucocorticoides y obesidad. ⁽⁹⁾

La presentación bioquímica y fenotípica del hipercortisolismo leve en el SC es a menudo indistinguible de la observada en los estados de pseudocushing. ⁽¹⁰⁾ El hipercortisolismo en los estados pseudocushing está mediado por un aumento de la secreción hipotalámica de CRH, con el eje hipófisis-suprarrenal adecuadamente suprimido por retroalimentación negativa de cortisol. En contraste, el hipercortisolismo del SC suprime la secreción de CRH hipotalámica. ⁽¹¹⁾ Por lo tanto, la supresión con dosis bajas de dexametasona, la tolerancia a la insulina o las pruebas con CRH, con las mediciones de ACTH plasmática y la respuesta del cortisol, pueden ser útiles en el diagnóstico diferencial. La mayoría de los pacientes con el SC (80-90%) no responden a dosis bajas de dexametasona, mientras que los pacientes con pseudocushing suelen tener una respuesta normal de cortisol en esta prueba (85%). La prueba de supresión con dexametasona durante la noche da un 30% de falsos positivos en pacientes obesos. Las mediciones de cortisol libre urinario son falsamente elevados en al menos el 5% de la población obesa. La prueba de supresión con dexametasona durante dos días (0.5 mg cada 6 horas) puede alcanzar el 100% de especificidad, sensibilidad y precisión diagnóstica para distinguir entre el SC y el pseudocushing. ⁽¹²⁾⁽¹³⁾

En ausencia de los medios necesarios para llevar a cabo las pruebas anteriores, el seguimiento del paciente en el transcurso de unos meses puede proporcionar pistas útiles sobre el diagnóstico actual, como persistir con el hipercortisolismo verdadero y seguir avanzando, confirmando el diagnóstico de SC en el cual el tratamiento quirúrgico ofrece posibilidades de curación,

mientras que el hipercortisolismo del pseudocushing se corrige con frecuencia de forma espontánea, con el tratamiento farmacológico de la depresión, con la interrupción del consumo de alcohol o con la disminución de peso. ⁽¹⁴⁾

JUSTIFICACIÓN.

En nuestra institución los pacientes con obesidad mórbida llegan a la consulta externa de endocrinología para ser valorados como candidatos o no a cirugía bariátrica. Si en un paciente durante el protocolo de estudio se obtienen resultados de cortisol sérico, después de una prueba a dosis bajas de dexametasona, discordantes o elevados iniciamos el abordaje para el diagnóstico diferencial entre pseudocushing y SC. El principal objetivo es descartar SC en el que el tratamiento es, a diferencia de aquellos con obesidad mórbida o pseudocushing, la cirugía hipofisaria o suprarrenal y no la cirugía bariátrica. De tal manera que al ser sometido un paciente con SC a cirugía bariátrica, este continuará con obesidad y con las comorbilidades propias del padecimiento, sometiéndose así a los riesgos propios del procedimiento quirúrgico y aumentando el gasto de recursos económicos para la institución, mientras que el hipercortisolismo del pseudocushing se corrige con frecuencia de forma espontánea con la disminución de peso en donde la cirugía bariátrica tendría su papel fundamental. Determinar la frecuencia de pseudocushing en pacientes con obesidad mórbida candidatos a cirugía bariátrica nos ayudará a caracterizar la forma real de presentación de la enfermedad en este grupo poblacional, su magnitud y comprender su asociación con los posibles factores de riesgo causantes de la misma. Por tanto, es muy importante caracterizar los patrones de secreción de cortisol en pacientes con obesidad mórbida para hacer un perfecto diagnóstico diferencial entre el pseudocushing y el SC (hipercortisolismo endógeno).

HIPÓTESIS

H1: Hipótesis.- La mayoría de los pacientes con obesidad mórbida que acuden al servicio de endocrinología del Centro Médico Nacional "20 de Noviembre" al ingresar al protocolo de cirugía bariátrica mostraran un patrón de secreción compatible con pseudocushing.

OBJETIVOS.

Objetivos generales.

Determinar la frecuencia de pseudocushing en los pacientes con obesidad mórbida que acuden al CMN "20 de Noviembre" al ingresar al protocolo de cirugía bariátrica.

Objetivos específicos.

- Calcular el IMC en pacientes con obesidad mórbida
- Determinar el valor de cortisol sérico promedio después de dosis bajas de dexametasona en pacientes con obesidad mórbida
- Determinar el valor de cortisol urinario promedio en pacientes con obesidad mórbida.
- Determinar el valor de cortisol nocturno promedio en pacientes con obesidad mórbida
- Determinar con qué frecuencia los niveles séricos y urinarios de cortisol de los pacientes con obesidad mórbida que ingresan a protocolo de cirugía bariátrica muestran un patrón normal de secreción.
- Determinar con qué frecuencia los pacientes con obesidad mórbida que ingresan a protocolo de cirugía bariátrica presentan un patrón discordante de secreción de cortisol.
- Determinar con qué frecuencia los pacientes con obesidad mórbida que ingresan a protocolo de cirugía bariátrica presentan un patrón compatible con SC.

- Correlacionar el IMC con los valores de cortisol sérico después de dosis bajas de dexametasona, cortisol urinario de 24 h y cortisol nocturno en los pacientes con obesidad mórbida.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Se realizó un estudio observacional, transversal descriptivo, retrospectivo, retrolectivo y abierto.

Material de investigación.

Se revisaron 1336 expedientes clínicos de pacientes con el diagnóstico de obesidad mórbida del CMN "20 de Noviembre" vistos en consulta externa desde enero del 2005 a marzo del 2012, de los cuales solo 282 ingresaron al estudio ya que cumplían el requisito de haberse sometido y tener completo el protocolo de cirugía bariátrica. Como parte de este protocolo se les realizaron pruebas de escrutinio para descartar síndrome de Cushing. Se realizó una de dos pruebas: el cortisol sérico post 1 mg de dexametasona o el cortisol urinario en 24 h. Se consideraron como normales, valores $< 1.8 \mu\text{g/dl}$ y $< 100 \mu\text{g/24 h}$ respectivamente. Cuando alguno de estos valores se reportaba normal, se clasificó al paciente como obeso normal y continuó el protocolo habitual de cirugía bariátrica; sin embargo, si cualquiera de estas dos determinaciones resultaba alterada se continuaba el protocolo de estudio de síndrome de Cushing que consiste en realizar una segunda prueba ya sea con cortisol urinario de 24h o cortisol sérico post 1 mg de dexametasona. Si los resultados de ambas pruebas eran elevados o discordantes se tomaba una muestra de cortisol nocturno (23:00 horas): dependiendo este resultado se clasificó a los pacientes como: obesos con un valor $< 1.8 \mu\text{g/dl}$, pseudocushing con un valor entre 1.8 a $7.5 \mu\text{g/dl}$ y síndrome de Cushing con un valor $> 7.5 \mu\text{g/dl}$.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

1. Pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de obesidad mórbida (IMC mayor de 40 kg/m²) que hayan acudido a la consulta externa de endocrinología al ingresar al protocolo de tratamiento con cirugía bariátrica

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Un sujeto será excluido del estudio si cumple con alguno de los siguientes criterios:

1. Pacientes bajo administración de esteroides exógenos.
2. En prescripción con otro medicamento que alteren el eje CRH-ACTH.
3. No contar con todos los resultados de las muestras para su análisis.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

1. Pacientes en cuyo expediente no se encuentren todos los datos y los resultados de las muestras para su análisis.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó un análisis descriptivo de los datos demográficos y las características clínicas. Los datos continuos se presentan como media y DE. La significancia estadística (valor p) se consideró igual o $<$ a 0.05 con estudio de t. Los datos fueron analizados usando el software SPSS versión 19.

RESULTADOS

Se revisaron un total de 1336 expedientes médicos de pacientes con el diagnóstico de obesidad mórbida del CMN “20 de Noviembre” vistos de enero del 2005 a marzo del 2012, de los cuales se descartaron 1054 y solo 282 ingresaron a este estudio al cumplir los criterios de inclusión previamente señalados. Con respecto a la distribución por sexo 73% fueron femeninos y 27% masculinos. La media de edad en general fue 41.92 ± 10 años, siendo en las mujeres de 43.1 ± 9.9 años y en los hombres de 38.8 ± 9.5 años. La media para el peso e IMC en general fue 126.8 ± 24.9 y 48.6 ± 7.3 , en mujeres fue de 119 ± 20.5 y 40.04 ± 7.23 , respectivamente mientras que para los hombres fue de 148.8 ± 23.05 y 50.19 ± 7.49 , respectivamente (ver Tabla 1). La distribución por IMC de $40-49 \text{ kg/m}^2$ fue del 63% y mayor de 50 kg/m^2 fue del 37% (ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Sexo	Total n (%)	Edad en años (\pm DE)	Peso en kg (\pm DE)	IMC kg/m^2 (\pm DE)
Femenino	205 (77.2)	43.1 ± 9.9	119 ± 20.5	40.04 ± 7.23
Masculino	77 (27.3)	38.8 ± 9.5	148.8 ± 23.05	50.19 ± 7.49

IMC	Total n/ (%)
$40-49 \text{ kg/m}^2$	178 (63)
$>50 \text{ kg/m}^2$	104 (37)

Además de la obesidad mórbida en los 282 pacientes, se reportaron 84 con diabetes mellitus tipo 2, 16 con intolerancia a los carbohidratos, 86 con glucosa alterada en ayuno, 133 con hipertensión arterial y 209 con dislipidemias (ver ¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.).

Comorbilidad	Número	Porcentaje
Diabetes mellitus tipo 2	84	29.7%
Intolerancia a los carbohidratos	16	5.6%
Glucosa alterada en ayuno	86	30.4%
Hipertensión arterial sistémica	133	47%
Dislipidemias	209	74%

Como prueba inicial de escrutinio se contaba con resultado de cortisol sérico post 1 mg de dexametasona en 243 (86%) y cortisol urinario de 24 h en 39 (14%). Se reportaron resultados normales en 256 (90.7%) pacientes, 231 con cortisol sérico post 1 mg de dexametasona con rangos de 0.22 a 1.6 µg/dl y 25 pacientes con cortisol urinario entre 40 a 97 µg/24h. Los resultados fueron anormales en 26 pacientes (9.3%), 12 con rangos de 1.83 a 8.63 µg/dl de cortisol sérico post 1 mg de dexametasona y 14 con cortisol urinario entre 102 y 450 µg /24h. Se reportaron resultados anormales en dos pacientes obesos, 1 con cortisol sérico post 1 mg de dexametasona y 1 con cortisol urinario elevado; en los pacientes con pseudocushing los resultados anormales en el escrutinio fueron los siguientes: 9 con cortisol sérico post 1 mg de dexametasona y 11 con cortisol urinario elevado; los pacientes con síndrome de Cushing en su escrutinio presentaron cortisol sérico post 1 mg de dexametasona elevado en 2 pacientes y 2 con cortisol urinario elevado.

Se les realizó una segunda prueba en los pacientes en los que se obtuvieron resultados anormales con cortisol sérico post 1 mg de dexametasona o cortisol urinario de 24 h según correspondiera, obteniéndose resultados discordantes en 14 (5.3%) (ver tabla 4) y ambos resultados elevados en 12 (4%).

Discordantes	14
Obesos	1 (13%)
Pseudocushing	13 (87%)

A ambos grupos se les realizó toma de cortisol sérico nocturno encontrándose en 2 (0.3%) un valor $< 1.8 \mu\text{g/dl}$, por lo que se estableció que estos pacientes son obesos con secreción normal de cortisol. En 20 pacientes (7%), el valor del cortisol nocturno se ubicó entre 1.8 y $7.5 \mu\text{g/dl}$, por lo que en ellos se diagnosticó pseudocushing (ver tabla 5). El valor fue $> 7.5 \mu\text{g/dl}$ en 4 pacientes (1%), con lo que se estableció el diagnóstico de síndrome de Cushing. (gráfica 1). En estos últimos pacientes se inició protocolo de estudio de hipercortisolismo endógeno, el resto de los pacientes continuaron el protocolo de cirugía bariátrica. Cabe mencionar que los 4 pacientes con síndrome de Cushing tuvieron un IMC $>50 \text{ kg/m}^2$.

Tabla 5.- Alteración en la determinación de cortisol urinario y sérico en pacientes con pseudocushing.		
Cortisol post 1 mg de dexametasona elevado	Cortisol urinario de 24 h elevado	Cortisol post 1 mg de dexametasona y urinario de 24h elevados
4 (20%)	3 (15%)	13 (65%)

Grafica 1.- Patrón de secreción de cortisol.



Los promedios de cortisol sérico post 1 mg de dexametasona, cortisol urinario de 24 h y cortisol nocturno en pacientes obesos normales, pseudocushing y síndrome de Cushing se observan en la tabla 6. Al aplicar estudio de t se encontró diferencia estadísticamente significativa para el valor diagnóstico en cortisol post 1 mg de dexametasona al comparar promedios de obesos normales y síndrome de Cushing (*), así como el para promedio de cortisol urinario de 24 h y cortisol nocturno en pacientes con pseudocushing y síndrome de Cushing (**).

	Obesos (±DE)	Pseudocushing (±DE)	Síndrome de Cushing(±DE)
Cortisol post 1 mg de dexametasona	1.04 µg/dl ± 0.22*	3.2 µg/dl ± 5.4	3.19 µg/dl ± 1.11*
Cortisol urinario de 24 h	76.4 µg/24hrs ±23.9	136.3 µg/24hrs ± 53**	266 µg/24hrs ± 126.7**
Cortisol nocturno	1.3 µg/dl ± 0.42	4.7 µg/dl ± 1.66**	11.2 µg/dl ± 2.19**

* p<0.05 Normal vs síndrome de Cushing

** p< 0.05 Pseudocushing vs síndrome de Cushing

DISCUSIÓN.

La diferenciación entre el síndrome de Cushing y el pseudocushing puede ser extremadamente difícil y representa un reto para el médico. Muchas características del síndrome de Cushing se superponen con las encontradas en pacientes con sobrepeso y obesidad. Este debe ser un factor importante en la decisión de realizar las pruebas diagnósticas de Cushing en un paciente con estas características y en cómo interpretar los resultados de las mismas.⁽¹⁵⁾ Un estado de pseudocushing puede definirse con algunas o todas las características clínicas del síndrome de Cushing junto con alguna evidencia de hipercortisolismo, pero con la resolución de la condición primaria (en este caso obesidad), resulta en la desaparición de estado parecido al síndrome de Cushing.⁽¹⁶⁾

El examen de laboratorio óptimo para pacientes en quienes se sospecha pseudocushing y síndrome de Cushing no se ha establecido firmemente. Idealmente se debe emplear el mínimo de pruebas para permitir el diagnóstico y tratamiento, y estos métodos deben ser no invasivos. El cortisol sérico post 1 mg de dexametasona, el cortisol urinario de 24 h y el cortisol nocturno representan los estudios iniciales para el diagnóstico de síndrome de Cushing. La sensibilidad es de gran importancia en los exámenes, en particular para casos raros de síndrome de Cushing. La secreción de cortisol y la obesidad se sabe que están relacionados entre sí de manera compleja ya que el exceso de peso puede influir en la especificidad de las pruebas de detección. Las tres pruebas han demostrado su fiabilidad e incluso muestran mayor especificidad en los sujetos obesos, sin embargo la sensibilidad se ve afectada en este grupo de pacientes. Se encuentran valores más bajos de cortisol urinario de 24 h en pacientes con pseudocushing comparados con los pacientes con síndrome de Cushing⁽¹⁷⁾; sin embargo hay confusión entre los dos grupos ya que se ha reportado una mayor excreción de cortisol urinario en 24 h por disminución en la proteína transportadora de esteroides sexuales en los obesos, cuando se comparan con sujetos normales en los que los resultados muestran un margen más estrecho de la variación en la secreción de cortisol.⁽¹⁸⁾ Tanto en el síndrome de Cushing como en el pseudocushing la hipercortisolemia es

prevalente y por lo tanto puede haber una superposición casi total entre los grupos basales de cortisol urinario de 24 h. Se ha sugerido que para la discriminación entre el síndrome de Cushing y pseudocushing se puede usar una prueba combinada con la administración de CRH con una respuesta en individuos con el síndrome de Cushing, pero no en los pacientes con pseudocushing.⁽¹⁶⁾

Para síndrome de Cushing algunos estudios han demostrado que el cortisol sérico post 1 mg de dexametasona alcanzó una especificidad del 80% y una sensibilidad de 98 -100% y el cortisol urinario de 24 h 89.6% y 90% respectivamente. La combinación de ambas pruebas tiene una excelente especificidad, con anormalidad solo en el 0.8% de los pacientes estudiados, incluso recomiendan tomar en más de una ocasión la toma de cortisol urinario para evitar falsos negativos y aumentar su sensibilidad.⁽¹⁷⁾ Respecto a nuestro protocolo se encontraron resultados estadísticamente significativos para el promedio en cortisol post 1 mg de dexametasona respecto a obesos normales y síndrome de Cushing coincidiendo con estudios anteriores que señalan la utilidad de dicha prueba para el diagnóstico de este último. Así mismo encontramos resultados estadísticamente significativos para el promedio de cortisol urinario de 24 h y cortisol nocturno en pacientes con pseudocushing y síndrome de Cushing. Aunque se superponen los resultados de nuestro estudio, sí existe una diferencia significativa entre los obesos y síndrome de Cushing en cortisol sérico post 1 mg de dexametasona. Una debilidad de nuestro estudio es que nuestro diseño es retrospectivo y por esta razón sin bien en los pacientes con pseudocushing y síndrome de Cushing se les realizaron las tres mediciones (cortisol sérico post 1 mg de dexametasona, cortisol urinario de 24 h y cortisol nocturno), en el grupo de pacientes obesos no se determinaron todas las pruebas como para poder determinar sensibilidad y especificidad de cada una de ellas en esta población.

La elección de las diferentes pruebas capaces de identificar a los pacientes con pseudocushing sin incluir a los pacientes no afectados requiere una evaluación cuidadosa. En los pacientes en quienes se realizó prueba de cortisol sérico post 1 mg de dexametasona se encontraron resultados alterados

en el 5%, en comparación con aquellos a los que se realizó cortisol urinario de 24 h en quienes resultaron anormales el 36%, por lo cual se puede concluir que se debe realizar cortisol post 1 mg de dexametasona como prueba de escrutinio para descartar hipercortisolismo endógeno en pacientes con obesidad mórbida ya que se con esta medición en el escrutinio, al resultar negativa, se evita la realización de un mayor número de estudios

No se han reportado las prevalencias de pseudocushing en otros estudios, pero sí se ha intentado calcular la prevalencia del síndrome de Cushing entre obesos pero han reportado resultados negativos; sin embargo difieren de nuestro protocolo en que las poblaciones tomadas han sido con pacientes con sobrepeso y obesidad, e incluso ha excluido a los pacientes con obesidad mórbida, por lo cual no puede compararse con nuestra prevalencia, que es del 7% para pseudocushing y del 1% para síndrome de Cushing.

En los pacientes con diagnóstico de síndrome de Cushing cabe destacar que todos se encontraban con un IMC mayor a 50 kg/m²SC y que en el 50% se encontraron comorbilidades como diabetes mellitus e hipertensión arterial que son las mencionadas más frecuentemente. En estudios recientes se ha reportado prevalencia del 3-4% de síndrome de Cushing en poblaciones de pacientes diabéticos pobremente controlados con un fenotipo de obesos, ⁽¹⁹⁾ pero debido a el tamaño y características de la muestra no puede comparase dicha prevalencia en nuestro estudio.

El monitoreo del empeoramiento de los síntomas con el tiempo, luego de su detección, puede ser mas útil que la realización de pruebas en una primera visita para el síndrome de Cushing. Por lo tanto, la estrategia para la realización de las mismas debe ser individualizada. ⁽¹⁷⁾

CONCLUSIONES.

La prevalencia del pseudocushing en la población de pacientes con obesidad mórbida que acuden al Servicio de Endocrinología del CMN 20 de Noviembre es del 17%.

En esta población se hizo el diagnóstico de Síndrome de Cushing en 4 pacientes (1%), por lo que se recomienda hacer escrutinio de SC en pacientes con obesidad mórbida.

La prueba que en nuestro estudio resultó ser la más práctica para hacer el escrutinio de síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida, fue la medición de cortisol sérico post 1 mg de dexametasona a las 11 PM, ya que fue con la que se presentaron una menor cantidad de resultados falsos positivos.

Estos datos tienen implicaciones clínicas significativas para la exclusión del síndrome de Cushing por pruebas en población obesa, con depresión, diabetes e hipertensión.

ANEXOS

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

No. De Caso: _____

Nombre: _____

Genero: _____ Edad: _____

Peso: _____ kg. Estatura: _____ cm. IMC: _____ kg/m².

1. Obesidad mórbida: _____
2. Fecha de detección del diagnóstico de obesidad mórbida: _____
3. Presión arterial: _____ mm/Hg FC: _____ latidos por minuto
4. Hipertensión arterial sistémica: Si No Fecha de diagnóstico: _____
5. Diabetes mellitus: Si No Fecha de diagnóstico: _____
6. Glucosa alterada de ayuno: Si No Fecha de diagnóstico: _____
7. Intolerancia a los carbohidratos: Si No Fecha de diagnóstico: _____
8. Datos clínicos de síndrome de Cushing:
9. Nivel de cortisol urinario: _____
10. Nivel de cortisol post 1 mg de dexametasona: _____
11. Nivel de Cortisol sérico nocturno: _____
12. Patrón de secreción de cortisol: Normal Ausente Presente
13. Patrón de secreción de cortisol Discordante Ausente Presente
14. Patrón de secreción de cortisol compatible con síndrome de Cushing
Ausente Presente
15. Patrón de secreción de cortisol compatible con pseudocushing
Ausente Presente
16. Hipercolesterolemia: Si No Fecha de diagnóstico: _____
17. Hipertrigliceridemia: Si No Fecha de diagnóstico: _____
18. Glucosa actual: _____ mg/dl
19. Hemoglobina glucosilada _____ %
20. Colesterol total: _____ mg/dl
21. Triglicéridos: _____ mg/dl
22. HDL- C: _____ m/dl
23. LDL- C: _____ mg/dl

BIBLIOGRAFÍA.

- (1) Salud, Organización Mundial de la. «OMS.» Marzo de 2011. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/> (último acceso: 3 de Febrero de 2012).
- (2) Rubio MA, Martínez C, Vidal O, Larrad A. «Documento de consenso sobre cirugía bariátrica.» Rev Esp Obes. 2004; 4: 223-249.
- (3) Smith B, Schauer P, Nguyen N. «Surgical approaches to the treatment of obesity: bariatric surgery.» Endocrinol Metab Clin N Am, 2008; 37: 943-964.
- (4) Douyon L, Schteingart D. «Effect of obesity and starvation on thyroid hormone, growth hormone, and cortisol secretion.» Endocrinol Metab Clin N Am, 2002; 31: 173-189.
- (5) Kokkoris P, Pi-Sunyer X. «Obesity and endocrine disease.» Endocrinol Metab Clin N Am, 2003; 32: 895-914.
- (6) Habib K, Gold P, Chrousos G. «Neuroendocrinology of stress» Endocrinol Metab Clin North Am, 2001;30(3): 695-728.
- (7) Espinoza de los Monteros A, Valdivia J, Mendoza V, Mercado M. «Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing.» Revista de Endocrinología y Nutrición, 2007; 15(2): 3-12.
- (8) Findling J, Raff H. «Screening and diagnosis of Cushing's syndrome» Endocrinol Metab Clin N Am, 2005; 34: 385-402.
- (9) Romanholi D, Salgado L. «Estados de pseudo-cushing.» Arq Bras Endocrinol Metab, 2007; 51(8): 1303-1313.
- (10) Mathew J, Anurag L. «Differential Diagnosis of Cushing Disease from Pseudo-Cushing State by Midnight Serum Cortisol under Alprazolam.» Endocr Rev, 2011; 5: 333-339.
- (11) Arnaldi G, Angeli A, Atkinson B, Bertagna X. «Diagnosis and complications of Cushing's syndrome: a consensus statement.» J Clin Endocrinol Metab, 2003; 8(12): 5593-5602.
- (12) Batista D, Courcoutsakis N, Riar J, Keil M. «Severe obesity confounds the interpretation of low-dose dexamethasone test combined with the administration of ovine corticotrophin-releasing hormone in childhood Cushing syndrome.» J Clin Endocrinol Metab, 2008; 93 (11): 4323-4330.

- (13) Tsagarakis S, Vasiliou V, Kokkoris P, Stavropoulos G. «Assessment of cortisol and ACTH responses to the desmopressin test in patients with Cushing's syndrome and simple obesity.» *Clinical Endocrinology*. 1999; 51: 473-477.
- (14) Tsigos C, Papanicolaou D, Chrousos G. «Advances in the diagnosis and treatment of Cushing's syndrome». *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 1995; 9(2): 315-336.
- (15) Baid S, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Frank A, Nieman LK. «Specificity of Screening Tests for Cushing's Syndrome in an Overweight and Obese Population». *J. Clin Endocrinol Metab*. 2009; 94 (10): 3857-3864.
- (16) Newell-Price J, Trainer P, Besser M, Grossman A. «The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's syndrome and pseudocushing's states». *Endocrin Rev*. 1998; 19 (5): 647-672.
- (17) Pecori Giraldi F, Ambrogio G, De Martin M, Fatti LM, Scacchi M. «Specificity of First-Line Tests for the Diagnosis of Cushing's Syndrome: Assessment in a Large Series». *J. Clin Endocrinol Metab*. 2007; 92 (11): 4123-4129.
- (18) Vila F, Granada ML, Gutiérrez RM, Fernández-López JA. «Urinary free cortisol excretion pattern in morbid obese women». *Endocr Res*. 2001; 27(1): 261-268.
- (19) Mullan K, Black N, Thiraviaraj A, Bell PM, Burgess C, Hunter SJ. «Is There Value in Routine Screening for Cushing's Syndrome in Patients with Diabetes? ». *J. Clin Endocrinol Metab*. 2010; 95 (5): 2262-2265.

