



Original / *Obesidad*

## Despistaje rutinario de Síndrome de Cushing en pacientes con obesidad mórbida; ¿es realmente necesario?

María Rosa Alhambra Expósito<sup>1</sup>, Carmen Tenorio Jiménez, María José Molina Puerta, Gregorio Manzano García, Inmaculada Prior Sánchez, Concepción Muñoz Jiménez y María Ángeles Gálvez Moreno

<sup>1</sup>Hospital Universitario Reina Sofía. España.

### Resumen

**Introducción:** El síndrome de Cushing (SC) es más frecuente en pacientes con síndrome metabólico. Estudios previos han sugerido que es necesario realizar un despistaje de SC en pacientes obesos; sin embargo, estudios más recientes sólo recomiendan el despistaje en pacientes con hipertensión o diabetes mal controlados, a pesar de tratamiento.

**Objetivo:** Evaluar la prevalencia de SC oculto en pacientes con obesidad mórbida.

**Pacientes y métodos:** Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron 399 pacientes que iban a someterse a cirugía bariátrica. A todos los pacientes se les realizó una historia clínica completa, incluyendo exploración física y test de Nugent, como parte del protocolo precirugía.

**Resultados:** 399 pacientes (308 mujeres, edad media  $41,9 \pm 10,5$  años; IMC medio  $51,5 \pm 8,4$  kg/m<sup>2</sup>). El 10,3% de los pacientes presentaban prediabetes y el 27,8% diabetes. En 21 de los 399 pacientes, el despistaje fue anormal. En 8 pacientes, medimos cortisol libre en orina de 24 horas (CLU), siendo en todos normal al menos en dos ocasiones (CLU < 150 mcg/24 h), lo que descartaba SC. En 13 pacientes, repetimos el test de Nugent; sólo en 3, el test resultó patológico. Dos de los pacientes estaban en tratamiento con carbamacepina, lo que se consideró un falso positivo. El otro paciente se diagnosticó de Enfermedad de Cushing.

**Conclusión:** La prevalencia de SC fue muy baja en pacientes con obesidad mórbida. Nuestros datos sugieren que no se debería realizarse un despistaje de SC de forma rutinaria.

(Nutr Hosp. 2014;29:1020-1023)

DOI:10.3305/nh.2014.29.5.7256

Palabras clave: *Cushing. Obesidad mórbida. Despistaje. Nugent.*

### SCREENING FOR CUSHING'S SYNDROME IN OBESE PATIENTS: IS IT REALLY NECESSARY?

#### Abstract

**Background:** Cushing's syndrome (CS) is considered to be more frequent among patients with metabolic syndrome. Previous studies have suggested to perform a routine screening for CS in obese patients; however, more recent reports only recommend a case-finding approach in patients with uncontrolled diabetes and hypertension, despite appropriate treatment.

**Objective:** The aim of this study was to evaluate the prevalence of unsuspected CS in morbidly obese patients in an outpatient's clinic.

**Patients and methods:** Retrospective case-note study. We reviewed the medical records of morbidly obese patients referred to our clinic prior to bariatric surgery between January 2001 and December 2011. All patients had a complete medical history including physical examination, and 399 underwent screening for CS as part of our pre-surgical protocol. As screening for autonomous cortisol secretion, we performed an overnight 1 mg Dexamethasone Suppression Test (DST). Serum cortisol < 1.8 µg/dl was the cut-off point for normal suppression.

**Results:** 399 patients (308 female; mean age  $41.9 \pm 10.5$  years; mean BMI  $51.5 \pm 8.4$  kg/m<sup>2</sup>). In the retrospective analysis, prediabetes and diabetes mellitus were observed in 10.3% and 27.8% respectively. In 21 of 399 patients, screening was considered to be abnormal. Eight of these 21 patients had subsequent normal 24h Urinary Free Cortisol (UFC) levels (150 µg/24h). In 13 of 20 patients, we repeated an overnight 1mg DST, on suspicion of failing to take the dexamethasone correctly. Three patients failed to suppress their cortisol levels, two of them were on carbamazepine, which was considered to be a false positive result. The other patient with abnormal UFC levels was diagnosed with CS (0.26%), whose cause was a pituitary microadenoma.

**Conclusion:** A low proportion of patients with morbid obesity were found to have CS. Our findings suggest that morbidly obese patients should not be routinely screened for CS.

(Nutr Hosp. 2014;29:1020-1023)

DOI:10.3305/nh.2014.29.5.7256

Key words: *Cushing. Obesity. Screening. Nugent.*

**Correspondencia:** María Rosa Alhambra Expósito.  
Hospital Universitario Reina Sofía.  
Spain.  
E-mail: mralhambra@hotmail.com

Recibido: 3-I-2014.  
1.ª Revisión: 29-I-2014.  
Aceptado: 14-II-2014.

## Introducción

La obesidad es el problema metabólico más frecuente en países industrializados. Datos del estudio Enrica realizado en España entre 2008 y 2010 revelaron que el 23% de los adultos presentaba obesidad ( $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ), lo cual convierte a esta patología en un problema de salud de primer orden.

El Síndrome de Cushing (SC) endógeno es, por el contrario, una entidad mucho menos frecuente. No obstante, hay pocos datos disponibles sobre la verdadera incidencia de esta enfermedad. Un estudio realizado en el País Vasco entre 1975 y 1992<sup>1</sup>, le atribuye una incidencia de 2-3 casos por millón de habitantes por año. Sin embargo, algunos autores defienden que la prevalencia podría ser más alta si se realizara una búsqueda prospectiva de casos en pacientes sin signos ni síntomas específicos de SC, pero con algunas características que se presentan más en pacientes con exceso crónico de cortisol, tales como la obesidad, la intolerancia a la glucosa o la HTA.

Tiryakioglu y cols. hallaron una proporción muy significativa (9,33%) de pacientes con SC asintomático al realizar despistaje rutinario en enfermos con obesidad<sup>2</sup> y recomiendan evaluar sistemáticamente a los enfermos obesos para despistaje de SC. Sin embargo, un estudio más reciente realizado en 369 pacientes con sobrepeso y obesidad no confirma estos hallazgos<sup>3</sup>. Asimismo, Terzolo y cols. en un estudio prospectivo con 813 pacientes con diabetes tipo 2 e  $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$ , sólo recomiendan la búsqueda activa de casos en pacientes con diabetes e hipertensión no controlada a pesar de tratamiento adecuado<sup>4</sup>.

El objetivo de nuestro estudio fue evaluar la presencia no sospechada de SC en pacientes con obesidad mórbida pre-cirugía bariátrica en consultas externas de un Hospital de tercer nivel.

## Material y métodos

Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyó una muestra aleatoria de 399 pacientes de los pacientes que iban a someterse a cirugía bariátrica en la unidad de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario Reina Sofía (Córdoba) desde enero de 2001 a diciembre de 2011.

Los criterios de inclusión fueron tener entre 18 y 60 años, índice de masa corporal ( $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$ ) y estar en lista de espera de cirugía bariátrica. Los criterios de exclusión fueron la presencia de características específicas de SC (plétora facial, miopatía proximal, estrías rojo vinosas o fragilidad capilar<sup>5</sup>), enfermedad aguda grave, síndrome depresivo, tratamiento con fármacos que afecten al eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal o embarazo. Se clasificaron como hipertensos, aquellos pacientes en tratamiento farmacológico con tensión arterial sistólica mayor de 140 mmHg o diastólica mayor de 90 mmHg. La dislipemia se definió como hipercoles-

terolemia si el colesterol total era superior a 200 mg/dl, con triglicéridos normales; hipertrigliceridemia si los niveles séricos de triglicéridos eran superiores a 150 mg/dl, con colesterol normal; y dislipemia mixta, si niveles de colesterol y triglicéridos estaban elevados. En cuanto a la intolerancia hidrocarbonada, se definió siguiendo la guía ADA 2011, se consideró diabético a todo paciente con tratamiento antidiabético, hemoglobina glicosilada ( $HbA1c \geq 6,5\%$ ) o glucemia en ayunas  $\geq 126 \text{ mg/dl}$  en dos determinaciones distintas. La prediabetes se definió como  $HbA1c$  entre 5,8 y 6,5% o glucemias en ayunas entre 100 y 126 mg/dl. Los dolores articulares se definieron como limitantes, si disminuían su capacidad de movimiento o su calidad de vida.

Se recogieron variables demográficas (edad y sexo), comorbilidades asociadas a la obesidad, así como datos de exploración física (peso, talla, tensión arterial). En nuestro hospital, como protocolo, antes de la cirugía de la obesidad se realiza un estudio hormonal que incluye la realización de un test de Nugent (cortisol plasmático a las 8.00 h tras supresión con 1 miligramo de dexametasona tomado a las 23.00 horas), tomando como punto de corte normal 1,8 mcg/dl. En aquellos pacientes que el test dio un resultado patológico, se continuó el estudio para confirmar o descartar la presencia de SC.

Para el análisis descriptivo de variables cualitativas se emplearon las frecuencias absolutas y el porcentaje para cada categoría. Las variables cuantitativas se expresaron con su media  $\pm$  desviación estándar ( $m \pm DE$ ) y se comprobó la normalidad de las mismas mediante el test de Shapiro-Wilk. Cuando las variables no fueron normales se utilizaron test no paramétricos en función de las características de las mismas. Para la asociación de variables cualitativas se empleó el test de chi cuadrado. Para la comparación de medias se emplearon los test de Student o la U de Mann Whitney en función de si eran variables paramétricas o no. En todo momento se trabajó con significación estadística del 5% y se empleó el programa estadístico SPSS para Windows versión 15.0 (licencia del Hospital Universitario Reina Sofía).

## Resultados

Se incluyeron 399 pacientes, el 77,2% eran mujeres (308 pacientes) con una edad media de  $41,95 \pm 10,53$  años (Rango 20-67). Entre las características de la exploración física destaca un  $IMC$  medio de  $51,51 \pm 8,38 \text{ kg/m}^2$  antes de la cirugía, una tensión arterial sistólica de  $128,02 \pm 17,27 \text{ mmHg}$  y diastólica de  $76,20 \pm 12,52 \text{ mmHg}$ . En cuanto a los datos de la analítica basal, cabe destacar un colesterol total medio de  $165,97 \pm 35,95 \text{ mg/dl}$  (LDL  $115,89 \pm 35,95 \text{ mg/dl}$ ; HDL  $46,75 \pm 11,60 \text{ mg/dl}$ ) y unos triglicéridos de  $116,42 \pm 63,52 \text{ mg/dl}$ .

Las comorbilidades asociadas a la obesidad se muestran en la tabla I. Destaca la hipertensión, presente en el 40,4% de los pacientes, la dislipemia mixta en el 11,8% o la presencia de dolores articulares limitantes para la

**Tabla I**  
*Comorbilidades asociadas a la obesidad*

Comorbilidad	Frecuencia	Porcentaje
<b>Hipertensión arterial</b>	<b>161</b>	<b>40,4%</b>
Intolerancia hidrocarbonada		
– Diabetes Mellitus	111	27,8%
– Prediabetes	41	10,3%
<b>Síndrome de apnea obstructiva del sueño</b>	<b>49</b>	<b>12,3%</b>
Dislipemia		
– Dislipemia mixta	47	11,8%
– Hipercolesterolemia	25	8,3%
– Hipertrigliceridemia	16	4%
<b>Dolores articulares</b>		
– Limitantes	<b>41</b>	<b>10,3%</b>
– No limitantes	<b>37</b>	<b>9,3%</b>
Hipertiroidismo	6	1,5%

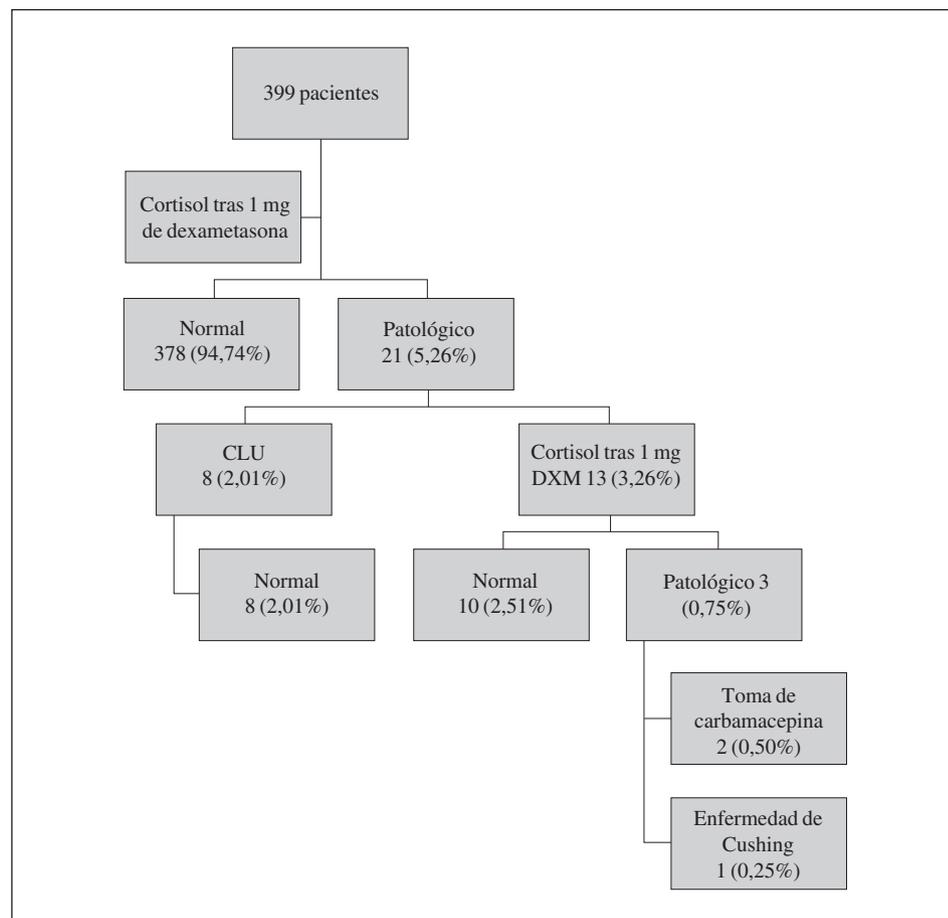
vida diaria en el 10,3%. En cuanto al metabolismo hidrocarbonado, el 27,8% de los pacientes son diabéticos tipo. El 21,9% de los pacientes eran diabéticos conocidos, el resto se diagnosticaron en el ingreso.

En 21 de los 399 pacientes (5,3%) el test de Nugent resultó patológico (Cortisol tras 1 mg de dexametasona >1,8 mcg/dl). En 8 pacientes, medimos cortisol libre en orina de 24 horas (CLU), siendo en todos normal al menos en dos ocasiones (CLU < 150 mcg/24 h), lo que descartaba SC. En 13 pacientes, repetimos el test de supresión con 1 mg de dexametasona, por la sospecha de que no se habían tomado la dexametasona o lo habían hecho antes del horario determinado. Sólo en 3, el test resultó patológico. Dos de los pacientes estaban en tratamiento con carbamacepina, lo que se consideró un falso positivo. En el otro paciente, con dos test patológicos, se realizó un CLU y un cortisol nocturno, siendo ambas pruebas patológicas. Se continuó el estudio y fue diagnosticado de Enfermedad de Cushing por un microadenoma hipofisario (fig. 1).

## Discusión

En nuestra serie, el despistaje sistemático de SC en pacientes con obesidad mórbida no está justificado. Sólo un paciente (0,25%) de 399 presentó esta enfermedad.

La prevalencia del SC en nuestra serie, es menor a la descrita en estudios anteriores, que usan un método de cribado similar, y esto se puede explicar porque en nuestro estudio, la detección se realizó en una población



*Fig. 1.—Algoritmo de seguimiento.*

no seleccionada, y no en pacientes con alto riesgo de hipercortisolismo, es decir, con signos o síntomas que hiciesen sospechar un SC. Además, nuestra población presenta una obesidad grado IV o extrema de media, y la obesidad asociada al SC es una obesidad grado I-II.

Para el despistaje de SC usamos, el punto de corte más sensible (1,8 µg/dl) para cortisol en el test de Nugent. Este punto de cortes es el más usado, con una sensibilidad diagnóstica del 95% y una especificidad del 80%<sup>5</sup>. Ello nos obligó a repetir la prueba o a realizar una prueba adicional en el 5,26% de los pacientes. Sin embargo, la posibilidad de haber perdido a pacientes con hipercortisolismo es muy baja. En otros estudios se ha utilizado el punto 5 µg/dl<sup>4</sup>, que es más específico, y un claro indicador de hipercortisolismo, aunque no pueden excluir la pérdida de pacientes con hipercortisolismo subclínico.

Según la Endocrine Society<sup>6</sup> la detección de SC se recomienda en pacientes con características clínicas típicas (plétora facial, fragilidad capilar, estrías rojo-vinosas y miopatía proximal), con patología inusual para su edad (por ejemplo, la osteoporosis, la hipertensión y la diabetes tipo 2), y en aquellos con incidentalomas adrenales.

El diagnóstico precoz de los pacientes con SC es importante para prevenir las comorbilidades a largo plazo y el aumento de la mortalidad. En nuestro estudio hemos incluido pacientes obesos para el despistaje de SC que no tienen un claro fenotipo Cushing, jóvenes y con alta prevalencia de alteración del metabolismo hidrocarbonado e hipertensión. La prevalencia de SC entre los pacientes obesos varía ampliamente entre los diferentes estudios, oscila entre 0,6% y 9,4%<sup>2-4,7,8</sup>. Esta heterogeneidad puede ser debida a los diferentes criterios de inclusión, y a los distintos puntos de corte para definir la supresión de cortisol tras 1mg de dexametasona.

En conclusión, los resultados del presente estudio no apoyan la aplicación de un cribado universal de SC en pacientes con obesidad mórbida, a menos que tengan características específicas de esta enfermedad.

## Referencias

1. Etxabe J, Vazquez JA. Morbidity and mortality in Cushing's disease: an epidemiological approach. *Clin Endocrinol* 1994; 40: 479-84.
2. Tiryakioglu O, Ugurlu S, Yalin S, Yirmibescik S, Caglar E, Yetkin DO, Kadioglu P. Screening for Cushing's syndrome in obese patients. *Clinics* 2010; 65: 9-13.
3. Abraham SB, Rubino D, Sinaii N, Ramsey S, Nieman LK. Cortisol, obesity, and the metabolic syndrome: a cross-sectional study of obese subjects and review of the literature. *Obesity* 2013; 21 (1): 105-17.
4. Terzolo M, Reimondo G, Chiodini I, Castello R, Giordano R, Ciccarelli E, Limone P, Crivellaro C, Martinelli I, Montini M, Disotolo O, Ambrosi B, Lanzi R, Arosio M, Senni S, Balestrieri A, Solaroli E, Madeo B, De Giovanni R, Strollo F, Battista R, Scorsone A, Giagulli VA, Collura D, Scillitani A, Cozzi R, Faustini-Fustini M, Pia A, Rinaldi R, Allasino B, Peraga G, Tassone F, Garofalo P, Papini E, Borretta G. Screening of Cushing's syndrome in outpatients with type 2 diabetes: results of a prospective multicentric study in Italy. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97: 3467-75.
5. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 1526-40.
6. Guignat L, Bertherat J. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline: commentary from a European perspective. *Eur J Endocrinol* 2010; 163: 9-13.
7. Sahin M, Kebapcilar L, Taslipinar A, Azal O, Ozgurtaş T, Corakci A, Ozgur E, Taslipinar MY, Yazici M, Kutlu M. Comparison of 1 mg and 2 mg overnight dexamethasone suppression tests for the screening of Cushing's syndrome in obese patients. *Inter Med* 2009; 48: 33-9.
8. Jankovic D, Wolf P, Anderwald CH, Winhofer Y, Promintzer-Schifferl M, Hoffer A, Langer F, Prager G, Ludvik B, Gessl A, Luger A, Krebs M. Prevalence of endocrine disorders in morbidly obese patients and the effects of bariatric surgery on endocrine and metabolic parameters. *Obes Surg* 2012; 22: 62-9.