



Protocolo diagnóstico de la obesidad de origen endocrinológico

I.A. Rodríguez-Gómez^{*,a}, I. Bernabeu^b, C. Guillín^b y F.F. Casanueva^{b,c}

^aUnidad de Endocrinología y Nutrición. Hospital HM Modelo. La Coruña. España. ^bServicio de Endocrinología y Nutrición. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela. Santiago de Compostela. La Coruña. España. ^cCIBER de Fisiopatología, Obesidad y Nutrición (CIBERObn). Instituto Salud Carlos III. Santiago de Compostela. La Coruña. España.

Palabras Clave:

- Obesidad endocrinológica
- Síndrome ovario poliquístico
- Síndrome de Cushing
- Hipotiroidismo

Keywords:

- Endocrine obesity
- Polycystic ovary syndrome
- Cushing's syndrome
- Hypothyroidism

Resumen

Introducción. La obesidad es una enfermedad crónica presente en un 15% de la población. La causa endocrinológica es infrecuente, pero debe descartarse.

Etiología. Las endocrinopatías asociadas con obesidad son: el hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y el síndrome de Cushing (SC) principalmente. Todos ellos presentan signos y síntomas típicos (pero no patognomónicos), por lo que se debe realizar una adecuada anamnesis y exploración física.

Diagnóstico. El hipotiroidismo primario cursa con niveles elevados de TSH con T4L normal/disminuido, y anticuerpos antiperoxidasa/antitiroglobulina elevados en el autoinmune. El hipotiroidismo de causa central cursa con T4L baja con TSH baja/normal/ligeramente elevada. Para detección del SC suelen realizarse dos determinaciones de cortisol libre urinario en orina de 24 horas o bien la prueba de Nugent. Si sospechamos de un hiperkortisolismo de origen exógeno se confirma con la supresión de cortisol y ACTH (8:00). Para el diagnóstico del SOP se realizará: medición de andrógenos séricos, gonadotropinas, estradiol, prolactina en fase folicular; ecografía ovárica y calendario menstrual.

Abstract

Diagnosis of obesity of endocrinological origin

Introduction. Obesity is a chronic disease present in the 15% of the population. An endocrinological cause is rare, but it should be ruled out.

Etiology. The endocrine diseases associated with obesity are mainly hypothyroidism, polycystic ovary syndrome (PCOS) and Cushing's syndrome (CS). All of them have typical signs and symptoms (but not pathognomonic), so it is necessary to proceed with a complete anamnesis and a detailed physical examination.

Diagnosis. Primary hypothyroidism occurs with elevated levels of TSH and normal/decreased levels of FT4, and also with elevated antiperoxidase/antithyroglobulin antibodies in autoimmune hypothyroidism. Central hypothyroidism has low FT4 and low / normal / slightly elevated TSH. There are necessary two determinations of urinary free cortisol (24h urine test) or a positive Nugent test in the CS screening. The suppression of cortisol and ACTH (8am) confirms the presence of exogenous hypercortisolism. For the diagnosis of PCOS it is indicated to perform a measurement of serum androgens, gonadotropins, estradiol, prolactin in follicular phase; an ovarian ultrasound and a menstrual calendar.

*Correspondencia

Correo electrónico: iarodrigueza@hmospitaless.com

Introducción

La obesidad es una enfermedad crónica de prevalencia creciente, que afecta en España al 15% de la población, siendo más frecuente en mujeres. Se asocia a un incremento significativo de ciertas enfermedades como la diabetes mellitus tipo 2 o la patología cardiovascular; a un deterioro de la calidad de vida y a un incremento significativo de la morbimortalidad y del gasto sanitario. Es una enfermedad de etiopatogenia compleja y no totalmente conocida. El tratamiento requiere cambios en los hábitos dietéticos y de actividad física y los resultados con frecuencia son escasos para las expectativas del paciente y/o difíciles de mantener en el tiempo. Todas estas características hacen que con frecuencia el propio paciente solicite un estudio para descartar la existencia de alteraciones hormonales que de algún modo puedan promover o causar su obesidad y consecuentemente que puedan ser tratadas con mayor eficacia.

Aunque la obesidad secundaria a trastornos hormonales es poco frecuente, esta posibilidad siempre debe descartarse. La obesidad secundaria suele ser moderada y con frecuencia se acompaña de múltiples síntomas a veces más preocupantes para el paciente que la propia ganancia de peso.

Entre las endocrinopatías que pueden cursar con ganancia de peso u obesidad se encuentran el hipotiroidismo, el síndrome de ovario poliquístico (SOP) y el síndrome de Cushing. Otros trastornos hormonales menos frecuentes que pueden asociarse a ganancia de peso son algunas enfermedades hipotálamo hipofisarias que cursan con pérdida de función hipofisaria (déficit de hormona de crecimiento); el síndrome hipotálamico; los insulinomas y los cuadros de hipogonadismo en ambos sexos. Adicionalmente, algunas causas genéticas excepcionales de obesidad (como el síndrome de Prader Willi o el síndrome de Laurence-Moon-Bieldt) pueden asociar diversos tipos de manifestaciones endocrinológicas.

La historia clínica y la exploración física permiten habitualmente descartar muchos de estos cuadros clínicos, ya que su expresividad clínica es muy florida y en ellos la obesidad casi nunca es el único síntoma presente. No obstante, no existe ningún signo patognomónico que nos permita identificar una obesidad como primaria o como secundaria a otra patología hormonal, por lo que en algunos casos es necesario realizar estudios hormonales específicos que nos permitan descartar o confirmar la presencia de una alteración hormonal subyacente.

Hipotiroidismo

El 2% de la población tiene un hipotiroidismo franco y entre un 4 y un 10% un hipotiroidismo subclínico. Afecta, como la

obesidad, con mayor frecuencia a mujeres (entre 5 y 8 veces más que a hombres) y es en muchas ocasiones el resultado de un fenómeno de autoinmunidad tiroidea. Se detecta con mayor frecuencia en asociación con otras enfermedades autoinmunes. Otras posibles causas de hipotiroidismo son el antecedente de cirugía tiroidea, o de tratamiento con yodo radiactivo o con radioterapia cervical. Los síntomas de enfermedad tiroidea, excepto en casos de enfermedad grave, son con frecuencia inespecíficos, por lo que hay que prestar atención a los signos objetivos y hallazgos en los estudios bioquímicos generales indicados en la tabla 1.

Diagnóstico

Su diagnóstico se confirma por la presencia de niveles de TSH elevados con T4 libre normal o disminuida en el hipotiroidismo primario o por la presencia de una TSH normal o baja (o discretamente elevada para la severidad de la hipotiroxinemia), junto a una concentración de T4 libre disminuida en el hipotiroidismo central (hipofisario/hipotalámico). Los hipotiroidismos de causa autoinmune presentarán niveles elevados de anticuerpos antiperoxidasa (AC-TPO) y/o antitiroglobulina.

Remitir al especialista

Es aconsejable remitir al endocrinólogo a aquellos pacientes con: a) hipotiroidismos con presencia de nódulos tiroideos o bocio; b) hipotiroidismo grave; c) al paciente con sospecha de hipotiroidismo central; d) mujeres hipotiroideas con deseo gestacional o gestantes con TSH mayor de 2,5; e) niños y adolescentes con hipotiroidismo clínico o subclínico y f) todos aquellos casos en los que existan dudas en el diagnóstico o dificultad en el ajuste de la dosis de levotiroxina. No suele ser preciso remitir al especialista los hipotiroidismos subclínicos (TSH elevada pero inferior a 10 UI/l con T4 libre normal) del adulto.

Síndrome de Cushing en el adulto

Es un conjunto de signos y síntomas producidos por niveles elevados de glucocorticoides. Su sospecha y diagnóstico puede ser complicado, ya que no siempre se encuentran los signos y síntomas más específicos, pudiendo pasar desapercibido.

El hipercortisolismo exógeno o yatrogénico es producido por esteroides administrados de forma crónica por cualquier vía (oral, parenteral, intramuscular o tópica). Aunque

TABLA 1

Síntomas, signos y hallazgos bioquímicos que deben llevar a sospechar la presencia de un hipotiroidismo

Síntomas	Signos	Analítica
Todos ellos de instauración lenta y progresiva: astenia, letargia, apatía, somnolencia, intolerancia al frío, caída de cabello y debilidad ungueal, ganancia de peso y disminución de apetito, estreñimiento, irregularidad menstrual, comienzo lento y progresivo	Bocio, pelo seco y quebradizo, alopecia, palidez y piel seca, mixedema, macroglosia y voz ronca, bradipsiquia, bradicardia, derrame pleural y pericárdico, insuficiencia cardíaca	Elevación de colesterol total, CPK, LDH y GOT Anemia normo/macrocítica e hiponatremia

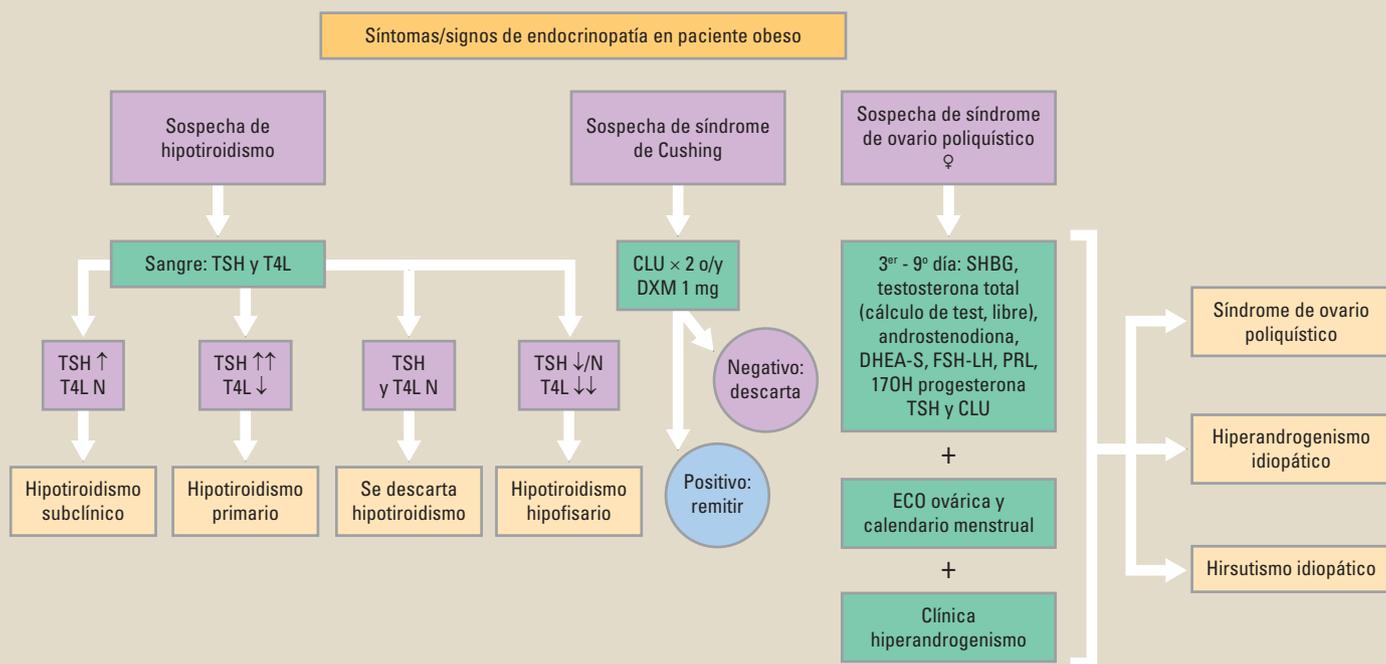


Fig. 1. Algoritmo diagnóstico de la obesidad endocrinológica.

CLU: cortisol libre urinario en orina de 24 horas; DXM 1 mg: prueba de supresión con 1 mg de dexametasona nocturna.

su prevalencia se desconoce, es la forma más frecuente y probablemente sea muy infradiagnosticada.

El hiperandrogenismo endógeno es una enfermedad muy rara, con una incidencia de 2-4 casos por millón de habitantes al año. Puede ser ACTH dependiente, ya sea de origen hipofisario (adenoma hipofisario) o ectópico (producción tumoral ectópica de ACTH); o bien independiente de ACTH o de origen suprarrenal. En general, es más frecuente en mujeres (en proporción superior a 3:1), especialmente en el caso de la enfermedad de Cushing de origen hipofisario y en el síndrome de Cushing de causa suprarrenal. Los síntomas y signos del hiperandrogenismo son muy variados (tabla 2), pero es característica la ganancia de peso con distribución central

o troncular de la grasa corporal, la plétora facial, el desarrollo de estrías rojo vinosas y la debilidad o atrofia muscular proximal. Es frecuente la asociación de diabetes mellitus, hipertensión arterial, osteoporosis y a veces cambios psiquiátricos. El desarrollo del cuadro clínico suele ser lento y progresivo, excepto en algunos casos de ACTH ectópica que puede cursar con un cuadro clínico grave de instauración rápida.

Diagnóstico

El diagnóstico del hiperandrogenismo exógeno se realiza en presencia de clínica compatible, el antecedente del consumo

TABLA 2

Síntomas, signos y hallazgos bioquímicos que deben llevar a sospechar la presencia de un hiperandrogenismo

Síntomas	Signos	Analítica
<p>Antecedentes de intolerancia a la glucosa/diabetes mellitus tipo 2</p> <p>Resistencia a la insulina, hipertensión arterial, osteopenia/osteoporosis, fracturas óseas, dorsalgia-lumbalgia, litiasis renal e infecciones inhabituales o de repetición</p> <p>Astenia, depresión, insomnio, dificultad de concentración y disminución de memoria a corto plazo, irritabilidad, ganancia de peso, irregularidad menstrual o clínica de hipogonadismo, fragilidad capilar, hematomas ante mínimos traumatismos, cefalea</p>	<p>Menos específicos</p> <p>Cara de luna llena, giba dorsal, obesidad troncular, hirsutismo, acné, seborrea, acantosis nigricans, hiperpigmentación, hipertrichosis, hipertensión arterial</p> <p>Más específicos</p> <p>Equimosis, plétora facial, piel fina, estrías rojo vinosas > 1 cm, debilidad/atrofia muscular proximal, disminución de la velocidad de crecimiento en niños</p>	<p>Elevación de GOT, GPT, GGT y glucosa sérica y niveles bajos de K</p> <p>Alcalosis metabólica</p>

de corticoides y la presencia de niveles sanguíneos de cortisol y ACTH a las 8:00 horas suprimidos. Ante la sospecha de un hipercortisolismo endógeno se precisan dos estudios de primera línea diferentes positivos. Los más habitualmente realizados como detección son la determinación del cortisol libre urinario en orina de 24 horas (exige como mínimo dos determinaciones en 2 días diferentes) y la supresión con 1 mg nocturna de dexametasona o prueba de Nugent. El cortisol libre en orina de 24 horas se considera normal si es inferior a 150 ug (método RIA) o inferior a 40 ug (método HPLC). Se recomienda la medición de creatinina urinaria para corroborar la correcta recogida. Es el estudio más utilizado. La prueba de Nugent consiste en la medición del cortisol sérico a las 8:00 horas, tras la administración de 1 mg de dexametasona por vía oral a las 23:00 horas de la noche anterior; la presencia de un cortisol a las 8:00 horas inferior a 1,8 ug/dl descarta la presencia de hipercortisolismo.

Remitir al especialista

Si los estudios de primera línea son negativos pero la sospecha clínica continúa siendo elevada, el paciente debe ser remitido al especialista para valorar la posible existencia de un síndrome de Cushing cíclico o intermitente. Si los datos analíticos sugieren la existencia de hipercortisolismo, el paciente debe ser remitido para confirmar el diagnóstico y proceder a un estudio etiológico y tratamiento.

Síndrome del ovario poliquístico

El SOP (y sus variantes) es la enfermedad endocrinológica más frecuente en la mujer premenopáusica obesa. Tiene una prevalencia entre un 6-7% de la población. Es una enfermedad heterogénea, compleja, de larga evolución y con mucha variedad fenotípica, ya que no siempre están presentes todos los síntomas y alteraciones hormonales-ecográficas, lo que va a dificultar su diagnóstico. Como manifestaciones clínicas puede existir obesidad, oligoamenorrea secundaria a anovulación crónica, y síntomas de hiperandrogenismo. Los síntomas se suelen desarrollar con lentitud a partir de la menarquía. También se suele asociar con alteraciones metabólicas como esteatosis hepática, dislipidemia e hiperglucemia (secundaria al hiperinsulinismo) y a otras patologías como el síndrome de apnea obstructiva del sueño. Sus principales hallazgos clínicos y analíticos se describen en la tabla 3.

TABLA 3

Síntomas, signos y hallazgos bioquímicos sugestivos de ovario poliquístico

Síntomas	Signos	Analítica
Oligoamenorrea, infertilidad	Acné, hirsutismo, alopecia androgenética, acantosis nigricans, obesidad central	Elevación de insulina y glucosa (ayunas o tras sobrecarga oral de glucosa)

Diagnóstico

Para el diagnóstico de SOP se requiere: a) la medición de las concentraciones de andrógenos en sangre en fase folicular (3^{er}-9^o día del ciclo): testosterona total, SHBG (con los que calcularemos la testosterona libre que es la más típicamente afectada), DHEA-S y androstenediona y b) realizar el diagnóstico diferencial con otros cuadros clínicos que pueden cursar con oligo/amenorrea y/o hiperandrogenismo como el fallo ovárico precoz (estradiol, FSH y LH), la hiperprolactinemia (PRL); el hipotiroidismo (TSH); la hiperplasia adrenal congénita (17 hidroxiprogesterona) y el síndrome de Cushing (cortisol libre en orina, prueba de Nugent).

Debe realizarse un estudio ecográfico, habitualmente transvaginal, para estudiar la morfología ovárica. De acuerdo con los resultados obtenidos, se identificará la patología como SOP (si tienen una ecografía compatible y/u oligoanovulación demostrada, junto con hiperandrogenismo clínico y bioquímico con testosterona libre elevada) o bien como hiperandrogenismo idiopático (ecografía y ciclos menstruales normales pero con testosterona libre elevada y clínica compatible) o como hirsutismo idiopático (solo con clínica de hiperandrogenismo).

Remitir al especialista

Una vez diagnosticado de SOP o sus variantes, se valorará remitir al paciente a una unidad especializada (endocrinología o ginecología) para valorar tratamiento. Se deberá remitir de forma preferente a las consultas de endocrinología para descartar un tumor productor de andrógenos a aquellas pacientes con: a) inicio brusco del hiperandrogenismo o con inicio del mismo tras la menopausia; b) en presencia de signos marcados de hiperandrogenismo con desfeminización o virilización, independientemente de los valores hormonales y c) pacientes con premenopausia con niveles de testosterona total mayor e de 1,5-2 ng/ml o de DHEA-S mayor de 6.000 ng/ml o con niveles en posmenopausia de testosterona total mayor de 1ng/ml o DHEA-S mayor de 4.000 ng/ml.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Bibliografía recomendada

● Importante ●● Muy importante

- ✓ Metaanálisis
- ✓ Ensayo clínico controlado
- ✓ Epidemiología
- ✓ Artículo de revisión
- ✓ Guía de práctica clínica

- ✓ Alpañés M, González-Casbas JM, Sánchez J, Pián H, Escobar-Morreale HF. Management of postmenopausal virilization. *J Clin Endocrinol Metab.* 2012;97(8):2584-8.
- ✓ Aranceta Bartrina J, Serra Majem L, Pérez Rodrigo C, Foz Sala M, Moreno Esteban B. Grupo colaborativo SEEDO. Estudio DORICA. Prevalencia de obesidad en España. *Med Clí (Barc).* 2005;125:460-6.

- ✓ ● Boscaro M, Arnaldi G. Approach to the patient with possible Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009;94(9):3121-31.
- ✓ Botella JI, Valero MA, Sánchez AI, Cánovas B, Roa C, Martínez E, et al. Manual de endocrinología y nutrición. Madrid: Novo Nordisk Pharma S.A.
- ✓ ●● Calleja Fernández A, Vidal Casariego A, Ballesteros Pomar MD. En: Rubio Herrera MA, editor. Clasificación y evaluación del paciente con exceso de peso. Autores capítulo: Manual de obesidad mórbida. 2ª ed. Madrid: Editorial Médica Panamericana; 2015;27-33.
- Cano Rodríguez I, Salvador J, Jodar Gimeno E, Corcoy R, Mauricio D, Ballesteros Pomar MD, et al. Manual de endocrinología y nutrición de la SEEN. 2015. Acceso online.
- Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, et al. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Medicina Clínica.* 2007;128(05).
- ✓ Sesmió G, González-Sastre F. Síndrome de ovario poliquístico y riesgo cardiovascular. *Med Clin (Barc).* 2007;129(8):297-8.
- ✓ ●● Trikudanathan S. Polycystic ovarian syndrome. *Med Clin North Am.* 2015;99(1):221-35.