

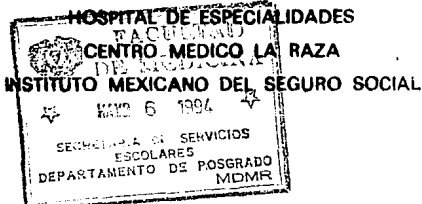
11213
9
25

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO



ENFERMEDAD DE CUSHING,
USO DE KETOCONAZOL Y EMBARAZO

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGIA
Y NUTRIOLOGIA

P R E S E N T A :

DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
DEPTO. ENDOCRINOLOGIA

David Gonzalez Barcena
DIRECTOR DE TESIS: DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO
JEFE DEL DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN

1994



Universidad Nacional
Autónoma de México



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 está 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.

DEDICATORIA:

A mi padre, por el apoyo que siempre me brinda.

A mi madre, por su amor y comprensión en todo momento.

A todos mis hermanos y sobrinos por el gran cariño que me han brindado.

AGRADECIMIENTOS

A Dios, por permitirme realizar uno de mis sueños.

A mis Maestros, por los conocimientos que me otorgaron.

Dr. Alejandro Correa Flores.

Dra. Norma J. García Soto.

Dr. Alejandro Ochoa Reséndiz.

Dr. Pedro Torres Ambriz.

Dr. Manuel J. Vadillo Buenfil.

Dr. Francisco J. Velázquez Chávez.

En especial a la Dra. Ruty Castañeda y a la Dra. Alicia Ibarra Olmos; al Dr. Adolfo Cortez Morales, por la ayuda y asesoría en la realización de esta Tesis.

A mis compañeros Mario, Jesús y Gustavo por el tiempo compartido.

A Elia, Olga, Oliva y Raquel por los conocimientos transmitidos.

A la Srita. Patricia Pacheco, por el gran trabajo realizado en la transcripción y corrección de esta Tesis.

A la Srita. Rocio Cuevas, por transmitir siempre su optimismo.

Al Dr. David González Bárcena, por su asesoría, apoyo y espíritu de enseñanza e investigación.

INDICE

Antecedentes	1
Planteamiento del Problema	14
Objetivos	15
Hipótesis	16
Hipótesis Nula	17
Programa de Trabajo	18
Resultados	19
Resumen	21
Discusión	23
Conclusiones	26
Figuras, Cuadros y Fotografías	27 - 35
Bibliografía	36

ANTECEDENTES

En 1912 Harvey Cushing describió inicialmente a una paciente con manifestaciones de obesidad, hipertricosis, amenorrea, debilidad muscular, fascie redondeada y cianótica, acumulos grasos en las zonas cervicales posterior y supraclavicular, piel seca, áspera con estrias purpúreas y múltiples equimosis, no pudiendo determinar con exactitud el origen y/o la región anatómica que producía todas estas alteraciones, suponiendo hipotéticamente que pudiera encontrarse a nivel hipofisario, suprarrenal u ovárico, sin embargo, previo a sus reportes en 1899 Osler había descrito los mismos signos y síntomas asociándolo además a estado mixedematoso, taquicardia, melena, manías, refiriendo que la muerte ocurría en estas pacientes 6 meses posteriores al inicio de las primeras manifestaciones. Ya en 1923 se realizaron publicaciones semejantes asociados a adenomas hipofisarios, considerando esta asociación como incidental. No es hasta 1932 cuando Harvey Cushing realizó su primera publicación del padecimiento titulándolo "adenomas basófilos de la hipófisis y sus manifestaciones clínicas", concluyendo que se trataba de un síndrome pluriglandular secundario a una hipersecreción de las glándulas suprarrenales probablemente secundaria a trastorno hipotalámico como hipofisario (1).

Desde entonces se han realizado grandes avances en el diagnóstico y la evaluación de las pacientes con Síndrome de Cushing, para de esta forma llegar al diagnóstico definitivo y establecer el manejo adecuado, siendo la mayor parte de los avances en las dos últimas décadas (2). Pudiendo de esta forma establecer tres principales causas de hipercortisolismo: a) Producción ectópica de ACTH, b) tumores suprarrenales productores de cortisol (conociéndose como Síndrome de Cushing) y c) sobreproducción de ACTH por la hipófisis (denominándose Enfermedad de Cushing) (3).

Los adelantos en la técnica de análisis hormonales, así como su mayor disponibilidad hacen posible que el diagnóstico del hipercortisolismo sea detectado tempranamente dentro de su historia natural, cuando los signos son más sutiles y las incapacidades menos severas (4).

Las dificultades surgen cuando hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras patologías como la obesidad, cuadros depresivos y alcoholismo, donde las evidencias clínicas y bioquímicas pueden resultar confusas, el otro problema que surge es cuando el padecimiento se presenta en forma cíclica o intermitente, con periodos de remisión espontáneos, donde todos los estudios que se realizan son normales (5-7,9).

En sujetos normales, el cortisol es secretado en forma circadiana iniciándose el incremento a partir de las 0200 horas, alcanzando el pico máximo entre las 0500 - 0900 horas, disminuyendo por las noches (aproximadamente a las 2000 horas (8)). Este patrón se pierde en las pacientes con hipercortisolismo, pudiendo encontrarse normal durante las mañanas y elevándose nocturnamente, debido a esto, muestras aisladas de cortisol no sirven para realización de diagnóstico, pudiendo modificarse el resultado por stress o aumento de globulinas fijadoras de cortisol (10), también por padecimientos no endócrinos que alteran el circadianismo y la producción de cortisol, como son la insuficiencia cardíaca y las infecciones (7,9). De esto surge que el diagnóstico del hipercortisolismo se base en la demostración integrada de éste, manifestaciones clínicas y alteración en el eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal en la mayoría de las pacientes (7,9).

Los análisis urinarios de 17 cetoesteroides descritos desde 1935 fueron la primera arma bioquímica para el diagnóstico del padecimiento, teniendo la desventaja que la orina se debe manejar en forma descontaminada y de que mide metabolitos de androstenediona, dehidroepiandrosterona y su forma sulfatada en mujeres y aparte también en hombres los

metabolitos de la testosterona testicular (11), siendo esta prueba sólo de interés diagnóstico histórico (12). Encontrándose en la mayor parte de los reportes que tampoco las fracciones urinarias medidas por Radioinmunonálisis como pruebas no sensitivas ya que presentan 5.6% de falsas negativas (13), no pudiendo de esta forma descartar la patología.

Los análisis plasmáticos de cortisol son reportados inicialmente por Nelson y Samuels a partir de 1952 y desde 1962, siendo medidos por métodos fluorimétricos midiendo principalmente cortisol y cortisona (14).

El advenimiento del radioinmunoanálisis para la determinación de cortisol plasmático se ha convertido en la forma más ampliamente usada para el diagnóstico de hipercortisolismo, encontrándose elevaciones anormales en condiciones hiperestrogénicas, tales como el embarazo, uso de anovulatorios orales y tumores secretores de estrógenos, ya que el 19% de la síntesis de la globulina transportadora de cortisol producida por hígado es estrógeno dependiente (10,14). Las pruebas de supresión con Dexametasona (que no producen reacción cruzada por radioinmunoanálisis con cortisol) se han utilizado para realizar el diagnóstico

diferencial del hipercortisolismo por más de 30 años (15), siendo originalmente durante 24 horas, midiendo inicialmente los 17 cetoesteroides urinarios, juzgando de esta forma la supresión en la producción de cortisol, siendo suprimida en la actualidad por la medición de los niveles séricos de cortisol, resultando en una sensibilidad diagnóstica de 97 - 100% (16), realizándose a 48 horas siendo menores del 1% las falsas negativas, en contraste a las supresiones nocturnas que reportan falsas negativas del 30% (17-19). En todos los estudios realizados se ha encontrado que medicamentos como fenitoínas, rifampicina, fenobarbital y algunos otros disminuyen el metabolismo de la dexametasona con las consiguientes falsas positivas (20).

Generalmente las pacientes con hipercortisolismo presentan alteración en el metabolismo de los hidratos de carbono por lo que la prueba de hipoglucemia no es útil para valorar la respuesta de Cortisol (21). Recientemente la Loperamida fue introducida como prueba diagnóstica eficaz, haciendo falta experiencia a la fecha para probar su utilidad (22). La prueba de metirapona para el diagnóstico diferencial descrita a partir de 1959, actúa principalmente inhibiendo la 11B Hidroxilasa que es la responsable del paso final de la conversión de cortisol, teniendo el inconveniente en la

recolección de orina en forma correcta durante tres días y encontrándose pobre para distinguir las etiologías ACTH independientes (23).

Las pruebas agudas de inhibición con dexametasona a 1 mg/hora durante 7 horas han sido introducidas mostrando gran sensibilidad y especificidad cuando son precedidas de un ciclo circadiano (26).

La prueba de CRH realizada con 1 ug/kg ó 100 ug de su forma bovina, produce en sujetos normales un aumento de ACTH y cortisol, presentando una respuesta exagerada en las pacientes con Enfermedad de Cushing, no obteniéndose respuesta en pacientes con padecimientos ACTH independientes (24), siendo pocos los estudios y pacientes observados con esta prueba, por lo que hasta la fecha son más útiles los estudios convencionales de supresión con dexametasona (15).

La toma de muestras bilateralmente del seno petroso inferior (lugar donde se recibe el drenaje de la hipófisis) ha sido utilizada para diferenciar niveles en relación a la periferia, encontrando un radio 2:1 ó mayor como indicativo de hipersecreción hipofisaria y un radio de 1.5:1 ó menor como posible causa ectópica (25).

Los estudios de imagen también han evolucionado a través del tiempo, yendo desde las radiografías simples, ultrasonido de suprarrenales, tomografía computada a nivel de silla turca y suprarrenal hasta la resonancia magnética, todo lo que nos facilita la localización de la patología para el diagnóstico diferencial en el hipercortisolismo (27).

El manejo del hipercortisolismo ha cambiado también, considerándose como de elección hasta hace algunos años la cirugía, si el padecimiento se producía por adenoma hipofisario, reportándose resultados controversiales, ya que en la mayor parte de los casos persiste la anormalidad a nivel del sistema nervioso central (hipotálamo), con la consiguiente producción de corticotrofina por estimulación del corticotrofo hipofisario restante formándose nuevamente el adenoma, de ahí que el término remisión en tiempo sea el más ampliamente usado, ya que la recurrencia tumoral es el principal problema al cual se enfrentan los tratamientos quirúrgicos (28-39), por lo anteriormente expuesto y dado que la mayoría de los microadenomas productores de ACTH tienen características invasivas aunado a las complicaciones postquirúrgicas que también son frecuentes dependiendo del sitio de abordaje y de la cantidad reseca de hipófisis el paciente puede permanecer con hipopituitarismo parcial o total (31-33).

La aminoglutetimida se ha encontrado efectiva en disminuir los niveles de cortisol, siendo su uso limitado por los grandes efectos secundarios (vértigo, ataxia, somnolencia, rash cutáneo y letargo, disminuyendo cuando se asocia a metirapona pero no desapareciendo (34).

El compuesto conocido como CSG-16949A muestra una potencia 100% mayor que la aminoglutetimida y menores efectos secundarios pero con la dosis terapéutica de 100 mg/kg produce atrofia uterina (35). El trilostane se reporta también con grandes efectos secundarios, así como el etomidato, refiriéndose a la bromocriptina como ocasionalmente efectiva (34,37). La ciproheptadina entre los mayores inconvenientes que presenta es el aumento de la obesidad y la producción de manifestaciones psicóticas (38).

Ya en 1983 un derivado imidazólico: el ketoconazol, utilizado como antimicótico (por inhibición de la síntesis de érgosterol), se reportaba que disminuía los niveles séricos de androgenos a dosis bajas, mientras que a niveles más elevados producía niveles de castración, utilizándose en diferentes padecimientos como: carcinoma prostático, hirsutismo y pubertad precoz (40-43,52). Utilizándose en la Enfermedad de Cushing por diferentes autores con gran

eficacia. Ya que el mecanismo principal de acción es la interacción del sitio heme de los citocromos P-450, responsables de la esteroidegénesis, de 200 - 400 mg el sitio más sensible es la 17-20 lyasa suprimiendo en mayor proporción a la testosterona que al cortisol, demostrándose esta inhibición por incrementos en la hidroxiprogesterona, 17 alfa ó 20 alfa hidroxiprogesterona, por efecto gonadal o suprarrenal (43-46). No conociéndose que tanta inhibición suprarrenal de esta enzima pueda llevarse a cabo. También a esta dosis se demostró la inhibición de la 17 hidroxilación gonadal (47), demostrándose in vitro mucho mayor potencia de la inhibición de la 11 B hidroxilación con ketoconazol que con metirapona (42).

Los efectos de ketoconazol sobre la síntesis estrogénica en mujeres hasta el momento no se ha dilucidado a la perfección encontrándose resultados contradictorios in vivo e in vitro (niveles gonadal y placentario), lo que si se ha demostrado es que aumenta el radio estrógeno/testosterona en hombres (48), y también que disminuye la producción estrogénica en tumores suprarrenales en mujeres (49).

Otro de los mecanismos implicados es la acción sobre receptores glucocorticoides, produciendo un antagonismo a

los mismos (50), teniendo también un efecto benéfico al disminuir LDL-C, Apo B, el radio LDL-C a HDL-C, así como incrementar Apo A1 (51).

Varios investigadores han demostrado la eficacia del ketoconazol en la Enfermedad de Cushing (52-58), encontrándose la dosis recomendada entre 600 - 1200 mg por día, siendo raros los efectos secundarios encontrados, como náusea, vómito, ginecomastia, hipocalcemia y el daño hepático ser menor de 1:15,000 pacientes expuestos (59), siendo este daño reversible al disminuir la dosis o al suspender el medicamento, es también rara la aparición de insuficiencia suprarrenal (52,59-61), no requiriéndose sustitución hormonal cuando se presenta, sino sólo una disminución de la dosis.

Es por eso que el ketoconazol como tratamiento prolongado y a dosis elevadas, resultan en una persistente supresión de cortisol y mejoría clínica evidente en las pacientes (60). A pesar de la baja incidencia de daño hepático y de los efectos secundarios leves o moderados se hace necesario llevar a cabo un seguimiento adecuado de las pruebas de funcionamiento hepático, de los pacientes que utilizan ketoconazol, para realizar ajustes en el momento adecuado (52,59,60,64).

Se ha observado la influencia del ketoconazol sobre receptores estrogénicos a nivel hipotalámico y células del lactotrofo (63).

El embarazo raramente se presenta en pacientes con hipercortisolismo, debido a las alteraciones hormonales que las llevan a presentar: amenorrea, oligomenorrea, infertilidad y a una gran cantidad de abortos (65), haciendo falta experiencia en el manejo cuando estas pacientes llegan a presentar embarazo, además de las complicaciones por el estado hiperestrogénico y la mayor alteración glucocorticoide, exponiendo al feto a presentar alteraciones metabólicas (66). En la mayoría de estos embarazos las pacientes se mantienen sin tratamiento a menos que surga otra alteración como hiperglucemia o hipertensión (67).

La frecuencia más elevada de embarazos se da en pacientes con Síndrome de Cushing (por adenoma o carcinoma suprarrenal), en las que la resolución siempre fue quirúrgica (68,69); siendo raros los casos de embarazos en pacientes con Enfermedad de Cushing (70).

En la mayor parte de los productos obtenidos han sido raras las malformaciones congénitas, pero si reportándose prematuridad hasta en un 65% de los casos (71-73). De las

malformaciones reportadas se encuentran únicamente paladar hendido. Teóricamente los elevados niveles de cortisol pueden causar insuficiencia suprarrenal en los productos. En dos productos fallecidos (clínicamente no presentaron datos de insuficiencia suprarrenal), a la necropsia se observó únicamente disminución del tamaño suprarrenal (72).

La amenorrea y la oligomenorrea se presentan hasta en un 77% de las mujeres premenopáusicas con "Cushing", acompañada usualmente por infertilidad, ya que el exceso de glucocorticoide, suprime la acción de las gonadotrofinas, además de presentarse en forma concomitante con hiperprolactinemia en algunas de ellas, contribuyendo a la disfunción gonadal, aunado todo esto al hiperandrogenismo (73,74). Desde el inicio de su uso el ketoconazol probó ser el más útil en el control de las alteraciones hormonales, pero su supuesto efecto teratogénico había limitado su uso en mujeres premenopáusicas (59,60). En este tipo de pacientes la morbimortalidad tanto materna como infantil, aumentan notablemente, principalmente por incremento de las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono, hipertensión, preeclampsia y prematuridad (75).

Hipotéticamente la virilización es posible en presencia de niveles elevados de androgenos, no existiendo reportes de

que esto ocurra en los productos de pacientes con hipercortisolismo (44, 70, 73).

Hasta el momento sólo existe un reporte de uso de ketoconazol durante el embarazo, siendo en las últimas 5 semanas de gestación (cuando la organogénesis ya se completó), no encontrado en el producto evidencia clínica de insuficiencia suprarrenal o virilización ya que fue producto femenino (76).

De un total de 94 casos reportados a partir de 1936 de hipercortisolismo y embarazo, sólo 11 corresponden a pacientes con Enfermedad de Cushing, manteniendo la mayoría de ellas manejo expectante, excepto para la hiperglucemia y la hipertensión (70).

Actualmente el ketoconazol es el tratamiento de elección en la Enfermedad, produciendo remisión clínica, bioquímica y en algunos casos tomográfica, como lo demuestra un estudio realizado en el Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza (77).

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿ Puede la paciente con Enfermedad de Cushing que recibe manejo terapéutico con ketoconazol presentar embarazo ?

¿ Se presentan mayores alteraciones en la evolución del embarazo en estas pacientes ?

¿ Presentan alguna alteración hormonal clínica los recién nacidos de estas pacientes ?

OBJETIVOS

- Determinar la incidencia de embarazos en pacientes con Enfermedad de Cushing que recibieron manejo terapéutico con ketoconazol.

- Evaluar la evolución clínica y complicaciones durante el embarazo, así como la vía de terminación del embarazo.

- Evaluar clínicamente datos de alteración hormonal en los recién nacidos de estas pacientes.

HIPOTESIS

Las pacientes con Enfermedad de Cushing, cuyo manejo terapéutico es el ketoconazol, pueden presentar embarazo.

El embarazo de las pacientes con Enfermedad de Cushing, cursa normoevolutivo en la mayor parte de ellas. Incrementándose la incidencia de alteraciones en el metabolismo de carbohidratos, hipertensión arterial y preeclampsia.

Los productos de madres con Enfermedad de Cushing que recibieron ketoconazol como manejo terapéutico, no presentan manifestaciones clínicas de alteración hormonal.

HIPOTESIS NULA

Las pacientes con Enfermedad de Cushing que reciben manejo con ketoconazol, no pueden presentar embarazo. Cuando éste se presenta siempre se complican con alteración del metabolismo de carbohidratos, hipertensión arterial y preeclampsia, presentando alteraciones hormonales clínicas todos los productos de estos embarazos.

PROGRAMA DE TRABAJO

En la Clínica de Suprarrenales del Hospital de Especialidades del Centro Médico La Raza, se realizó un estudio retrospectivo parcial (1986-1992), longitudinal, descriptivo y observacional, en 23 pacientes con edades de 17 a 42 años (x 29.5) con diagnóstico clínico, bioquímico y tomográfico de Adenoma Hipofisario productor de ACTH, que recibieron como manejo ketoconazol a dosis de 600 mg. via oral diariamente.

En la revisión se analizaron los ciclos circadianos de cortisol y dinámica de inhibición con dexametasona a 2 y 8 mg. pre y durante el manejo, seleccionando a aquellas que hubieran presentado embarazo durante el mismo, se analizó la evolución via de terminación del embarazo, así como las características clínicas de los recién nacidos en búsqueda de alteraciones hormonales clínicamente detectables y malformaciones congénitas.

El análisis estadístico de los datos se efectuó empleando medidas de tendencia central y dispersión.

RESULTADOS

Veintitres mujeres en edad fértil (17 a 42 años) x 29.5 con diagnóstico clínico: obesidad, fascies redonda, giba dorsal, hirsutismo y alteraciones menstruales (amenorrea 85%, opsomenorrea 15%); bioquímico: pérdida del ritmo circadiano de cortisol e inhibición con dexametasona compatible con origen hipofisario, y tomográfico: comprobación de adenoma hipofisario. Recibieron ketoconazol a dosis de 600 mg. vía bucal diariamente (200 mg. preprandial).

La evolución clínica y bioquímica desde el primer mes fue satisfactoria con disminución de los estigmas de hipercortisolismo, normalización de ciclos menstruales y del ciclo circadiano de cortisol con adecuada inhibición con dexametasona.

Las pruebas de función hepática se mantuvieron normales durante el tratamiento.

Durante el manejo 6 pacientes se embarazaron después de un tiempo variable de tratamiento con ketoconazol (1 a 42 meses), quienes mostraban alteraciones bioquímicas (ciclo circadiano de cortisol e inhibición con dexametasona),

características antes del inicio (fig. No. 1) y que en su vigilancia bioquímica previa al embarazo mostraban normalización (fig.No. 2). Al conocer el estado de gravidez, a las pacientes se les suspendió el ketoconazol, habiéndose utilizado hasta las semanas 4 a 15 en cada caso (fig.No. 3).

Una paciente cursó su gestación, siendo además portadora de diabetes mellitus tipo I, sin mostrar descontrol metabólico.

Las características, complicaciones y vía de terminación del embarazo se muestra en el cuadro 1.

De los productos, 3 son masculinos y 2 femeninos (fotos 1 y 2), mostrándose las características en el cuadro 2.

Posterior al parto, 3 pacientes presentaron exacerbación de la sintomatología, requiriendo reinstalar el ketoconazol. 2 continúan en remisión sometidas a vigilancia estrecha por la posibilidad de recidiva.

Las campimetrías no se modificaron durante el embarazo.

RESUMEN

Se reportan 6 casos de pacientes con Enfermedad de Cushing, las cuales recibieron manejo con ketoconazol a dosis de 600 mg. diarios y que se embarazaron durante el mismo; una vez comprobado se les suspendió el tratamiento. Durante el embarazo, 4 tuvieron hiperglucemia, habiendo la necesidad de utilizar insulina, las cuales además presentaron cuadros de hipertensión, culminando en preeclampsia que amerita del uso de antihipertensivos.

La culminación de la gestación se llevó a cabo por parto vaginal en 3 de ellas, sin complicaciones aparentes durante el mismo, y dos por cesárea por preeclampsia. Entre los productos obtenidos, dos masculinos presentaron macrogenitosomía transitoria, mostrando además uno de ellos polidactilia; uno de los productos se obtuvo pretérmino sin presentar complicaciones posteriores, el resto se reporta normal. Uno murió secundariamente a aspiración (neumonía por broncoaspiración), sin datos de insuficiencia suprarrenal al momento del fallecimiento.

Posterior al parto, en 4 pacientes hubo necesidad de reinstalar el ketoconazol por reactivación del cuadro de Cushing [1 - 12 meses (X 3 meses)].

En nuestras pacientes no se encontraron mayores alteraciones durante el embarazo que las reportadas universalmente, como son: eclampsia y alteraciones severas en el metabolismo de carbohidratos, los cuales se manejan con antihipertensivos e insulina considerados los primeros como teratogénicos, por lo que las alteraciones presentadas en uno de los productos no deben atribuirse únicamente al ketoconazol. Asimismo los productos no mostraron malformaciones congénitas a pesar de haber sido utilizado durante las primeras semanas de gestación (periodo de organogénesis), obteniéndose productos al término.

La prematuridad informada como complicación frecuente (55%) se presentó en un sólo caso de nuestras pacientes (20%).

Las alteraciones de las pruebas de función hepática no se presentaron, se recomienda sin embargo, el monitoreo continuo de las mismas para el seguimiento.

En las pacientes debe mantenerse vigilancia para suspender el manejo cuando se restablezca la menstruación y se desee embarazo.

El ketoconazol parece restablecer la fertilidad con bajo potencial teratogénico aparente. Cursando los embarazos normoevolutivos y con una baja incidencia de complicaciones menores.

DISCUSION

La Enfermedad de Cushing y el embarazo rara vez coexisten, primero porque las alteraciones hormonales llevan a la paciente a presentar oligomenorrea, amenorrea e infertilidad, y cuando se presenta el embarazo cursa con aumento importante de la morbimortalidad materno fetal, especialmente en los casos no tratados, cursando con hipertensión, eclampsia, insuficiencia cardíaca, hiperglucemia, alteraciones electrolíticas, psicosis y en ocasiones osteopenia y fracturas, aumentando el número de pérdidas fetales por prematuridad, abortos y obitos.

En la literatura se han informado de 94 casos de embarazo e hipercortisolismo y sólo 11 corresponden a adenomas hipofisarios productores de ACTH y el resto a otras causas. En los casos de adenoma hipofisario el manejo durante el embarazo siempre ha sido expectante obteniendo productos pretérmino en 55%, aborto en 36% y obitos en el 9%.

Con el advenimiento del ketoconazol como tratamiento de elección en la Enfermedad de Cushing, varios investigadores han demostrado mejoría clínica, normalización bioquímica, observando nuestro Departamento Clínico normalización de los ciclos menstruales e inclusive de la infertilidad, ya que a partir de 1986: 6 de 23 pacientes con Enfermedad de Cushing

se han embarazado durante el manejo, cursando normoevolutivo el embarazo y llegando la mayoría de los productos a término, observando prematuridad en un solo caso (siendo menor al esperado, ya que se reporta prematuridad hasta en 55%). Sin malformaciones congénitas mayores y sin datos clínicos de alteración hormonal, lo que nos hace suponer: Primero, que el ketoconazol en estas pacientes no tuvo interacción y/o acción a nivel placentario a pesar de haberlo recibido durante las primeras etapas de gestación, en el cual la placenta tiene un importante papel en el desarrollo fetal, producción hormonal y como regulador materno fetal, no ocasionando malformaciones congénitas, mostrando un sólo producto polidactilia, en el cual la madre había recibido además insulina y antihipertensivos considerados potencialmente teratogénicos éstos últimos, por lo que esta malformación no se le puede atribuir únicamente al ketoconazol.

Sin embargo, se hace meritorio mantener una vigilancia estrecha y constante de la totalidad de mujeres en edad fértil para suspender el medicamento cuando se desee embarazo o al primer dato de gravidez. A pesar de la nula toxicidad hepática también se debe sostener vigilancia sobre las pruebas de función hepática.

Aún queda pendiente dilucidar muchos aspectos de la acción del ketoconazol durante el embarazo, afirmandose que es hasta el momento el manejo de elección en la Enfermedad de Cushing debido a la mejoría clínica, normalización bioquímica y restablecimiento de la fertilidad, mostrando en nuestras pacientes un bajo potencial teratogénico, baja toxicidad y una buena tolerancia a la dosis utilizada de 600 mg. vía bucal (200 mg. prepancálicas).

CONCLUSIONES

El ketoconazol es el tratamiento médico de elección en la Enfermedad de Cushing, bloqueando la esteroidogénesis (figs. No. 4 y 5). El Departamento Clínico de Endocrinología del Centro Médico La Raza, es en la actualidad el centro hospitalario con mayor número de casos de embarazo en Enfermedad de Cushing en la literatura, ya que a partir de 1988 se han embarazado 6 pacientes bajo manejo con ketoconazol (siendo 11 las reportadas desde 1936 con otros manejos incluyendo la cirugía).

**CUADROS,
FIGURAS Y
FOTOGRAFÍAS**

RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL E INHIBICION CON DEXAMETASONA PREVIOS A LA ADMINISTRACION DE KETOCONAZOL

n = 6

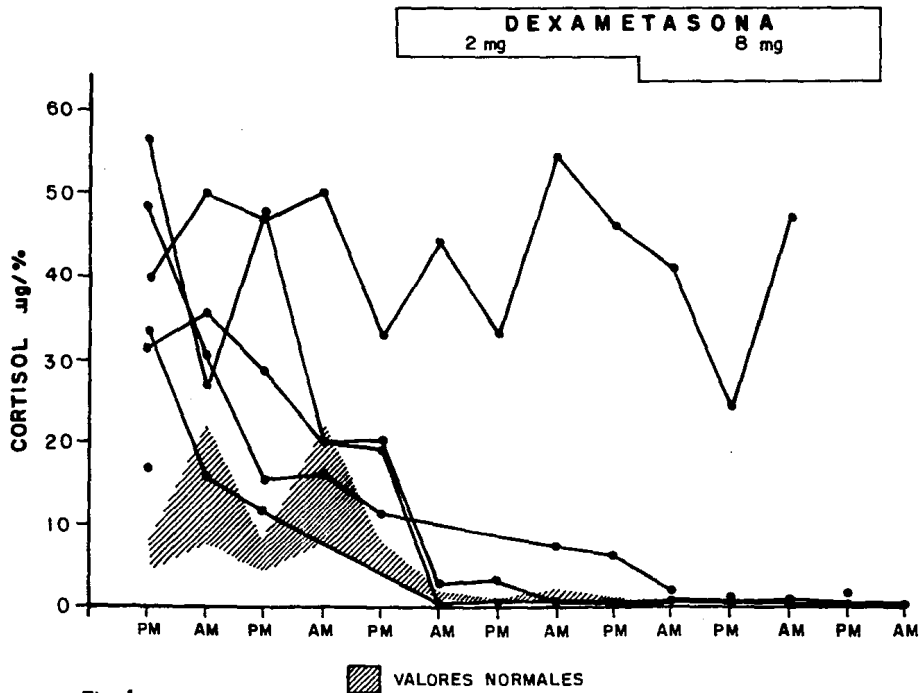


Fig. 1

RITMO CIRCADIANO DE CORTISOL E INHIBICION CON DEXAMETASONA DURANTE 600 mg DE KETOCONAZOL PRE- EMBARAZO

n=6

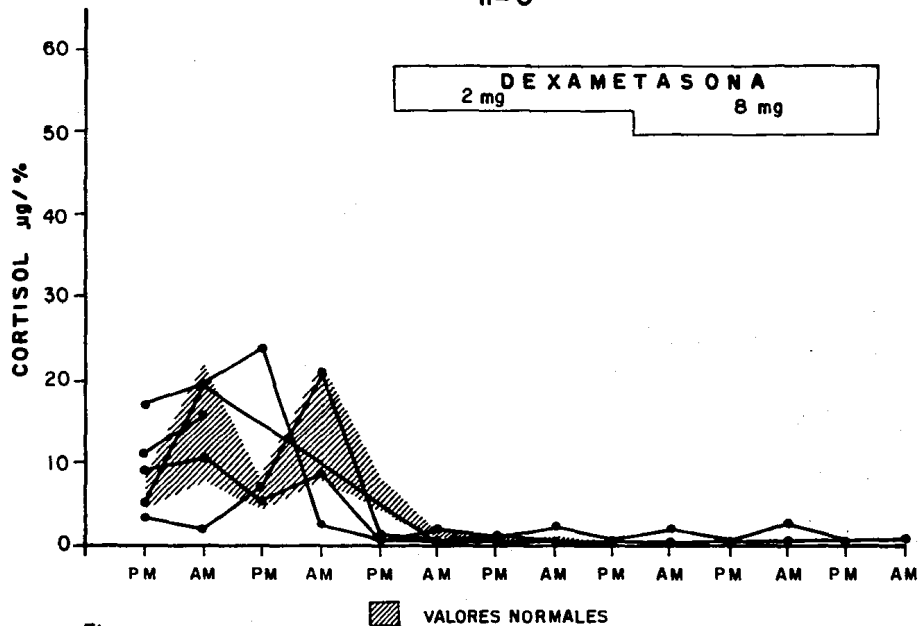


Fig. 2

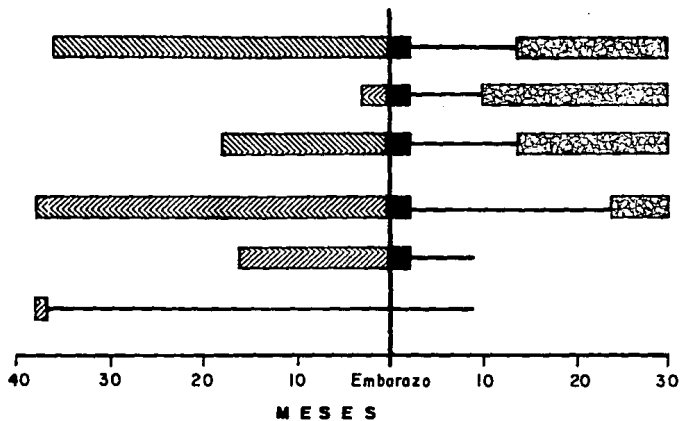


Fig. 3 Meses de administración de Ketoconazol 600 mg/día

PREVIO AL EMBARAZO

 DURANTE EL EMBARAZO

 RECIDIVA

Caso	Edad	Alt. Menstrual	Ketoconazol	Uso durante gestación	Complicaciones	Terminación del embarazo	Producto	Alteraciones
1	31	Amenorrea	32	9 sem	Hiperglucemia HTA	Cesáreo	Masc. 3.125	Macrognatismo Foliculocistosis 10 meses
2	25	Amenorrea	36	15 sem	Hiperglucemia	Vag	Masc.	No
3	24	Amenorrea	30	8 sem	Hiperglucemia	Vag	Fem. 3.000	No
4	26	Amenorrea	30	13 sem	No	Vag	Fem 3.100	No
5	30	Amenorrea	3 meses	4 sem	Hipertenso Hiperglucemia	Cesáreo	Masc.	Preérmimo
6	33	Oligoopsomenorrea	1 mes	0	DMID	Vag	Fem 3.800	No





Cuadro 1 CARACTERISTICAS CLINICAS



Foto 2 Recien nacidos femeninos que no muestran datos de virilización



Foto 1 Recién nacido masculino que muestra *macroglosomía* transitoria (superior), a los 15 días (inferior).

1		NORMAL
2		NORMALES
1		MACROGENITOSOMIA TRANSITORIA
1		POLDACTILIA

CARACTERISTICAS DE LOS RECIEN NACIDOS

Cuadro 2

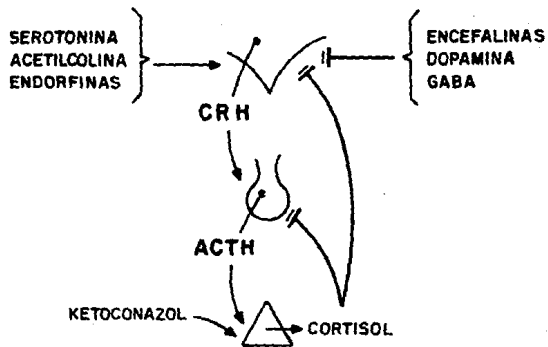


Fig. 4 SITIO DE ACCION DEL KETOCONAZOL EN LA ENFERMEDAD DE CUSHING

BIBLIOGRAFIA

- 1.- Krieger DT. Physiopatology of cushing's disease. Journ Clin Endocrinol. 1983; 4: 22-43.
- 2.- Kaye TD, Crappo L. The cushing's syndrome: Un update and diagnostic test. Ann Int Med. 1990; 112: 434-46.
- 3.- Crappo L. Cushing's syndrome: A review of diagnostic tests. Metabolism 1979; 28: 955-77.
- 4.- Raff H, Findlings JW. A new immunoradiometric assay for corticotrophin evaluated in normal patients and patients with cushing's syndrome. Clin Chem. 1989; 35: 596-600.
- 5.- Litros N, Grossman A, Perry et al. Corticotrophin releasing factors responses in normal subjects and patients with pituitary disorders. Clin Endocrinol. 1984; 20: 71-84.
- 6.- Malchoff ED, Orth AN, Abboud CC, et al. Ectopic ACTH syndrome caused by a bronchial carcinoid tumor response to dexamethazone, metyrapone and CRF. Am J Med. 1988; 86: 760-64.
- 7.- Trainer PT, Grossman A. The diagnosis and diferential diagnosis of cushing's syndrome. Clin Endocrinol. 1991; 34: 317-30.
- 8.- Bailey RE. Periodic hormonogenesis: A new phenomenon, periodicity in function of a hormone producing tumor in men. Jour Clin Endocrinol Metab. 1971; 32: 317-27.
- 9.- Atkinson AB, Kennedy AL, Carson DJ, et al. Five cyclical cases of cushing's syndrome. BMJ. 1985; 191: 1453-57.
- 10.- Brien TG. Human corticoesteroid binding globulin. Clin Endocrinol. 1981; 14: 193-212.
- 11.- Besser GM, Edwards CR. Cushing's syndrome. Clin Endocrinol Metab. 1972; 1: 451-90.

- 12.- Niemann LK, Cutler GB, Oldfield RH, et al. The ovin CRH stimulation test is superior than dexametazone stimulation test for the diagnosis of cushing's disease. Journ Clin Endocrinol Metab. 1989; 69: 165-69.
- 13.- Niemann LK, Cutler GH. The sensitivity of the urine free cortisol screening test for cushing's syndrome. 72nd Annual Meeting of the Endocrine Society (Atlanta 1990). Abstract 822.
- 14.- Burke CW, Beardwell CE. Cushing's syndrome. Quaterly J Med. 1973; 42: 172-204.
- 15.- Eddy RL, Jones AL, Gillilan PF, et al. Cushing's syndrome a prospective study of diagnostic methods. Am J Med. 1973; 55: 621-30.
- 16.- Matingly D. A simple fluorometri method for the stimulation of free 11 corticoids in human plasma. J Clin Pathology. 1962; 15: 374-79.
- 17.- Hankin ME, Theille HM, Steinbeck AN. An evaluation of laboratory test for the detection and diferential diagnosis of cushing's syndrome. Clin Endocrinol. 1977; 6: 185-96.
- 18.- Kennedy et al. Serum cortisol concentrations during low dose dexametazone suppression test concentration for cushing's syndrome. BMJ. 1984; 289: 1188-91.
- 19.- Conolly et al. Single dose dexametazone test in normal patients an in hospital patients. BMJ. 1968; 11: 1020-24.
- 20.- Meicle et al. Hidrocortisone suppression test for cushing's syndrome: Therapy with anticonvulsivants. Arch Inte Med. 1974; 134: 1068-71.
- 21.- Bowes et al. Glucose metabolism in patients with cushing's syndrome. Clin Endocrinol. 1991; 34: 311-316.
- 22.- Ambrosi et al. Effect of the opiate loperamide on pituitary-adrenal function in patients with suspected hypercortisolism. J End Inv. 1989; 12: 31-35.

- 23.- Giles G, Grossmann AB. The CRF'S and their control chemistry, physiology and clinical implications. Clin Endocrinol Metab. 1985; 821-43.
- 24.- Herman. The CRH test and the high dose dexametazone test to the diferential diagnosis of cushing's syndrome. Lancet. 1986; 540-44.
- 25.- Mc Cance DR, et al. Bilateral inferior petrosal sinus sampling ASA rutine procedure in ACTH dependant cushing's syndrome. Clin Endocrinol. 1989; 30: 157-66.
- 26.- Biemond P, et al. Continous dexamethazone infussion for seven hours in patients with cushing's syndrome. Ann Int Med. 1990; 112: 738-42.
- 27.- Peck WW, et al. High resolution magnetic resonance imaging of pituitary microadenoma, exprience in cushing's syndrome. Am J Radiol. 1989; 152: 145-52.
- 28.- Nakane TM. Long term results of transsphenoidal adenomectomy in patients with cushing's disease. Neurosurgery. 1987; 21: 218-22.
- 29.- Finding JW, Aron DC, Tyrrell JB. Cushing's disease; the pituitary gland new yor. Raven Press. 1985; 441-66.
- 30.- Boggan JE, Tyrrell JB, Wilson CB. Transsphenoidal microsurgical manage ment of cushing's disease. Neurosurgery. 1983; 1983; 59: 195-200.
- 31.- Hardy J. Cushing's disease: 50 years later. Can J Neurol Sci. 1982; 9: 375-80.
- 32.- Salassa RM, Laws ER, Carpenter PC. Cushing's desease 50 years later. Trans Am Clinical Procedure. 1978; 53: 24-28.
- 33.- Guilhaume, et al. Transsphenoidal surgery for the treatment of cushing's disease results in 64 patients and long term follow up studies. J Clin Endocrinol Metab. 1988; 66: 1054-56.

- 34.- Child, et al. Drug control of cushing's syndrome combined aminogluthethimide and metyrapone therapy. Acta Endocrinologica. 1976; 82: 330-41.
- 35.- Lambherts SW, et al. The new aromatase inhibitor CGS-16949A suppress aldosterone and cortisol production by human adrenal cells in vitro. J Clin Endocrinol Metab. 1989; 69: 896-901.
- 36.- Lutton JP, et al. Treatment of cushing disease by o-p'DDD survey of 64 cases. New Eng J Med. 1979; 300: 459-64.
- 37.- Hale, et al. A bromocriptine responsiveness of corticotroph adenoma secreting alfa MSH in cushing's disease. Clin Endocrinol. 1988; 28: 215-23.
- 38.- Krieger DT, et al. Cyproheptadine induced remission of cushing's disease. New Eng J Med. 1975; 293: 893-95.
- 39.- Verhelst JA, et al. Short and long term responses to metyrapone in the medical management of the patient with cushing's syndrome. Clin Endocrinol. 1991; 35: 169-78.
- 40.- Trachtenberg JH, Halpert N. Ketoconazole a novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. J Urology. 1983; 130: 152-53.
- 41.- Engelhardt DD, et al. The influence of ketoconazole on human adrenal steroidogenesis incubation studies with tissue slices. Clin Endocrinol. 1991; 163-68.
- 42.- Engelhardt DD, Jacobs K, Koerrhig D. Long term treatment of cushing's disease with ketoconazole. Acta Endocrinologica. 1987; 114 (suppl.): 33-34.
- 43.- Oates JA, Alaistar JJ. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. New Eng J Med. 1987; 317: 812-18.

44.- Shurmeyer T, Nieschlag E. Effects of ketoconazole and other imidazole fungicides on testosterone biosynthesis. *Acta Endocrinologica*. 1984 (Copenague); 105: 275-80.

45.- Santen RJ, Vanden BH, Brugmans J, et al. Sites of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis. *J Clin Endocrinol Metab*. 1983; 57: 732-36.

46.- Mazazowsky S, Mesicq V, Cassaria F. Effects of ketoconazole on rat ovarian steroidogenic enzymatic activities. *Res Commun Pathol Pharmacol*. 1986; 52: 403-6.

47.- Miakdowsk S, Young I, Garcia H, et al. Effects of ketoconazole on rat testicular steroidogenic enzymatic activity. *Steroids*. 1985; 46: 659-63.

48.- Pont A, Goldman ES, Sugar AM, et al. Ketoconazole induced an estrogen/testosterone ratio: Probable explanation for ginecomastia. *Arch Intern Med*. 1985; 145: 1429-31.

49.- Contreras A, Rojas P, Biaginin L, et al. Regression of metastatic adrenal carcinoma during palliative ketoconazole treatment. *Lancet*. 1985; 21: 151-52.

50.- Lopse DS, Stover EP, Feldman D. Ketoconazole bind to glucocorticoid receptors, and exhibits glucocorticoid antagonist activity in cultured cells. *J Clin Invest*. 1983; 72: 404-8.

51.- Cedeño J, Mendoza SG, Velazquez E, et al. Effect of ketoconazole on plasma sex hormones, lipids, lipoproteins, and apolipoproteins in hiperandrogenic women. *Metabolism*. 1990; 39: 511-17.

52.- Tabarin AL, Navarranone A, Guerin J, et al. Use of ketoconazole in the treatment of cushing's disease and ectopic ACTH syndrome. *Clin Endocrinol*. 1991; 34: 63-69.

53.- Zayas Jaime Francisco J. Manejo Médico Vs. Quirúrgico de la Enfermedad de Cushing. Tesis. H.E.C.M.R. 1989.

54.- Mejia Solis Luis. Manejo Médico de la Enfermedad de Cushing con Ketoconazol. Tesis. H.E.C.M.R. 1991.

- 55.- Rangel García N, González Bárcena D. Alternativas terapéuticas en la Enfermedad de Cushing. XII Congreso Panamericano de Endocrinología. La Habana, Cuba. 1986.
- 56.- Mejía Solís L, Pérez Sánchez P, González Bárcena D. Manejo médico de la Enfermedad de Cushing con ketoconazol. 35 Años del Hospital General Centro Médico La Raza. 1990.
- 57.- González Bárcena D, Velázquez Chávez FJ, Muñoz Solís A, Molina Ayala M. Tratamiento de acromegalia con Ketoconazol. XXXI Reunion Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología. 1992.
- 58.- Gonzalez-Barcena D, Velazquez-Chavez FJ, Muñoz SA, Molina AM, Jacobo O. Ketoconazole as medical treatment of acromegaly. Ninth International Congress of Endocrinology. Nice, France. 1992.
- 59.- Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *New Eng J Med.* 1987; 517: 812-18.
- 60.- Sonino N, Boscaro M, Agostino P, et al. Ketoconazole treatment in cushing's syndrome: Experience in 34 patients. *Clin Endocrinol.* 1991; 35: 347-52.
- 61.- Sonino N, Boscaro M, Merola G, et al. Prolonged treatment of cushing's disease with ketoconazole. *J Clin Endocrinol Metab.* 1985; 61: 718-22.
- 62.- Lewis JH, Ziemmerman HJ, Benson GD, et al. Hepatic injury with ketoconazole therapy. *Gastroenterology.* 1984; 86: 503-13.
- 63.- Drouhault R, Vacher P, David JP, et al. Differential effects of ketoconazole on prolactin and growth hormones release by normal and tumoral rat anterior pituitary cells in vivo e in vitro. *Neuroendocrinology.* 1989; 50: 513-18.
- 64.- Feldman D. Ketoconazole and other imidazole derivates as inhibitors of steroidogenesis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1986; 7: 409-18.

65.- Pickard J, Jochen AL, Sadur CN, et al. Cushing's syndrome in pregnancy. *Obstetr Gyneacol Survey*. 1990; 45: 87-93.

66.- Gold EM. The cushing's syndrome: Cahnging of views of diagnosis and treatment. *Ann Intern Med*. 1979; 90: 829.

67.- Check JH, Caro JF, Kendall B, et al. Cushing's syndrome in pregnancy: Effects associated diabetes on fetal and neonatal complications. *Am J Obstet Gyneacol*. 1985; 92: 1192.

68.- Eibenstein AB, Karsh R, Gall I. Ocurrance of pregnancy in cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 1963; 23: 97.

69.- Van Der Spry ZM, Jacobs HJ. Management of endocrine disorders in pregnancy: 2 pituitary and adrenal disease. *Postgrad Med J*. 1984; 60: 312-20.

70.- Koerten JM, Morales WJ, Washington SR, et al. Cushing's syndrome in pregnancy: A case report and literature review. *Am J Obstet Gyneacol*. 1986; 154: 626-28.

71.- Grimes Elwyn, Jamil A, et al. Cushing's syndrome and pregnancy. *Obstet Gyneacol*. 1973; 42: 550-59.

72.- Kreines K, De Vaoux W. Neonatal adrenal insufficiency associated with maternal cushing's syndrome. *Pediatrics*. 1971; 47: 516-19.

73.- Kreines K, Perin E, Salzer R. Pregnancy in cushing's syndrome. *Pediatrics*. 1964; 24: 75-79.

74.- Saez JM, Loraz B, Morreza AM, et al. Studies of androgens and their precursors in adrenocortical virilizing carcinoma. *J Clin Endocrinol*. 1971; 32: 462.

75.- Weiland RG, Shaffer MB, Glove RP, et al. Cushing's syndrome complicating pregnancy. *Am J Obstet Gyneacol*. 1971; 38: 841-46.

76.- Amado JA, Pesquera C, Gonzalez M. A successfull treatment with ketoconazole of cushing's syndrome in pregnancy. Postgrad Med. 1990; 66: 221-23.

77. Torres Ambriz P. Ketoconazol tratamiento de elección en el síndrome de cushing. Tesis. 1990. Departamento Clínico Endocrinología. Hospital Especialidades Centro Médico La Raza, IMSS.