



11213 5 29

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIVISION DE EDUCACION E INVESTIGACION MEDICA
HOSPITAL DE ESPECIALIDADES CENTRO MEDICO
NACIONAL LA RAZA
DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA
E INVESTIGACION MEDICA

" ESTADO ACTUAL DE LOS PACIENTES CON
ENFERMEDAD DE CUSHING TRATADOS CON
KETOCONAZOL "

TESIS DE POSTGRADO

PARA OBTENER EL TITULO DE:
E S P E C I A L I S T A E N :
ENDOCRINOLOGIA Y NUTRICION
P R E S E N T A :
DRA MARISELA JIMENEZ SANCHEZ

ASESOR DE TESIS: DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS

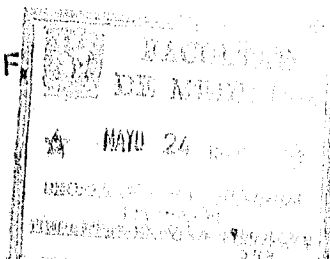
PROFESOR TITULAR DEL CURSO:
DR. DAVID GONZALEZ BARCENA

DEPARTAMENTO CLINICO DE ENDOCRINOLOGIA HECMNR



MEXICO, D. F.

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



1996

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



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 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.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

DEDICATORIA:

A MIS PADRES:

Porque me impulsaron a la superación diaria.

A MIS HERMANAS:

Por haber llenado mi vida de alegría

AGRADECIMIENTOS

AL DR. DAVID GONZALEZ BARCENA:

Por la confianza depositada en mí; y porque con su ejemplo me muestra el camino a seguir.

A MIS MAESTROS:

Por todos los conocimientos que me transmitieron durante mi periodo de entrenamiento.

A MIS COMPAÑEROS:

Por los momentos y el esfuerzo que compartimos y por la gran amistad que nos une.

AL DR. ANDRES MUÑOZ SOLIS:

Por la ayuda brindada para la realización de esta tesis.

INDICE:

Resumen	1
Introducción	2
Material y Método	9
Resultados	11
Discusión	14
Conclusiones	17
Tablas, figuras y cuadros	18
Bibliografía	33

RESUMEN

INTRODUCCION. La Enfermedad de Cushing ha sido objeto de innumerables estudios para establecer una prueba diagnóstica efectiva y un tratamiento adecuado. Se presenta la evolución clínica, bioquímica y tomográfica de 40 pacientes, de la Clínica de Suprarrenales del Departamento Clínico de Endocrinología del Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional La Raza (HECMNR), tratados con ketoconazol.

OBJETIVO. Conocer el estado clínico, bioquímico y radiológico actual de los pacientes con Enfermedad de Cushing tratados con ketoconazol, analizar los ritmos circadianos y la prueba de inhibición con infusión continua de dexametasona 1 mg/h por 7 horas intravenosa, conocer los cambios radiológicos de las Tomografías de Silla Turca de estos pacientes.

MATERIAL Y METODO: Se realizó un estudio retrospectivo, longitudinal, descriptivo y observacional en el que se analizaron 40 pacientes de la Clínica de Suprarrenales, 37 mujeres y 3 hombres con una edad promedio de 30.65 años (rango 15-48); todos con diagnóstico de Enfermedad de Cushing establecido sobre bases clínicas, bioquímicas y de imagen, que recibieron tratamiento con ketoconazol en forma continua o intermitente durante un período comprendido entre el primero de mayo de 1985 al treinta de junio de 1995. La dosis de ketoconazol media fue de 600 mg (rango 400-1200), el tiempo de tratamiento promedio fue de 32.97 meses (rango 3-92), con un seguimiento posterior de 47.22 meses (rango 6-119).

RESULTADOS. Hubo disminución de los datos de hipercortisolismo mejoría del ritmo circadiano; en la prueba de inhibición con infusión continua de dexametasona 1 mg/h por 7 h IV, y radiológicamente involución de los adenomas.

CONCLUSION. Se encontró mejoría en todos los aspectos señalados. La prueba de inhibición continua con dexametasona 1 mg/h IV por 7 horas es de valor diagnóstico y de gran utilidad en el seguimiento de pacientes con Enfermedad de Cushing. El ketoconazol es útil en el manejo de la Enfermedad de Cushing, por su buena tolerancia y escasos efectos colaterales ha desplazado las otras opciones de tratamiento médico y quirúrgico.

INTRODUCCION

El Síndrome de Cushing es una constelación de signos y síntomas que resultan de exceso crónico de glucocorticoides (hipercortisolismo), descrito por el Dr Cushing en 1932 (1).

La etiología se puede dividir en dos categorías:

- 1.- Dependiente de ACTH: Como el adenoma de hipófisis (Enfermedad de Cushing), la producción ectópica de ACTH, la producción ectópica de CRH o en la terapia con ACTH.
- 2.- Independiente de ACTH: Como el adenoma suprarrenal, el carcinoma suprarrenal, la terapia con glucocorticoides (2-4).

Cuando la causa de hipercortisolismo es un adenoma de hipófisis (80%), se denomina Enfermedad de Cushing, y de éstos son microadenomas hasta un 80 a 90% (diámetro menor de 10 mm) y el resto macroadenomas (diámetro mayor de 10 mm). Otras series reportan que han encontrado hiperplasia del corticotropo hasta en el 27% de los casos. La Enfermedad de Cushing se distingue del Síndrome de Cushing en que éste se debe a secreción ectópica de ACTH, CRH, puede ser ACTH independiente o bien por administración crónica de corticoesteroides exógenos (5-7).

El estado de hipercortisolismo produce alteraciones metabólicas a diversos niveles lo cual tiene traducción clínica. Dentro de los hallazgos clínicos más comunes se encuentran: Obesidad (85-100%), fascias de luna llena (80-100%), hipertensión arterial (75-100%), hirsutismo (75-93%), debilidad muscular (50-

96%), alteraciones menstruales (75-85%), acné (35-82%), intolerancia a la glucosa (75%), alteraciones neuro-psiquiátricas (70-85%), osteopenia (80%), dorsalgia (65-70%), impotencia, disminución de la libido (65%), fragilidad capilar (35-62%), estrías violáceas (50%), diabetes mellitus secundaria (10-20%), cálculos renales (15%), hiperpigmentación cutánea (5%), (6,7).

La sospecha clínica es muy importante en el diagnóstico, sin embargo, se han establecido diversas pruebas dinámicas para hacer el diagnóstico diferencial (8-11).

Liddle en 1960 realizó la supresión con dosis bajas y altas de dexametasona. La primera consiste en tomar muestras basales los días 1 y 2, en los días 3 y 4 se administran 0.5 mg de dexametasona cada 6 h vía oral. Se obtienen muestras sanguíneas a las 8:00 y 16:00 h para determinar cortisol y DHEA'S, y orina de 24 h para determinar 17 hidroxicorticoesteroides y 17 cetoesteroides. Se considera supresión si los valores séricos de cortisol a las 16:00 h, son menores de 5 µg/dl y valores de 17 hidroxicorticoesteroides urinarios menores de 4.0 mg/dl. Los sujetos normales pueden suprimir con dosis bajas de dexametasona mientras que aquellos con enfermedad de Cushing suprimen con dosis altas y los pacientes con Síndrome de Cushing no suprimen con dosis bajas ni altas. La prueba tiene sensibilidad de 92% y especificidad de 86% (8).

En la prueba de supresión con dosis altas de dexametasona se administran 2 mg de dexametasona cada 6 h vía oral, y se considera supresión si el cortisol sérico es menor de 10 µg/dl, y los valores

de 17 hidrocorticoesteroides disminuyen a menos del 50% del valor basal. La prueba tiene sensibilidad de 100 y especificidad de 92%. Se diagnostica adenoma suprarrenal si el cortisol sérico no se suprime y si la DHEA'S en el día primero a las 8:00 h es menor de 0.4 µg/ml (8).

La prueba de supresión con una sola dosis alta de dexametasona consiste en tomar muestra sanguínea basal para determinación de cortisol entre las 7:00 y 8:00 h y se da una sola dosis de dexametasona via oral a las 23:00 h, se determina cortisol a la mañana siguiente. Se considera supresión cuando hay reducción del cortisol sérico o de los 17 hidrocorticoesteroides a 50% o menos del valor basal. Aunque tiene una sensibilidad alta, la especificidad es baja, pudiendo haber fallas en la supresión debido a mal absorción o por metabolismo incrementado para la dexametasona a nivel hepático; además algunos medicamentos como la fenitoína y el fenobarbital incrementan la depuración de dexametasona con consecuentes niveles plasmáticos bajos de la misma (2,9,10).

La prueba de supresión con infusión continua de dexametasona 1 mg por h por 7 h IV, consiste en administrar 1 mg de dexametasona en 50 ml de solución salina a una velocidad de 1 mg por hora. Como valores basales se toman 3 muestras -30 min, -15 min y al tiempo 0. Se toman muestras sanguíneas para determinar cortisol cada hora durante la infusión.

Se considera respuesta positiva cuando hay disminución en el cortisol sérico de menos de 3.62 mg/dl a las 5 horas y a las 7

horas de 6.85 mg/dl. Hay supresión de los niveles de cortisol en todos los pacientes con Enfermedad de Cushing, sin embargo, no se encuentran cambios en los pacientes con Síndrome de Cushing. La prueba tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 90% (11,12).

Una vez establecido el diagnóstico diferencial, se elige una modalidad de tratamiento, que puede ser médico o quirúrgico.

En la enfermedad de Cushing se han utilizado diversas opciones terapéuticas, como son inhibidores enzimáticos: ketoconazol, aminoglutetimida, metirapona, mitotane. Neuromoduladores: Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina), antiserotoninérgicos (Ciproheptadina). También se ha utilizado el ácido valproico y análogos de la somatostatina como el octreótido.

Con la radioterapia se obtiene un éxito en el 80% en niños y en 15-20% en adultos, se recomiendan 4,500 - 5000 rads, los efectos se obtienen a mediano y largo plazo (4-36 meses), frecuentemente se requiere de un auxiliar terapéutico y además tiene el riesgo de panhipopituitarismo, daño a estructuras nerviosas, o bien desarrollo de tumores en cerebro como son osteosarcomas, fibrosarcoma o meningioma (13,14).

Con la cirugía transesfenoidal se encuentra una remisión postoperatoria del 81%, reportándose una remisión en el 89% de los pacientes con microadenoma y en 62% de los pacientes con macroadenomas, sin embargo, la recurrencia se reporta en 50%, 61% y 87% en diversas series. Además se presentan complicaciones en el 8%

horas de 6.66 mg/dl. Hay supresión de los niveles de cortisol en todos los pacientes con Enfermedad de Cushing, sin embargo, no se encuentran cambios en los pacientes con Síndrome de Cushing. La prueba tiene una sensibilidad de 100% y especificidad de 90% (11,12).

Una vez establecido el diagnóstico diferencial, se elige una modalidad de tratamiento, que puede ser médico o quirúrgico.

En la enfermedad de Cushing se han utilizado diversas opciones terapéuticas, como son inhibidores enzimáticos: ketoconazol, aminoglutetimida, metirapona, mitotane. Neuromoduladores: Agonistas dopaminérgicos (bromocriptina), antiserotoninérgicos (Ciproheptadina). También se ha utilizado el ácido valproico y análogos de la somatostatina como el octreótido.

Con la radioterapia se obtiene un éxito en el 80% en niños y en 15-20% en adultos, se recomiendan 4,500 - 5000 rads, los efectos se obtienen a mediano y largo plazo (4-36 meses), frecuentemente se requiere de un auxiliar terapéutico y además tiene el riesgo de panhipopituitarismo, daño a estructuras nerviosas, o bien desarrollo de tumores en cerebro como son osteosarcomas, fibrosarcoma o meningioma (13,14).

Con la cirugía transesfenoidal se encuentra una remisión postoperatoria del 81%, reportándose una remisión en el 89% de los pacientes con microadenoma y en 62% de los pacientes con macroadenomas, sin embargo, la recurrencia se reporta en 50, 61 y 87% en diversas series. Además se presentan complicaciones en el 8%

de los pacientes y éstas incluyen: Diabetes insípido (2.5%), fistula de líquido cefalorraquídeo, meningitis o sinusitis (2%). La mortalidad perioperatoria es de 1 a 2 %. En los reportes de segunda operación por recurrencia o persistencia hubo curación sólo en el 31% y 58% en 2 series (13).

El ketoconazol es el medicamento más utilizado en los estados de hipercortisolismo, especialmente en la Enfermedad de Cushing. Es un derivado imidazol relacionado al miconazol, inhibidor potente de la síntesis de esteroides a nivel gonadal y suprarrenal. Inhibe la síntesis de ergosterol en hongos y de colesterol en los mamíferos. Interfiere con el sitio Hem del sistema enzimático citocromo P-450 en suprarrenal, riñón, hígado, ovario y testículo.

Las enzimas que participan en la esteroidogénesis inhibidas por el ketoconazol son: 17-20 Liasa, enzima de clivaje lateral de colesterol (sensible a dosis más altas), 11 B hidroxilasa (15-17). De éste modo hay una disminución en los niveles de cortisol, testosterona total y libre y de la androstenediona. Las dosis utilizadas son de 400 a 1200 mg al día (13).

Los cambios hormonales son dependientes de la dosis, requiriendo concentraciones 12 veces más altas que las necesarias para actividad antimicótica y completamente reversibles, se observa una recuperación en 8 a 16 horas después de la dosis oral. Se encuentran concentraciones séricas a las 8 h pero a las 24 h, ya es indetectable. Se requiere de un medio ácido para la absorción y

tiene una vida media de 8 h. Se metaboliza en compuestos inactivos en el hígado, es eliminado en heces y orina. por esta causa la insuficiencia hepática puede ser una contraindicación para su uso y puede tener efectos no endocrinos al interferir con funciones de oxidación de enzimas microsomales hepáticas (15).

Tiene actividad antagonista de glucocorticoides al ocupar sus receptores (15,17), desplaza a la dehidrotestosterona y al estradiol de la proteína ligadora de hormonas sexuales (SHBG), no se ha encontrado efecto directo hipofisario en la secreción de ACTH o LH en ratas o in vitro (15,18).

El ketoconazol es efectivo en reducir rápidamente los niveles de cortisol urinario y sérico y se observa una regresión rápida de los síntomas. No tiene efectos que persistan después de suspenderlo. Quizá tenga algunas acciones agonistas en el corticotropo, previniendo el aumento de ACTH plasmática que se espera al suprimir la producción de cortisol y es útil en pacientes en que han fallado otras opciones terapéuticas, por la rápida efectividad y buena tolerancia a las dosis empleadas (16).

Los efectos colaterales encontrados son: Reacciones gastrointestinales, prurito, ginecomastia, edema, rash cutáneo; a dosis altas se pueden presentar alteraciones de la función testicular e insuficiencia suprarrenal, alteración de la función hepática con elevación de las transaminasas, estos efectos son dosis dependientes y resuelven espontáneamente al suspender el medicamento (13,15).

La incidencia de elevaciones ligeras, asintomáticas y reversibles de las transaminasas se ha estimado que es de 5 a 10 . La incidencia de daño hepático severo, sintomático, es bajo, quizá 1 de 15,000 individuos expuestos y parece involucrar una reacción de tipo idiosincrasia. Es recomendable el monitoreo clínico y bioquímico de la función hepática en forma periódica para evitar éste tipo de trastornos (15,17,19).

MATERIAL Y METODOS

El diagnóstico de Enfermedad de Cushing se estableció sobre bases clínicas, bioquímicas y de imagen. Se atendieron un total de 40 pacientes con dicho diagnóstico en la Clínica de Suprarrenales del Departamento Clínico de Endocrinología del HECMNR en el período comprendido entre el 1ro. de mayo de 1981 y el 30 de junio de 1995.

El estudio fue realizado por un médico endocrinólogo adscrito al Departamento Clínico de Endocrinología, un médico residente de tercer año de la Especialidad de Endocrinología, el médico Jefe del Departamento Clínico de Endocrinología y el personal de apoyo del Archivo Clínico, Medicina Nuclear y Radiodiagnóstico.

De los 40 pacientes 37 fueron mujeres y 3 hombres con un promedio de edad de 30.65 años (rango 15-48). Todos fueron tratados con ketoconazol con una dosis promedio de 600 mg (rango 400 a 1200) divididos en 2 o 3 dosis durante un tiempo promedio de 32.97 meses (rango 3-92) con un tiempo de seguimiento promedio de 47.22 meses (rango 6-119).

Un paciente había recibido radioterapia (4,000 rads), sin embargo, a los 11 años presentó recidiva por lo que recibió tratamiento. Una vez identificados los pacientes que reunieron los criterios para ser incluidos en el estudio, se tomaron en cuenta los datos clínicos y bioquímicos de cada internamiento y de la consulta externa, así como los ritmos circadianos determinados en

cada internamiento y los resultados de cortisol de las pruebas dinámicas. Inicialmente los pacientes se evaluaron con la prueba de inhibición oral con dexametasona 0.5 mg cada 6 h por 2 días seguidos por 2 mg cada 6 h. Desde diciembre de 1992 se efectuó en todos los pacientes la prueba de inhibición con infusión continua de dexametasona 1mg/h por 7 h IV, el cortisol se había procesado con la técnica de Radioinmunoanálisis en fase sólida (Cort C T Z, CIS bio international); y los resultados de Tomografía Computada de Silla Turca consignados en el expediente, éstas se realizaron con Tomografo Toshiba T C 3000 Y TAC 9800 General Electric, Somatom 2N Head Scanner. Siemens Corp. Iselin N.J.

Se utilizó un análisis descriptivo para todas las variables.

RESULTADOS

Los datos clínicos encontrados fueron característicos de hipercortisolismo predominando: Obesidad central (95%), fascies de luna llena (87.5%), giba dorsal (80%), hirsutismo (75%). Se observó una disminución de las manifestaciones clínicas desde las primeras dosis de ketoconazol, mejorando de forma progresiva conforme al tiempo de administración del medicamento como se muestra en la tabla No. I.

El control de la hipertensión arterial mejoró, después de iniciar el tratamiento con ketoconazol, requiriendo menor número y dosis de antihipertensivos, logrando normalización de las cifras de presión arterial en 35 pacientes.

Ocho pacientes presentaron hiperglucemia de ayuno se manejaron inicialmente con un plan de alimentación hipocalórico, se logró mejoría en 5 de ellos y en 3 se inició tratamiento farmacológico (Tabla II).

Seis pacientes cursaron con hipokalemia al momento del diagnóstico, en cuatro de ellos se normalizaron los niveles séricos de potasio desde el primer mes y dos pacientes lograron cifras normales a partir del sexto mes (Tabla III). Se presentó hipernatremia al tiempo del diagnóstico en 11 pacientes, en seis de

ellos se normalizó el sodio al primer mes, el resto alcanzó cifras normales posterior al tercer mes, de forma gradual siendo los valores séricos normales en todos los pacientes al sexto mes (Tabla IV).

Los valores iniciales de cortisol plasmático estaban aumentados con pérdida del ritmo circadiano en el 100% de los pacientes. En 34 pacientes los niveles basales de cortisol y el ritmo circadiano se normalizó, en cinco se recuperó el ritmo circadiano, aunque persistieron los valores elevados de cortisol, estas cifras fueron menores que el valor inicial (Fig. 1).

La prueba inicial de supresión con dexametasona via oral en los 40 pacientes presentó supresión con dosis altas (8 mg por día), a 10 µg/dl. También se realizó la prueba de inhibición con dexametasona 1 mg/h IV infusión continua en 10 de los pacientes, encontrándose supresión a las 6 y 7 h. Después de iniciado el tratamiento con ketoconazol se encontró mejoría en las pruebas dinámicas desde el primer mes de tratamiento en 5 pacientes, siendo progresiva, al final del primer año 18 pacientes se había normalizado, a los pacientes con alteración en los valores hormonales se incrementó la dosis de ketoconazol de forma gradual, presentando mejoría 8 pacientes a los 24 meses y 5 pacientes a los 36 meses. Ocho pacientes han presentado irregularidad en las pruebas dinámicas, sin embargo, clínicamente hay remisión de signos y síntomas. Ninguno de los pacientes requirió otra modalidad de tratamiento durante el tiempo del estudio (Figs. 2-8).

Ocho pacientes presentaron alteraciones campimétricas al momento del diagnóstico consistentes en restricción bitemporal de los campos visuales. En cinco pacientes se presentó mejoría desde el primer año, en los otros tres la mejoría ocurrió a los dos años de tratamiento (Cuadro I).

Los cambios radiológicos observados después de iniciar el tratamiento con ketoconazol fueron: disminución del tamaño y cambios en las características radiológicas del adenoma (Cuadros II y III).

DISCUSION

La Enfermedad de Cushing es la causa más común de hipercortisolismo, se presenta más frecuentemente en mujeres de edad reproductiva. Los datos clínicos encontrados en nuestro estudio estuvieron de acuerdo a lo descrito en la literatura.

En los pacientes además se aprecian pérdida del ritmo circadiano y alteraciones metabólicas (1). Nosotros encontramos una alta frecuencia de hiperglucemia en ayuno (20%), mientras que la hipertensión arterial (57.5%) fue discretamente menor que lo reportado en la literatura.

La prueba de inhibición con infusión continua de dexametasona 1 mg/h por 7 h IV, marcó el comienzo de una nueva era en la evaluación de los pacientes con Enfermedad de Cushing, ya que acortó la estancia hospitalaria de los pacientes así como el costo. Además tiene una sensibilidad y especificidad alta que la hace confiable (11,12), y representa un medio objetivo en la evaluación de los pacientes.

Los tomografos de alta resolución han constituido un gran avance en el diagnóstico de la enfermedad, ya que se demostró adenoma hipofisario en el 82.5% de los pacientes que no tenían antecedente de cirugía.

El ketoconazol es un derivado imidazólico eficaz en el tratamiento de la Enfermedad de Cushing por ser un bloqueador potente de la síntesis de esteroides gonadal y suprarrenal al inhibir el sistema enzimático citocromo P- 450 (13,15,16), se administró en todos los pacientes incluidos en esta serie. La respuesta fue favorable, 4 de los pacientes actualmente están sin tratamiento. En el Departamento Clínico de Endocrinología del HECMNR se realizó un estudio en el cual a dos pacientes con Enfermedad de Addison (Insuficiencia suprarrenal primaria) y a uno con Síndrome de Nelson (Hiperplasia de tejido de hipófisis productor de ACTH secundaria a suprarrenalectomía bilateral), se les suspendió la terapia sustitutiva esteroidea con el objeto de generar hipersecreción de ACTH y se les administró ketoconazol a dosis de 200 mg. Se cuantificó ACTH plasmática encontrándose disminución del 30% del valor basal, concluyendo en este estudio que existe un mecanismo del ketoconazol de acción central sobre la producción de ACTH (20). En nuestro estudio fue notoria la involución radiológica en las Tomografías Computadas de Silla Turca, lo cual nos hace pensar en la acción central del ketoconazol (16,20).

Debido al temor de la hepatotoxicidad causada por el ketoconazol, se ha limitado su uso, sin embargo, en un estudio realizado en el HECMNR en el Departamento Clínico de Endocrinología, se evaluaron las pruebas de función hepática en pacientes tratados con ketoconazol a largo plazo (promedio de 30

meses, rango: 12-96 meses) y con dosis promedio de 600 mg (rango 400-1200 mg) y no se encontraron alteraciones de la función hepática (21).

La cirugía es una opción terapéutica poco promisoría por su morbilidad (13). Cuatro pacientes tenían antecedentes de cirugía de hipofisis vía transesfenoidal, dos de ellos tuvieron como complicación fístula de líquido cefalorraquídeo; otra se había sometido a nueva cirugía por recidiva y en la segunda tuvo complicaciones (Fístula carotídea-cavernosa) y secuelas (Lesión del III, IV y VI nervios craneales). La tercera paciente quedó con hipotiroidismo post-quirúrgico. Las cuatro pacientes tuvieron recidiva y recibieron tratamiento con ketoconazol. La cirugía transnasoesfenoidal ha sido el tratamiento de elección por muchos años, sin embargo, la morbilidad y recidiva tumoral son altas por lo que el tratamiento médico con ketoconazol a largo plazo es una opción para el manejo de esta patología, observándose el mayor grado de mejoría clínica, bioquímica y tomográfica a los 12 meses de tratamiento.

Los pacientes con Enfermedad de Cushing frecuentemente cursan con alteraciones menstruales, con el tratamiento con ketoconazol se observan normalización de los ciclos menstruales. Tres de las pacientes se embarazaron durante el tratamiento con ketoconazol, no tuvieron complicaciones ni alteraciones en los productos, sin embargo, se recomienda la prevención utilizando métodos anticonceptivos locales y en caso de embarazo suspender el tratamiento con ketoconazol.

CONCLUSIONES

- 1.- Los pacientes con Enfermedad de Cushing tratados con ketoconazol y seguidos a largo plazo presentan regresión de los datos clínicos de hipercortisolismo y mejoría en los niveles séricos de glucosa, sodio y potasio.
- 2.- Los ritmos circadianos de estos pacientes se han normalizado.
- 3.- La prueba de inhibición con infusión continua de dexametasona 1 mg/h por 7 h IV es de valor diagnóstico y útil en el seguimiento de dichos pacientes.
- 4.- Las tomografías muestran cambios en cuanto a las características del adenoma hipofisario.
- 5.- Por los resultados observados consideramos que estos pacientes con Enfermedad de Cushing tratados con ketoconazol a largo plazo mejoraron en los aspectos clínicos, bioquímicos y de imagen.

TABLA I

N.º de Pacientes :	40	40 / 40	36 / 40	36 / 40	34 / 40	31 / 40	25 / 40	21 / 40	15 / 40
Característica Clínica	Basol	1 m	3 m	6 m	12 m	24 m	36 m	48 m	+60 m
OBESIDAD CENTRAL	3 8	2 3	1 9	2 9	2 7	2 7	2 1	1 7	1 1
FASCIES DE LUNA LLENA	3 5	1 7	1 2	1 3	1 4	9	3	8	1
GIBA DORSAL	3 2	1 2	9	7	1 1	1 1	8	5	3
HIRSUTISMO	3 0	1 5	9	1 0	7	6	7	8	4
DISMINUCION DE LIBIDO	3	2	1	1	1	1	1	1	1
ESTRIAS VIOLACEAS	2 7	1 4	7	1 0	3	6	7	6	4
ACNE	2 4	1 0	5	4	5	2	2	2	0
ALTERAC. MENSTRUALES	2 4	2	4	4	4	5	2	1	1
HIPERTENSION ARTERIAL	2 2	1 7	1 6	1 6	1 2	1 1	5	5	5
CEFALEA	2 3	3	3	7	5	3	5	1	1
RUBICUNDEZ FACIAL	2 1	6	7	2	3	2	1	1	0
FRAGILIDAD CAPILAR	1 8	1	1	3	1	2	3	2	0
ALTERAC. PSIQUIATRICAS	1 7	4	2	3	1	2	3	2	0
IMPOTENCIA SEXUAL	1	1	1	1	1	1	1	1	1
HIPERPIGMENTACION	9	3	2	2	2	1	1	3	1

m : MESES

Características clínicas de pacientes con Enfermedad de Cushing al tiempo del diagnóstico y durante el tratamiento con Ketoconazol a largo plazo.

TABLA II

CASO No.	TIEMPO DE TRATAMIENTO (meses)								
	Basal	1	3	6	12	24	36	48	+60
6	154	110	110	107	95	91	101	65	78
9	232	200	200	96	111	138	138	127	
1 0	162	154	242	200	200				
1 3	230	200	300	229	300	200			
1 7	160	140	190	180	230	130			
2 5	150	200	280	86	200	150	200	200	
3 2	230	230	162	320	160	160	140	80	80
3 6	210	180	160	160	130	70	120	120	120

Pacientes con hiperglucemia en ayuno mg / dl

TABLA III

Pacientes con Hipokalemia (K menor de 3.5 mEq / L)

CASO N°.	TIEMPO DE EVOLUCION (meses)								
	Basal	1	3	6	12	24	36	48	+ 60
1	3	3.7							
7	2.2	1.8	1.8	3.6	4.8				
1 4	3.2	2.0	2.2	3.2	4.0				
1 6	2.8	4.3	4.2	4.2	4.4	4.4			
3 6	2.8	3.1	3.4	3.3	3.3	3.4	3.8	3.4	4.0
4 0	3.3	3.5	4.1	4.0	4.2	4.3	4.2	4.3	4.5

TABLA IV

PACIENTES CON HIPERNATREMIA ($\text{Na} > 145 \text{ mEq/L}$)
TIEMPO DE EVOLUCION (meses)

CASO N°.	TIEMPO DE EVOLUCION (meses)								
	Basal	1	3	6	12	24	36	48	+60
1	148	145							
4	148	140	142	144	142	145	140	144	142
6	147	143	140	138	141	141	145	144	142
7	149	146	146	139	137				
17	148	148	138	141	137	140			
18	160	145	141	143	145	144			
20	153	141	142	139	140	144			
22	146	146	146	136	146	146	142		
25	147	143	143	137	144	144	144	140	
39	149	144	144	140	140	141	141	138	142
40	149	146	144	144	139	134	145	142	142

RITMO CIRCADIANO

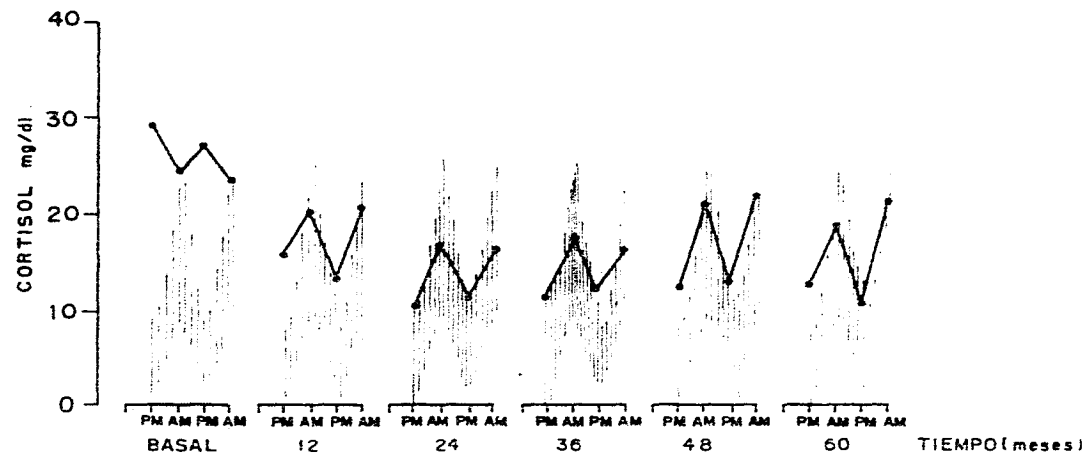


Fig. 1 Se observó disminución de los niveles séricos de cortisol y normalización del ritmo circadiano.

SIN TRATAMIENTO

N= 30

CIRCADIANO

2 mg / día

8 mg / día

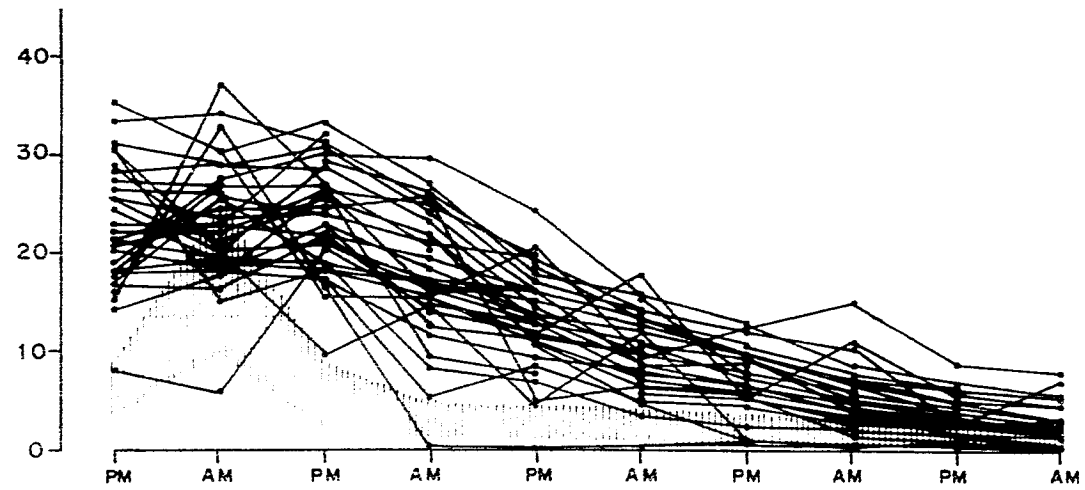


Fig.2 Prueba de inhibición vía oral con dexametasona, antes del tratamiento con Ketoconazol.

SIN TRATAMIENTO

N = 10

RITMO CIRCADIANO

DEXAMETASONA 1 mg/h IV

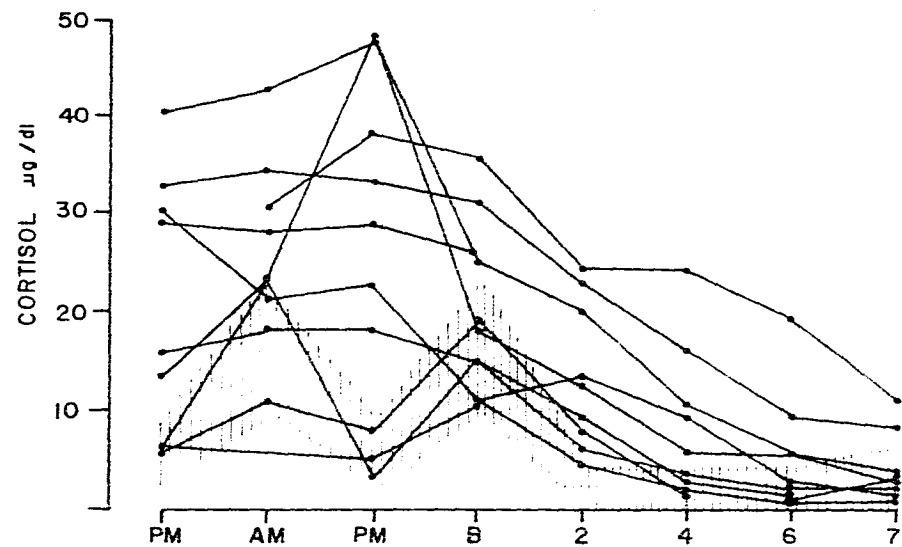


Fig. 3 Prueba de Inhibición con dexametasona IV previa al tratamiento

1 MES DE TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL

n=5

RITMO CIRCADIANO

DEXAMETASONA 1mg/h IV

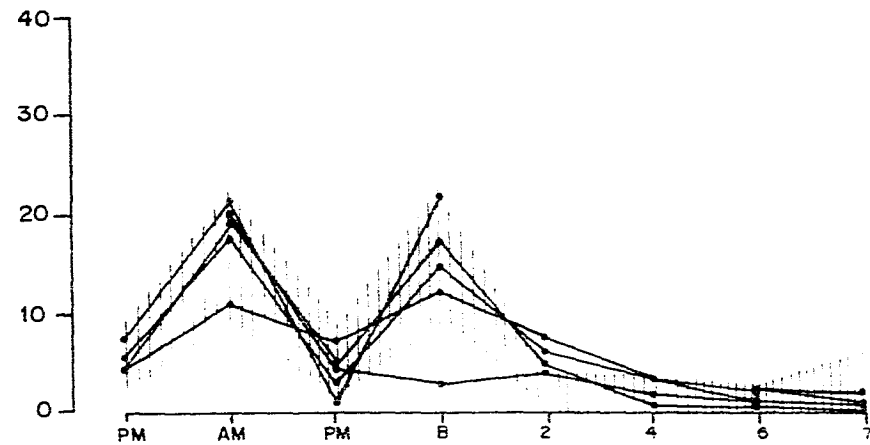


Fig. 4. 5 pacientes se normalizaron al primer mes de tratamiento con ketoconazol (400 mg).

6 MESES DE TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL

N= 6

RITMO CIRCADIANO	DEXAMETASONA 1 mg/h IV
------------------	------------------------

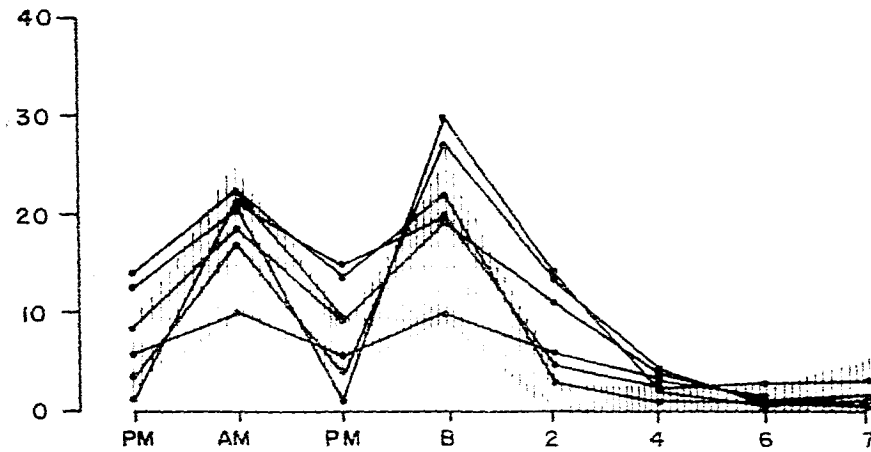


Fig. 5 Inhibición con Dexametasona IV, 6 pacientes se normalizaron a los 6 meses de tratamiento con Ketoconazol (600 mg).

12 MESES DE TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL

N= 7

RITMO CIRCADIANO	DEXAMETASONA 1 mg/h IV
------------------	------------------------

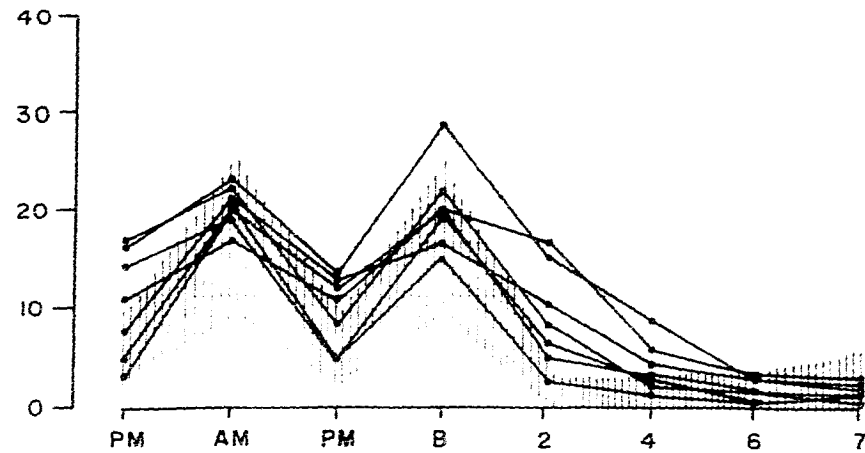


Fig. 6 Inhibición con Dexametasona IV. Se observó normalización en 7 pacientes a los 12 meses de tratamiento con Ketoconazol (800 mg).

24 MESES DE TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL

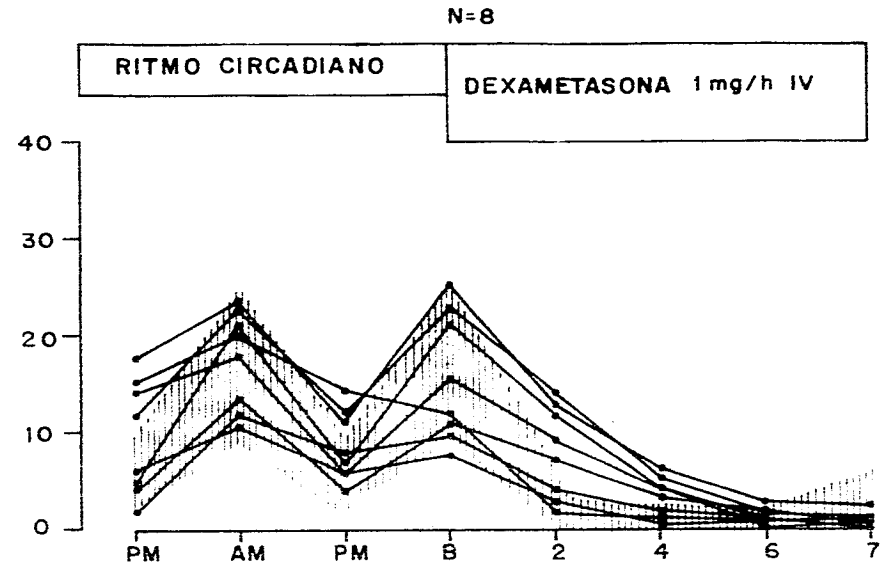


Fig. 7 Inhibición con Dexametasona IV. Normalización en 8 pacientes a los 24 meses de tratamiento (900 mg).

36 MESES DE TRATAMIENTO CON KETOCONAZOL

N=5

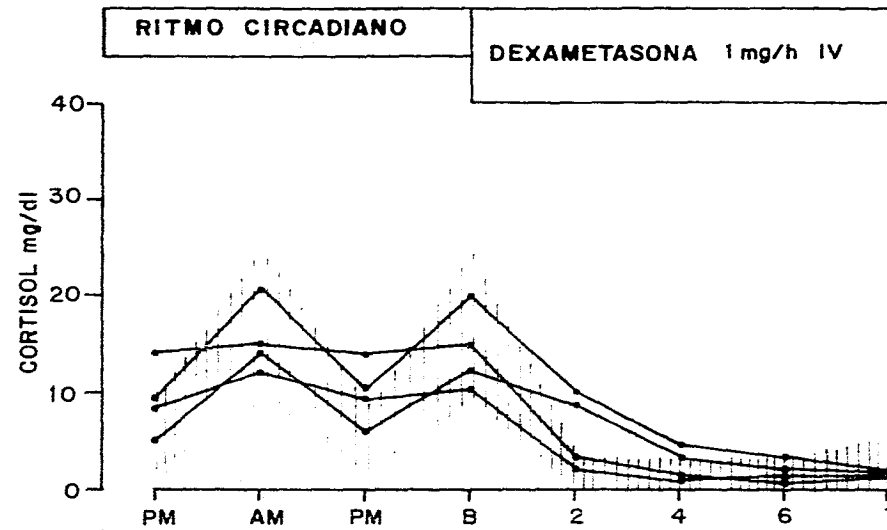


Fig. 8 Inhibición con Dexametasona IV a 36 meses de tratamiento con Ketoconazol, se normalizaron 5 pacientes (1000 mg).

CUADRO I

**CAMBIOS OBSERVADOS EN LAS CAMPIMETRIAS DE
PACIENTES CON ENFERMEDAD DE CUSHING
TRATADOS CON KETOCONAZOL**

RESTRICCION(grados)

CASO N°.	INICIAL		1 AÑO		2 AÑOS	
	OD	OI	OD	OI	OD	OI
13						
17						
21						
22						
23						
24						
28						
35						

CUADRO II
TOMOGRAFIA COMPUTADA DE SILLA TURCA

MICROADENOMA : 28	1 AÑO	2 - 3 AÑOS
• SOLIDO 12	1 MULTQUISTICO	1 ARACNOIDOCELE PARCIAL
	1 QUISTICO	1 QUISTICO
	1 NORMAL	1 NORMAL
	9 SIN CAMBIOS	1 ARACNOIDOCELE PARCIAL 1 ARACNOIDOCELE TOTAL 6 SIN CAMBIOS
• QUISTICO 16	2 MULTQUISTICO	1 ARACNOIDOCELE ANTERIOR
		1 DEGENERACION GRASA
	2 NORMAL	1 ARACNOIDOCELE PARCIAL
		1 ARACNOIDOCELE TOTAL
	2 ARACNOIDOCELE PARCIAL	2 ARACNOIDOCELE PARCIAL
	10 SIN CAMBIOS	2 ARACNOIDOCELE PARCIAL
		2 ARACNOIDDOCELE TOTAL
		1 MULTQUISTICO
		5 SIN CAMBIOS

CUADRO III

TOMOGRAFIA COMPUTADA DE SILLA TURCA

MACROADENOMA = 5	1 AÑO	2 - 3 AÑOS
• SÓLIDO 3	2 MICROADENOMA	2 MICROADENOMA
• QUISTICO 2	1 SIN CAMBIOS	1 SIN CAMBIOS
	2 SIN CAMBIOS	1 MICROADENOMA MULTQUISTICO
		1 MACROADENOMA QUISTICO
CAMBIOS POSTQUIRURGICOS = 4	1 MICROADENOMA	1 QUISTICO
Y CON RECIDIVA	3 SIN ADENOMA	1 ARACNOIDOCELE PARCIAL
		2 CAMBIOS POSTQUIRURGICOS
NORMAL 3	1 QUISTICO	1 CAMBIOS QUISTICOS
	1 ARACNOIDOCELE PARCIAL	1 ARACNOIDOCELE PARCIAL
	1 NORMAL	1 NORMAL

BIBLIOGRAFIA

1. - Orth D, Kovacs W, DeBoid C. The adrenal cortex. In Wilson JD, Foster DW, eds. Williams Textbook of Endocrinology. Philadelphia, Pennsylvania: WB Saunders Company, 1972: 884-90.
- 2.- Trainer FJ, Grossman A. The diagnosis and differential diagnosis of Cushing's Syndrome. Clin Endocrinol 1991;34: 317-30.
- 3.- White A, Clark AJL. The cellular and molecular basis of the ectopic ACTH Syndrome. Clin Endocrinol 1993; 39: 131-41.
- 4.- Odell WD. Ectopic ACTH secretion. Endocrinol Metab Clin North Am 1991; 20:371.
- 5.- Aron DC, Findling JW, Tyrrell JB. Cushing's Disease. Endocrinol Metab Clin 1987; 16: 705-30.
- 6.- Gold EM. The Cushing syndromes: changing views of diagnosis and treatment. Ann Intern Med 1979; 90: 829-44.
- 7.- Boscaro M, Rampazzo A, Paoletta A, et al. Patterns of ACTH response to oCRH in Cushing's disease: correlation with histological /immuno -cytochemical findings. Neuroendocrinology 1994; 60:237-42.

- 9.- Ashcraft MW, Van Helle AJ, Voner SL, Geffner DL. Serum cortisol levels in Cushing's syndrome after low and high-dose dexamethasone suppression. *Ann Intern Med* 1982; 97: 21-6.
- 9.- Hermus AR, Pieters GF, Pesman GJ, Saal AG, Benraad TJ, Kloppenborg PW. The corticotrophin-releasing hormone test versus the high-dose dexamethasone test in the differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Lancet* 1986; 2: 540-4.
- 10.- Tyrrell JB, Findling JW, Aron DC, Fitzgerald PA, Forshman PH. An overnight high-dose dexamethasone suppression test for rapid differential diagnosis of Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1986; 104: 180-6.
- 11.- Biedmond P, De Jong F, Lamberts S. Continuous dexamethasone infusion for seven hours in patients with Cushing's syndrome. *Ann Intern Med* 1990; 112: 738-42.
- 12.- Grua JR, Nelson DH. ACTH producing pituitary tumors. *Endocrinol Metab Clin North Am* 1991; 20: 319.
- 13.- Miller JW, Crapo L. The medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocrine Rev.* 1993; 14: 443.

- 14.- Littleley HD, Shalet SJ, Boardwell DS, Ahmed SR, Sutton ML. Long-term follow-up of low-dose external pituitary irradiation for Cushing's disease. Clin Endocrinol 1990; 33: 445-55.
- 15.- Seeling N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. N Eng J Med 1987; 317: 812-6.
- 16.- Loli P, Borcelli ME, Tagliaferri M. Use of ketoconazole in the treatment of Cushing's syndrome. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 1365-71.
- 17.- Contreras F, Altieri E, Liberman C, et al. Adrenal rest tumor of the liver causing Cushing's syndrome: treatment with ketoconazole preceding an apparent surgical cure. J Clin Endocrinol Metab 1985; 60: 21.
- 18.- Boscaro M, Senino N, Rampazzo A, Mantero F. Response of pituitary-adrenal axis to corticotrophin releasing hormone in patients with Cushing's disease and after ketoconazole treatment. Clin Endocrinol 1987; 27: 461-467.
- 19.- Lewis JM, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. Gastroenterology 1988; 96: 888-92.

- 20.- Cortés JA, Guerrero LJ, Luna RG, Torres AP, González BD.
Efectos de la administración aguda de ketoconazol
(KTC) sobre la secreción de ACTH en pacientes con
Síndromes de Addison y Nelson. Presentado en la XXXIII
Reunión Anual de la Sociedad Mexicana de Nutrición y
Endocrinología 1993. Puerto Vallarta Jal, México.
- 21.- Mendoza RMA, González BD. Alteraciones de las pruebas
funcionales hepáticas en pacientes con diferentes
padecimientos endocrinos tratados con ketoconazol a
largo plazo. (Tesis de Postgrado, México, DF, febrero de
1995).