

## Cartas al Director

### Problemas relacionados a medicamentos en un paciente con enfermedad de Cushing

Sr. Director:

El síndrome de Cushing es un complejo de síntomas clínicos que cursa con niveles sanguíneos de cortisol anormalmente elevados<sup>1,2</sup>. El síndrome de Cushing debido a secreción hipofisaria de ACTH es mucho más frecuente en mujeres que en los hombres y es excepcional en niños y adolescentes<sup>3</sup>.

El aumento de la actividad de los glucocorticoides provoca un cuadro clínico característico que resulta de los efectos de estos sobre la grasa, los músculos, la piel y el tejido óseo. También pueden presentarse piel delgada y frágil que genera rubor facial y estrías abdominales color púrpura, osteoporosis, hipertensión y diabetes como resultado de la resistencia a la insulina inducida por el colesterol<sup>1</sup>.

Las alternativas terapéuticas para la enfermedad de Cushing son la microcirugía pituitaria transesfenoidal y la radioterapia, siendo el tratamiento farmacológico una alternativa temporal de control. Los medicamentos que inhiben la síntesis de esteroides, ketoconazol, metirapona, aminoglutetimida y mitotano, son efectivos para el control del hipercortisolismo mientras se espera la cirugía o cuando esta no fue eficaz<sup>4</sup>.

La bibliografía describe como complicaciones postoperatorias: sepsis, pobre cicatrización, densidad ósea apenas mejorada<sup>2</sup>.

Se presenta seguidamente un caso de una paciente adolescente con enfermedad de Cushing, los problemas relacionados con medicamentos hallados y las intervenciones del farmacéutico para su resolución.

#### Descripción del caso

Paciente de 15 años, mujer, 83,5 kilos y 149,8 cm de talla, internada en una sala de cuidados intermedios y moderados de un hospital pediátrico el día 23 de agosto de 2004.

En seguimiento por el servicio de endocrinología desde los 5 años por pubertad precoz, presentaba aumento importante de peso desde los 9 años. Se realiza la prueba de retroalimentación con dexametasona en alta dosis y se confirma el diagnóstico de enfermedad de Cushing por microadenoma hipofisario. Se decide realizar microcirugía pituitaria transesfenoidal. Antes de la cirugía se indica ketoconazol vía oral (v.o.), para normalizar los valores de cortisol en sangre. Estos se controlan con los valores de cortisol libre urinario (CLU).

El tratamiento que recibió la paciente durante su estancia es el siguiente: potasio cloruro 2 meq/kg/día c/6 h v.o.; nifedipina 10 mg c/12 h v.o.; calcitonina 200 UI c/12 h vía intranasal; omeprazol 40 mg c/24 h v.o.; lactogluconato de calcio, carbonato de calcio 1 comp c/12 h; vitamina D 5.000 U c/24 h v.o.;

ácido transretinoico al 0,1 % c/24 h uso tópico.

Durante este tratamiento se inicia tratamiento con ketoconazol oral, por sospecha de falta de efectividad. La variación de CLU durante la terapia con ketoconazol se presenta en la tabla I. El ketoconazol produce un aumento transitorio de los valores de las enzimas hepáticas. Cabe destacar que las enzimas vuelven a los valores normales durante la suspensión del tratamiento y aumentan luego que este se reinicia.

La paciente fue intervenida quirúrgicamente el 4 de octubre. Como complicación postoperatoria presentó osteoporosis grave, por lo cual se indica pamidronato 45 mg/día a administrar en 500 ml de SF durante 4 horas. Recibió el medicamento el 20 de octubre y después de la infusión de pamidronato la paciente presentó un registro febril de 38 °C.

Actualmente la paciente está de alta hospitalaria desde el 23 de octubre y debe continuar en seguimiento por el servicio de endocrinología.

#### Discusión

El tratamiento del síndrome de Cushing varía según la etiología de la enfermedad. En esta paciente el tratamiento de primera elección es la remoción del microadenoma mediante cirugía transesfenoidal<sup>3,5</sup>. El tratamiento con medicamentos es una alternativa farmacológica temporal de control<sup>4</sup>.

El ketoconazol es un agente antimicótico cuyo uso en el tratamiento de la enfermedad de Cushing, está descrito en bibliografía porque bloquea la biosíntesis de hormonas esteroideas<sup>1-3,6</sup>. Sin embargo, esta no es una indicación aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA). En general, está establecido la falta de eficacia de la terapia y se argumenta que la documentación que justifica la misma es escasa<sup>7</sup>. En el caso descrito, los niveles de CLU no disminuyeron de modo significativo a pesar de aumentar la dosis de ketoconazol.

Las reacciones adversas al medicamento a nivel hepático descritas en bibliografía son hepatotoxicidad, hepatitis y elevación transitoria en enzimas hepáticas con un comienzo variable, de 1 a 3 semanas hasta 12 a 15 meses desde el inicio de la terapia con ketoconazol<sup>4,7</sup>. En este caso, la RAM se manifestó a las 2-3 semanas y sus síntomas revirtieron cuando se suspendió la terapia.

La RAM se notificó al subcomité de farmacovigilancia del hospital donde se imputó y clasificó. De acuerdo al algoritmo de Naranjo empleado, esta RAM es definitiva y en cuanto a su intensidad, es moderada<sup>8</sup>.

En este caso, dada la falta de respuesta al medicamento y la alteración en los valores de enzimas hepáticas se decidió suspender el tratamiento.

Pamidronato es un bifosfonato que inhibe la resorción ósea por acción en los osteoclastos y sus precursores. Esta indicación para tratamiento de osteoporosis no está aprobada por la FDA<sup>9</sup>.

**Tabla I.** Dosis diaria de ketoconazol y variación de los valores de cortisol libre urinario (CLU) y de enzimas hepáticas durante el tratamiento

| Fecha                                          | Dosis diaria de ketoconazol (mg) | CLU ( $\mu$ g en 24 h) | GOT (VN: 7-67) | GPT (VN: 7-61) | FAL (VN: 204-260) | $\gamma$ -GT (VN: 16-58,5) |
|------------------------------------------------|----------------------------------|------------------------|----------------|----------------|-------------------|----------------------------|
| 26-Ago                                         | 600                              | 2000                   | 12             | 39             | 234               | 43                         |
| 31-Ago                                         | 600                              | 496                    | 15             | 40             | 225               | S/D                        |
| 03-Sep                                         | 900                              | 3762                   | S/D            | S/D            | S/D               | S/D                        |
| 07-Sep                                         | 900                              | 305                    | 29             | 57             | 256               | 72                         |
| 13-Sep                                         | 900                              | 2621                   | 26             | 124            | 350               | 241                        |
| 16-Sep                                         | Suspendido                       | S/D                    | 31             | 154            | S/D               | S/D                        |
| 16 al 20 de septiembre se suspende ketoconazol |                                  |                        |                |                |                   |                            |
| 20-Sep                                         | 900                              | 2592                   | 16             | 70             | 223               | 160                        |
| 23-Sep                                         | 900                              | S/D                    | 117            | 298            | 275               | 576                        |
| Se suspende ketoconazol                        |                                  |                        |                |                |                   |                            |
| 28-Sep                                         | Suspendido                       | 11                     |                | 88             | 225               | 369                        |

CLU: cortisol libre urinario; GOT: glutámico oxalacético transaminasa; FAL: fosfatasa alcalina sérica.; GPT: glutámico pirúvico transaminasa.;  $\gamma$ -GT: gammaglutamil transpeptidasa.

Entre sus efectos adversos se encuentran: anorexia, náuseas, vómitos, hipocalcemia, reacción en el sitio de inyección, anemia, hipertensión, convulsiones, afectación de la función renal.

La fiebre es uno de los efectos adversos más comunes asociados a la vía de administración intravenosa. Generalmente ocurre dentro de las 48 horas posteriores a la infusión y la frecuencia de esta RAM es mayor en pacientes con osteoporosis<sup>10</sup>. Esta RAM también fue registrada por el farmacéutico, se notificó, se imputó y se clasificó. Esta RAM es probable y, en cuanto a la gravedad, se clasifica como leve<sup>8</sup>.

Se ha demostrado que el tiempo del farmacéutico destinado a actividades clínicas es directamente proporcional a la reducción del error, costos y un elemento positivo en la recuperación del paciente. Este caso pretende ejemplificar la importancia del trabajo interdisciplinario en las actividades diarias del farmacéutico clínico.

E. M. Vega, M. Rousseau, G. Calle

Área Farmacia. Hospital Nacional de Pediatría Prof. Dr. Juan P. Garrahan. Buenos Aires, Argentina

## Bibliografía

1. Kelley W. Medicina Interna. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana S.A.; 1990.
2. Behrman RE, Kliegman R, Jenson HB, editores. Nelson Textbook of Pediatrics, 16<sup>a</sup> ed. US: W.B. Saunders; 1999.
3. Magiakou MA, Mastorakos G, Oldfield EH, Gómez MT, Doppman JL, Cutler GB Jr, et al. Cushing's syndrome in children and adolescents. Presentation, diagnosis, and therapy. N Engl J Med 1994; 331: 629-36.
4. Carral San Laureano F, Lechuga Campoy JL, Merino López J, Caro Contreras J, Aguilar Diosdado M. Eficacia terapéutica del ketoconazol en el síndrome de Cushing. An Pediatr 2000; 52: 381-4.
5. Orth DN. Cushing's syndrome. N Engl J Med 1995; 23: 791-803.
6. Winquist EW, Laskey J, Crump M, Khamisi F, Shepherd FA. Ketoconazole in the management of paraneoplastic Cushing's syndrome secondary to ectopic adrenocorticotropin production. J Clin Oncol 1995; 13: 157-64.
7. Ketoconazol. En: Micromedex® Healthcare Series: Thomson Micromedex: Greenwood Village, Colorado (Edition expires [12/2005]).
8. Calle G, Rousseau M, Hermilla MV, Lemos N. Evaluación y prevención de reacciones adversas. Farmacovigilancia, experiencia en el Hospital Garrahan. Medicina Infantil 2004; XI: 94-100.
9. Pamidronato. En Micromedex® Healthcare Series: Thomson Micromedex, Greenwood Village, Colorado (Edition expires [12/2005]).
10. Shaw NJ, Boivin CM, Crabtree NJ. Intravenous pamidronate in juvenile osteoporosis. Arch Dis Child 2000; 3: 143-5.