



Revista de Endocrinología y Nutrición
Vol. 21, No. 4 • Octubre-Diciembre 2013 • pp 164-170

Artículo original

Ketoconazol en el tratamiento de la enfermedad de Cushing

Pattsy Etual Espinosa-Cárdenas,* Ana Laura Espinosa de los Monteros-Sánchez,*
Moisés Mercado,* Ernesto Sosa-Eroza*

Resumen

El síndrome de Cushing es un estado crónico y debilitante, potencialmente fatal, que requiere de una evaluación sistemática para establecer un diagnóstico preciso. La resección quirúrgica de la lesión tumoral causante del hipercortisolismo puede lograr la remisión en algunos pacientes. Sin embargo, existe una proporción de ellos que persistirán con actividad bioquímica o que, por diferentes razones, no pueden ser sometidos a cirugía. Para ellos existen opciones de tratamiento farmacológico que se describen en este trabajo, teniendo una especial atención al ketoconazol, único fármaco que bloquea la esteroidogénesis, y que además se encuentra disponible en México. El objetivo de este trabajo es describir la experiencia publicada en la literatura y la de los autores con el uso de este fármaco. El ketoconazol ha demostrado tener una tasa de control bioquímico que supera 50% en la mayoría de las series y en algunas llega a superar el 80%. Con la información disponible concluimos que se puede considerar al ketoconazol como una opción útil, relativamente segura y costeable para el manejo médico del hipercortisolismo.

Palabras clave: Síndrome de Cushing, tratamiento médico, ketoconazol.

Abstract

It is known that Cushing's syndrome is a chronic, wasting and potentially lethal medical condition in which a systematic diagnostic approach is needed to identify the tumor causing the unrestricted cortisol secretion. Surgical resection leads to biochemical remission in a patient subset; however, a proportion of them will remain active. When surgery fails or it is contraindicated, a second-line therapy is needed. The options of medical therapy are described in this paper, emphasizing the role of ketoconazole, the only steroidogenic blocking drug available in Mexico. Ketoconazole has been used since the 1980's for the treatment of hypercortisolism. We show the results of the published studies so far and describe our own experience at a referral center for Cushing's syndrome. The use of ketoconazole has been reported to reach a rate of biochemical control of about 50% in most series and in some of them it exceeds 80%. We conclude that, with the available information, ketoconazole is a useful, reasonably safe and affordable option for the medical therapy of hypercortisolism.

Key words: Cushing's syndrome, medical therapy, ketoconazole.

www.medigraphic.org.mx

* Departamento de Endocrinología y UIM en Endocrinología Experimental, UMAE, Hospital de Especialidades, Centro Médico Nacional «Siglo XXI», IMSS.

Recibido: 07-Mayo-2013 Aceptado: 28-Junio-2013

Este artículo puede ser consultado en versión completa en <http://www.medigraphic.com/endocrinologia>

Introducción

El síndrome de Cushing (SC) endógeno es una entidad poco frecuente, pero grave. Éste es ocasionado por el exceso de glucocorticoides. La mayoría de los casos, cerca de 80%, se debe a la presencia de un adenoma de hipófisis productor de hormona adrenocorticotrópica (ACTH), a esta condición se le conoce como enfermedad de Cushing (EC).

La causa del hipercortisolismo también puede ser de origen suprarrenal, debido a un adenoma autónomo o a la presencia de hiperplasia bilateral y, en muy baja proporción, puede deberse a la secreción autónoma de ACTH u hormona liberadora de corticotropina (CRH) por un tumor extrahipofisario, circunstancia conocida como síndrome de Cushing ectópico (SCE). El SC se asocia, de manera significativa, con comorbilidades graves, incluyendo el incremento del riesgo cardiovascular debido a un conjunto de factores (obesidad, dislipidemia, diabetes e hipertensión), osteoporosis, tromboembolismo venoso, complicaciones infecciosas y alteraciones psiquiátricas, entre otras.¹⁻³ En los pacientes con exposición crónica a niveles elevados de cortisol, la mortalidad se incrementa de 3 a 5 veces comparada con la de la población general.^{4,5}

El espectro clínico de presentación del SC puede variar mucho. Es relativamente sencillo recomendar la realización de estudios de escrutinio para detectar hipercortisolismo en los casos en que existen hallazgos clínicos clásicos y floridos (obesidad central, cara de luna llena, giba dorsal, estrías violáceas, hipotrofia muscular, equimosis); sin embargo, se requiere de una alta sospecha diagnóstica en casos con una presentación más leve o cíclica.⁶ Considerando que: 1) la producción excesiva de cortisol tiene su origen en una fuente autónoma; 2) la capacidad de respuesta normal del eje hipotálamo-hipófisis-suprarrenal a retos estimulatorios o inhibitorios se encuentra perdida y 3) el ritmo circadiano de secreción está alterado, las pruebas en las que se basa el diagnóstico bioquímico pretenden demostrar estas alteraciones (cortisol libre en orina-UFC-elevado, ausencia de supresión del cortisol con una dosis baja de dexametasona, así como el cortisol nocturno salival o sérico elevados).⁷

Una vez establecido de manera inequívoca el diagnóstico bioquímico de hipercortisolismo endógeno, el tratamiento más apropiado es la cirugía. Para el SC independiente de ACTH, la

demostración de una lesión suprarrenal permite que su resección sea curativa en la mayoría de los casos. Cuando se trata de SC dependiente de ACTH, se debe realizar un protocolo formal para diferenciar entre EC y SCE,⁶⁻⁸ cuya descripción va más allá de los fines de este trabajo. Si se trata de EC, el tratamiento más apropiado es la cirugía transesfenoidal para la resección de la lesión hipofisaria, que en la mayoría de los casos es un microadenoma. En el caso de SCE, la búsqueda por imagen debe dirigirse a los órganos donde más frecuentemente se encuentra el origen de la secreción ectópica como el pulmón y el páncreas;^{8,9} si se identifica una lesión, la cirugía está indicada para lograr la resolución del hipercortisolismo.

Tratamiento farmacológico del síndrome de Cushing

En términos generales, el tratamiento farmacológico del SC es coadyuvante y está indicado en alguna de las siguientes condiciones: como preparación para la cirugía en pacientes con hipercortisolismo grave manifestado por comorbilidades que pueden poner en riesgo la vida (diabetes o hipertensión descontroladas, eventos cardiovasculares) o para aquellos que cursen con una enfermedad aguda grave (malas condiciones generales, infecciones, hipocalemia, psicosis); cuando no se identifica de manera precisa un tumor hipofisario o cuando el tumor causante de SCE permanece oculto; cuando el tumor no es resecable; después de una cirugía que no logró resolver el hipercortisolismo; cuando existe una recurrencia bioquímica después de una cirugía con la que inicialmente se logró el control o en el período de espera después del tratamiento con radioterapia; incluso existen varias modalidades de tratamiento. Mencionamos las descritas hasta el momento, con especial énfasis en el tratamiento con ketoconazol, éstas son:

- a) Fármacos que inhiben la producción de ACTH. Este grupo de medicamentos pueden ser usados tanto en EC como en SCE. Análogos de la somatostatina. El octreótido tiene una tasa de respuesta marginal,¹⁰ aunque ha sido usado como adyuvante para el tratamiento del síndrome de Nelson y SCE con buena respuesta bioquímica y reducción del tamaño tumoral en algunos pacientes.¹¹ Recientemente, el pasireótido ha sido aprobado para su uso en la EC,

aunque las tasas de respuesta (definidas como normalización del UFC) van de 26¹² a 29%.¹³

Agonistas dopaminérgicos. Con el uso de cabergolina se reporta cierta disminución del UFC en 75% de los pacientes; sin embargo, sólo se logra la normalización en un 28% aproximadamente y existe una tasa de «escape» a este efecto hasta del 42%.¹⁴ Han habido reportes en los que se atribuye a la cabergolina alguna capacidad para reducir el tumor en adenomas hipofisarios, síndrome de Nelson y cierto control del SCE.¹⁴

- b) Antagonista del receptor de glucocorticoides. Útil para cualquier fuente de hipercortisolismo endógeno.

La mifepristona es un antagonista del receptor tipo 2 de glucocorticoides (RG2) y del receptor de progesterona (RP). (No disponible en nuestro país.) En la evaluación bioquímica, la determinación del UFC no es útil porque se eleva. Sus resultados se evalúan clínicamente y con la mejoría de comorbilidades como diabetes e hipertensión.¹⁵ Considerando estos desenlaces, se logra un control de 60% (diabetes) y 38% (hipertensión).¹⁵

- c) Fármacos que actúan sobre las glándulas suprarrenales. Útiles para cualquier fuente de hipercortisolismo endógeno.

Los medicamentos que inhiben la esteroidogénesis han sido usados ampliamente en el EC. En el *cuadro I* se muestran los fármacos de este tipo; sin embargo, el único que se encuentra disponible en nuestro país es el ketoconazol (KTZ). El KTZ es un antimicótico de amplio espectro, derivado sintético del imidazol, cuyo mecanismo de acción es inhibir la síntesis de ergosterol, indispensable para la estructura celular de los hongos. Derivado de la experiencia obtenida con su uso como antimicótico, se identificó como

efecto secundario relativamente frecuente el bloqueo de la síntesis de hormonas esteroideas, fundamentalmente de la testosterona y, debido a ello, el desarrollo de ginecomastia en los varones tratados.

Al profundizar en el estudio de este fenómeno, se identificó un potente pero reversible efecto inhibitorio sobre la síntesis de esteroides gonadales y suprarrenales. El KTZ inhibe directamente a las enzimas 17-20 liasa, 11-β hidroxilasa, 18 hidroxilasa y 17α hidroxilasa. Debido a esta capacidad se comenzó su uso como terapia médica adyuvante del SC a mediados de los ochenta. Aunque se le han atribuido algunos otros mecanismos de acción, como el antagonismo sobre el receptor de glucocorticoides y la inhibición hipofisaria de producción de ACTH, no existe evidencia que fundamente estas últimas acciones.

Los primeros reportes publicados sobre su resultado en el tratamiento del SC, consisten en pequeñas series de pacientes que mostraron una reducción significativa de los niveles de cortisol, acompañados por una mejoría de los datos clínicos. McCance y colaboradores, en 1987,¹⁶ reportaron seis pacientes consecutivos con SC tratados con KTZ, cinco normalizaron el UFC y uno presentó hipocortisolismo clínico y bioquímico. En 1991, un grupo italiano reportó una serie de 34 pacientes con una tasa de normalización de UFC de 88%.¹⁷ La experiencia reportada por un grupo argentino¹⁸ mostró una tasa de normalización del UFC de 85% (en 44 de 52 pacientes estudiados), una tasa de falla secundaria o «escape» de 11%, desarrollo de hipocortisolismo en 18% y elevación enzimas hepáticas de 11%, aunque sólo a un paciente se le suspendió el tratamiento por esta razón. Más recientemente, Castinetti y colaboradores¹⁹ reportaron una serie de 38 pacientes tratados por diferentes razones con ketoconazol en la que 17 pacientes (45%) tuvieron una buena respuesta al tratamiento. La definición de buena respuesta fue la normalización de los niveles de UFC acompañada de mejoría clínica y de las comorbilidades como HAS y DM. Las dosis utilizadas variaron entre 200 y 1,000 mg al día, con promedio de 500 mg. Dieciséis pacientes no lograron esta meta de normalización del UFC, pero sí presentaron una reducción significativa del UFC. Es relevante mencionar que cinco de los 38 sujetos que iniciaron el tratamiento presentaron efectos adversos que condicionaron el retiro del medicamento en los primeros días (náusea y diarrea

Cuadro I. Medicamentos que inhiben a la esteroidogénesis.

Medicamento	Enzima(s) que inhibe
Ketoconazol	17-20 liasa, 17α hidroxilasa, 11-β hidroxilasa y 18 hidroxilasa
Metirapona	11-β hidroxilasa
Mitotano	Múltiples sitios de inhibición
Etomidato	11-β hidroxilasa
Aminoglutetimida	múltiples sitios de inhibición
LCI699	11-β hidroxilasa

Cuadro II. Efecto del ketoconazol en el tratamiento del Síndrome de Cushing. Resumen de los trabajos reportados.

Autor (año)	n (femenino)	Causa del SC*	Edad	Dosis (mg)		Respuesta (%)	Duración Tx		Respuesta = UFC (µg/24 hrs)	Efectos adversos	Motivo de inicio de Tx**
				Media/mediana	Mínimo-máximo		Media/mediana	Mínimo-máximo			
McCance, ¹⁶ 1987	6 (4)	6 EC	49	800	800	83	7 días	< 117	3 hepatotoxicidad (1 insuficiencia suprarrenal)	• PC • CNE	
Sonino, ¹⁷ 1991	34 (28)	28 EC 4 SR 2 SCE	38.5	600	400-800	88	7 meses 4 días-14 meses	< 118	1 Rash 1 hepatotoxicidad (Tx por 1 semana)	• PC • NoCx • Post-RT • React	
Moncet, ¹⁸ 2007	54 (44)	37 EC 5 SR 11 Desc	38	600	200-1,200	85	0.8 años 15 días-13 años	< 90	10 insuficiencia adrenal 6 hepatotoxicidad 3 Rash 2 intolerancia GI (A 4 se les suspendió Tx)	• PC • Post-RT • CNE • NoCx	
Castinetti, ¹⁹ 2008	38	EC	37	529	200-1,000	45	23 meses	< 85	4 efectos GI 1 hepatotoxicidad	• PC • Post-RT • CNE • NoT	
Valassi, ²⁰ 2012	17	EC	41	600	200-1,000	53	4 meses	< 100	3 hepatotoxicidad 2 hipocortisolismo 1 Rash	• PC	
Sharma, ²¹ 2012	75	25 EC 36 SCE 14 Desc	38	1,200	200-1,800	69	14-310 días	«normal»	18 hepatotoxicidad	No disponible	
HE CMN «Siglo XXI» ²²	27	27 EC	44	600	400-1,200	83	2-120 meses	< 100 por RIA < 130 por IQMA	3 Intolerancia GI	• PC • CNE • NoCx • React • NoT	

* EC = Enfermedad de Cushing; SCE = síndrome de Cushing ectópico; SR = suprarrenal; Desc = desconocido.

** PC = En espera de cirugía; CNE = cirugía no exitosa; NoCx = tumor inoperable; Post-RT = latencia postradioterapia; React = reactivación de la enfermedad; NoT = no se identifica lesión; HE CMN = Hospital de Especialidades Centro Médico Nacional «Siglo XXI».

en los cinco pacientes y uno con elevación de la enzima gamma-glutamyl transpeptidasa (GGT) cinco veces por arriba del límite superior de lo normal). Cinco de los 16 pacientes no controlados, presentaron una respuesta adecuada inicial, pero

tuvieron un fenómeno de «escape» a este efecto. Valassi y colaboradores, en 2012,²⁰ reportaron una serie de 17 pacientes en quienes se identificó una tasa de control de UFC de 53%. En otro reporte retrospectivo de 75 pacientes tratados de 1982 a 2011 en un centro de referencia,²¹ se describió una tasa de normalización de UFC de 69%. En el *cuadro II* se muestran los resultados de estos estudios.

En nuestro medio y en muchos otros centros especializados, es común el uso de KTZ como parte del tratamiento farmacológico de la EC debido a su disponibilidad, relativo bajo costo y respuestas clínica y bioquímica adecuadas. Dicho fármaco ha sido utilizado en algún momento en 35.7% de los pacientes tratados en nuestro centro.²² Mediante un análisis retrospectivo del año 2010 a la fecha, identificamos a 27 pacientes (24 de ellos mujeres, con mediana de edad de 44 años [rango 22-66]) que recibieron KTZ por alguno de los siguientes motivos: reactivación de la enfermedad (n= 8), cirugía no exitosa (n = 7), en espera de cirugía (n = 6), latencia postradioterapia (n = 3), sin tumor visible en la imagen de resonancia magnética (n = 2) y tumor inoperable en el seno cavernoso (n = 1) (*Cuadro III*). El KTZ fue suspendido en tres pacientes (11%) debido a que presentaron efectos adversos gastrointestinales no graves en la primera semana de tratamiento. Observamos que el nivel de UFC disminuyó en todos los pacientes de $447 \pm 366 \mu\text{g}/24$ horas antes del tratamiento a $61 \pm 53 \mu\text{g}/24$ horas ($p < 0.0001$) (*Figura 1*), llegando a

Cuadro III. Indicaciones de inicio de tratamiento.

Indicaciones de tratamiento	n (%)
Reactivación de la enfermedad	8 (29.6)
Cirugía no exitosa	7 (25.9)
En espera de cirugía	6 (22.2)
Latencia post-RT	3 (11.2)
Tumor no visible en la RMN	2 (7.4)
Tumor inoperable	1 (3.7)

Post-RT = Postradioterapia; RMN = Resonancia magnética.

Cuadro IV. Dosis de ketokonazol.

Dosis utilizada (mg)	Controlados n = 20	No controlados n = 4
400	10	1
600	9	2
800	0	1
1,200	1	0
Promedio	530 mg	600 mg

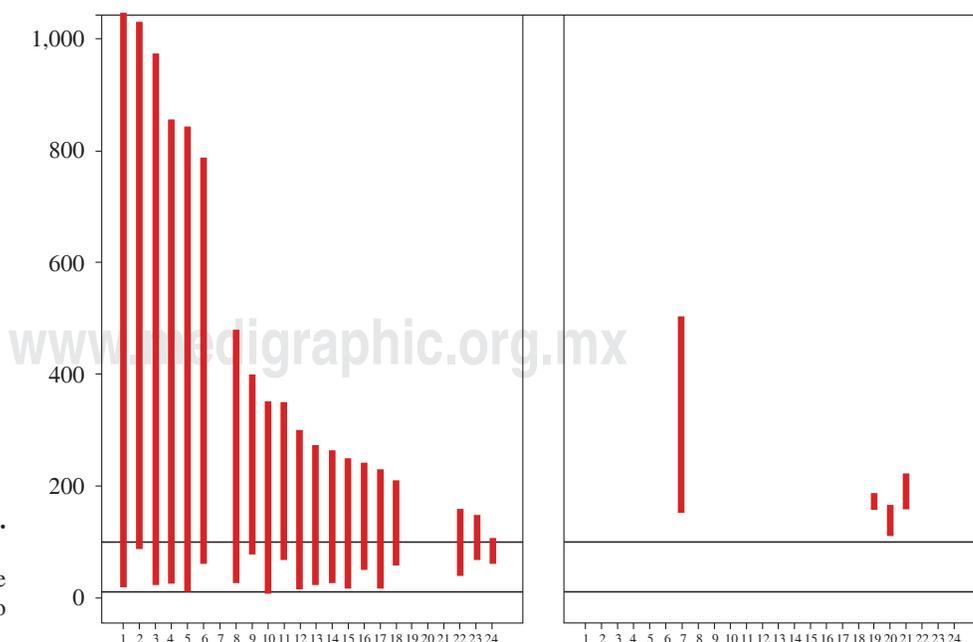


Figura 1.

Reducción individual del cortisol libre en orina antes y después del tratamiento con ketoconazol.

Cuadro V. UFC y ACTH antes y después del tratamiento con ketoconazol.

	Controlado (n = 20)			No controlado (n = 4)		
	Pre-Tx	Post-Tx	p	Pre-Tx	Post-Tx	p
UFC µg/día	486	41	< 0.01	252	162	0.46
ACTH pg/mL	38 (n = 8)	74 (n = 8)	0.053	59 (n = 3)	74 (n = 3)	0.66

UFC = Cortisol libre en orina; ACTH = hormona adrenocorticotrópica.

niveles normales en 20 pacientes (83.3%). En los pacientes controlados, el UFC se redujo de 486 ± 385 µg/24 horas a 41 ± 25 µg/24 horas ($p < 0.001$). El KTZ fue administrado en estos pacientes en dosis de 1,200 mg (n = 1), 600 mg (n = 9) y 400 mg (n = 10) (*Cuadro IV*), durante 25 meses (rango 2-120). No observamos diferencia en el nivel de ACTH antes y después del tratamiento con KTZ (*Cuadro V*). Tres de los 20 pacientes (15%) controlados inicialmente presentaron fenómeno de «escape» del efecto en un período de entre 6 y 18 meses.

Un aspecto importante para considerar en los pacientes tratados con KTZ es la seguridad. Aunque poco frecuente, existe la posibilidad de toxicidad hepática grave¹⁴ y se debe monitorear sistemáticamente las enzimas hepáticas GGT, aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT). No hay un punto de corte establecido a partir del cual se debe suspender el tratamiento, y el criterio para terminarlo en las diferentes publicaciones varía mucho, pero parece razonable suspender el tratamiento cuando estos marcadores se encuentren entre 3 y 5 veces por arriba del límite superior normal. Más frecuentes, aunque menos serias, son las reacciones adversas gastrointestinales, ejemplificadas por náusea, diarrea y dispepsia, que rara vez son causa de suspensión del medicamento. No se debe olvidar que como resultado de la inhibición de la esteroidogénesis puede presentarse hipogonadismo y ginecomastia.

El KTZ es el único inhibidor de la esteroidogénesis disponible en nuestro país para el tratamiento del SC. Si bien se ha usado con este fin durante más de 30 años, en Europa y Estados Unidos dicha indicación no está oficialmente aprobada. La mayoría de los reportes en la literatura muestran una tasa de normalización del UFC por arriba de 50%, y en algunas series (la nuestra incluida), esta tasa de control supera el 80%. Puede ser utilizado en el tratamiento del

hipercortisolismo endógeno de cualquier causa, aunque en realidad no modifica de ninguna forma la etiología del mismo, además consideramos que su uso es razonablemente seguro y costeable. Por otra parte, se debe tomar en cuenta la posibilidad de un fenómeno de «escape» del efecto. A pesar de la larga trayectoria del KTZ como tratamiento adyuvante en la EC, no existen estudios prospectivos, aleatorizados, con un grupo control que incluya otro medicamento activo (ya que compararlo contra placebo no sería ético), metodológicamente contundentes que aseguren su eficacia y seguridad a largo plazo; en parte por la baja frecuencia del padecimiento, pero también por la complejidad para la definición de una buena respuesta al tratamiento considerando el amplio espectro clínico de la enfermedad y la dificultad para contar con métodos de análisis estandarizados para estimar apropiadamente el hipercortisolismo.

Es muy probable que el nivel de evidencia alcanzable en los estudios para el tratamiento farmacológico de la EC no logre ser más que moderado; al hacer una evaluación racional de la literatura, experiencia y disponibilidad, el KTZ puede ser considerado como una opción útil para el tratamiento adyuvante de la EC.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses que modifique de alguna manera la preparación o interpretación de este trabajo.

Bibliografía

1. Van der Pas R, De Herder W, Hofland LJ, Feelders RA: New developments in the medical treatment of Cushing's syndrome. *Endocrine-Related Cancer* 2012; 9: R205-R223.

2. Pozza C, Graziadio C, Giannetta E, Lenzi A, Isidori AM: Management strategies for aggressive Cushing's syndrome: from macroadenomas to ectopics. *J Oncol*. 2012; Article ID 685213, doi.org/10.1155/2012/685213.
3. Biller B, Grossman A, Stewart P, Melmed S, Bertagna X, Bertherat J et al: Treatment of adrenocorticotropin-dependent Cushing's syndrome: A consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93(7): 2454-2462.
4. Clayton RN, Raskauskiene D, Reulen R, Jones P: Mortality and morbidity in Cushing's disease over 50 years in Stoke-on-Trent, UK: audit and meta-analysis of literature. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011; 96(3): 632-642.
5. Graversen D, Vestergaard P, Stochholm K, Gravholt E, Jørgensen J: Mortality in Cushing's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *E J In Me*. 2011; 23: 278-282.
6. Espinosa de los Monteros-Sánchez AL, Valdivia-López J, Mendoza-Zubieta V, Mercado-Atri M, Gómez-Pérez F, Vergara-López A y cols: Consenso en el diagnóstico y tratamiento del síndrome de Cushing. *Rev Endocrinol Nutr*. 2007; 15: S3-S12.
7. Nieman LK: Diagnostic tests for Cushing's syndrome. *Ann NY Acad Sci*. 2002; 970: 112-118.
8. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewart PM, Montori VM: The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2008; 93: 1526-1540.
9. Hernández I, Espinosa-de los Monteros AL, Mendoza V, Cheng S, Molina M, Sosa E, Mercado M: Ectopic ACTH-Secreting syndrome: A Single center experience report with a high prevalence of occult tumor. *Arc Med Res*. 2006; 37: 976-980.
10. Nieman LK: Medical therapy of Cushing's disease. *Pituitary*. 2002; 5: 77-82.
11. Ilias I, Torpy DJ, Pacak K, Mullen N, Wesley RA, Nieman LK: Cushing's syndrome due to ectopic corticotropin secretion: twenty years' experience at the National Institutes of Health. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005; 90(8): 4955-4962.
12. Colao A, Petersenn S, Newell-Price J, Findling J, Gu F, Maldonado M, Schienherr U, Mills D, Salgado L, Biller B: A 12-month Phase 3 study of pasireotide in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2012; 366: 914-924.
13. Feelders RA, de Bruin C, Pereira AM, Romijn JA, Netea-Maier RT, Hermus AR, Zelissen PM, van Heerebeek R, de Jong FH, van der Lely AJ, de Herder WW, Hofland LJ, Lamberts SW: Pasireotide alone or with cabergoline and ketoconazole in Cushing's disease. *N Engl J Med*. 2010; 362: 1846-1848.
14. Gadelha M, Vieira Neto L: Efficacy of medical treatment in Cushing's disease: a systematic review. *Clin Endocrinol*. 2014; 80: 1-12.
15. Fleseriu M, Bille BM, Findling JW, Molitch ME, Schteingart DE, Gross C: Mifepristone, a glucocorticoid receptor antagonist, produces clinical and metabolic benefits in patients with Cushing's syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97: 2039-2049.
16. McCance DR, Hadden DR, Kennedy L, Sheridan B, Atkinson AB: Clinical experience with ketoconazole as a therapy for patients with Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*. 1987; 27: 593-599.
17. Sonino N, Boscaro M, Paoietta A, Mantero F, Ziiotto D: Ketoconazole treatment in Cushing's syndrome: experience in 34 patients. *Clinical Endocrinology*. 1991; 35: 347-352.
18. Moncet D, Morando DJ, Pitoia F, Katz FB, Rossi MA, Bruno O: Ketoconazole therapy: an efficacious alternative to achieve eucortisolism in patients with Cushing's syndrome. *Medicina (Buenos Aires)*. 2007; 67: 26-31.
19. Castinetti F, Morange I, Jaquet P, Conte-Devolx B, Brue T: Ketoconazole revisited: a preoperative or postoperative treatment in Cushing's disease. *EJE*. 2008; 158: 91-99.
20. Valassi E, Crespo E, Gich I, Rodríguez I, Webb S: A reappraisal of the medical therapy with steroidogenesis inhibitors in Cushing's syndrome. *Clin Endocrinol*. 2012; 77: 735-742.
21. Sharma ST, Nieman LK: Efficacy and Safety of Ketoconazole in ACTH-Dependent Cushing Syndrome. *Endocr Rev*. 2012; 33(03-MeetingAbstracts): MON-478.
22. Espinosa E, Sosa E, Mercado M, Mendoza V, Espinosa de los Monteros AL: *Ketoconazol en el tratamiento de Enfermedad de Cushing en el Centro Médico Nacional Siglo XXI*. Cartel número 89. LIII Congreso Internacional de la Sociedad Mexicana de Nutrición y Endocrinología; 2013, Cancún, Quintana Roo.

Correspondencia:
Ernesto Sosa Eroza
 Sur 132-108-304,
 Col. Las Américas,
 01120, México, D.F.
 E-mail: esosae@yahoo.com