

CASO CLÍNICO

Efecto beneficioso de itraconazol en mastodinia

A. García-Vilanova, C. A. Fuster, M. Bruna, B. Tormos, C. Sancho, J. V. Roig

*Unidad Funcional de Patología Mamaria. Servicio de Cirugía General.
Consorcio Hospital General Universitario. Valencia*

RESUMEN

El sistema enzimático del citocromo P-450 es el principal responsable del metabolismo hepático de hormonas sexuales. Presentamos el caso de una paciente de 39 años que acude a consultas externas de Cirugía por presentar mastalgia cíclica intensa desde hace meses, que cede coincidiendo con la toma de itraconazol y recidiva al dejar este tratamiento. Se trata de un efecto paradójico puesto que, en este caso, el itraconazol se comporta como un inductor de la isoenzima CYP3A4 aumentando la eliminación del estradiol y no como el inhibidor que es habitualmente.

Palabras clave: Itraconazol. Citocromo P-450 CYP3A. Estradiol. Mastodinia. Mastopatía fibroquística.

ABSTRACT

The enzymatic system of the cytochrome P-450 is the main responsible for the hepatic metabolism of sexual hormones. We present the case of a 39 year-old patient. She went to Surgery Service because she suffered recurrent intense cyclic breast pain during several months. She started itraconazole therapy and breast pain improved, but it relapsed when she leaved the treatment with itraconazole. This is supposed to be a paradoxical effect because in this case itraconazole behaved as an inductor of the CYP3A4 isoenzyme increasing the elimination of the estradiol, and it did not behave as an inhibitor of CYP3A4, as habitually.

Key words: Itraconazole. Cytochrome P-450 CYP3A. Estradiol. Breast fibrocystic disease.

Recibido: 04-09-08.
Aceptado: 12-11-08.

Correspondencia: Andrés García-Vilanova Comas. Gran Vía de Ramón y Cajal, 63 pta. 27. 46007 Valencia. e-mail: Andres.Garcia-Vilanova@uv.es

INTRODUCCIÓN

El sistema enzimático del citocromo P-450, que es parte del sistema enzimático de oxigenasas hepáticas microsomales, es el principal responsable de la biotransformación de múltiples fármacos y sustancias liposolubles y del metabolismo de una gran cantidad de sustancias, entre las que se incluyen fármacos, toxinas y carcinógenos, participando en la síntesis de hormonas esteroideas y ácidos biliares (1-4).

Este es el caso de las hormonas sexuales como estradiol y progesterona, cuyo metabolismo se realiza principalmente en el hígado por vía del citocromo P-450. A altas concentraciones de 17 β -estradiol los principales mecanismos son la hidroxilación-2 y -4, dependientes del citocromo P-450, para formar el 2- y el 4-hidroxiestradiol.

La tasa de metabolismo hepático depende de la fracción libre de la droga, la fracción de extracción, el flujo sanguíneo hepático y las propiedades intrínsecas de la enzima.

Hay una variedad de isoenzimas CYP, citocromo P-450 dependientes, que están bajo control genético individual y que catalizan esta reacción. Las más conocidas son 15: CYP1A1, CYP1A2, CYP1B1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP3A4, CYP3A5, CYP3A7+b5 y CYP4A11. Son especialmente relevantes en la actividad catalítica de 17 β -estradiol las enzimas CYP1A1, CYP1A2 y CYP3A4/b5 (5). Otras enzimas como CYP2C9, CYP2C19 y CYP2C8 tienen alta actividad en catalizar la 17 β hidroxigenación, que parece la vía metabólica más importante a bajas concentraciones de 17 β -estradiol (6). En general se considera la isoenzima CYP3A4 como la principal responsable de la metabolización de las hormonas sexuales femeninas.

Existen fármacos que son inductores del citocromo P-450. La inducción por anticonvulsivantes se caracteriza

por la proliferación del retículo endoplásmico del hepatocito rico en oxidorreductasas, esto conduce a una aceleración del catabolismo endógeno y exógeno de esteroides hormonales y en algunos casos (5) al fallo de los anticonceptivos orales (7).

La observación de un estradiol disminuido como resultado de un metabolismo aumentado, sugiere que el citocromo-450 3A4 (CYP3A4) puede jugar un papel importante en la homeostasis del estradiol. Los datos sugieren que un exceso de expresión de CYP3A4 puede provocar cambios en los niveles séricos de estradiol (8,9). Una expresión genética o una actividad alterada podrían influir en el desarrollo mamario, que podría verse influenciado por distintos compuestos externos, químicos, alimenticios y medioambientales (xenoestrógenos) (8,10).

Otros fármacos, en cambio, son inhibidores de la enzima CYP3A4, como los azoles ketoconazol e itraconazol. Ketoconazol tiene además un efecto inhibitor en otras enzimas P-450 dependientes. La actividad de los azoles antifúngicos (ketoconazol, itraconazol) está basada en la interferencia con ciertos sistemas enzimáticos del citocromo P-450. Esta actividad altera la síntesis de ergosterol y secundariamente detiene una variedad de procesos metabólicos.

CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una paciente que a los 39 años acude a consultas externas de Cirugía por presentar mastalgia cíclica intensa desde hace meses. En los antecedentes familiares destaca una hermana operada de cáncer de mama. Como antecedentes personales refiere artritis crónica y úlcus péptico, hipercolesterolemia, dos hernias discales, cólicos nefríticos y biliares. Intervenciones quirúrgicas previas: vagotomía gástrica proximal, colecistectomía y funduplicatura de Nissen. Apendicectomizada. Dermolipectomía por lipodistrofia abdominal.

Se realiza estudio mamográfico y ecográfico sin hallazgos patológicos, observándose aumento de densidad mamográfica bilateral. El estudio hormonal no detecta ninguna alteración.

La paciente sigue controlada en consultas externas y 6 años más tarde refiere mastalgia cíclica intensa, por lo que se le indica tratamiento con danazol a dosis de 200 mg/12 horas y se le cita para nueva visita a los 6 meses. No refiere cambios en la menstruación.

Cuando acude a la consulta refiere no haber tomado la medicación prescrita (danazol), porque su dermatólogo le prescribió itraconazol (Sopranos®) a la dosis de 400 mg/día para tratar una micosis. Coincidiendo con la toma del itraconazol le cedió el dolor mamario. Terminó el tratamiento con itraconazol e inmediatamente volvió a notar mastalgia cíclica. En la siguiente visita al dermatólogo se le volvió a prescribir el itraconazol. Cuando se lo tomó volvió a ceder la mastodinia. Cuando finalizó este segundo ciclo de tratamiento con itraconazol el dolor mamario volvió a aparecer,

pero con mucha menor intensidad y no ha vuelto a requerir tratamiento médico de su mastalgia cíclica en las visitas posteriores. Las mamas quedaron blandas y flácidas. No aparecieron síntomas de virilización.

DISCUSIÓN

El itraconazol es un agente antifúngico que se administra por vía oral. Es más potente y presenta un espectro de acción más alto que el ketoconazol, tanto *in vitro* como *in vivo* (11-13). Ha sido utilizado con éxito en el tratamiento de micosis sistémicas, así como coccidio-domicosis, sporotrichosis, cromoblastomicosis y aspergillosis. Los tratamientos habituales incluyen dosis de 400 mg o menos (14-17). Algunos efectos adversos se han descrito con dosis ligeramente mayor a 400 mg/ día (7,18-21).

Como efecto secundario pueden presentar la alteración del metabolismo de las hormonas que dependen del citocromo P-450, tanto mineralocorticoides (22) como hormonas sexuales.

En principio, el itraconazol tiene menos efectos que el ketoconazol a nivel testicular y adrenal. Puede ser debido a una inhibición más selectiva de P-450 en hongos que en mamíferos (19). No se ha comprobado que produzca supresión adrenal con dosis de 400 mg, pero sí que se observó con las dosis previas de 600 mg, con acumulación resultante de niveles a las dos semanas: la aparición simultánea de hipocaliemia, edema e hipertensión durante el tratamiento con itraconazol sugieren la posibilidad de síndrome de Conn fármacoinducido. Además la supresión del sistema endocrino con itraconazol parece estar más en relación con la inhibición de la 11-hidroxilasa, conservando cierta actividad de la c17-20 liasa y conservando la síntesis de andrógenos.

Es sabido que algunas vías metabólicas del colesterol, como es la síntesis de andrógenos, podrían afectarse al inhibir la isoenzima CYP3A4, pero este efecto, que ya ocurre pocas veces con el ketoconazol, en el caso del itraconazol es aún menos conocido (20). Estudios *in vivo* con ratas y vacas muestran efectos en la esteroidogénesis con altas dosis de itraconazol: ligero descenso en la síntesis de progesterona, descenso más marcado en la producción de mineralcorticoides y un incremento en la síntesis de andrógenos (23).

Los estudios *in vivo* administrando altas dosis de itraconazol en cobayas han demostrado un ligero descenso en la síntesis de corticosterona y un incremento en la síntesis de testosterona. Los datos en pacientes humanos también parecen sugerir un defecto en la síntesis de colesterol, pero una síntesis relativamente normal de hormonas androgénicas, puesto que en la orina aparecen niveles descendidos de 17-hidroxycorticoides, pero normales de 17-cetosteroides. Estos datos son consistentes con una mayor supresión del sistema endocrino vista con el itraconazol, que es diferente de la producida por el ketoconazol.

En nuestro caso se produjo una mejoría clínica acusada de mastodinia. Este efecto debería ser, en principio, consecuencia de un descenso de estrógenos o aumento de progesterona. Estos efectos no son habituales durante un tratamiento con itraconazol. Es más, esta mejoría se trataría de un efecto paradójico, puesto que al inhibir CYP3A4 más bien deberían aumentar las hormonas femeninas al disminuir su metabolización y por lo tanto, apreciarse un empeoramiento de la mastodinia en vez de una mejoría. Con dosis de 600 mg un paciente desarrolló ginecomastia, aunque sus cifras de andrógenos se mantuvieron normales (19), más propio de un aumento de estrógenos tras la inhibición de CYP3A4.

Este posible efecto paradójico hace pensar en un cambio enzimático individual, facilitado porque en estos grupos de enzimas su expresión genética y sus actividades enzimáticas son afectadas por muchos factores, que modulan la inducción de la expresión genética, polimorfismos genéticos y la inhibición enzimática. CYP3A4 es la isoenzima más abundante en hígado e intestino delgado. De forma notable la expresión genética de CYP3A4 muestra una gran variación sustancial interindividual, resultado de la regulación de la transcripción de CYP3A4 por sustancias de origen interno y externo a través de receptores nucleares de pregnano X y el receptor constitutivo de androstano (9,24). Esta variabilidad influye significativamente el metabolismo de las sustancias, alterando su farmacocinética y su farmacodinamia. El modo en que afecta esta variabilidad a la homeostasis de los esteroides endógenos como testosterona y estradiol, ambos metabolizados por CYP3A4, permanece desconocido, pero podría explicar esta mejoría paradójica de la mastodinia.

El estradiol se produce a partir de la testosterona a través de oxidación secuencial por CYP 19 (aromatasa). Si el itraconazol inhibiera la síntesis de estradiol inhibiendo el CYP 19 podría explicar la mejoría de la mastalgia, pero la administración de itraconazol no muestra descenso de secreción de hormonas sexuales en los estudios realizados (20).

Otra posible explicación de este aparente efecto paradójico sería una mayor inhibición de la degradación de progesterona que produciría una situación de exceso y alteración del cociente estradiol/progesterona a favor de esta segunda. De hecho CYP3A4 oxida la progesterona a sus formas 16- β y 2 β hidroxiprogesteroles como principales metabolitos y en menor cantidad a 21-hidroxiprogesteroles, aunque no produjo niveles detectables de 17 hidroxiprogesteroles. Pero esta explicación va en contra de los estudios *in vivo* con ratas y vacas, que muestran que con altas dosis de itraconazol se produce un ligero descenso en la síntesis de progesterona (23).

En resumen, el itraconazol es un inhibidor de la enzima CYP3A4, que puede provocar efectos en el trofismo mamario, probablemente por su efecto en el metabolismo de los estrógenos. Estos efectos son poco habituales, pero diferentes según cada caso, probablemente porque esta enzima CYP3A4 muestra una gran variación interindividual. Los fármacos capaces de modificar el metabolismo de los estrógenos deben ser valorados por su potencial de influir en los

niveles hormonales de estos, con su consecuente repercusión en la patología mamaria benigna y maligna.

BIBLIOGRAFÍA

- González FJ. Role of gene knockout and transgenic mice in the study of xenobiotic metabolism. *Drug Metab Rev* 2003; 35: 319-35.
- Guengerich FP. Cytochrome P-450 3A4: regulation and role in drug metabolism. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1999; 39: 1-17.
- Guengerich FP. Cytochromes P450, drugs, and diseases. *Mol Interv* 2003; 3: 194-204.
- Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet* 2002; 360: 1155-62.
- Lee AJ, Cai MX, Thomas PE, Conney AH, Zhu BT. Characterization of the oxidative metabolites of 17 β -estradiol and estrone formed by 15 selectively expressed human cytochrome p450 isoforms. *Endocrinology* 2003; 144(8): 3382-98.
- Cheng ZN, Shu Y, Liu ZQ, Wang LS, Ou-Yang DS, Zhou HH. Role of cytochrome P450 in estradiol metabolism in vitro. *Acta Pharmacol Sin* 2001; 22(2): 148-54.
- Van Puijnenbroek EP, Feenstra J, Meyboom RH. Pill cycle disturbance in simultaneous use of itraconazole and oral contraceptives. *Ned Tijdschr Geneesk* 1998; 142(3): 146-9.
- Yu AM, Fukamachi K, Krausz KW, Cheung C, González FJ. Potential role for human cytochrome P450 3A4 in estradiol homeostasis. *Endocrinology* 2005; 146(7): 2911-9.
- Akiyama TE, Gonzalez FJ. Regulation of P450 genes by liver-enriched transcription factors and nuclear receptors. *Biochim Biophys Acta* 2003; 1619: 223-4.
- Zhou S, Gao Y, Jiang W, Huang M, Xu A, Paxton JW. Interactions of herbs with cytochrome P450. *Drug Metab Rev* 2003; 35: 35-98.
- Sobel JD, Muller G. Comparison of itraconazole and ketoconazole in the treatment of experimental candidal vaginitis. *Antimicrob Agents Chemother* 1984; 26: 266-7.
- Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987; 317: 812-8.
- Van Cauteren HJ, Heykants R, DeCoster R, Cauwenberg G. Itraconazole: pharmacologic studies in animals and humans. *Rev Infect Dis* 1987; 9(Supl. 1): S43-S46.
- Negróni R, Palmieri O, Koren F, Tiraboshe IN, Galimberti RL. Oral treatment of paracoccidioidomycosis and histoplasmosis with itraconazole in humans. *Rev Infect Dis* 1987; 9(Supl. 1): S47-S50.
- Phillips P, Fetchick R, Weisman S, Foshee S, Graybill JR. Tolerance to and efficacy of itraconazole in treatment of systemic mycoses: preliminary results. *Rev Infect Dis* 1987; 9(Supl. 1): S87-S93.
- Restrepo A, Gomez I, Robledo J, Patino M, Cano L. Itraconazole in the treatment of paracoccidioidomycosis: preliminary report. *Rev Infect Dis* 1987; 9(Supl. 1): S51-S56.
- Restrepo A, Robledo J, Gómez I, Tabares AM, Gutiérrez MT. Itraconazole therapy in lymphangitic and cutaneous sporotrichosis. *Arch Dermatol* 1987; 122: 413-7.
- Tucker RM, Haq Y, Denning DW, Stevens DA. Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 1990; 26: 561-6.
- Sharkey PK, Rinaldi MG, Dunn JF, Hardin TC, Fetchick RJ, Graybill JR. High-dose itraconazole in the treatment of severe mycoses. *Antimicrob Agents Chemother* 1991; 707-13.
- Skov M, Main KM, Sillesen IB, Müller JM, Koch C, Lang S. Iatrogenic adrenal insufficiency as a side-effect of combined treatment of itraconazole and budesonide. *Eur Respir J* 2002; 20: 127-33.
- Tucker WS, Snell BB, Island DP, Gregg CR. Reversible adrenal insufficiency induced by ketoconazole. *JAMA* 1985; 253: 2413-4.
- Varis T, Kivistö KT, Backman JT, Neuvonen PJ. The cytochrome P450 3A4 inhibitor itraconazole markedly increases the plasma concentrations of dexamethasone and enhances its adrenalsuppressant effect. *Clin Pharmacol Ther* 2000; 68: 487-94.
- Santen RJ, Van Den Bossche H, Symoens J, Brugmans J, De Coster R. Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. *J Clin Endocrinol Metab* 1983; 57: 732-6.
- Willson TM, Kliever SA. PXR, CAR and drug metabolism. *Nat Rev Drug Discov* 2002; 1: 259-66.