

CARTAS AL DIRECTOR

EFECTO BENEFICIOSO DE ITRACONAZOL EN MASTODINIA

Sr. Director:

He leído con gran interés el caso clínico titulado “Efecto beneficioso de itraconazol en mastodinia” de García Vilanova y cols. publicado recientemente en *Revista de Senología y Patología Mamaria* (1). García Vilanova y cols. sugieren que el itraconazol ha interferido en la evolución de la mastalgia cíclica en una de sus pacientes.

Se trata de una paciente premenopáusica que acudió a consultas externas por mastalgia cíclica intensa. Se pautó tratamiento con danazol pero la paciente no llegó a tomarlo ya que su dermatólogo le prescribió al mismo tiempo un tratamiento con itraconazol por una micosis. La paciente refiere que el dolor cedió con el tratamiento antifúngico y recidivó tras abandonarlo. Al repetir el tratamiento antifúngico la mastalgia volvió a desaparecer. Tras finalizar el segundo tratamiento el dolor reapareció “pero con mucha menos intensidad y no ha vuelto a requerir tratamiento médico (...) en las visitas posteriores”.

Los autores han observado este efecto en una sola paciente y no especifican la duración del tratamiento con itraconazol ni el momento del ciclo menstrual en el que se administra el tratamiento; tras finalizar el último tratamiento con itraconazol, el dolor no requiere ya tratamiento cuando así debería haber sido. Todo lo anterior sugiere fuertemente que la relación entre el tratamiento con itraconazol y la desaparición de la mastalgia puede haber sido meramente circunstancial. Además, como muy bien señalan los autores, el efecto más probable del itraconazol es un aumento de estrógenos endógenos, vía inhibición de las enzimas encargadas de la metabolización hormonal a nivel hepático –CYP3A4–. Los autores atribuyen la mejoría del dolor a una disminución en los niveles de estrógenos que explican por un “efecto paradójico” debido a un “cambio enzimático individual”. Tratamientos con ketokonazol se han relacionado con la aparición de galactorrea, mastalgia y ginecomastia.

Es importante recordar que la etiología de la mastalgia cíclica sigue siendo desconocida y aunque la relación entre las hormonas sexuales o el ciclo menstrual es intuitiva, no se han identificado alteraciones hormonales específicas en las pacientes con dolor mamario (2-4). Se han propuesto varios desequilibrios hormonales para explicar el dolor pero todos cuentan con hallazgos a favor y en contra (4). En definitiva, nadie ha podido identificar una causa hormonal claramente

definida de la mastalgia. Por otra parte, otros muchos factores han sido propuestos para explicar el dolor: alteraciones hidroelectrolíticas, factores psicológicos (2,4), etc.

Finalmente, como ginecólogo, he tratado con itraconazol a cientos de pacientes por vulvitis y vulvovaginitis candidiásicas. En algunos casos los tratamientos se han prolongado en el tiempo debido a las recidivas con las que con frecuencia cursan estas patologías. Ninguna paciente me ha señalado nunca una mejoría de su mastalgia. Además, hasta donde conozco, ninguna revisión de la literatura ha relacionado el tratamiento con itraconazol con mejorías de mastalgia.

Todo lo anterior me hace ser escéptico respecto al valor del itraconazol como tratamiento de la mastalgia. Pienso que la relación observada por los autores puede haber sido sólo circunstancial.

A. Millet

*Unidad de Patología Mamaria.
Hospital Clínico Universitario. Valencia*

BIBLIOGRAFÍA

1. García Vilanova A, Fuster CA, Bruna B, Tormos C, Sancho C, Roig JV. Efecto beneficioso de itraconazol en mastodinia. *Rev Senología Patol Mam* 2008; 5: 209-11.
2. Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. *Obst Gynecol Surv* 2002; 57: 451-61.
3. Millet AV, Dirbas FM. Clinical management of breast pain: a review. In: Ayers S, Baum A, McManus C, et al., editors. *Cambridge Handbook of Psychology, Health and Medicine*. 2nd ed. Vol. 1. Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2007. p. 774-6.
4. Smith RL, Pruthi S, Fitzpatrick LA. Evaluation and management of breast pain. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 353-72.

RÉPLICA

Sr. Director:

La paciente a la que se refiere el caso clínico titulado “Efecto beneficioso de itraconazol en mastodinia” recibió tratamiento con itraconazol por una vulvovaginitis candidiásica recidivante. Según refiere la paciente, la mayoría de estas recidivas le han aparecido después de recibir tratamiento con antibióticos por diferentes procesos infecciosos. Coincidiendo con la clínica vaginal, aparecen la hinchazón y mastalgia bilateral, que ceden al úni-

sono a los 3 ó 4 días de recibir el tratamiento con itraconazol (200 mg durante 3 días). Esta paciente, la primera vez que vino a nuestra consulta, refería claros antecedentes de dolor mamario coincidente con el precatamenio, pero en cambio no relaciona la aparición de la mastalgia con un momento determinado del ciclo menstrual durante estos episodios tratados con itraconazol.

Recientemente la paciente acudió de nuevo a mi consulta, después de la remisión del manuscrito para publicación, por un nuevo episodio del mismo cuadro clínico, con idéntica resolución. La paciente me insistió de nuevo en la relación que ella nota entre la administración de diferentes antibióticos, la consiguiente recidiva de proceso infeccioso vaginal coincidente con aparición de mastalgia y la desaparición de la clínica mamaria y ginecológica con la administración de itraconazol.

Pensamos que es muy improbable que la relación observada pueda haber sido sólo circunstancial. De hecho la paciente no lo percibe así, sino que ve una clara relación causal porque han sido varios los episodios de idéntica evolución que ha sufrido. La bibliografía sí que muestra una relación entre la administración de antibióticos y las recidivas de la vulvovaginitis (1), tal como observa nuestra paciente.

Como refiere el Dr. Millet, la etiología exacta de la mastalgia no está aclarada, pero su relación con los estrógenos viene avalada en la literatura por estudios hormonales y terapéuticos. Los estudios hormonales definen como causa tres posibles alteraciones hormonales en el cociente estrógenos/progesterona: estradiol excesivamente elevado con progesterona normal (2); estradiol normal con función lútea alterada y disminución de la progesterona (3,4); o situación mixta con aumento de estradiol y disminución de la progesterona (2,4).

En los estudios terapéuticos, al menos tres ensayos clínicos han demostrado beneficio por la administración de tamoxifeno en el tratamiento de la mastalgia (5-7) y en el metaanálisis de Srivastava, valorando la evidencia científica, se encontró beneficio sobre placebo al tratar la mastalgia con tamoxifeno, con menos efectos secundarios que otros tratamientos hormonales (8). Por tanto, desde nuestro limitado conocimiento, hemos aventurado una posible explicación del caso basada en la metabolización hormonal por los enzimas hepáticos, que deberá ser contrastada con otras diferentes si se presentan nuevos casos que les den lugar.

Coincido plenamente con el Dr. Millet en lo inusual de este caso clínico y no haberlo visto referido antes en la li-

teratura. Este es el principal motivo por el que hemos creído conveniente comunicarlo: no para plantearlo como posible alternativa terapéutica, sino como un fenómeno a estudiar para la mejor comprensión de los mecanismos que intervienen en la aparición de la mastalgia. Dice el Dr. Millet que como ginecólogo ha tratado con itraconazol a cientos de pacientes por vulvitis y vulvovaginitis candidiásicas sin apreciar nunca una mejoría de su mastalgia. Le felicitamos por su extensa serie y le animamos a que prosiga con sus observaciones clínicas con las sabias palabras de Hipócrates: "*Vita brevis, ars longa,...*". Quizás, con el tiempo, encuentre algún caso parecido a este.

Como en otras áreas de la Medicina, se necesitan estudios más completos para sacar conclusiones útiles y agradecemos el interés mostrado por el Dr. Millet y todos los profesionales médicos que nos aporten sus opiniones y experiencias al respecto.

A. García-Vilanova y cols.

*Unidad de Patología Mamaria.
Consorcio Hospital General Universitario de Valencia*

BIBLIOGRAFÍA

1. Xu J, Schwartz K, Bartoces M, Monsur J, Severson RK, Sobel JD. Effect of antibiotics on vulvovaginal candidiasis: a MetroNet study. *J Am Board Fam Med* 2008; 21(4): 261-8.
2. Walsh PV, McDicken IW, Bulbrook RD, Moore JW, Taylor WH, George WD. Serum oestradiol-17beta and prolactin concentrations during the luteal phase in women with benign breast disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 1345-51.
3. Peralta O, Campodonico I. Mastopatía fibroquística. Modificaciones clínicas y hormonales con la administración continua de acetato de medroxiprogesterona. *Rev Chil Obstet Ginecol* 1986; 6: 470-7.
4. Walsh P, Bulbrook RD, Stell P, Wang DY, McDicken IW. Serum progesterone concentration during the luteal phase in women with benign breast disease. *Eur J Cancer Clin Oncol* 1984; 20: 1339-43.
5. Fentiman IS, Caleffi M, Brame K, Chaudary MA, Hayward JL. Double-blind controlled trial of tamoxifen therapy for mastalgia. *Lancet* 1986; 1(8476): 287-8.
6. Kontostolis E, Stefanidis K, Navrozoglou I, Lolis D. Comparison of tamoxifen with danazol for treatment of cyclical mastalgia. *Gynecol Endocrinol* 1997; 11(6): 393-7.
7. Messinis IE, Lolis D. Treatment of premenstrual mastalgia with tamoxifen. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1988; 67(4): 307-9.
8. Srivastava A, Mansel RE, Arvind N, Prasad K, Dhar A, Chabra A. Evidence based management of mastalgia: a meta-analysis of randomised trials. *Breast* 2007; 16: 503-12.