

Efecto del cetoconazol sobre las concentraciones séricas de testosterona total, testosterona libre y estradiol en sujetos normales

A. Mangas-Rojas, A. Barba Chacón, J.F. García Rojas
y E. Zamora-Madaria*

*Departamentos de Medicina Interna de las Universidades de Cádiz y Sevilla.

Se ha investigado el descenso que experimentan las concentraciones séricas de testosterona total, testosterona libre y estradiol, en 12 hombres y 12 mujeres normales, a las 2, 4, 8 y 12 horas de la administración por vía oral de un placebo y una dosis de 200, 400 y 600 mg de cetoconazol, con el fin de estudiar la duración de su efecto, así como el máximo decremento que se obtiene en relación con la dosis administrada, para su más correcta dosificación en patología endocrina. En los hombres, la administración de una dosis única de la droga produce una reducción transitoria y paralela de los niveles medios circulantes de testosterona total y testosterona libre sin modificación significativa del estradiol, lo que origina un incremento de la relación estradiol/testosterona. La duración del decremento experimentado por la testosterona sérica se encuentra en relación con la dosis administrada de cetoconazol; con 200 mg, se obtiene un decremento máximo a las 4 horas (TT: $-2,26 \pm 0,80$ ng/ml; $p < 0,001$), que retorna gradualmente a los valores normales entre las 8 y las 12 horas. Con las dosis de 400 mg y 600 mg, el máximo efecto se obtiene a las 4 y 8 horas respectivamente (TT: $-3,24 \pm 0,43$ ng/ml; $p < 0,001$, con 400 mg y $-4,44 \pm 0,48$ ng/ml; $p < 0,001$, con 600 mg), persistiendo su efecto aunque menos marcado a las 12 horas. En la mujer, la administración de las mismas dosis, no origina ningún descenso significativo de los valores séricos de la testosterona total y testosterona libre, así como del estradiol.

Effect of ketoconazole on serum concentrations of total testosterone, free testosterone and estradiol in healthy subjects

The decrease of serum concentration levels of total and free testosterone as well as estradiol has been assessed at hour 2, 4, 8 and 12 in 12 healthy men and 12 women after receiving orally a placebo and increasing doses of ketoconazole (200, 400 and 600 mg). The goal of this study was to determine the duration of the effect and the greatest decrement obtained related to the dose given for a correct dosification in endocrinologic disorders. The administration of one dose of ketoconazole produced a transient reduction which paralleled the mean circulating levels of total and free testosterone without changing the levels of estradiol significantly, originating an increase in the estradiol/testosterone ratio. The duration of the decrease of serum testosterone in men was related to the dose of ketoconazole with 200 mg, a maximum decrement was found at 4 h (TT: -2.26 ± 0.80 ng/ml; $p < 0.001$), and gradually returned to normal values within 8 and 12 h with 400 mg and 600 mg the maximum effect obtained was at 4 and 8 hours respectively (-3.24 ± 0.43 ng/ml; $p < 0.001$, with 400 mg and -4.44 ± 0.48 ng/ml; $p < 0.001$, with 600 mg), the effect lasted for 12 h, although to a lesser degree. The administration of the same dose in women, did not originate a significant decrease of the serum values of total and free testosterone as well as estradiol.

(Rev Clin Esp 1988; 183:358-364)

Introducción

La amplia utilización del cetoconazol en el tratamiento de las micosis mucocutáneas y sistémicas ha demostrado su alta eficacia y escasos efectos colaterales, entre los que se encuentra la aparición de ginecomastia¹. Precisamente, el estudio del mecanismo responsable de esta última fue lo que llevó al descubrimiento de su potente acción inhibitoria sobre la síntesis de andrógenos de origen testicular², hallazgo este que le ha convertido en la actualidad en un fármaco de

utilidad en determinados procesos endocrinos³, en los que se requiere reducir o suprimir la secreción de testosterona. No obstante, queda aún por definir sus indicaciones precisas, su dosificación adecuada y sus efectos secundarios a largo plazo.

En el presente trabajo, se estudian las modificaciones que produce la administración de una toma de cetoconazol a diferentes dosis sobre las concentraciones séricas de testosterona y estradiol en hombres y mujeres normales, con especial interés en estas últimas en las que no ha sido investigado previamente; con el objeto de observar la duración de su efecto, así como el máximo decremento que se obtiene en relación con la dosis administrada, para su más correcta dosificación en patología endocrina.

Correspondencia: Dr. Eduardo Zamora Madaria.
Asunción, 47. 1-C. 41011 Sevilla.

Aceptado para su publicación el 18 de mayo de 1988.

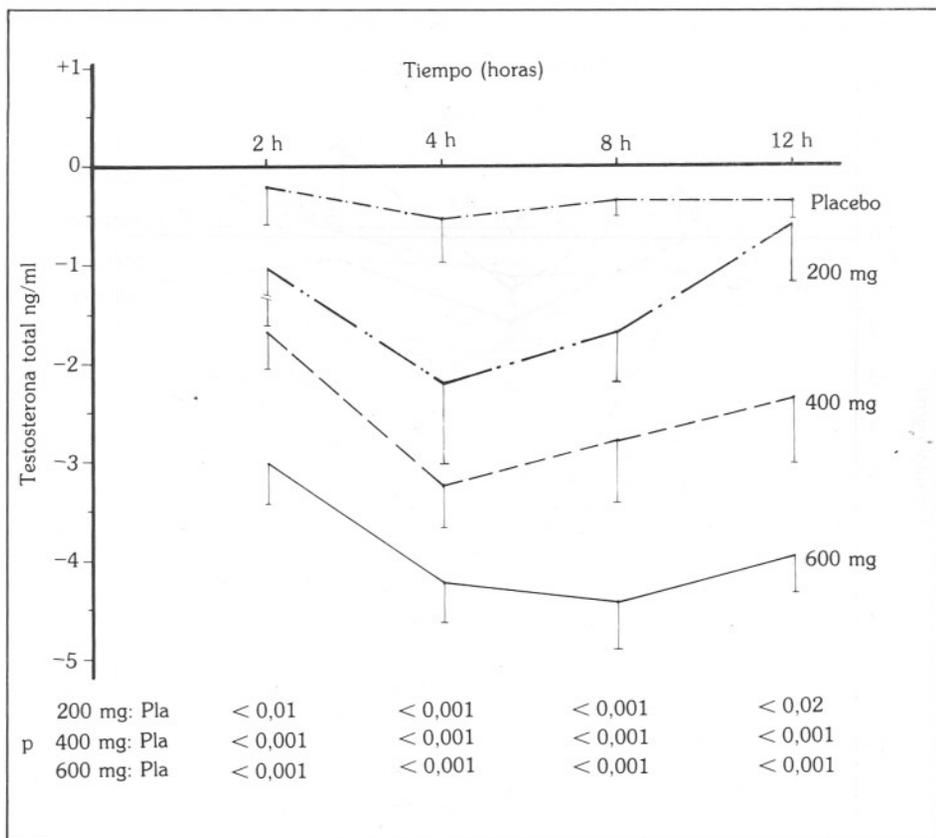
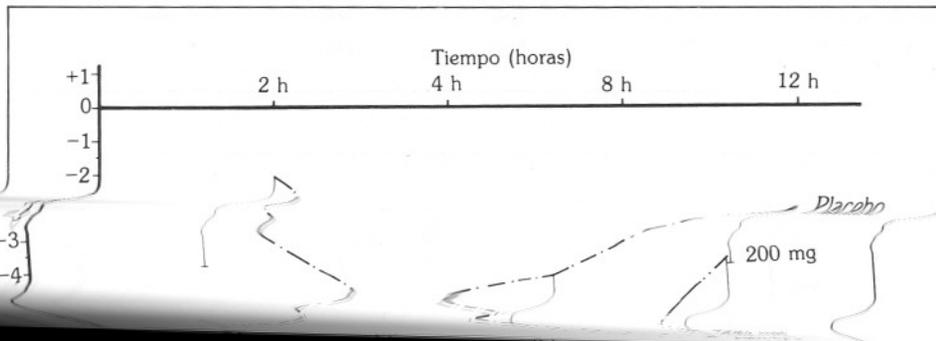


Fig. 1. Decrementos medios de la testosterona total (TT), 1-A; de la testosterona libre (TL), 1-B y estradiol (E), 1-C tras la administración de 200, 400 y 600 mg de cetoconazol y placebo en hombres.

Figura 1A.



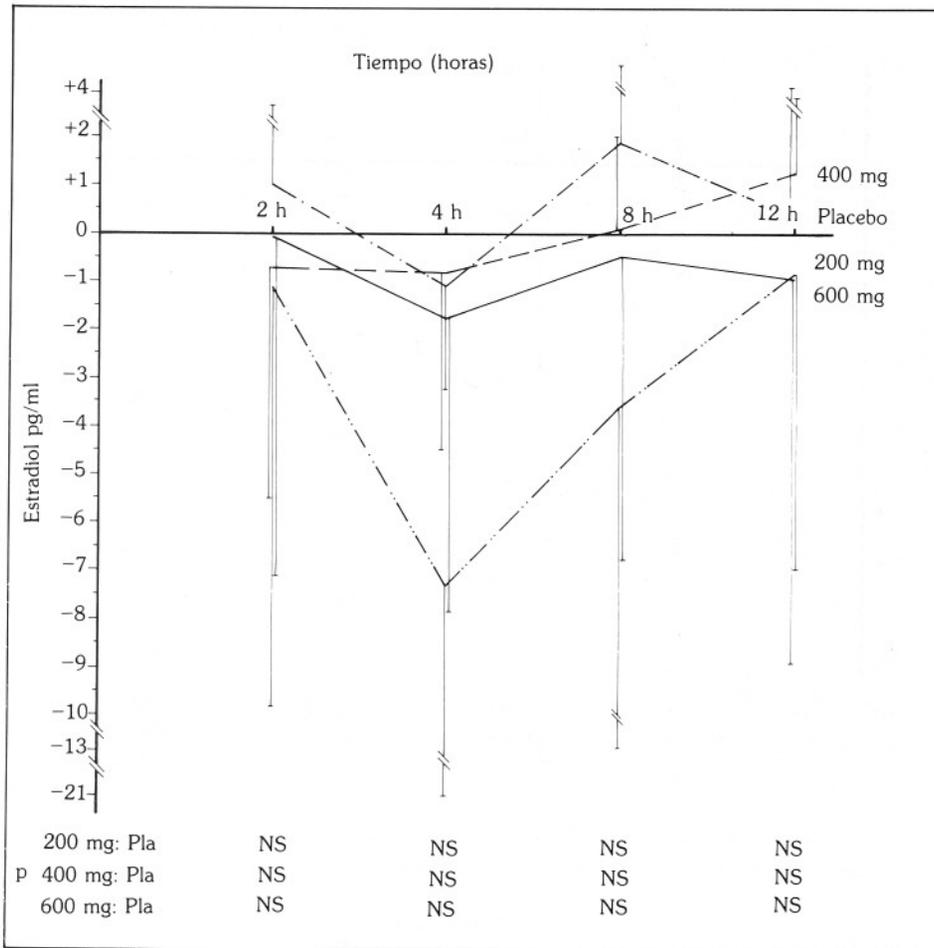


Figura 1C.

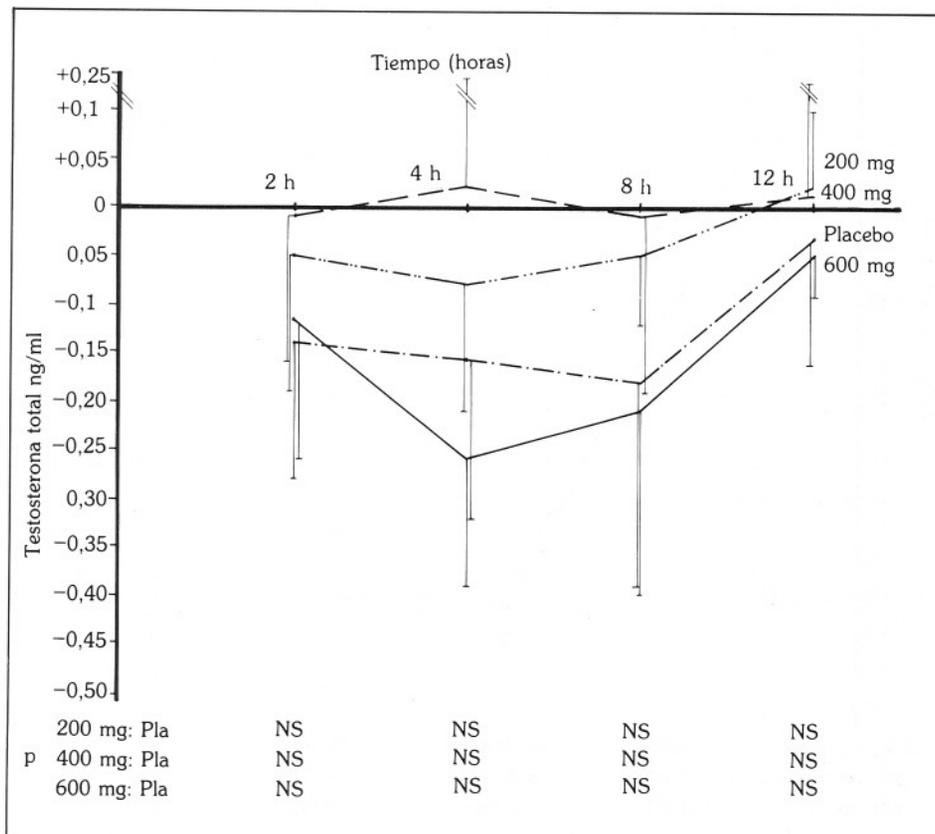


Figura 2A.

Fig. 2. Decrementos medios de la testosterona total (TT), 2-A; de la testosterona libre (TL), 2-B y estradiol (E), 2-C tras la administración de 200, 400 y 600 mg de cetoconazol y placebo en mujeres.

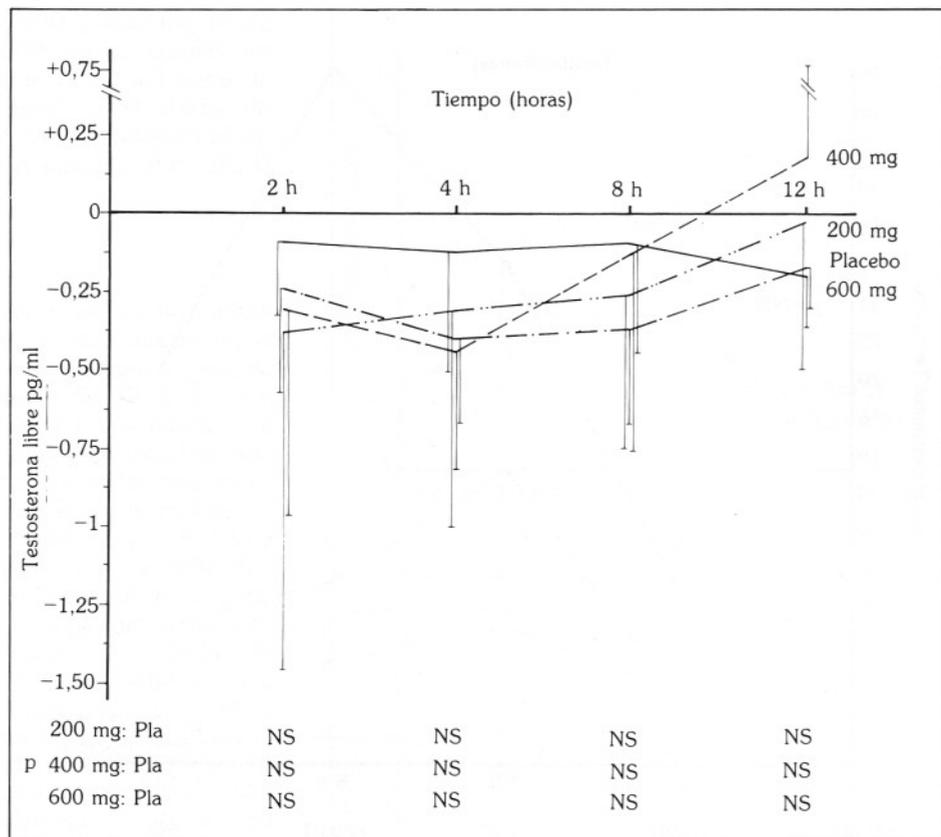


Figura 2B.

Material y métodos

Se estudiaron 24 sujetos voluntarios normales, 12 mujeres en fase folicular y 12 hombres, con una edad comprendida entre los 19 y 21 años. Todos fueron informados sobre la

naturaleza del estudio y dieron su consentimiento para realizarlo. En todos los participantes se realizaron cuatro pruebas separadas entre sí por un intervalo de una semana. Éstas consistieron en la administración a las 8 horas (min 0) en

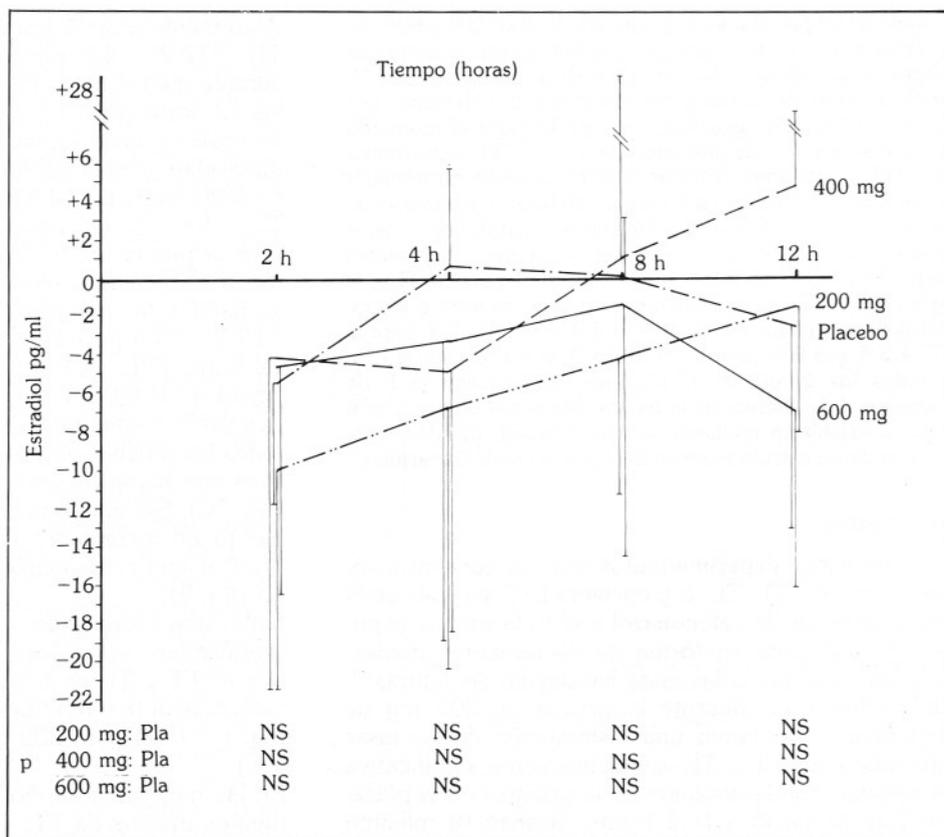


Figura 2C.

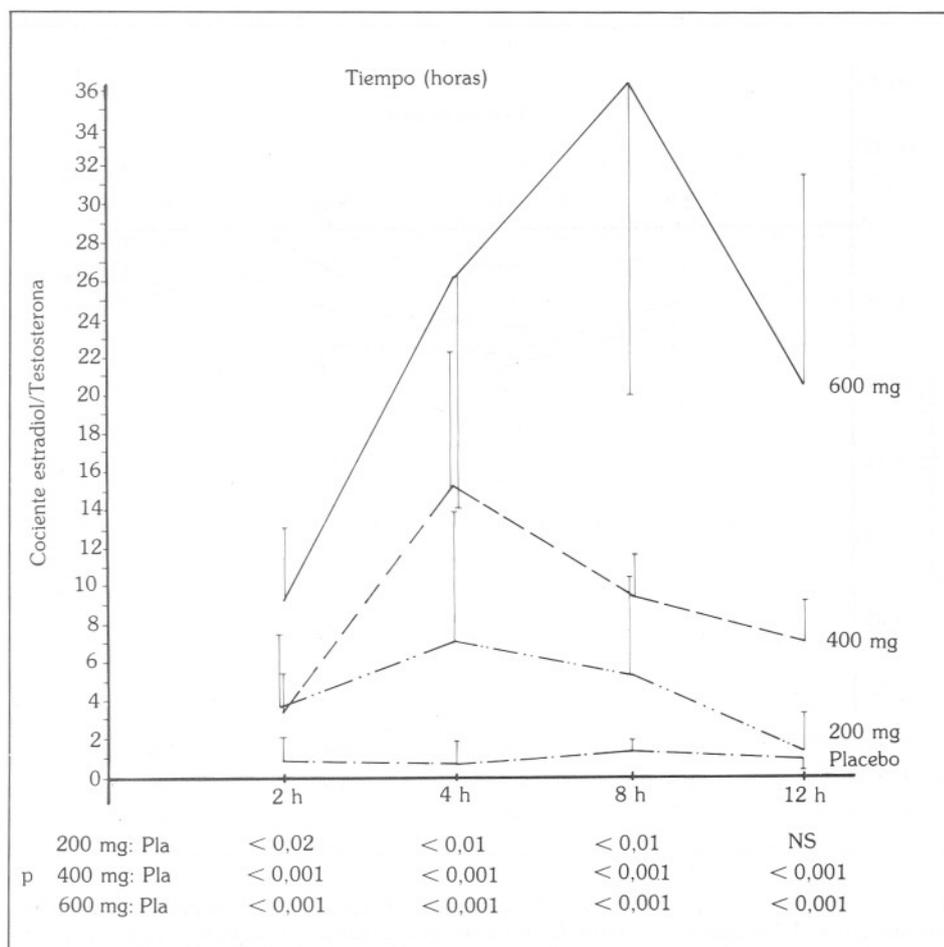


Fig. 3. Incrementos medios del cociente E/T tras la administración de 200, 400 y 600 mg de cetoconazol y placebo en hombres.

ayunas, de un placebo en la primera y de 200, 400 y 600 mg de cetoconazol en las siguientes. Se obtuvieron muestras de sangre en condiciones basales (min 0) y a las 2, 4, 8 y 12 horas después de la toma del placebo o del fármaco. Los sueros obtenidos se guardaron a -20°C hasta el momento de la dosificación de testosterona total (TT) testosterona libre (TL) y estradiol (E). Las determinaciones hormonales se llevaron a cabo por radioinmunoanálisis, mediante equipos comerciales (Diagnostic Products Corporation); cuyas características técnicas fueron las siguientes: sensibilidad hasta 0,11 ng/ml para la TT, 0,15 pg/ml para la TL y 8 pg/ml para el E; los coeficientes de variación intra e interanálisis fueron respectivamente del 4,0 % y del 5,7 % para la TT, 4,3 % y 5,5 % para la TL y 5,8 % y 7,4 % para el E. A todos los grupos estudiados les fue aplicada la F de Snedecor. Las diferencias entre los diferentes grupos y placebo se estableció mediante la t de Student. El análisis de correlación se calculó a través del coeficiente de Spearman.

Resultados

Los descensos experimentados por las concentraciones séricas de TT, TL, E y cociente E/T después de la administración de cetoconazol y del placebo se exponen gráficamente en forma de decrementos medios (∇) con respecto a las tasas basales en las figuras¹⁻³. En los hombres, durante la prueba de 200 mg de cetoconazol se obtuvo una disminución de las tasas circulantes de TT y TL estadísticamente significativa en relación con la obtenida en la prueba con el placebo. Ésta se inició a la 2 horas, alcanzó su máximo

decremento a las 4 horas (TT: $-2,26 \pm 0,80$ ng/ml, TL: $-12,2 \pm 4,2$ pg/ml; $p < 0,001$), se mantuvo aunque menos marcada a las 8 horas y desapareció a las 12 horas (figs. 1A y B). En la prueba con 400 mg se observó una disminución similar pero de mayor intensidad y más prolongada en el tiempo, ya que persistió hasta las 12 horas (TT: $-2,39 \pm 0,65$ ng/ml, TL: $-14,9 \pm 1,6$ pg/ml; $p < 0,001$) (fig. 1A y B). Con la prueba de 600 mg de cetoconazol los decrementos apreciados son aún más intensos, alcanzando su nadir a las 8 horas (TT: $-4,4 \pm 0,4$ ng/ml, TL: $-19,2 \pm 5,9$ pg/ml; $p < 0,001$) y persistiendo a las 12 horas (TT: $-3,9 \pm 0,3$ ng/ml, TL: $-18,2 \pm 6,4$ pg/ml; $p < 0,001$) (figs. 1A y B).

Los decrementos medios de E obtenidos a lo largo de todas las pruebas no presentaron diferencias significativas con los apreciados en la prueba con el placebo (fig. 1C). Sin embargo, el cociente medio E/T experimentó un incremento (Δ) significativo en todas las pruebas con cetoconazol en relación con la del placebo (fig. 3).

Hubo una correlación, en un grado estadísticamente significativo, entre los decrementos experimentados por la TT y TL en todas las pruebas realizadas con cetoconazol ($r = 0,57$ para 600 mg, $r = 0,48$ para 400 mg, $r = 0,54$ para 200 mg; $p < 0,001$) (figs. 4A, B y C).

En las mujeres no hubo modificaciones de los decrementos medios de TT, TL y E así como del cociente

E/T tras la administración de 200 y 400 mg (F de Snedecor: NS). A dosis de 600 mg se apreció un ligero decremento significativo de TT a las 4 horas de su administración (F de Snedecor: $p < 0,01$), no mostrando diferencias significativas en relación al valor obtenido en la prueba con el placebo (figs. 2A, B y C).

Discusión

El análisis de nuestros resultados muestra que la administración de una dosis única de cetoconazol en el hombre produce una reducción transitoria y paralela de los niveles medios circulantes de TT y TL, sin modificación significativa de los de E; resultados que son concordantes con los obtenidos en estudios previos^{2,4,5}. La correlación obtenida entre los descensos experimentados por la TT y TL pone de manifiesto que el fármaco no modifica la unión de la hormona a su globulina transportadora. Por tanto, la reducción de los niveles circulantes de ambos posiblemente resulte de una inhibición de su síntesis, como ha sido observado anteriormente en cultivos de células de Leydig de ratas². Ello se debería fundamentalmente a la capacidad que tiene el cetoconazol de inactivar en la gónada las enzimas 17-20 liasa y 17 alfa-hidroxi-lasa^{6,7}, así como a otros sistemas enzimáticos extragonadales que poseen como característica común su dependencia del citocromo P-450. Independientemente de este mecanismo, ha de tenerse en cuenta que esta droga antifúngica interfiere la síntesis del colesterol por inhibición de la 14 desmetilación del lanosterol y de la incorporación del mevalonato a la cadena lateral del mismo^{8,9}.

El descenso de la tasa sérica de testosterona no se acompaña de la esperada caída del E circulante, lo que hace sospechar que probablemente esta droga estimula la actividad del sistema multienzimático de aromatización, o bien, disminuye el catabolismo del estradiol. La elevación de la relación E/T que ello origina, parece ser la responsable de la ginecomastia que a veces complica los tratamientos prolongados con cetoconazol. La baja incidencia de ésta (4,4 % con dosis de 200-400 mg/día¹⁰ y 20 % con dosis de 800-1.200 mg/día¹¹) obedece a que en la práctica, como norma general, el fármaco se administra en una sola toma al día, con lo que la supresión de la testosterona resulta transitoria y su nivel sérico se recupera dentro de las 24 horas⁵. Todo ello como consecuencia por un lado, de la corta vida media de la droga y, por otro, del incremento compensador de la liberación hipofisaria de hormona luteinizante².

La duración del decremento experimentado por la testosterona sérica está estrechamente relacionada con la dosis utilizada del fármaco. Así, con una dosis de 200 mg se obtiene un descenso máximo a las 4 horas que retorna a concentraciones normales entre las 8 y las 12 horas. Con la dosis de 400 y 600 mg el máximo efecto se obtiene a las 4 y 8 horas respectivamente persistiendo éste hasta las 12 horas. Aun cuando tales datos medios resultan útiles para fijar la dosis a la que debe ser administrada la droga y número de tomas en relación con el objetivo terapéutico previamente marcado, hay que señalar que dada al gran variabilidad individual de la respuesta de la testosterona

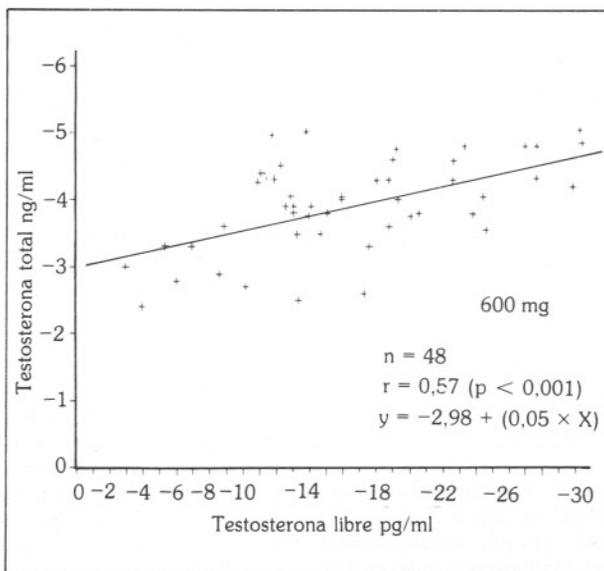
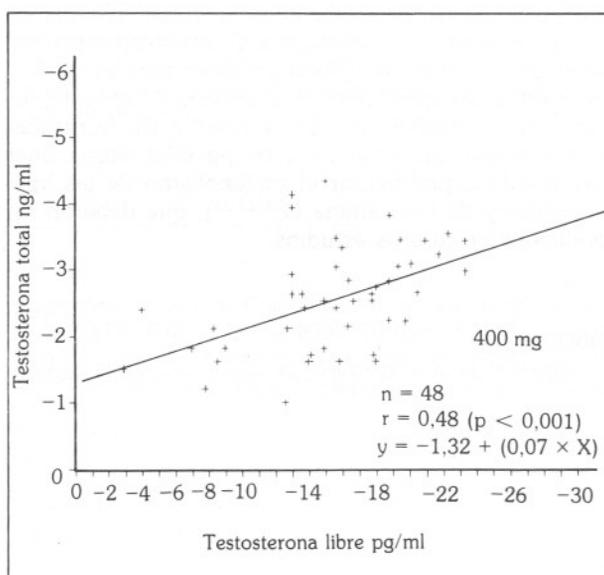
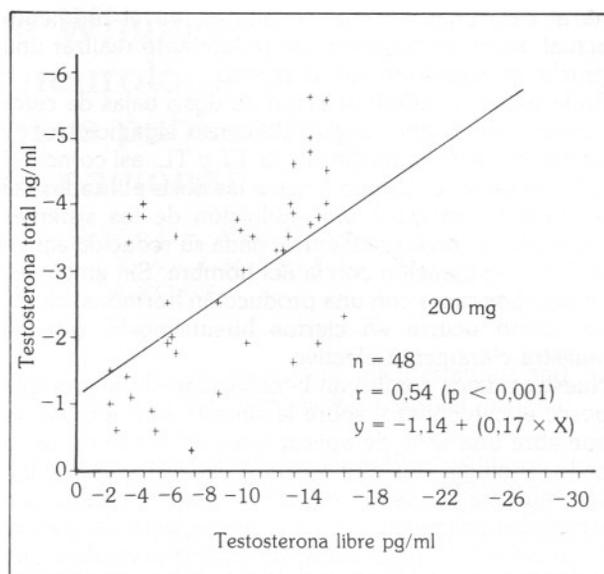


Fig. 4. Correlación entre los decrementos experimentados por la testosterona total (TT) y testosterona libre (TL), después de la administración de 200, 400 y 600 mg de cetoconazol.

na al cetoconazol, sería de interés, en el momento actual, antes de comenzar un tratamiento realizar una prueba de supresión con el mismo.

En la mujer, la administración de dosis bajas de cetoconazol no origina ningún descenso significativo de los valores séricos medios de la TT y TL, así como del E. Ello puede ser debido a que a las dosis utilizadas del fármaco no produce una inhibición de los sistemas enzimáticos correspondientes, dada su reducida actividad en comparación con la del hombre. Sin embargo, en aquellos casos con una producción hormonal elevada, como ocurre en ciertos hirsutismos¹², éste se muestra claramente efectivo.

Nuestros datos confirman la capacidad supresora que posee el cetoconazol sobre la síntesis androgénica, lo que abre una serie de aplicaciones en el campo de la endocrinología. En este sentido, varios ensayos clínicos, aunque en series cortas, se han realizado con resultados prometedores en el tratamiento del cáncer de próstata^{13,14}, de la pubertad precoz masculina que no responde a los análogos de LH-RH¹⁵, del hirsutismo¹² y del cáncer de mama en el hombre¹⁶. No obstante, ha de tenerse en cuenta que el tratamiento prolongado con cetoconazol plantea ciertos problemas (entre los que hay que destacar su potencial hepatotoxicidad^{17,18}, la disminución de la reserva de hormonas suprarrenales que origina¹⁹ y las posibles alteraciones que puede experimentar el metabolismo de las lipoproteínas y de la vitamina D^{14,20,21}), que deberán ser evaluados en futuros estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. DeFelice R, Johnson DG, Galgiani JN. Gynecomastia with Ketoconazole. *Antimicrob Agents Chemother* 1981; 19:1.073-1.074.

2. Pont A, Williams PL, Azhar S et al. Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Arch Intern Med* 1982; 142:2.137-2.140.

3. Sonino N. The use of ketoconazole as an inhibitor of steroid production. *N Engl J Med* 1987; 317:812-818.

4. Pont A, Goldman ES, Sugar AM, Siiteri PK, Stevens DA. Ketoconazole-induced increase in estradiol-testosterone ratio. *Arch Intern Med* 1985; 145:1.429-1.431.

5. Schurmeyer TH, Nieschlag E. Effect of ketoconazole and other imidazole fungicide on testosterone biosynthesis. *Acta Endocrinol* 1984; 105:275-280.

6. Santen RJ, Van de Bosche H, Symoens J, Brugmans J, DeCoster R. Site of action of low dose ketoconazole on androgen biosynthesis in men. *L Clin Endocrinol Metab* 1983; 57:732-736.

7. Bhasin S, Sikka S, Fielder T et al. Hormonal effects of ketoconazole in vitro in the male rat: mechanism of action. *Endocrinology* 1986; 118:1.229-1.232.

8. Van den Bossche H, Willemsens G, Cools W, Cornelissen F, Lauwers W, Cutsem J. In vitro and in vivo effects of the antimycotic drug ketoconazole on sterol synthesis. *Antimicrob Agents Chemother* 1980; 17:922-928.

9. Willemsens G, Coole W, Van den Bossche H. Effects of miconazole and ketoconazole on sterol synthesis in a subcellular fraction of yeast and mammalian cells. En: Van den bossche H, ed. *The Host Invader Interplay*. New York, North Holland Elsevier 1980; 691-694.

10. Pont A, Williams PL, Loose DS et al. Ketoconazole blocks adrenal steroid synthesis. *Ann Intern Med* 1982; 97:370-372.

11. Pont A, Graybill JR, Craven PC et al. The effect of high-dose ketoconazole on adrenal and testicular function. *Arch Intern Med* 1984; 144:2.150-2.153.

12. Carvalho D, Pignatelli D, Rosende C. Ketoconazol para el hirsutismo. *Lancet* (ed esp) 1986; 8:88-89.

13. Trachtenberg J, Halpern L, Pont A. Ketoconazole: A novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer. *J Urol* 1983; 130:152-153.

14. Trachtenberg J, Pont A. Ketoconazole therapy for advanced prostatic cancer. *Lancet* 1984; 2:433-435.

15. Holland FJ, Fishman L, Bailey JD, Fazekas ATA. Ketoconazole in the management of precocious puberty not responsive to LH-RH analogue therapy. *N Engl J Med* 1985; 312:1.023-1.028.

16. Feldman LD. Ketoconazole for male metastatic breast cancer. *Ann Intern Med* 1986; 104:123-124.

17. Janssen PAJ, Symoens JE. Hepatic reactions during ketoconazole treatment. *Am J Med* 1983; 74:80-85.

18. Lewis JH, Zimmerman HJ, Benson GD, Ishak KG. Hepatic injury associated with ketoconazole therapy. *Gastroenterology* 1984; 86:503-513.

19. White MC, Kendall-Taylor P. Adrenal hypofunction in patients taking ketoconazole. *Lancet* 1985; 1:44-45.

20. Kraemer FB, Pont A. Inhibition of cholesterol synthesis by ketoconazole. *Am J Med* 1986; 80:616-622.

21. Henry HL. Effect of ketoconazole and miconazole on 25-hydroxyvitamin D₃ metabolism by cultured chick kidney cells. *J Steroid Biochem* 1985; 23:991-994.