

## EFECTOS DEL KETOCONAZOL EN MUJERES NORMALES Y CON HIRSUTISMO

W. KATTAH, P. ASCHNER, D. SARAVIA

La disminución de los niveles de testosterona, de la libido, de la potencia sexual y el desarrollo de ginecomastia, son efectos secundarios del ketoconazol en el hombre, medicación utilizada en algunas micosis superficiales y profundas. En la mujer este efecto no es conocido. Se estudiaron 6 mujeres sanas y 18 con hirsutismo y niveles de testosterona total elevados. En la mayoría del grupo control y en todas las pacientes con hirsutismo, hubo disminución de la testosterona ocho horas después de administrada una dosis de 600 mg de ketoconazol. Los rangos de disminución en los grupos de control y con hirsutismo fue de 1.58 más o menos 0.32 nmol/l a 1.31 más o menos 0.35 nmol/L y de 3.05 más o menos 1.39 a 2.26 más o menos 1.05 nmol/L respectivamente. La disminución fue mayor en pacientes con hirsutismo de origen ovárico que suprarrenal, sin modificación importante en los niveles de cortisol. La explicación podría estar en un bloqueo de las 17 - 20 desmolasa a nivel gonadal, enzima que convierte la 17 hidroxiprogesterona en androstenodiona. Se demuestra el efecto antiandrogénico del Ketoconazol y su posible utilidad como prueba diagnóstica en diferentes estados hiperandrogénicos.

### INTRODUCCION

El ketoconazol es un imidazol utilizado mundialmente como droga antimicótica. Su eficacia es reconocida ampliamente, tanto en micosis superficiales como en micosis profundas. Su efecto se debe a la inhibición de la C 14 dimetilación del lanosterol impidiendo su

paso al ergosterol, uno de los componentes más importantes de la membrana celular del hongo. Como todos los medicamentos no está exento de efectos secundarios. Se ha descrito aumento transitorio y moderado de los niveles de transaminasas y en algunos casos aumento importante pero reversibles con la suspensión de la medicación. El desarrollo de ginecomastia fue descrito por Felice en 1981 en tres pacientes (1) y en 1982 por Pont en dos pacientes (2). Este mismo autor demostró en voluntarios tratados como una sola dosis de ketoconazol que varió entre 200, 400 y 600 mg., disminución de los niveles de testosterona que retornaba a los niveles basales entre 8 y 24 horas después de administrada la droga. También demostró que en algunos pacientes tratados crónicamente con ketoconazol los niveles de testosterona no retornaban a cifras normales a las 24 horas. Posteriormente han aparecido estudios en los cuales se ha hecho supresión de la secreción de testosterona con una mayor dosis hasta de 1.200 mg. y también disminución de la reserva de cortisol bajo estimulación por ACTH. (3).

Por otra parte hay recientes informes sobre la utilización del ketoconazol para suprimir la secreción de testosterona en pacientes con cáncer de próstata (4) y con pubertad precoz (5).

Los efectos de esta droga sobre los niveles de testosterona en la mujer son desconocidos, lo cual motivó nuestra investigación para observar si también en ella se producía caída de estos. Además, se trató de encontrar su utilidad como arma diagnóstica del origen suprarrenal, ovárico o periférico del hirsutismo.

### MATERIALES Y METODOS

Se estudiaron, un grupo control integrado por seis mujeres, cuyo examen físico se consideraba dentro de los límites normales y un grupo de 18 pacientes con hirsutismo y niveles elevados de testosterona. El grado de hir-

---

Dr. William Kattah, departamento de Endocrinología del Hospital de San José y de la Fundación Santa Fe de Bogotá, Universidad del Rosario. Dr. Pablo Aschner, departamento de Endocrinología, Hospital Militar Central; Escuela Militar de Medicina. Dr. Darío Saravia, departamento de Medicina Interna, Hospital Militar Central. Escuela Militar de Medicina.

Solicitud de separatas al Dr. Kattah.

sutismo se consideró leve, moderado y severo según los criterios de Abraham (6). A todas las pacientes se les elaboró historia clínica con énfasis en edad, peso, trastornos menstruales, tiempo de evolución del hirsutismo y signos de virilización. Cuatro pacientes tenían diagnóstico comprobado de hiperplasia adrenal congénita (HAC) varios años antes del estudio.

En ambos grupos se determinaron los niveles séricos basales de testosterona y proteína transportadora de testosterona (PTHS). Se administró una dosis de 600 mg. de ketoconazol a las 11 p.m. y se tomó una muestra de sangre para dosificación de las mismas hormonas ocho horas después (7 a.m.). Además a cuatro controles y cinco pacientes con hirsutismo se les dosificó cortisol antes y después de la administración de ketoconazol. Cuarenta y ocho horas después de administrado el ketoconazol se dio al grupo de pacientes con hirsutismo 1 mg. de dexametasona a las 11 p.m. y, 8 horas más tarde (7 a.m.) se tomaron muestras para la dosificación de testosterona, PTHS y cortisol.

Las determinaciones hormonales fueron procesadas por el grupo de investigaciones hormonales del Hospital Militar Central con técnicas de radioinmunoanálisis. La PTHS se realizó de acuerdo con la técnica descrita por García (10).

## RESULTADOS

La edad promedio del grupo control fue de  $18.6 \pm 1.6$  años. La del grupo de pacientes con hirsutismo fue de  $23.11 \pm 5.18$  años. En el grupo de pacientes seis tenían hirsutismo leve, siete moderado y cinco severo; de estas últimas, cuatro tenían historia de virilización desde los primeros años de vida y correspondieron a las pacientes con diagnóstico de hiperplasia adrenal congénita (HAC) con niveles altos de 17-hidroxi-progesterona (17-OH-P), que habían suspendido el tratamiento con dexametasona mínimo un mes antes del estudio.

Los niveles basales de testosterona en el grupo control se encontraron en rangos normales ( $< 2.25$  nmol/l). A las ocho horas de administrado el ketoconazol (Tabla 1) los niveles disminuyeron en cuatro pacientes, uno

Tabla 1. Grupo control. Niveles de testosterona basales y después de ketoconazol.

Pacientes normales	Basal			Post Ketoconazol		
	Testosterona	PTH	Testosterona corregida	Testosterona	PTH	Testosterona corregida
1	1,76	M	1,94	1,45		1,59
2	1,84	1,3	1,39	1,58		2,37
3	0,95	1,0	0,45	1,36		1,49
4	1,65	0,95	1,56	0,64		0,70
5	1,54	1,1	1,74	1,60		1,76
6	1,73	1,0	1,73	1,26		1,52
X	1,58	1,07	1,71	1,31		1,52
SC	0,32	0,12	0,47	0,35		0,55

no tuvo variación y otro mostró un discreto aumento; sin embargo, esta última fue la paciente que tuvo niveles basales más bajos de testosterona. Los niveles promedio de testosterona fueron de  $1.58$  nmol/l  $\pm 0.32$  antes de administrado el ketoconazol, la PTHS fue de  $1.07$  nmol/l  $\pm 0.12$  y la testosterona corregida mostró un promedio de  $1.7 \pm 0.47$  nmol/l. A las ocho horas de administrado el ketoconazol la testosterona basal disminuyó  $1.31$  nmol/l  $\pm 0.35$ , la PTHS fue de  $1.15 \pm 0.17$  nmol/l y la testosterona corregida promedio correspondió a  $1.52$  nmol/l  $\pm 0.55$  nmol/l. No se encontró significancia estadística. P. NS. El porcentaje global de disminución de testosterona basal fue de 17.08% y de testosterona corregida promedio 20.05%.

En la Tabla 2 se observan los niveles basales de testosterona, PTHS y testosterona corregida en el grupo de mujeres hirsutas, así como los niveles de ellas después de la administración de dexametasona y ketoconazol. Las 18 pacientes con hirsutismo (100%) presentaron disminución de los niveles de testosterona basal tanto con ketoconazol como con dexametasona.

Los promedios de testosterona basal y post-administración de ketoconazol fueron de  $3.05$  nmol/l y  $2.26$  nmol/l respectivamente, los niveles séricos luego de la administración de dexametasona fueron de  $1.98$  nmol/l; con ketoconazol se obtuvo una disminución promedio de 25.9% y con dexametasona de 35.08% donde claramente se observa una disminución mayor con dexametasona.  $P < 0.001$ .

Se notó que la caída con dexametasona y ketoconazol no era paralela en todas las pacientes por lo cual se sacaron promedios de caída para cada paciente en forma independiente

**Tabla 2.** Pacientes hirsutas. Niveles de testosterona, basales y después de dexametasona y ketoconazol.

Paciente	Niveles Basales			Post Dexametasona			Post ketoconazol		
	Testosterona	PTH	corregida	Testosterona	PTH	corregida	Testosterona	PTH	corregida
1	2.82	1.3	3.6	2.18	1.16	2.39	2.49	1.2	2.98
2	2.54	0.93	2.53	1.16	1.02	1.69	1.90	0.93	1.76
3	2.20	1.30	2.86	1.48	1.12	2.21	0.97	1.1	1.07
4	2.45	1.27	3.11	0.83	1.2	0.99	1.92	1.1	2.11
5	2.60	1.20	3.12	1.97	1.1	2.17	2.35	1.1	2.59
6	1.91	1.90	3.6	1.46	1.9	2.77	1.17	2.0	2.34
7	1.87	1.20	2.24	1.0	1.2	1.2	1.8	1.2	2.16
8	2.91	1.30	3.78	2.33	1.3	3.0	1.9	1.3	2.70
9	2.01	1.2	2.41	1.71	1.2	2.05	1.79	1.2	2.14
10	2.51	1.4	3.51	2.47	1.4	3.48	1.9	1.4	2.66
11	2.48	1.7	4.21	1.49	1.9	2.13	2.0	1.9	3.8
12	2.40	1.0	2.40	2.22	1.0	2.22	2.15	1.0	2.15
13	2.55	1.0	2.55	1.46	1.0	1.46	1.38	1.0	1.38
14	4.52	0.99	4.47	0.57	1.0	0.99	2.62	0.99	2.59
15	2.08	1.6	3.24	1.75	1.5	2.42	1.8	1.5	2.70
16	5.72	1.0	5.72	2.52	1.0	2.57	5.12	1.0	5.12
17	4.68	1.1	5.14	3.82	1.0	3.82	2.80	1.0	2.24
18	6.74	2.0	13.48	4.88	1.2	5.85	4.77	1.2	5.72
X	3.05	1.29	3.99	1.98	1.23	2.42	2.26	1.22	2.67
SD	1.39	0.31	2.55	1.04	0.28	1.15	1.07	0.30	1.16

(Tabla 3) y se apreció cómo en algunas pacientes disminuyeron los niveles de testosterona en forma importante con la administración de dexametasona y no con ketoconazol, principalmente las pacientes a las cuales se les comprobó HAC por aumento de las cifras de 17 OH progesterona; por otra parte, algunas pacientes mostraron mayor caída de los niveles de testosterona con ketoconazol que con dexametasona y el resto mostró una caída más o menos similar.

Las pacientes con HAC fueron las que presentaron niveles séricos de testosterona más elevados excepto la paciente 4 que presentó niveles de 2.45 nmol/l. Esta paciente tuvo una gran caída de los niveles de testosterona con dexametasona y muy poca con la administración de ketoconazol. Este hecho nos indujo a buscar alguna forma más fácil de diferenciarlas, lo que nos llevó a crear un índice considerando la siguiente fórmula:

$$I: \frac{\% \text{ Caída de testosterona con dexametasona}}{\% \text{ Caída de testosterona con ketoconazol}} \times \frac{\text{niveles basales de testosterona}}{\text{de testosterona}}$$

**Tabla 3.** Promedios de caída de testosterona, después de dexametasona y ketoconazol.

Pte.	% Caída Dexametasona	% Caída ketoconazol
1	27.59	29.22
2	55.94	10.48
3	18.73	40.17
4	87.38	42.03
5	19.93	34.70
6	22.6	11.70
7	24.23	18.96
8	42.74	45.88
9	54.30	25.19
10	1.59	24.30
11	39.91	19.35
12	62.12	21.60
13	47.50	10.41
14	10.00	55.90
15	15.86	13.46
16	14.92	10.94
17	23.56	38.74
18	19.93	34.70

Los resultados de este índice se observan en la Tabla 4. Los cuatro valores más altos corresponden a las pacientes con HAC. La caída en nanomoles por litro de testosterona, relacionada con los niveles de testosterona basal y con la administración de ketoconazol y

Tabla 4. *Indice Ketoconazol*

Pacientes	Indice
1	5.44
2	5.47
3	1.78
4	7.49
5	3.32
6	1.16
7	1.07
8	1.67
9	2.74
10	0.16
11	5.11
12	1.72
13	2.37
14	9.39
15	2.45
16	30.5
17	2.18
18	6.36

dexametasona, se observa en las figuras 1 y 2 respectivamente mostrando una discreta co-

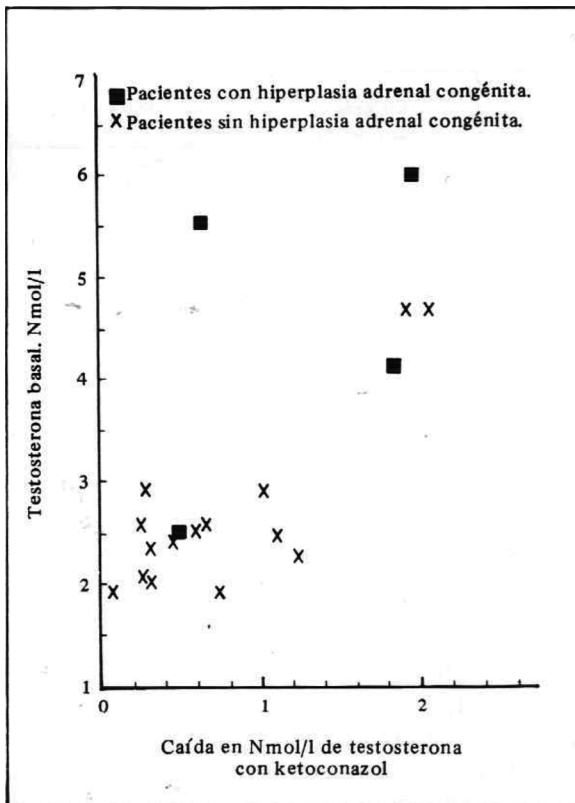


Figura 1. *Caída en nmol/l de testosterona con Ketoconazol, relacionada con testosterona basal.*

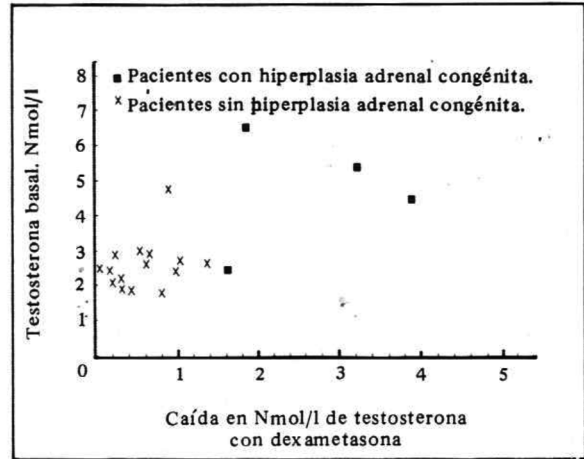


Figura 2. *Caída en nmol/l de testosterona con dexametasona, relacionada con testosterona basal.*

relación ( $r = 0.69$  y  $r = 0.67$ ) aunque no significativa. No existió ninguna correlación entre los porcentajes de caída con dexametasona y ketoconazol ( $r = 0.04$ ). En las pacientes con HAC, se observó una clara diferencia entre la caída de testosterona con dexametasona y ketoconazol, siendo mayor en la primera ( $p < 0.05$ ). Figura 3.

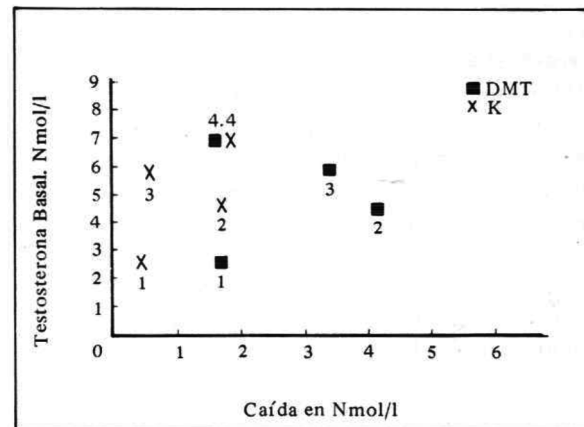


Figura 3. *Pacientes con HAC.*

Los niveles de cortisol pre y post administración de ketoconazol, tanto en los controles como en las pacientes con hirsutismo estudiadas, no se modificaron significativamente (Tabla 5). La PTHS 110 mostró diferencias significativas antes y después de administrado el ketoconazol.

Tabla 5. Cifras de Cortisol

	Pre Ketoconazol	Post Ketoconazol
Grupo Control	1 75.86 nmol/l	240
	2 453.8	250
	3 389	443
	4 321.6	290
	$\bar{x}$ 310.06	305.75
	SD 165	94
Grupo Pacientes con Hirsutismo	1 442	309.8
	2 221.2	308.4
	3 460	339
	4 184	342
	5 464	303
	$\bar{x}$ 354.24	320
SD 139	18,5	

## DISCUSION

La disminución de los niveles de testosterona después de administrada la dosis de ketoconazol, tanto en el grupo de control como en el grupo de pacientes con hirsutismo, es una clara demostración del efecto que tiene esta medicación bloqueando la síntesis de esta hormona, efecto observado prácticamente en todas nuestras pacientes. Por otra parte, la dosis de ketoconazol no fue capaz de suprimir los niveles de cortisol en las pacientes estudiadas; esto nos haría pensar que el efecto del ketoconazol es más por un bloqueo selectivo en algunas de las enzimas claves en la síntesis de testosterona que no compromete la síntesis de glucocorticoides. Las 17-20 desmolasa sería la enzima que llena este requisito. En efecto, recientemente fue observada por Holland y cols. (5) disminución de los niveles de testosterona en tres pacientes tratados crónicamente con ketoconazol por espacio de doce meses con dosis de 200 mg cada doce horas por presentar un síndrome de pubertad precoz secundario a una testotoxicosis. Estos pacientes presentaron disminución de la testosterona con elevación concomitante de la 17-hidroxi-progesterona. La reserva del cortisol a la estimulación con ACTH disminuyó durante el primer mes pero retornó posteriormente a lo normal, preservando incluso el ritmo circadiano; esto fue explicado como

una posible elevación compensatoria de los niveles de ACTH, pero no fué confirmado.

Pont demostró disminución de la reserva de cortisol con la estimulación con ACTH en pacientes tratados con Ketoconazol por un lapso mínimo de una semana y máximo de 18 meses (3). A un grupo se le practicó estimulación con ACTH, 36 horas después de la última dosis de ketoconazol. A un segundo y tercer grupo entre dos y ocho horas después de una dosis de 800 y 1.200 mg de ketoconazol respectivamente. La reserva se halló normal en el primer grupo y disminuida en el 2o. y 3er. grupos, principalmente en este último. En este estudio no se encontró la recuperación de la respuesta a la ACTH que encontró Holland. Esto podría explicarse porqué este último autor utilizó dosis menores de ketoconazol, los cuales permitieron la recuperación de la respuesta a esta hormona por la suprarrenal. En nuestro estudio no se utilizó prueba de estimulación con ACTH, pero podemos concluir que la dosis utilizada de ketoconazol no fue suficiente para modificar los niveles basales de cortisol o que en realidad existe un bloque selectivo de la 17-20 desmolasa.

Normalmente la producción de andrógenos en la mujer proviene en un 25% de la suprarrenal, un 25% del ovario y un 50% de andrógenos circulantes precursores de la testosterona. El hirsutismo con elevación de la testosterona total llega a un 30% aproximadamente de los casos y de ellos la gran mayoría son de origen ovárico o de precursores androgénicos circulantes (6-9).

La prueba de supresión con 1 mg de dexametasona ha sido utilizada como una prueba simple para investigar el origen del hirsutismo. A las ocho horas de administrado produce una disminución de los niveles de testosterona mayores del 50%, cuando existe hirsutismo de origen suprarrenal por déficit enzimático (21-Hidroxilasa, 11-Hidroxilasa). Nuestros pacientes con hiperplasia adrenal congénita (HAC) conocida (pacientes 4-14-16 y 18) presentaron una caída muy importante con la administración de dexametasona, a excepción de la paciente 18.

La única explicación para esta paciente en quien no disminuyeron los niveles de testos-

terona es una absorción inadecuada de la medicación o algún error en la toma de ésta. En las pacientes con hiperplasia adrenal congénita (HAC), la respuesta supresiva con ketoconazol fue muy escasa, hallazgo que nos hace pensar que el principal efecto del ketoconazol estaría a nivel gonadal o en la conversión periférica de andrógenos a testosterona y no en la suprarrenal. Este hallazgo está de acuerdo con la drástica disminución que existe en la producción de la testosterona en los pacientes con testotoxicosis (5), cáncer de próstata (4-7) y en la leve a moderada disminución del cortisol sólo evidenciable al medir su reserva con la administración de ACTH en pacientes con ketoconazol, disminución que no ha tenido repercusiones clínicas. El caso informado de insuficiencia suprarrenal en un paciente tratado con ketoconazol por una coccidiodomicosis, no pudo ser tomado en forma conclusiva (8), ya que este hongo puede comprometer la suprarrenal y producir insuficiencia funcional de la glándula.

El índice calculado nos permitió diferenciar aún más las pacientes con hiperplasia adrenal congénita ya que las cuatro pacientes que presentaron esta enfermedad fueron las que tuvieron los índices más elevados. La utilidad de este índice debe ser analizada con una mayor cantidad de pacientes.

La disminución de la testosterona en las pacientes con hirsutismo nos permite adelantar estudios clínicos a largo plazo para evaluar el efecto crónico de esta mediación en el tratamiento del hirsutismo, especialmente de origen ovárico, que en ocasiones es desalentador por el poco efecto de algunos medicamentos utilizados en la actualidad o el buen efecto de otros pero con resultados clínicos a muy largo plazo.

#### SUMMARY

Ketoconazol, an antimycotic drug, has been shown to diminish the plasma testosterone levels in normal volunteers and in patients

treated for longer periods of time. This paper reports the effect of a single dose of Ketoconazol (600 mg) on plasma testosterone in 6 normal women and in 18 patients with hirsutism. In normal women the plasma testosterone concentration was not significantly different before and after the administration of Ketoconazol. On the other hand, the mean plasma testosterone of patients with hirsutism was 3.05 nmol/l before and 2.26 nmol/l after the medication ( $P < 0.001$ ). These results permit starting long term studies for evaluating Ketoconazol as a drug for the treatment of hirsutism.

#### AGRADECIMIENTOS

Al grupo de investigaciones hormonales del Hospital Militar y a los Laboratorios Janssen Farmacéutica S.A. por su colaboración con la ejecución de los exámenes hormonales y en la transcripción de los manuscritos.

#### BIBLIOGRAFIA

- 1.- DE FELICE R, JOHNSON DG, GALGIAN JN. Gynecomastia with ketoconazol. *Antimicrob agents chemoter* 1981; 19: 1073-1074.
- 2.- PONT A, WILLIAMS PL, AZHAR S, et al. Ketoconazole block testosterone synthesis. *Arch Intern Med*. 1982; 142: 2137-2140.
- 3.- PONT A, GRAYBILL J, CRAVEN C, et al. High Dose Ketoconazole Therapy and Adrenal and Testicular function in Humans. *Arch Intern Med* 1984; 144: 2150-2155.
- 4.- TRACHTENBERGH J, HALPERN N, PONT A. Ketoconazol; A novel and rapid treatment for advanced prostatic cancer *J Urol* 1983; 130: 152-153.
- 5.- HOLLAND F, FISHMAN L, BAILEG J, et. al. Ketoconazole in the management of precocious puberty non responsive to LHRH-Analogue Therapy. *N Engl J Med* 1985; 312: 1023-1028.
- 6.- ABRAHAM GE, MAROULIS GB, BUSTER JE, et al. Effect of dexametasone or serum Cortisol and androgen levels in hirsute patients. *Obstet Gyneocol* 1976; 47: 395.
- 7.- AMERY W. Comunicación personal, Janssen Pharmaceutica Beerse 1985.
- 8.- GREGG CR, SNELL BB, TUCKER WS, et al. Ketoconazole induced adrenal insufficiency. In Abstracts American Society for Microbiology Annual Meeting Washington, D.C., American Society for Microbiology, 1983, Abstract F88, p. 397.
- 9.- MAROULIS G. Evaluation of hirsutism and hiperandrogenemia. *Fértil Steril* 1981; 36: 273-305.
- 10.- GARCIA J, TAFUR C, ESTRADA R. A sensitive and specific method for determining testosterone - Estradiol - bending globulin (TeBG). *Radioimm Rel-Proc Med IAEA* 1982; 2: 275.