

ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

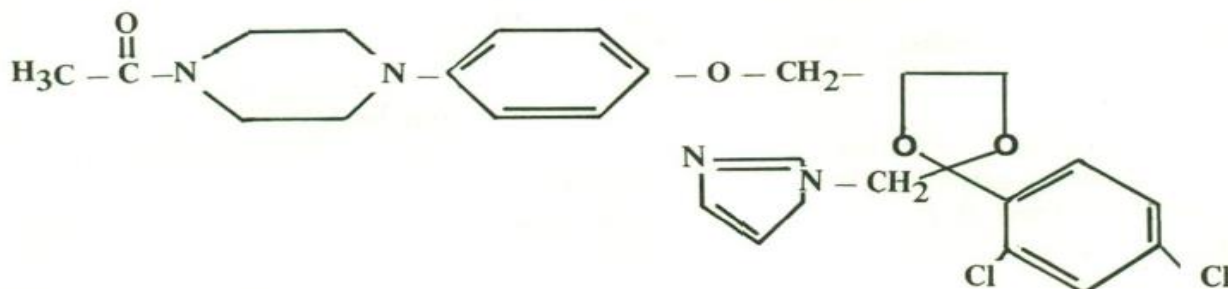
vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

Ketoconazole

Pertenece a la familia de los imidazoles junto con el clotrimazole (Canestén (R)) y miconazole (Monistat (R)), Daktarin (R)),

siendo el único compuesto antimicótico de esta familia activo en forma sistémica después de ingesta oral.

ESTRUCTURA QUIMICA Y MECANISMO DE ACCION



Su actividad tóxica la ejerce inhibiendo la 14-demetilación, impidiendo la conversión de lanosterol a ergosterol. Como es sabido, las células de los hongos tienen en su pared preferentemente ergosterol, a diferencia de colesterol como sucede en la célula mamífera, lo que le confiere selectividad de acción.

En estudios experimentales se ha demostrado su acción sinérgica con leucocitos sobre células de levaduras. Estudios in vivo tienden a demostrar que el compuesto es más bien fungistático y que si no media una buena respuesta inmunológica del huésped, no es suficiente para erradicar una infección.

FARMACOCINETICA Y ADMINISTRACION

Es soluble en medio ácido y requiere de acidez gástrica para una buena absorción; como es lipofílico, su biodisponibilidad es mejor al ser administrado con o inmediatamente antes de una comida.

Si se está administrando un bloqueador

H₂ debería darse el ketoconazole antes de una nueva dosis de cimetidina o ranitidina.

En pacientes gastrectomizados o en personas con aclorhidria se sugiere administrarlo junto a compuestos ácidos (ácido ascórbico, ácido cítrico). Después de una dosis de 200 mg. (1 tab) se puede esperar un nivel plasmático entre 1-2 ug/ml. El aumento de la dosis incrementa el nivel plasmático alcanzable. La vida media es de alrededor de 6 horas.

El compuesto es metabolizado y excretado por el hígado y vía biliar. Sólo un 10-15% se excreta por vía renal y no es necesario modificar las dosis en casos de insuficiencia renal. Deberá considerarse su indicación en caso de insuficiencia hepática severa.

El compuesto se distribuye en el tejido subcutáneo, hígado, suprarrenales, hueso, riñón, pulmón. Atraviesa muy pobremente la barrera hematoencefálica, incluso en caso de inflamación.

USO CLINICO

Ketoconazole es activo en contra de la mayoría de las dermatomicosis y también

* Departamento de Medicina Interna, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

contra un número importante de hongos productores de micosis profundas.

Levaduras: principalmente grupo de *Cándida* spp. Es menos activa contra *Cryptococo* y *Torulopsis glabrata*.

Hongos dimórficos: activo contra *Paracoccidioides brasiliensis* (*Paracoccidiomycosis* o *Blastomycosis Americana*).

Es menos activo contra *Histoplasma capsulatum* y *Coccidioides immitis*. Debe considerarse no activo in vivo en contra de hongos filamentosos, como *Aspergillus* y *Mucor*.

Probablemente esta droga tendrá gran uso en dermatología, dado su amplio espectro de acción que incluye tiñas (inclusive *Tinea Versicolor*), tricofitosis, onicomicosis y perionixis.

También ha demostrado su efecto en candidiasis vaginal y algorra.

En micosis profundas su principal uso está en el tratamiento de infecciones por *Cándida*, ya sea esofagitis, infección respiratoria, renal o fungemia. Debe recordarse que no es una droga indicada en infecciones del SNC.

En países con alta endemia de infecciones micóticas profundas, como histoplasmosis, coccidiomycosis y paracoccidiomycosis se ha usado con razonable éxito, especialmente en esta última. Este no es un problema relevante en nuestro país.

TOXICIDAD Y EFECTOS SECUNDARIOS

Una de las más interesantes características de ketoconazole es su baja toxicidad, lo que lo diferencia de otros antimicóticos como anfotericina B y 5-fluocitosina.

El efecto secundario más importante es la intolerancia gástrica manifestada por dolor y anorexia (1,80/o). No se ha descrito sangramiento gástrico.

Se ha descrito alza de las enzimas hepáticas, las que en la mayoría de los casos regresan espontáneamente a lo normal, a pesar de continuar el tratamiento (1 paciente cada 12.000). Hay, sin embargo, algunos casos de hepatitis clínica e incluso muerte por falla hepática.

No se ha descrito toxicidad renal o hematológica.

A pesar de su acción de inhibición selectiva del metabolismo del ergosterol se ha demostrado interferencia del metabolismo del colesterol y, en especial, depresión en los niveles de testosterona y bloqueo en la secreción de cortisol frente a estímulos con ACTH.

Esto suele manifestarse principalmente por ginecomastia con el uso de dosis mayores de la droga. Se ha visto que el efecto depende del peak y que la frenación disminuye al pasar el tiempo (12 hrs).

Se recomienda que al usar dosis mayores se mantenga la administración diaria única.

Otros efectos secundarios son: alergia, fotosensibilidad, cefalea. En términos generales, es una droga bien tolerada por la gran mayoría de los pacientes y permite el incremento de su dosis.

PRESENTACION Y DOSIS

Se presenta en cajas que contienen 10 tabletas de 200 mg c/u. La dosis habitual es de 1 tableta al día (200 mg), pero ésta puede aumentarse a 400 o más miligramos (se ha usado hasta 1600 mg/día).

El costo es alto, alrededor de US\$ 1.- por tableta.

REFERENCIAS

- Ketoconazole in the management of fungal diseases. Ed. by H. B. Levine. Adis Press, 1982.
- 1st International Symposium on Ketoconazole. Medellín, Colombia. *Reviews of Infectious Diseases* 2, 1980.
- 2nd International Symposium on Ketoconazole. *Am. J. Med.* Jan 24, 1983.
- De Felice R, Johnson D.D. et al: Gynecomastia with ketoconazole. *Antimicrob. Agents Chemother* 19:1073-1074, 1981.
- A. Pont et al: Ketoconazole blocks testosterone synthesis. *Archives of Int. Med.* 142: 2137-2140, Nov. 1982.
- Ketoconazole: a new antifungal agent. *The Medical Letter* 23 (20), Oct. 2, 1981.
- Ketoconazole: a review of its therapeutic efficacy in superficial and systemic fungal infections. *Drugs* 23:1-36, 1982.
- Acuña G., Winston D.J., Young L.S.: Ketoconazole prophylaxis of fungal infections in the granulocytopenic patient: a double blind, randomized, controlled trial. Abstract 21 ICCAC, Chicago, 1981.