



Antifúngico imidazólico activo frente dermatofitos, hongos dimórficos (*Histoplasma* y *Coccidioides*) y levaduras patógenas excepto *Cryptococcus*. Altera la permeabilidad lipídica al bloquear el citocromo P450 del hongo e inhibe la biosíntesis de triglicéridos y fosfolípidos por el hongo.

USO CLÍNICO

Vía sistémica

- Infecciones de la piel, pelo y uñas por dermatofitos o levaduras. (A)
- Infecciones del tracto intestinal por levaduras. (A)
- Candidiasis vaginal recurrente. (A)
- Infecciones micóticas sistémicas como candidiasis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, paracoccidioidomycosis. (A)
- Tratamiento profiláctico de pacientes inmunocomprometidos en riesgo de padecer infecciones fúngicas. (A)

En julio de 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomendó la retirada de las presentaciones orales que contengan ketoconazol. Mientras esta medida se hace efectiva, deja de recomendarse su uso por vía oral para el tratamiento de infecciones fúngicas, por el riesgo de aparición de daño hepático.

Vía tópica

- Candidiasis cutáneas (A)
- Pityriasis versicolor* (A)
- Dermatitis seborreica (A)
- Tinea cruris*, *tinea corporis*, *tinea pedis* y *tinea manuum*. (A)

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Oral: No recomendado por la EMA.

- Tratamiento: 3,3-6,6 mg/kg/día, una vez al día. (Dosis máxima 800 mg/día)
- Profilaxis en inmunocomprometidos: 5-10 mg/kg dividido en 1 o dos dosis diarias. (Dosis máxima 800 mg/día)

Tópica

- Aplicación en la zona afectada 1 o 2 veces al día según gravedad
- No requiere ajuste de dosis en insuficiencia renal ni hepática.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al ketoconazol o a alguno de los excipientes
- Hepatopatías agudas o crónicas
- Administración concomitante de terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, dofetilida, quinidina, pimozida, domperidona, *triazolam* y *midazolam* oral, simvastatina, lovastatina, dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina, eplerenona, everolimus.

PRECAUCIONES

Uno de los más **efectos adversos más peligrosos de ketoconazol es la hepatotoxicidad**, de forma que se ha comunicado necesidad de trasplante hepático y muerte, incluso en pacientes sin hepatopatía de base previa. Por ello debe considerarse realizar una monitorización estrecha de la función hepática en todo paciente que reciba ketoconazol y realizar pruebas de función hepática antes de comenzar el tratamiento, en caso de que se detecte clínica compatible con hepatitis se debe suspender el tratamiento de forma inmediata.

Administrar con comidas. Es necesario que exista acidez gástrica para una correcta disolución y absorción del ketoconazol, por lo que debe evitarse el empleo simultáneo o en las siguientes dos horas de antiácidos. En pacientes con aclorhidria o en tratamiento con antagonistas H2 o inhibidores de la bomba de protones se recomienda administrar ketoconazol junto con bebidas de cola, ya que incrementan su absorción.

Debe vigilarse la función adrenal en pacientes con insuficiencia renal o sometidos a estrés prolongado.

Ketoconazol es porfirógeno por lo que debe administrarse con precaución en pacientes afectados de porfiria hepática aguda.

Existe **poca experiencia documentada en la administración a niños pequeños (< 15 kg)**. La FDA tiene aprobada la indicación para niños mayores de 2 años.

Contiene lactosa como excipiente, lo que debe advertirse a los intolerantes a pesar de la mínima cantidad del comprimido

EFFECTOS SECUNDARIOS

No datos específicos en niños. Se describen los muy frecuentes (> 10%), frecuentes (1-10%), y/o de relevancia clínica, el resto consultar ficha técnica.

Vía sistémica

- Aparato cardiovascular: Arritmias ventriculares
- Sistema Nervioso Central: Letargia, nerviosismo
- Endocrino y metabólico: Insuficiencia suprarrenal, disminución de la libido
- Gastrointestinal: molestias abdominales, sangrado gastrointestinal, náuseas, vómitos
- Hepático: Incremento de AST, ALT y fosfatasa alcalinas, ictericia, hepatotoxicidad
- Otros efectos secundarios: reacciones de hipersensibilidad, trombocitopenia, cefalea, mareos, parestesias, diarrea, prurito, rash, alopecia, ginecomastia reversible, impotencia, hipertensión intracraneal, trastornos menstruales.

Vía tópica

- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Sensación de quemazón, eritema y prurito en el lugar de administración.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Son numerosas las interacciones de ketoconazol con otros fármacos.

Fármacos que afectan al metabolismo del ketoconazol: Los fármacos inductores como rifampicina, rifabutina, carbamazepina, isoniazida y fenitoína reducen la biodisponibilidad del ketoconazol. Antiácidos, antagonistas H2 e inhibidores de la bomba de protones interfieren con la absorción de ketoconazol. Ritonavir aumenta la biodisponibilidad del ketoconazol.

Efectos del ketoconazol sobre el metabolismo de otros fármacos: Ketoconazol inhibe el metabolismo de los fármacos metabolizados por el citocromo P450, especialmente los enzimas de la familia CYP 3A (terfenadina, astemizol, mizolastina, cisaprida, dofetilida, quinidina y pimozida) ya que el aumento de las concentraciones de estos fármacos pueden dar lugar a una prolongación del intervalo QT.

La coadministración con domperidona puede ocasionar también una prolongación del QT.

La coadministración con *triazolam* y *midazolam* oral puede producir una respuesta exagerada y prolongada.

La administración de ketoconazol con inhibidores de la HGM-CoA reductasa (simvastatina, lovastatina) puede reducir el metabolismo de estos fármacos, por lo que es aconsejable utilizar inhibidores de la HGM-CoA reductasa que tengan tendencia a producir menos rabdomiolisis (pravastatina) y vigilar la aparición de signos de rabdomiolisis.

Fármacos cuya dosis debería reducirse si se administran con ketoconazol: alcaloides del ergot, anticoagulantes orales, inhibidores de la proteasa HIV, antineoplásicos (alcaloides de la vinca, busulfán y docetaxel), bloqueadores del canal de calcio metabolizados por CYP3A4 como dihidropiridinas y probablemente verapamil, algunos inmunosupresores (*ciclosporina*, tacrolimus, sirolimus) y otros (*digoxina*, carbamacepina, buspirona, alfentanilo, sildefanil, *alprazolam*, brotizolam, *midazolam*, rifabutina, metilprednisolona, trimetrexato, ebastina y reboxetina)

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes:

- Comprimidos: Almidón, lactosa, povidona, celulosa microcristalina, sílice coloidal anhidra y estearato magnésico.

- Gel: Lauril éter sulfato sódico, lauril éter sulfosuccinato disódico, dietanolamina de ácido graso de coco, colágeno hidrolizado, macrogol 120 metilglucosa dioleato, ácido clorhídrico (E-507), imidazolidinilurea, perfume Estival, eritrosina (E-127) cloruro sódico, agua purificada.

- Crema: Propilenglicol, alcohol estearílico, alcohol cetílico, monoestearato de sorbitán, polisorbato 60, polisorbato 80, miristato de isopropilo, sulfito de sodio (E-221) y agua purificada.

Periodo de validez: 5 años.

Precauciones de conservación: Mantener en lugar seco, de 15º-30ºC

Presentaciones comerciales. Las presentaciones disponibles en España pueden consultarse online en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), <http://www.aemps.gob.es/cima>, y en <https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum> en el enlace **Presentaciones** correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- L.F.Villa, editor. **Medimecum, guía de terapia farmacológica**. 17 edición. España: Adis; 2012.
- Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. N Eng J Med 1994; 330: 263-72.

- Fichas técnicas del Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia española de medicamentos y productos sanitarios (AEMPS) - [fecha de acceso 26 Junio 2012]. Disponible en:

<https://sinaem4.agemed.es/consaem/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

- Ketoconazole: Pediatric drug information. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate, Waltham, MA, 2011.

- European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole [documento de Internet]. London, UK: European Medicines Agency (EMA)- [fecha de acceso 29 Julio 2013]. Disponible en:

-
http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1

Fecha de actualización: Abril 2015.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).