



MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA DE CUBA
Dirección de Medicamentos y Tecnología Médica

DEPARTAMENTO DE FARMACOEPIDEMIOLOGIA
Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia

Comunicación de riesgo a profesionales sanitarios
Balance riesgo – beneficio negativo del Ketoconazol tabletas

Alerta No 17 del Sistema Cubano de Farmacovigilancia

Octubre 2013

El ketoconazol es un antifúngico derivado imidazólico activo frente a varias especies de hongos que producen micosis superficiales y sistémicas, pero en muchas de ellas su actividad por vía oral es inferior a la de anfotericina B, por lo que queda como fármaco de segunda elección. Está especialmente indicado en las micosis de mucosas y piel causadas por *Candida*. En las micosis superficiales se puede utilizar la vía tópica, mientras que la oral quedaría solo para las micosis resistentes a otros fármacos como la griseofulvina, entre otros. ¹

El Formulario Nacional de Medicamentos recoge las siguientes indicaciones: micosis sistémicas como: blastomicosis diseminada (pulmonar y cutánea), candidiasis (orofaríngea, esofágica, vaginal y mucocutánea crónica severa), coccidioidomicosis (alternativa), paracoccidioidomicosis, histoplasmosis (pulmonar y diseminada), cromomicosis, esporotricosis diseminada, onicomosis, neumonía o septicemia fúngica. Tratamiento por vía oral de las infecciones dermatofíticas de la piel: tiñas del cuerpo, crural, de las manos, de los pies, del pelo, de las uñas, pitiriasis versicolor y micosis en las membranas mucosas

Tiene acción fungistática; sin embargo, se ha demostrado que también tiene acción fungicida según la concentración; inhibe la síntesis de ergosterol o de otros esteroides y afecta la membrana de la pared del hongo, alterando su permeabilidad; esto puede dar lugar a la pérdida de elementos intracelulares esenciales y facilita la necrosis celular. Sobre *Candida albicans* inhibe la transformación de los blastosporos a la forma micelial invasiva. Además, suprime la síntesis gonadal de testosterona y la síntesis

días se debe estudiar la función hepática, debido al riesgo de hepatitis durante este; también se deben medir las concentraciones séricas de calcio y fósforo. ¹

En el Formulario de Medicamentos de Cuba el ketoconazol tiene descritas las siguientes reacciones adversas en orden de frecuencia. ¹

Frecuentes: náuseas, anorexia, vómitos, dolor abdominal y diarrea (disminuye con la administración de dosis divididas y el consumo con alimentos), vértigo, somnolencia y cefalea.

Ocasionales: erupción cutánea, prurito, urticaria, aumento transitorio de las enzimas hepáticas, impotencia, disminución de la libido, ginecomastia, oligospermia en los hombres (disminución de la síntesis de testosterona) e irregularidades menstruales y alopecia en las mujeres.

Raras: hepatotoxicidad severa, angioedema, trombocitopenia, eosinofilia, anemia, parestesia y fotofobia. Tras la administración tópica se han observado irritación severa, prurito, escozor y sensación de ardor.

Se debe de informar al paciente que debe de evitar el consumo de bebidas alcohólicas cuando consuma este fármaco porque estas pueden incrementar la hepatotoxicidad. ¹

Las alteraciones de la función hepática durante el tratamiento con ketoconazol han sido reportadas por varios autores: Petersen *et al.*, 1980; Firebrace, 1981; Heiberg and Svejgaard, 1981; Macnair *et al.*, 1981; Catanzaro *et al.*, 1982; De Felice *et al.*, 1982; Drouhet and Dupont, 1983; Horsburgh and Kirkpatrick, 1983. Estas alteraciones no parecen estar en correlación con la dosis diaria, la dosis acumulativa o la duración del tratamiento Dismukes *et al.*, 1983; Graybill and Craven, 1983; Stricker *et al.*, 1986. La alteración hepática se considera una reacción de idiosincrasia, usualmente sin evidencia de hipersensibilidad. El mecanismo por el que el ketoconazol produce hepatotoxicidad es desconocido, sin embargo otro estudio Rodríguez y Acosta(2003), realizado en ratones sugiere que este efecto podría estar relacionado con metabolitos intermediarios, especialmente *N*-deacetil ketoconazol. ³

Recientemente, en julio del 2013 el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) ha llevado a cabo la revisión del balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica. El motivo de esta revisión ha sido el riesgo ya conocido de alteraciones hepáticas en relación a su eficacia y a otras alternativas terapéuticas disponibles. ⁴

Las conclusiones de esta revisión han sido que, si bien las reacciones hepáticas asociadas al uso de antifúngicos de tipo azólico son reacciones adversas conocidas, la incidencia y gravedad del daño hepático son mayores con ketoconazol respecto a otros antifúngicos disponibles. Se han notificado casos de daño hepático de aparición temprana tras el inicio del tratamiento sin que se hayan podido identificar medidas

preventivas o que permitan reducir este riesgo. Por otra parte, los datos disponibles sobre su eficacia son limitados en relación con las exigencias actuales, existiendo otras alternativas terapéuticas. ⁴

En consecuencia, el balance beneficio-riesgo de ketoconazol de administración sistémica se considera desfavorable, recomendándose la suspensión de comercialización de este medicamento. Esta conclusión no es de aplicación para la administración tópica o local de ketoconazol, mediante la cual la absorción sistémica es muy pequeña. ⁴

La toxicidad hepática de ketoconazol puede producir hepatitis, cirrosis e insuficiencia hepática, habiéndose notificado casos con desenlace mortal o que han requerido trasplante. El inicio de estas alteraciones generalmente ocurre entre 1 y 6 meses desde el comienzo del tratamiento, aunque también se han notificado casos que se han presentado en el primer mes de tratamiento a las dosis recomendadas. ⁴

Los medicamentos con ketoconazol de administración tópica pueden continuarse utilizando de acuerdo a las condiciones de uso establecidas en su ficha técnica. ⁴

Por otra parte la Agencia Reguladora de Medicamentos y Dispositivos Médicos de Inglaterra (MHRA) en agosto del presente año emitió una carta dirigida a los profesionales sanitarios para informar que datos disponibles indican que la incidencia de daño hepático serio es más elevada con ketoconazol que otros antifúngicos disponibles, por lo que este medicamento no debe ser utilizado por vía oral para el tratamiento de infecciones por hongos. ⁵

Agencias reguladoras como la europea (EMA) y la de los Estados Unidos (FDA) concuerdan con la información y han emitido notas informativas en los meses de julio y agosto 2013. ^{6,7}

En Cuba, este producto está disponible en el Cuadro Básico de Medicamentos 2013 como ketoconazol, tableta de 200 mg y se expende en toda la red de farmacias por receta médica. Además está disponible la crema al 2% (cada 100 g contiene ketoconazol 2 g) y la tableta vaginal 400 mg. ⁸

Teniendo en cuenta la alerta internacional existente se realiza consulta a la base de datos nacional de Farmacovigilancia desde el año 2003 hasta el año 2012, con el fin de identificar y caracterizar las reacciones adversas al ketoconazol reportadas en ese periodo.

Durante el período revisado se recibieron un total de 217 notificaciones (0,2%) del total de reportes en diez años. Las reacciones adversas que afectaron el hígado solo fueron 8 (3,7%) del total de efectos adversos del producto.

La tabla 1 muestra el reporte por año de las reacciones adversas al ketoconazol, incluidas las que afectaron el hígado.

Tabla 1 Distribución de reacciones adversas al ketoconazol según año de reporte. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012

Año	Total de reportes de reacciones adversas	Reportes de reacciones adversas por ketoconazol		Reportes de reacciones adversas hepáticas por ketoconazol	
		No.	%*	No.	%**
2003	12 601	39	0,3	4	10,2
2004	7 063	19	0,3	-	-
2005	7 025	22	0,3	-	-
2006	8 261	14	0,2	-	-
2007	6 929	17	0,2	-	-
2008	7 203	17	0,2	-	-
2009	8 053	17	0,2	-	-
2010	13 418	12	0,1	-	-
2011	21 895	27	0,1	1	3,7
2012	31 133	33	0,1	3	9,1
Total	123 581	217	0,2	8	3,7

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

*porcentaje respecto al total de reportes de reacciones adversas por año

**porcentaje respecto al total de reportes de reacciones adversas al ketoconazol por año.

Es posible observar que a pesar de la variabilidad del reporte en este periodo de tiempo, las notificaciones de reacciones adversas por ketoconazol no exceden el 0,3%, sin embargo los reportes de hepatotoxicidad oscilan entre el 3,7% y 10,2% para este producto. La hepatotoxicidad es un efecto adverso que debe ser comunicado de manera obligatoria al sistema, pero el reporte de la misma se mantiene bajo.

Este tipo de reacción adversa debe ser seguido de forma activa en los centros asistenciales, además de que puede ser confirmada por la clínica y por exámenes de laboratorio.

De manera general la tabla 2 muestra la distribución de pacientes con reacciones adversas por ketoconazol de acuerdo al grupo de edad y sexo.

En los 217 reportes a este medicamento, las reacciones adversas predominaron en pacientes del sexo femenino (67,7%) y en adultos entre 19 y 59 años (76,0%).

Al analizar la procedencia de los reportes, predominaron aquellos de la atención primaria de salud (198 para el 91,2%) y la atención secundaria reportó 19 casos

(8,7%). Este es un medicamento que se indica habitualmente en el nivel primario de salud.

Tabla 2 Distribución de pacientes con reacciones adversas por ketoconazol de acuerdo al grupo de edad y sexo. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012

Grupo de edad	Sexo				Total	
	Femenino		Masculino		No.	%
	No.	%	No.	%		
Pediatría	12	8.2	8	11.4	20	9,2
Adultos	114	77.5	51	72.8	165	76,0
Geriatría	21	14.3	11	15.7	32	14,7
Total	147	67,7	70	32,3	217	100

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

La tabla 3 muestra las reacciones adversas reportadas según tipo. Como es posible observar la erupción cutánea predominó con un 22,6%, seguida de las náuseas y vómitos con un 11,0% cada una, la cefalea y epigastralgia con un 8,3% respectivamente y el dolor abdominal con un 6,0%.

La hepatotoxicidad se manifestó como aumento de transaminasas e ictericia en 3 casos respectivamente, un caso de hepatomegalia y un reporte de efecto hepatotóxico.

Las otras reacciones correspondieron a sequedad bucal, ansiedad, debilidad generalizada, rubefacción, somnolencia, impotencia, insomnio, taquicardia, hemorragia digestiva, angioedema e hipotensión arterial con una notificación cada una.

De acuerdo a la gravedad se reportaron 128 reacciones adversas leves (59,0%), 88 moderadas para un 40,5% y solo un reporte clasificado como grave para un 0,5%. Esto significa que más de la mitad de los pacientes no suspendieron el tratamiento con ketoconazol una vez comenzado el mismo, sin embargo el 40 % de efectos adversos clasificados como moderados indica que se debe realizar una vigilancia estrecha y activa con este medicamento, ya que existen otros antifúngicos disponibles en el Cuadro Básico Nacional pero no tienen igual nivel de distribución que el ketoconazol.

El caso grave notificado fue una paciente femenina de 57 años de edad que llevaba tratamiento con el medicamento para una onicomycosis, se reportó hepatomegalia, dolor abdominal y aumento de transaminasas de la cual la paciente no estaba recuperada en el momento del reporte.

Tabla 3 Distribución de las reacciones adversas al ketoconazol según tipo. Sistema Cubano de Farmacovigilancia, 2003-2012

Tipo de efecto adverso	Número	%
ERUPCION CUTANEA	49	22,6
NAUSEAS	24	11,0
VOMITOS	24	11,0
CEFALEA	18	8,3
EPIGASTRALGIA	18	8,3
ABDOMEN, DOLOR	13	6,0
URTICARIA	9	4,1
PRURITO	9	4,1
HEPATOTOXICIDAD	8	3,7
EDEMA	6	2,8
DIARREA	5	2,3
VERTIGO	4	1,8
ANOREXIA	4	1,8
IRREGULARIDAD MENSTRUAL	4	1,8
MAREOS	3	1,4
REACCION ALERGICA	2	0,9
VISION BORROSA	2	0,9
ASTENIA	2	0,9
HIPERTENSION ARTERIAL	2	0,9
OTRAS	11	5,1
Total general	217	100

Fuente: Base de datos. Sistema Cubano de Farmacovigilancia.

El análisis según imputabilidad refleja que 175 reportes (80,6%) se clasificaron como probables, por lo que los pacientes no tenían otros tratamientos concomitantes ni comorbilidad, 26 reportes se clasificaron como posibles (12,0%), 9 como definitivos (4,1%), es decir con reexposición positiva al fármaco y 7 como condicionales (3,2%), no descritos en la literatura como fue el caso de la hemorragia digestiva.

La hepatotoxicidad grave se clasificó como probable.

Según frecuencia, predominaron las clasificadas como frecuentes (149 reportes, 68,7%), seguidas de las ocasionales (39 reportes, 17,9%) lo que es importante ya que el sistema busca este tipo de efectos adversos, 23 raras (10,6%) y 6 no descritas (2,8%).

Entre las reacciones ocasionales se encuentran la hepatotoxicidad y las reacciones alérgicas, como raras destaca el angioedema y como no descrita la hipertensión arterial y la visión borrosa.

En cuanto a secuencia de tiempo más del 40% de las reacciones aparecieron a los días de estar consumiendo el medicamento, la hepatotoxicidad y las reacciones alérgicas aparecieron en esta secuencia de tiempo.

En general no se encontraron indicaciones inadecuadas ni pauta terapéutica irracional en el uso de este medicamento pero si es necesario revisar las prescripciones de los pacientes y realizar una anamnesis farmacológica exhaustiva y sobre los antecedentes personales antes de indicar este fármaco, debido a la toxicidad conocida que este presenta.

Conclusión

En el sistema cubano de farmacovigilancia ha aumentado discretamente el reporte de hepatotoxicidad por ketoconazol en un periodo de diez años, se ha dado un caso grave y el perfil de reacciones que presenta el producto se encuentra dentro de las descritas en la literatura. Se propone incrementar la vigilancia de la hepatotoxicidad por ketoconazol y utilizar estrategias de vigilancia activa centrada en el medicamento, de igual forma los profesionales sanitarios deben verificar que el perfil hepático del paciente esté normal antes de indicar el medicamento y evolucionar el comportamiento de las enzimas hepáticas en el tiempo cuando el tratamiento tenga una duración de meses.

Referencias

- 1 Colectivo de autores. Formulario Nacional de Medicamentos. CDF-MINSAP. Cuba 2011. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/libros_texto/formulario_medicamentos/indice_p.htm
2. Gregorí Valdés BS Estructura y actividad de los antifúngicos.. Rev Cubana Farm 2005; 39(2)
3. Kucers' the Use of Antibiotics. Anti-Fungal Drugs. Systemic Azoles. 131 Ketoconazole. Medicines complete. Fecha de acceso 6 de agosto 2013 Disponible en: http://www.medicinescomplete.com/mc/kucers/current/ketoconazole_toxicity.htm?q=ketoconazole&t=search&ss=text&p=4#_hit.
4. Resumen de la nota informativa: ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización MUH (FV), 21/2013 Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.htm
5. Oral ketoconazole: do not prescribe or use for fungal infections—risk of liver injury outweighs benefits. August 1, 2013. Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency. United Kingdom. Disponible en: <http://www.mhra.gov.uk>
6. Suspensión de las autorizaciones de comercialización de las formas de administración oral de ketoconazol. EMA, julio 2013. Disponible en: <http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Ketoconazole>

_containing_medicines/human_referral_000348.jsp&mid=WC0b01ac05805c516f&source=home
MedSearch&category=human

7. Anuncio de Seguridad: Ketoconazol. FDA Junio 2013. Disponible en:
<http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm363154.htm>

8. Ministerio de Salud Pública. Cuadro básico de medicamentos de Cuba. [Internet] CDF-
MINSAP. Cuba 2012. [citado 16 abril 2013] Disponible en:
<http://articulos.sld.cu/cdfc/2012/06/21/cuadro-basico-de-medicamentos-2012/>