



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, coccidioidomicosis, histoplasmosis, paracoccidioidomicosis (**A**).
- Tratamiento profiláctico de pacientes inmunocomprometidos en riesgo de padecer infecciones fúngicas (**A**).
- Síndrome de Cushing (**E**: extranjero y *off-label*).

En julio de 2013, la Agencia Europea del Medicamento (EMA) recomendó la retirada de las presentaciones orales que contengan ketoconazol debido al riesgo de aparición de daño hepático. Actualmente no hay presentaciones orales comercializadas en España, aunque pueden adquirirse como medicamento extranjero para el tratamiento de síndrome de Cushing.

Vía tópica:

- Candidiasis cutáneas (**A**).
- Pitiriasis *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 Agencia Europea de Medicamentos (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).
- Síndrome de Cushing: datos limitados. En niños  $\geq 12$  años la dosis inicial es de 400-600 mg/día, divididos en 2-3 tomas. Las dosis pueden incrementarse 200 mg/día cada 7-28 días en función de la respuesta del paciente.

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 porfirogénico 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 hay datos específicos en niños. Se describen los muy frecuentes (>10%), frecuentes (1-10%), 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 H<sub>2</sub> 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 puede 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 rabdomiólisis (pravastatina) y vigilar la aparición de signos de rabdomiólisis.

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, sildenafil, alprazolam, brotilzolam, 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.

**Conservación:** mantener en lugar seco, de 15-30 °C.

**Presentaciones comerciales:** las presentaciones disponibles en España pueden consultarse en línea 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**

- 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) [consultado en enero de 2021]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima>
- Como JA, Dismukes WE. Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Eng J Med*. 1994;330:263-72.
- European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole [documento de Internet]. Londres: European Medicines Agency (EMA). Disponible en: [www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news\\_and\\_events/news/2013/07/news\\_detail\\_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/news_and_events/news/2013/07/news_detail_001855.jsp&mid=WC0b01ac058004d5c1)
- Ketoconazole: Pediatric drug information. En: UpToDate (Pediatric drug information) [base de datos en Internet]. Waltham, MA: Wolters Kluwer Health Clinical Solutions 2021. Disponible en: [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)
- Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS (MUH (FV), 21/2013): Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización. Disponible en: [www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH\\_FV\\_21-2013-ketoconazol.pdf?x95768](http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/docs/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.pdf?x95768)
- Villa LF (ed.). *Medimecum*, guía de terapia farmacológica. 17.ª edición. España: Adis; 2012.
- Young J, Bertherat J, Vantighem MC, *et al*. Hepatic safety of ketoconazole in Cushing's syndrome: results of a compassionate use programme in France. *Eur J Endocrinol*. 2018;178(5):447-58.

**Fecha de actualización:** enero de 2021.

**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).**