

EAG/JRS/CMC

Santiago, 30 de Julio de 2013

NOTA INFORMATIVA DE SEGURIDAD SOBRE KETOCONAZOL

Ketoconazol de uso por vía sistémica presenta un alto potencial de provocar efectos adversos hepáticos graves y no debe ser usado como medicamento de primera línea

El ketoconazol es un medicamento antifúngico, derivado de imidazol, introducido en el mundo en la década de los 80 y registrado por primera vez en nuestro país en 1982¹ en forma de comprimidos de 200 mg para uso sistémico (por vía oral), siendo posteriormente comercializado, además, en las formas farmacéuticas crema, gel de uso dérmico, óvulos y shampoo, todas ellas para uso tópico con acción local. Las indicaciones aprobadas para ketoconazol de uso sistémico son el tratamiento de micosis superficiales y sistémicas, tales como infecciones por dermatofitos y levaduras, incluyendo cuadros cutáneos de difícil manejo con terapia tópica, como aquellos que comprometen uñas o pelo, tratamiento de infecciones micóticas del tracto gastrointestinal, y para profilaxis de infecciones por hongos en pacientes inmunodeprimidos¹.

El 26 de Julio de 2013, la Agencia de medicamentos y alimentos de Estados Unidos, Food and Drug Administration (FDA) emitió un comunicado de seguridad informando sobre nuevas medidas adoptadas para ketoconazol comprimidos, incluyendo limitaciones en su uso, debido a que puede causar severo daño hepático (que puede resultar potencialmente en trasplante renal o muerte), insuficiencia adrenal por disminución de la producción de corticosteroides, y puede además interactuar con otros medicamentos debido a que interfiere sus procesos metabólicos, provocando daños a la salud². La FDA aprobó cambios en los registros de ketoconazol comprimidos, suprimiendo las indicaciones para el tratamiento de infecciones por dermatofitos y candidas, dejando como usos aprobados solamente el tratamiento de blastomicosis, coccidioidomicosis, histoplasmosis, cromomicosis, y paracoccidioidomicosis, y solo en pacientes en los que no pueden usarse otras alternativas de tratamiento. Como resultado, ketoconazol en comprimidos no deberá ser usado como tratamiento de primera línea para ninguna infección fúngica, sino que reservarse solo para ciertas infecciones fúngicas, cuando no se disponga de terapias alternativas o ellas no se toleren². Por otra parte, las formulaciones tópicas de ketoconazol no están asociadas con daño hepático.

A su vez, con fecha 29 de Julio de 2013, la Agencia española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), ha emitido un nota de seguridad que comunica que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), ha recomendado suspender la comercialización de Ketoconazol de uso sistémico en Europa, después de la revisión del balance beneficio riesgo de este medicamento, debido al riesgo de alteraciones hepáticas y a que existen otras alternativas terapéuticas más seguras disponibles³. El CHMP concluyó 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 con ketoconazol son mayores respecto a otros antifúngicos³. Se ha notificado, por ejemplo, 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, la eficacia del medicamento, en las indicaciones aprobadas, resulta limitada, existiendo en la actualidad otras alternativas terapéuticas disponibles³.

En Chile, se encuentran registrados 12 productos farmacéuticos que contienen ketoconazol de uso sistémico, todos ellos en presentación de comprimidos de 200 mg. El Centro Nacional de Farmacovigilancia ha recibido, desde sus inicios, en 1995, 48 notificaciones de efectos adversos que involucran a ketoconazol como sospechoso, de los cuales 5 casos correspondieron a compromiso hepático, siendo uno de ellos considerado grave⁵.

El Instituto de Salud Pública, considerando la importancia de la nueva información de seguridad disponible, ha iniciado el respectivo proceso de modificación de los folletos a profesionales y pacientes de modo de incorporar nuevas restricciones y advertencias de uso. Entre tanto, estima importante hacer las siguientes recomendaciones:

1. Ketoconazol en comprimidos debe ser prescrito únicamente para tratar infecciones fúngicas sistémicas correspondientes a cuadros de blastomycosis, coccidioidomycosis, histoplasmosis, cromomycosis, y paracoccidioidomycosis, solo en caso que no se disponga de alternativas más seguras y efectivas para el paciente.
2. No debe prescribirse ketoconazol sistémico para el tratamiento de infecciones por hongos de piel y uñas.
3. Ketoconazol sistémico está contraindicado en pacientes con daño hepático agudo o crónico.
4. Ketoconazol debe prescribirse por vía sistémica sólo en caso que, después de evaluar las características del paciente, se determine que el potencial beneficio supera los riesgos de utilizarlo.
5. Se debe tener presente que los pacientes que usan ketoconazol, ya sea en altas dosis por periodos cortos, o en bajas dosis por periodos prolongados, pueden desarrollar insuficiencia hepática incluso si no presentan factores de riesgo evidentes.
6. En caso de prescribir ketoconazol, se recomienda realizar exámenes de función hepática en forma previa al inicio del tratamiento, y en forma periódica mientras éste dure. Debe evitarse usar otras sustancias hepatotóxicas durante el tratamiento con ketoconazol, incluyendo alcohol o paracetamol.

Se recuerda a todos los profesionales de la salud que deben notificar todas las sospechas de reacciones adversas asociadas a ketoconazol, o a cualquier otro medicamento, al Subdepartamento Farmacovigilancia de la Agencia Nacional de Medicamentos – ANAMED - del Instituto de Salud Pública de Chile.



RUBÉN VERDUGO CASTILLO
DIRECTOR (S)
INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA

Referencias:

- 1.- ISP. Base de datos de Registros Sanitarios GICONA. (Consultado el 30.07.2013).
- 2.- FDA Drug Safety Communication: FDA limits usage of Nizoral (ketoconazole) oral tablets due to potentially fatal liver injury and risk of drug interactions and adrenal gland problems.(26.07.2013). Disponible en <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/UCM362444.pdf>.
- 3.- AEMPS. Nota Informativa Ketoconazol de administración sistémica (comprimidos): suspensión de comercialización. (29-07-2013). Disponible en http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2013/NI-MUH_FV_21-2013-ketoconazol.htm
- 4.- EMA. European Medicines Agency recommends suspension of marketing authorisations for oral ketoconazole.(26.07.2013). Disponible en http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Press_release/2013/07/WC500146613.pdf
- 5.- ISP. Base de datos de Farmacovigilancia.Consultada el 30-07-2013.