

S. Cabrerizo
Ballesteros*,
T. Maté Enríquez**,
A. Pérez Montero***

* Especialista en Alergología.
Médico del Servicio de
Alergología del Complejo
Hospitalario de Palencia. En el
momento del trabajo médico
residente de Alergología del
Hospital General Universitario
Gregorio Marañón de Madrid.
** Especialista en Medicina
Familiar y Comunitaria.
Médico del Centro
Coordinador del Servicio de
Emergencias de Castilla-León:
Sacyl 112.
***Especialista en
Alergología. Ejercicio privado
en Madrid.

Correspondencia:
Susana Cabrerizo Ballesteros
Paseo de Zorrilla 207, 1º B
47008 Valladolid.

Caso clínico

Anafilaxia por ketoconazol

Antecedentes: El ketoconazol es un antimicótico imidazólico de uso frecuente tanto por vía tópica como oral. A pesar de ello se han descrito pocas reacciones alérgicas.

Material y métodos: Presentamos dos pacientes que sufrieron cuadros de anafilaxia tras la administración de ketoconazol. En ambos casos las pacientes habían utilizado antes diversos antimicóticos sin presentar ninguna reacción adversa. Tan sólo bastó una dosis oral de ketoconazol para desencadenar la reacción anafiláctica, con una latencia de entre 30 y 90 minutos.

Resultados y conclusiones: Las pruebas cutáneas en *prick* y la determinación de IgE específica mediante la técnica de ELISA fueron negativas. No procedimos a la provocación con ketoconazol ya que se trataba de reacciones anafilácticas. Ambas pacientes toleraron sin problemas otros antimicóticos tanto del grupo de los imidazoles como de otros grupos farmacológicos. En la literatura hay pocos casos descritos de reacciones sistémicas a ketoconazol y con frecuencia se desconoce el mecanismo implicado.

Palabras clave: Ketoconazol. Anafilaxia. Reactividad cruzada. Antimicóticos. Alergia.

Ketoconazole anaphylaxis

Introduction: Ketoconazole is an imidazolic antifungal which is frequently used both topically and orally. In spite of this, few allergic reactions have been reported.

Materials and methods: Two patients who suffered symptoms of anaphylaxis after the administration of ketoconazole are presented. In both cases the patients had previously used different antifungals without any adverse effect. One dose of ketoconazole sufficed to unleash the anaphylactic reaction with a latent period of 30-90 minutes.

Results and conclusions: The cutaneous tests and the determination of specific IgE by means of ELISA techniques were negative. We did not proceed to provocation with ketoconazole since the reaction was anaphylactic. Both patients tolerated other antifungals without any problem, both from the imidazole and other pharmacological groups. In the literature there are few reported cases of systemic reactions with ketoconazole and the mechanism implied is frequently unknown.

Key words: Ketoconazole. Anaphylaxis. Cross-reactions. Antifungal agents. Allergy.

INTRODUCCIÓN

En 1969 se introdujeron los imidazoles como fármacos para el tratamiento de las infecciones por hongos¹. Desde entonces se han convertido en los antimicóticos más empleados en los seres humanos.

El ketoconazol es un antimicótico de espectro amplio del grupo de los imidazoles. Ejerce su acción, al igual que otros imidazoles, alterando la permeabilidad de la membrana celular del hongo al inhibir la síntesis de ergosterol, el esterol más importante en este tipo de membrana. Además ejerce una acción tóxica directa sobre las enzimas del metabolismo del hongo (Figura 1).

A pesar de su frecuente utilización, las reacciones de hipersensibilidad inmediata son poco frecuentes y en la mayoría de las ocasiones se desconoce su mecanismo^{2,3}.

Presentamos dos casos de anafilaxia tras la administración oral de ketoconazol.

CASOS CLÍNICOS

Caso 1: Mujer de 39 años con antecedentes personales de candidiasis de repetición que precisaron varios antimicóticos tópicos y orales.

Consultó por presentar a los 60-90 minutos de la toma de un comprimido de Panfungol® (ketoconazol) prurito palmo-plantar que posteriormente se generalizó, angioedema labial, eritema y habones generalizados, pérdida de conocimiento y dolor abdominal de instauración brusca. Precisó atención médica urgente donde se objetivó una tensión arterial de 90/60. El tratamiento

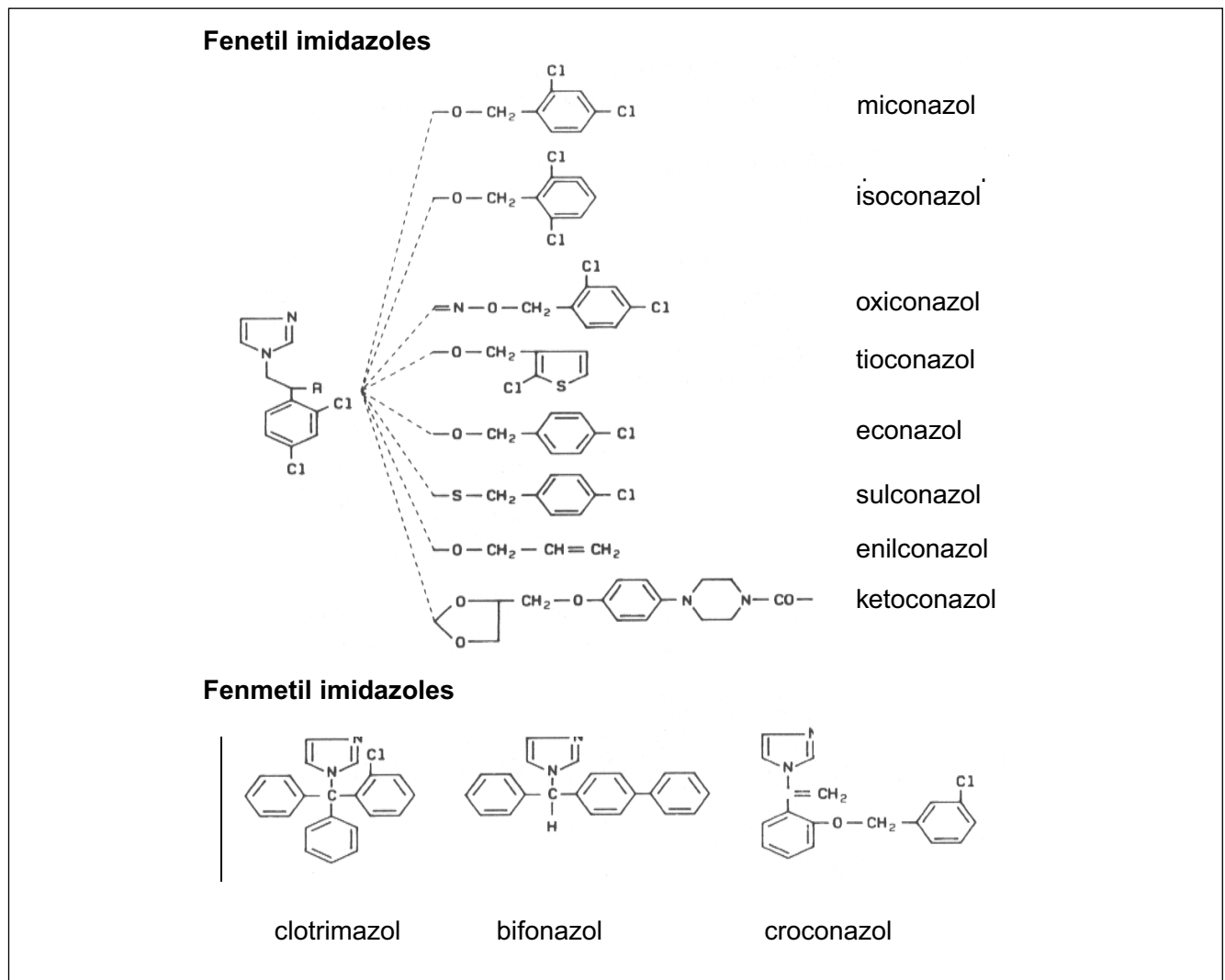


Fig. 1. Estructuras químicas de los imidazoles¹³.

con epinefrina, antihistamínicos y esteroides sistémicos revirtió el cuadro.

Caso 2: Mujer de 32 años con antecedentes personales de vaginitis de repetición en el último año por lo que había utilizado varios antimicóticos.

Unos 30 minutos después de tomar un comprimido de Panfungol® (ketoconazol) tuvo prurito intenso generalizado, angioedema labial, mareo y disnea.

A la exploración en urgencias presentaba sibilancias diseminadas con hipoventilación generalizada. El cuadro cedió con el tratamiento adecuado.

MATERIAL Y MÉTODOS

- Pruebas cutáneas:

La prueba del *prick* con ketoconazol preparado en nuestro laboratorio se hizo con diluciones en suero fisiológico de 10 y 20 mg/ml. Se emplearon histamina (10 mg/ml) y solución salina fisiológica como controles positivo y negativo, respectivamente.

Las pruebas se leyeron a los 15 minutos y se consideraron positivas si el diámetro de la pápula excedía en 3 mm a la del control negativo.

Si la prueba del *prick* era negativa se realizaban pruebas de intradermorreacción (ID) con la misma dilución que en la prueba del *prick*.

- IgE específica:

La determinación de la IgE específica se llevó a cabo por el método de ELISA. Para ello colocamos el ketoconazol durante 18 horas en una placa de microtitulación (13 µg de ketoconazol en cada pocillo). Se bloqueó con caseína durante 1 hora a 37°C y se lavó extensamente. Después se incubó con el suero de la paciente y se dejó a temperatura ambiente durante 2 horas, lavándolo de nuevo. Añadimos anti-IgE humana conjugada con peroxidasa durante otra hora a 37°C y después se lavó; a continuación vertimos el sustrato cromógeno y detuvimos la reacción con ácido sulfúrico.

- Provocación:

Realizamos una provocación a simple ciego controlada con placebo con dosis crecientes de nistatina, terbinafina, metronidazol, fluconazol e itraconazol comenzando en todas ellas con 1/4 de la dosis terapéutica y duplicando dicha dosis cada 2 horas hasta alcanzar la dosis de tratamiento.

Antes de las provocaciones obtuvimos el consentimiento por escrito de las pacientes.

RESULTADOS

En ambos casos, las pruebas cutáneas (*prick* e ID) fueron negativas.

También fue negativo el ELISA con ketoconazol y las provocaciones con nistatina, terbinafina, metronidazol, fluconazol e itraconazol.

No procedimos a realizar la provocación con ketoconazol por tratarse de reacciones anafilácticas.

DISCUSIÓN

La anafilaxia es un cuadro clínico generalizado inmediato producido por la liberación de mediadores que actúan sobre distintos órganos y producen disnea, angioedema, urticaria, síntomas digestivos o combinaciones de ellos y que puede evolucionar al shock. Las causas que la producen son múltiples y entre ellas se encuentran los fármacos⁴.

El ketoconazol es un antimicótico del grupo de los imidazoles que presenta un amplio espectro antimicótico, incluidos también dermatofitos y levaduras.

La biodisponibilidad oral es del 60%, y alcanza la máxima concentración plasmática al cabo de 1,5 horas. Se distribuye de forma limitada por el organismo, aunque alcanza concentraciones adecuadas en la piel, los huesos, la saliva, el sudor y los líquidos articular, pleural y peritoneal. No difunde a través de la barrera meníngea. Se une en un 94% a las proteínas plasmáticas. Se metaboliza en el hígado el 50% de la dosis, y el 60% del total de la dosis se elimina en la bilis.

Las reacciones sistémicas por ketoconazol son infrecuentes y el mecanismo generalmente se desconoce^{2,3}. Hemos encontrado, en cambio, varios casos de dermatitis de contacto en la literatura revisada lo que sugiere que el ketoconazol sensibiliza más por vía tópica que sistémica⁵.

En 1983, Van Ketel demostró un mecanismo de hipersensibilidad del tipo I al ketoconazol administrado por vía oral mediante una prueba de "scratch" positiva y una prueba epicutánea negativa⁶.

Ese mismo año, Van Dijke y cols. describieron dos casos de anafilaxia tras la ingestión de ketoconazol³.

En 1989, García-Bravo describió un eccema generalizado tras tomar por vía oral ketoconazol, y demostró un mecanismo de hipersensibilidad del tipo IV⁷.

El primer caso publicado de un paciente con derma-

titis de contacto por la aplicación tópica de ketoconazol lo encontramos en 1990 de la mano de Foti y cols.⁸.

Verschuere y Santucci^{1,9} publicaron tres nuevos casos de dermatitis de contacto por ketoconazol en 1992 y otros dos Valsecchi en 1993¹⁰.

Según Motley y Reynolds¹¹, hay reactividad cruzada entre los derivados 2-(2-4 diclorofenil) etil imidazoles, econazol, enilconazol, isoconazol, miconazol sulconazol y tioconazol. Ellos recomiendan emplear ketoconazol o clotrimazol en estos pacientes pues no encuentran ninguna reactividad cruzada con ellos. Sin embargo, Jones y Kennedy describieron la existencia de reactividad cruzada entre los derivados 2-(2-4 diclorofenil) etil imidazoles tioconazol y ketoconazol¹².

Se han propuesto diferentes hipótesis para resolver la controversia: a) la capacidad de sensibilizar de los imidazoles puede deberse sólo al anillo clorofenilo de la molécula o bien a un metabolito intermediario; y b) el empleo frecuente de varios antimicóticos al mismo paciente puede favorecer la aparición de múltiples sensibilizaciones⁹.

Los estudios realizados con rayos x indican que el anillo imidazol del ketoconazol se encuentra recubierto por la larga cadena lateral, lo que le protege su reconocimiento por los receptores de dicha estructura; además salvo por el anillo imidazol, el ketoconazol se asemeja más a los derivados triazólicos como por ejemplo el fluconazol, el itraconazol y el terconazol, aunque todavía no hay suficientes estudios para determinar si entre éstos hay reactividad cruzada o no¹³.

Presentamos dos casos de anafilaxia por ketoconazol con buena tolerancia a otros imidazoles. En concordancia con la mayoría de los casos publicados, las pruebas cutáneas y la determinación de IgE específica sérica no han resultado útiles para realizar el diagnóstico ni para aclarar el mecanismo patogénico implicado². Quizás la negativi-

dad de las pruebas pueda deberse al tiempo transcurrido entre las reacciones y el estudio alergológico.

Aunque nuestras pacientes toleraron otros imidazoles, dada su gran similitud química, deberíamos siempre comprobar la tolerancia antes de permitirlos en pacientes que hayan tenido reacciones alérgicas a uno de ellos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Verschuere GL, Bruynzeel DP. Hypersensitivity to Ketoconazole. Contact dermatitis 1992; 26(1): 47-48.
2. González Delgado P, Florido López F, Sáenz San Pedro B, Cuevas Agusti M, Marín Pozo JF. Hipersensitivity to Ketoconazol. Ann Allergy 1994; 73(4): 326-328.
3. Van Dijke CPH, Veerman FR, Haverkamp HC. Anaphylactic reactions to Ketoconazole. Br Med J 1983; 287 (6406): 1673.
4. Lieberman P. Anaphylaxis and anaphylactoid reactions. In: Elliot Middleton Jr, Charles E. Reed, Elliot F. Alergy. Principles and Practice. 1998. St Lous, Missouri: Mosby, 1998: 1079-1092.
5. Shelanski MV, Phillips SB, Potts CE. Evaluation of cutaneous reactivity to recently marketed dermatologic products. Int J Dermatol 1996; 35(2): 137-140.
6. Van Ketel W G. An allergic eruption probably caused by Ketoconazole. Contact Dermatitis 1983; 9 (4): 313.
7. García-Bravo B, Mazuecos J, Rodríguez-Pichardo A, Nava J, Camacho F. Hypersensitivity to Ketoconazole preparations: study of 4 cases. Contact Dermatitis 1989; 21: 346-348.
8. Foti C, Filotico R, Grandolfo M, Vena G A. Dermite allergica da contatto con Ketoconazole. Boll Derm All Profess 1990;5: 251-253.
9. Santucci B, Cannistraci C, Cristaudo A, Picardo M. Contact dermatitis from Ketoconazole cream. Contact dermatitis 1992; 27(4): 274-275.
10. Valsecchi R, Pansera B, di Landro A, Cainelli T. Contact dermatitis from Ketoconazole. Contact Dermatitis 1993; 29(3): 162.
11. Motley RJ, Reynolds AJ. Contact allergy to 2-4 dichlorophenylethyl imidazole derivatives. Contact Dermatitis 1988; 19: 381-382.
12. Jones SK, Kennedy CTC. Contact dermatitis from tioconazole. Contact Dermatitis 1990; 22: 122.
13. Dooms-Goossens A, Matura M, Drieghe J, Degreef H. Contact allergy to Imidazoles used as antimycotic agents. Contact Dermatitis 1995; 33(2): 73-77.