

11227
24/29



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HOSPITAL DE ESPECIALIDADES
CENTRO MEDICO LA RAZA
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

“ EL KETOCONAZOL COMO
HIPOCOLESTEROLEMIANTE ”

T E S I S

PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALIDAD EN
MEDICINA INTERNA

PRESENTA :

DR. JULIO CESAR HONDA FUJIMURA



IMSS
SEGURIDAD Y SALUD SOCIAL

MEXICO D. F.

MARZO 1989

TESIS CON
FALLA DE ORIGEN



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

INDICE.

I	.- INTRODUCCION.....	01
II	.- OBJETIVO.....	03
III	.- PACIENTES Y METODO.....	04
IV	.- RESULTADOS.....	06
V	.- DISCUSION.....	16
VI	.- BIBLIOGRAFIA.....	19

I.- INTRODUCCION.

En los últimos años, se le ha dado gran relevancia a los efectos benéficos de la reducción del colesterol total, en la cardiopatía isquémica, como se ha demostrado en varios estudios, dentro de los cuales destacan -- los resultados del Lipid Research Clinics (1,2), del estudio de Helsinki (3), y recientemente del Programa Nacional de Educación en Colesterol de los Estados Unidos de Norteamérica (4).

El ketoconazol es un derivado imidazol, utilizado como un antimicótico de amplio espectro y de baja toxicidad, años después de su empleo se empezó a observar que dentro de sus efectos adversos se encontraba la presencia de ginecomastia (5), lo que condujo a la investigación de los efectos del fármaco sobre la producción de testosterona, y se encontró que el ketoconazol es un potente inhibidor de la síntesis de esteroides adrenales y gonadales (6, 7, 8, 9, 10, 11). Por lo anterior se inicio como tratamiento de algunas enfermedades como el cáncer de prostata (10, 11, 12), el hirsutismo idiopático (10, 13), el síndrome de Cushing (10, 14, 15), y en la pubertad precoz (10, 16) con resultados favorables. Posteriormente Buttke en 1983 (17) demostró la inhibición de la síntesis de colesterol y el -DNA en linfocitos estimulados con mitógeno y posteriormente se informó que en un paciente con leucemia que recibía ketoconazol desarrolló hipocolesterolemia (18).

En 1986 Kraemer y Pont, informaron en su estudio "Inhibición de la síntesis de colesterol por ketoconazol", la presencia de disminución del colesterol sérico, por medio del ketoconazol, siendo la dosis utilizada de 400 mg - cada 8 horas, señalando que el mecanismo de la inhibición es el bloqueo del paso de lanosterol a colesterol, sin em-

bargo, la dosis utilizada fue alta y su aplicación por ---
ello limitada.

II.- OBJETIVO.

Por lo anterior el objetivo del estudio fue el - demostrar que dosis convencionales de ketoconazol (400 mg al día), son suficientes para lograr disminuir las cifras de colesterol en pacientes portadores de hipercolesterolemia, y con menos efectos secundarios que con la utilización de altas dosis de ketoconazol (generalmente 400 mg -- cada 8 horas).

III.- PACIENTES Y METODO.

Se realizó un estudio prospectivo, doble ciego - cruzado, en donde se incluyeron a 20 pacientes de ambos sexos, con edades entre 20 a 70 años, y que cursaban con la presencia de hipercolesterolemia de acuerdo a los datos publicados por Jeffrey (20), siendo los criterios de exclusión los siguientes: 1) Pacientes con ingesta de medicamentos que se conocen que interfieren con el metabolismo de lípidos, o que interactuen con el ketoconazol, 2) la presencia de insuficiencia hepática, o alteración de las pruebas funcionales hepáticas, y 3) antecedente de absorción - ción intestinal deficiente o datos clínicos de ella.

Los pacientes se estudiaron en forma ambulatoria y se estudiaron por espacio de 60 días, siendo divididos - los pacientes en dos grupos en forma aleatoria. El primer grupo recibió en la primera fase (30 días) ketoconazol --- 200 mg cada 12 horas, mientras que el grupo dos recibió -- placebo cada 12 horas, los siguientes 30 días fue en forma inversa, con las mismas dosis. Durante el estudio no hubo cambio en el tipo de alimentación acostumbrada por los pacientes.

Al inicio del estudio se les determino biometría hemática completa, glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, calcio, fósforo, albúmina, globulinas, transaminasas (TGO, TGP), deshidrogenasa láctica, fosfatasa alcalina, -- tiempo de protrombina, así como colesterol y triglicéridos los cuales fueron determinados posteriormente a los 30 y - 60 días, así como la complementación con interrogatorio sobre la presencia de impotencia, disminución de libido, y - la realización de exploración física, para detectar la presencia de ginecomastia.

Los pacientes aceptaron participar en el estudio y éste fue aceptado por el comité de investigación del Hospital.

El análisis estadístico se realizó por medio de la análisis de varianza.

IV.- RESULTADOS.

Se estudiaron a 20 pacientes, siendo 12 hombres y 8 mujeres, siendo la edad media de 51.5 ± 10.5 años. Nueve pacientes eran portadores de Diabetes Mellitus, los cuales presentaban cifras de glucemia dentro de límites adecuados de control metabólico. Un paciente fue excluido al terminar la primera fase con ketoconazol por la presencia de elevación importante de los triglicéridos, y no fue incluido en el análisis estadístico. Los datos generales de los pacientes se muestran en los cuadros uno y dos.

La cifra de colesterol sérico total inicial fue de 313.6 ± 54.6 mg/dl, el cual disminuyó a 242.4 ± 52.3 mg/dl con la administración de ketoconazol, y durante el periodo placebo el nivel fue de 298.4 ± 68.1 mg/dl, obteniéndose una p menor de 0.01. (Figura 1, cuadro 3).

CUADRO TRES. CIFRAS DE COLESTEROL INCLUYENDO AMBOS GRUPOS (MEDIA \pm DESVIACION ESTANDAR). mg/dl

BASAL	313.6 ± 54.6	
KETOCONAZOL	242.4 ± 52.3	(-22.7%)
PLACEBO	298.4 ± 68.1	(- 4.8%)

Respecto a los triglicéridos, el nivel inicial fue de 281 ± 154.2 mg/dl, el cual incrementó durante la fase de ketoconazol a 422 ± 572 mg/dl, regresando al nivel -

CUADRO I.- DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES DEL GRUPO UNO.

Paciente	Sexo	Edad	C O L E S T E R O L (&)			T R I G L I C E R I D O S (&)		
			Basal	Ketoconazol	Placebo	Basal	Ketoconazol	Placebo
Uno	Masc	69	237	200	216	100	89	108
Dos	Fem	60	332	193	369	---	---	---
Tres	Fem	54	268	251	216	140	143	70
Cuatro	Fem	58	278	306	310	532	86	586
Cinco(+)	Masc	35	242	230	---	2070	2422	---
Seis	Masc	45	367	318	340	252	194	220
Siete	Masc	62	268	179	220	178	120	140
Ocho	Fem	40	297	220	247	201	184	220
Nueve	Masc	35	164	240	257	272	687	240
Diez	Masc	56	288	241	248	---	403	376

(+) El paciente fue excluido del estudio y no se incluyó en el análisis estadístico

(&) Cifras en mg/dl

10-

CUADRO 2.- DATOS GENERALES DE LOS PACIENTES DEL GRUPO DOS.

Paciente	Sexo	Edad	C O L E S T E R O L (&)			T R I G L I C E R I D O S (&)		
			Basal	Placebo	Ketoconazol	Basal	Placebo	Ketoconazol
Uno	Fem	58	310	305	246	611	650	2228
Dos	Masc	54	451	460	332	226	230	200
Tres	Masc	35	316	312	186	322	330	222
Cuatro	Fem	47	377	382	350	470	480	500
Cinco	Fem	54	247	240	230	464	500	1456
Seis	Masc	62	237	250	193	200	210	350
Siete	Masc	47	349	330	219	359	360	194
Ocho	Masc	60	300	290	195	163	160	230
Nueve	masc	49	340	290	220	140	120	152
Diez	Fem	56	334	393	287	147	159	147

(&) Cifras en mg/dl.

inicial durante la fase de placebo a 275 ± 181.8 mg/dl, -- sin encontrarse la presencia de significancia estadística. (Cuadro 4, figura 2).

CUADRO CUATRO. CIFRAS DE TRIGLICERIDOS INCLUYENDO AMBOS GRUPOS. (MEDIA \pm DESVIACION ESTANDAR).
mg/dl

BASAL	281.0 ± 154.2	
KETOCONAZOL	422.4 ± 572.2	(+ 50.3%)
PLACEBO	275.8 ± 181.8	(- 1.8%)

Realizando un análisis de cada grupo, el primer grupo (Ketoconazol-placebo) presento una disminución de colesterol durante la fase de ketoconazol (p menor de 0.05) siendo el nivel inicial de 299.8 ± 45 mg/dl, con ketoconazol de 238.6 ± 48 mg/dl, y con placebo de 268.6 ± 57.4 mg/dl. (Cuadro 5, figura 3).

CUADRO CINCO. NIVELES DE COLESTEROL DEL PRIMER GRUPO (KETOCONAZOL-PLACEBO)
(MEDIA \pm DESVIACION ESTANDAR) mg/dl

BASAL	299.8 ± 45	
KETOCONAZOL	238.6 ± 48	(-20.4%)
PLACEBO	268.6 ± 57.6	(-10.4%)

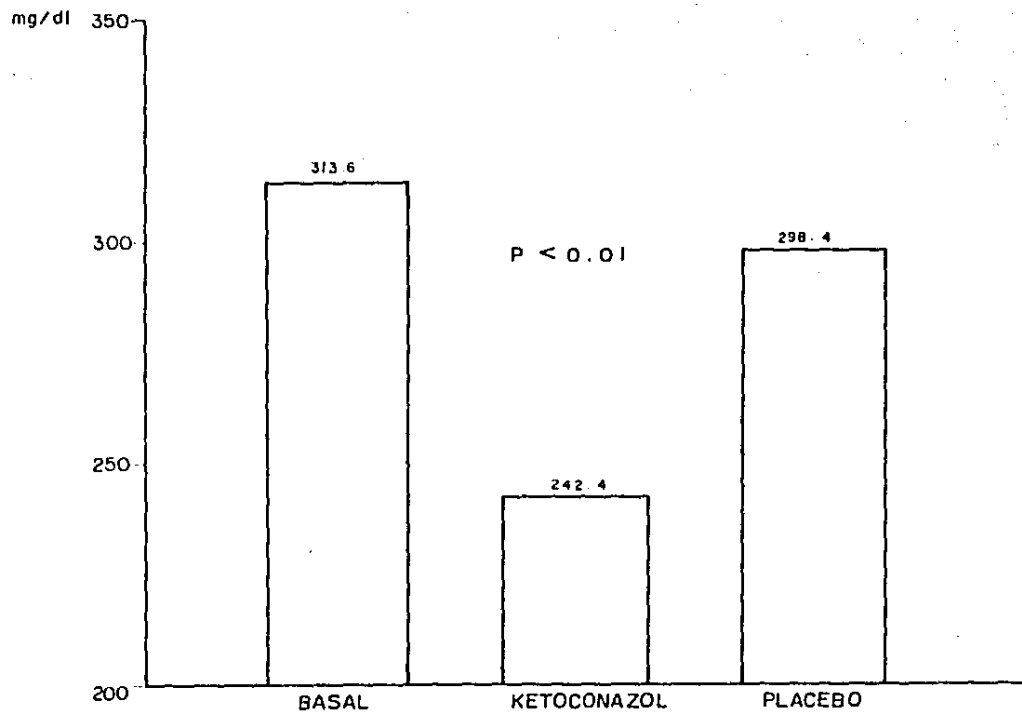


Fig. 1 Niveles séricos del colesterol total en ambos grupos.

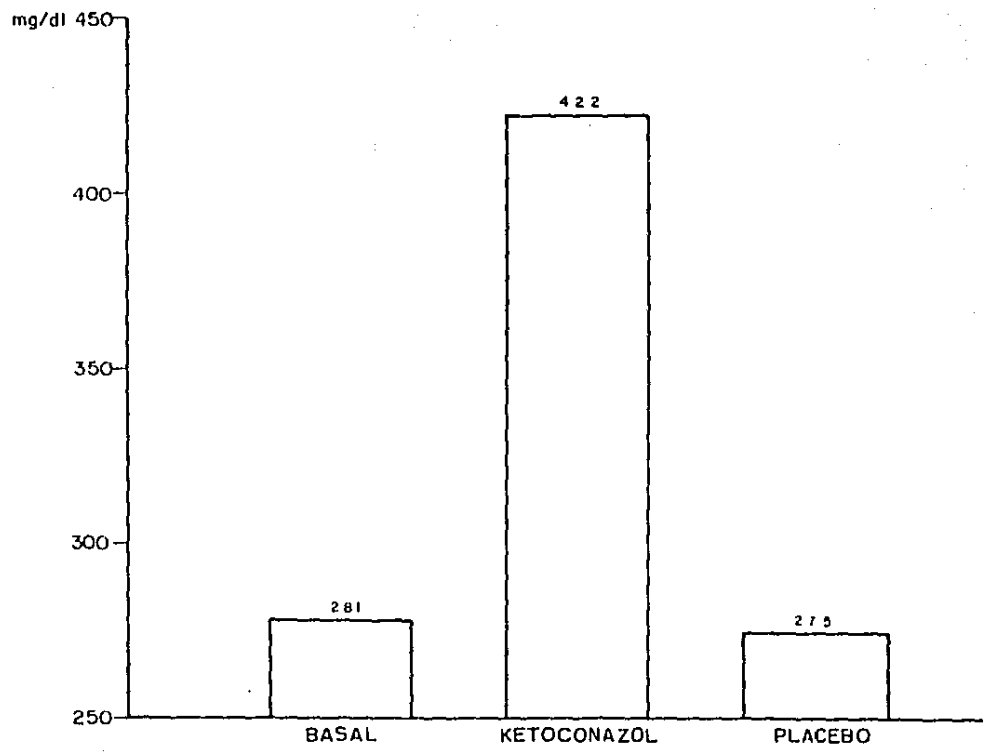


Fig. 2 Niveles séricos de triglicéridos en ambos grupos.

Tocante a los triglicéridos, el nivel basal fue de 239.2 ± 142.2 mg/dl, en la fase de ketoconazol el nivel fue de 214.7 ± 212.4 y con el placebo fue de 225.8 ± 169.9 (cuadro 6, figura 4).

CUADRO SEIS. NIVELES DE TRIGLICÉRIDOS DEL PRIMER GRUPO. (KETOCONAZOL-PLACEBO). mg/dl (MEDIA \pm DESVIACION ESTANDAR).

BASAL	239.2 ± 142.2	
KETOCONAZOL	214.7 ± 212.4	(-10.2%)
PLACEBO	225.8 ± 169.9	(- 5.6%)

El segundo grupo (placebo-ketoconazol), también demostró una disminución del colesterol total con ketoconazol, siendo la p menor de 0.05. El nivel inicial fue de 326.1 ± 61.6 mg/dl, durante la fase de placebo fue de 325.1 ± 68.8 mg/dl y con el ketoconazol fue de 245.8 ± 58.2 mg/dl (cuadro 7, figura 3).

CUADRO SIETE. NIVEL DE COLESTEROL EN EL GRUPO DOS (PLACEBO-KETOCONAZOL) mg/dl (MEDIA \pm DESVIACION ESTANDAR).

BASAL	326.1 ± 61.6	
PLACEBO	325.1 ± 68.8	(- 0.3 %)
KETOCONAZOL	245.8 ± 58.2	(- 24.6 %)

En los triglicéridos, el segundo grupo presentó un nivel inicial de 310.2 ± 162.8 mg/dl, con placebo de 319.9 ± 176.4 mg/dl y con ketoconazol de 567 ± 703.6 mg/dl (Cuadro 8, figura 4).

CUADRO OCHO. NIVEL DE TRIGLICÉRIDOS EN EL SEGUNDO (PLACEBO-KETOCONAZOL). mg/dl (MEDIA \pm DESVIACION ESTANDAR).

BASAL	310.2 ± 61.6	
PLACEBO	319.9 ± 176.4	(+ 3.1%)
KETOCONAZOL	567.9 ± 703.6	(+ 83.0%)

Respecto a los efectos adversos, hubo buena tolerancia al medicamento, no presentaron alteración de las pruebas funcionales hepáticas y ningún paciente presentó ginecomastia, disminución de la libido o impotencia.

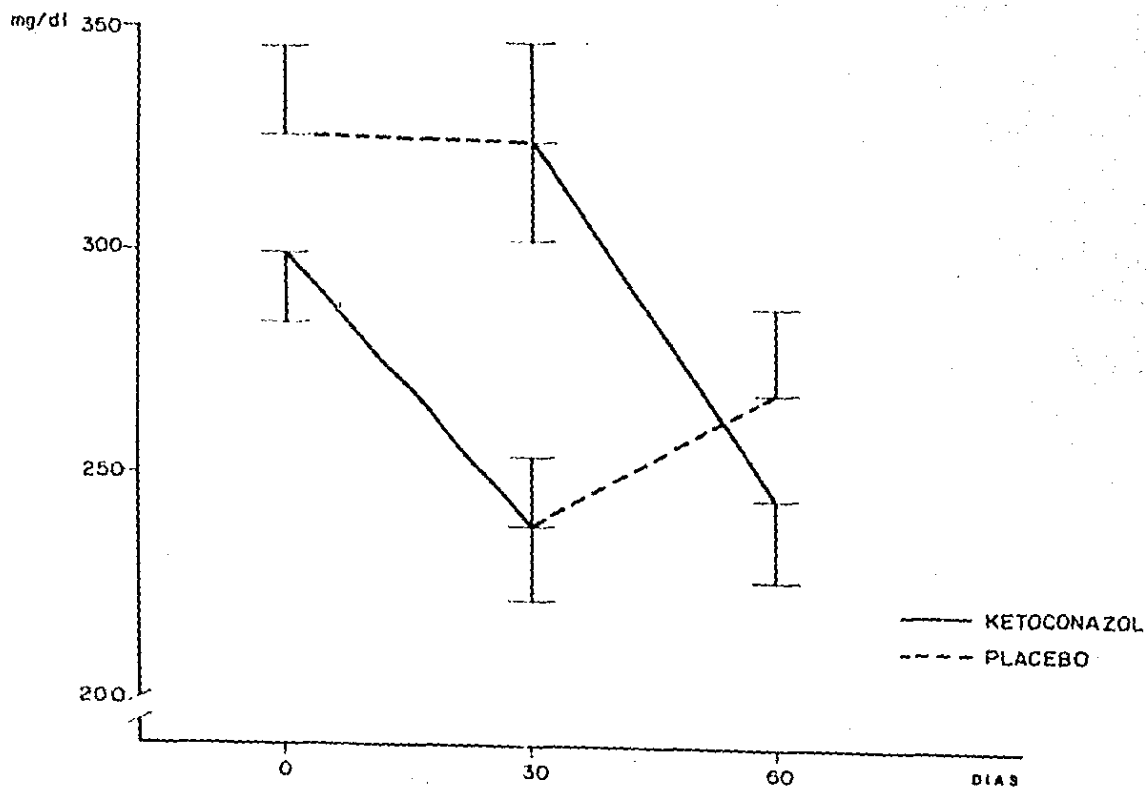


Fig. 3 Niveles de colesterol de cada grupo.
(Media \pm Error Standard)

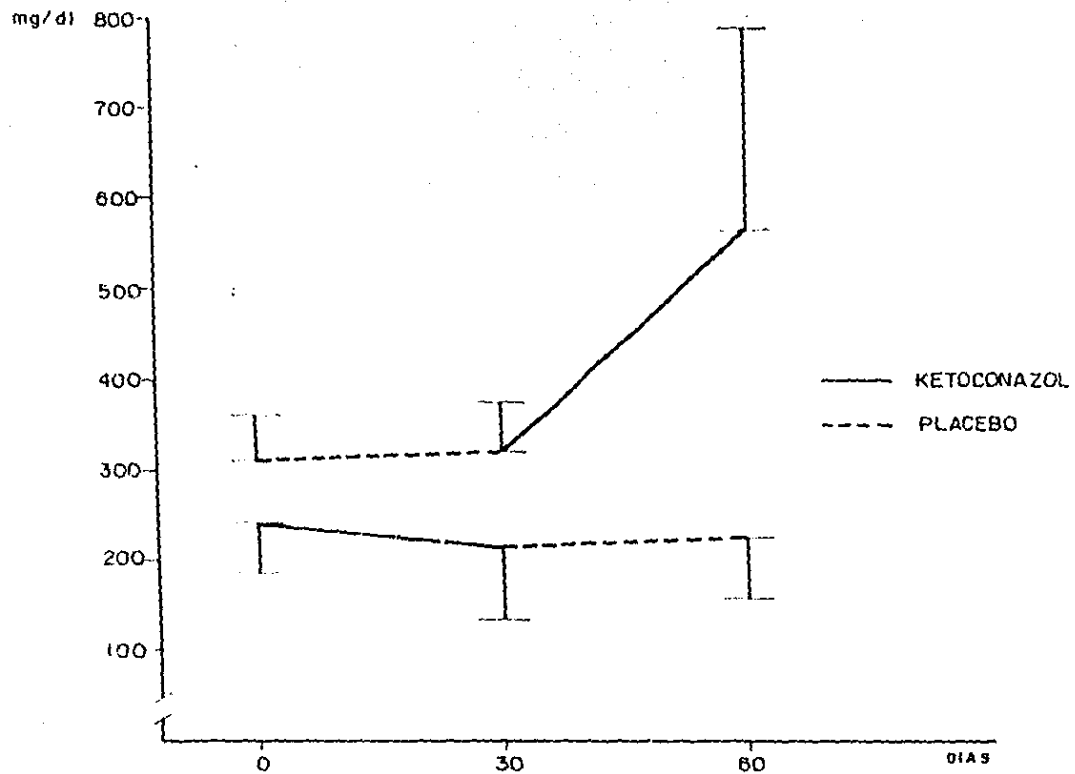


Fig. 4 Niveles de triglicéridos de cada grupo.
(Media \pm Error Standard)

V.- DISCUSION.

El tratamiento conocido de la hiperlipidemia fracasa en muchas ocasiones a pesar de llevar una dieta adecuada y de recibir los medicamentos necesarios. Por este motivo se han buscado alternativas terapéuticas efectivas y con pocos efectos secundarios.

El presente estudio, es el primero de tipo controlado y doble ciego cruzado, que utiliza al ketoconazol como un medicamento para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria y de los resultados obtenidos, se observó que el ketoconazol a dosis de 400 mg/día, durante un lapso de un mes, disminuye los niveles de colesterol sérico total en un 22.7%, lo que concuerda con los informes previos (18,19), sin embargo en estos últimos estudios, se utilizaron dosis de 400 mg cada 8 horas de ketoconazol. Comparando la disminución que produce el ketoconazol, en los niveles de colesterol, con otros medicamentos utilizados en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria se demuestra un efecto similar, ya que otras drogas hipolipemiantes ocasionan un descenso del colesterol en un 25 a 35%, y el descenso obtenido con ketoconazol se encontró en este rango. También tienen una eficacia semejante a las resinas sequestradoras de ácidos biliares (Colesteramina y colestipol) pues disminuyen un 25 a 35% el nivel de colesterol -- (21), la neomicina un 25% (22), y la niacina un 20 a 35% -- (23).

Respecto a los efectos adversos, los pacientes no presentaron alteración en las pruebas funcionales hepáticas, lo cual puede ser secundario a que las anomalías en estas pruebas son transitorias y que la incidencia de daño hepático verdadero es muy bajo de 0.1 a 1% (10).

Por otra parte, ningún paciente presentó datos de gineco--mastia, impotencia, o disminución de la libido, efectos -- que se han observado en pacientes con altas dosis de ketoconazol (10). En este estudio no se realizaron determina-- ciones hormonales, porque hay informes previos en donde se demuestra que dosis de 400 mg/día no ocasionan altera----- ciones importantes en las hormonas sexuales (10).

Se sabe que el mecanismo de acción del ketoconazol para disminuir las cifras de colesterol, es por medio del bloqueo de la conversión de lanosterol a colesterol, y que incluso en el estudio de Kraemer y Pont (19) se realizó un estudio in vitro, en donde se demostró la presencia de un aumento de lanosterol, en los cultivos de fibroblastos, a los que se les agregaba ketoconazol.

A diferencia del estudio de Kraemer y Pont, en el cual 7 pacientes con cáncer de prostata, recibieron ketoconazol y los cuales no presentaron modificación en los niveles de triglicéridos, nosotros encontramos que algunos pacientes presentaban aumento de triglicéridos, que incluso ameritó que un paciente saliera de la investigación por nuestros criterios de exclusión, y aunque no contamos con una explicación muy clara acerca de esta diferencia, consideramos que el estudio de Kraemer y Pont, incluyeron a pacientes con enfermedad crónica en los que es habitual encontrar cifras bajas de triglicéridos, el estudio no fue controlado, de manera, que con éste último estudio no se pueden hacer conclusiones valederas.

Las conclusiones de nuestro estudio son que el ketoconazol es un medicamento eficaz para disminuir el colesterol sérico, y que podría ser utilizado como un fármaco adyuvante. Habrá que efectuar estudios farmacológicas -

en fase IV, así como a largo plazo para evaluar su utilización como medicamento de primera elección, y por otra parte aún falta por conocer con precisión la vida biológica - del lanosterol, para evaluar su participación en el fenómeno de la aterosclerosis. Por último cabe mencionar que habrá que tener en cuenta los efectos del ketoconazol sobre los lípidos en pacientes que reciban este medicamento, pero el ketoconazol parece ser una alternativa en el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria.

VI.- BIBLIOGRAFIA.

- 1) Lipid Research Clinics Program. THE LIPID -- RESEARCH CLINICS CORONARY PRIMARY PREVENTION TRIAL RESULTS. I. Reducción in incidence of -- coronary heart disease. JAMA 1984; 251: 351--364.
- 2) Lipid Research Clinics Program. THE LIPID -- RESEARCH CLINICS CORONARY PRIMARY PREVENTION TRIAL RESULTS. II. The relation of reduction in incidence of coronary heart disease to cho^lesterol lowering. JAMA 1984; 251: 365-374.
- 3) Frick MH, Elo O, Haapa y colaboradores. HEL-SINKY HEART STUDY PRIMARY PREVENTION TRIAL -- WITH GEMFIBROZIL IN MIDDLE-AGED MEN WITH DYS-LIPIDEMIA. Safety of treatment, changes in -- risk factors and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317: 1237-1245.
- 4) The expert Panel. REPORT OF THE NATIONAL CHO LESTEROL EDUCATION PROGRAM EXPERT PANEL ON DE TECTION, EVALUATION AND TREATMENT OF HIGH --- BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS. Arch Intern Med 1988; 148: 36-69.
- 5) DeFelice R, Johnson DG, Galgiani JN. GYNECO-MASTIA WITH KETOCONAZOL. Antimicrob Agents -- Chemother 1981; 19: 1073-1074.
- 6) Pont A, Williams P y colaboradores. KETOCONA ZOLE BLOCKS ADRENAL STEROID SYNTHESIS. Ann -- Intern Med 1982; 97: 370-372.
- 7) Couch RM, Muller J, Perry YS y Winter JSD. - KINETIC ANALYSIS OF INHIBITION OF HUMAN ADRE- NAL STEROIDOGENESIS BY KETOCONAZOLE. J Clin - Endocrinol Metab 1987; 65: 551-554.
- 8) De Coster, Mahler C, Denis L, y colaborado-- res. EFFECTS OF HIGH-DOSE KETOCONAZOLE AND DE XAMETHASONE ON ACTH-STIMULATED ADRENAL STEROI DOGENESIS IN ORCHIECTOMIZED PROSTATIC CANCER PATIENTS. Acta Endocrinol 1987; 115: 265-271.

- 9) Rafjer J, Sikka S, Rivera F y Handelsman D. MECHANISM OF INHIBITION OF HUMAN TESTICULAR - STEROIDOGENESIS BY ORAL KETOCONAZOLE. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: 1193-1198.
- 10) Sonino N. THE USE OF KETOCONAZOLE AS AN INHI BITOR OF STEROID PRODUCTION. N Engl J Med --- 1987; 317: 812-818.
- 11) Pont A, Graybill J, Cranen P y colaboradores HIGH-DOSE KETOCONAZOLE THERAPY AND ADRENAL -- AND TESTICULAE FUNCTION IN HUMANS. Arch In--- tern Med 1984; 144: 2150-2153.
- 12) Heyns W, Drochmans VD, Shuerens E. ENDOCRINE EFFECTS OF HIGH DOSE KETOCONAZOLE THERAPY IN ADVANCED PROSTATIC CANCER. Acta Endocrinol -- 1985; 110: 276-283.
- 13) Carvalho D. KETOCONAZOLE FOR HIRSUTISM (Le-- tter). Lancet 1985; II: 560.
- 14) Sonino N, Boscaro M, Merola G y Mantero F. - PROLONGED TREATMENT OF CUSHING'S DISEASE BY - KETOCONAZOLE. J Clin Endocrinol Metab 1985; - 61: 718-722.
- 15) Loli P, Berselli ME, Tagliaferri M. USE OF - KETOCONAZOLE IN THE TREATMENT OF CUSHING'S -- SYNDROME. J Clin Endocrinol Metab 1986; 63: - 1365-1371.
- 16) Holland FJ, Fishman L, Bailey JD, Fazekas AT KETOCONAZOLE IN THE MANAGEMENT OF PRECOCIOUS PUBERTY NOT RESPONSIVE TO LHRH ANALOGUE THERA PY. N Engl J Med 1985; 312: 1023-1028.
- 17) Buttke TM, Chapman SW. INHIBITION BY KETOCO- NAZOLE OF MITOGEN-INDUCED DNA SYNTHESIS AND - CHOLESTEROL BIOSYNTHESIS IN LIMPHOCITES. Anti microb Agents Chemother 1983; 24: 478-485.
- 18) Miettinen TA, Vaktonen VV. KETOCONAZOLE AND CHOLESTEROL SYNTHESIS (Letter) Lancet 1984: - II: 1271.

- 19) kraemer P, Pont A. INHIBITION OF CHOLESTEROL SYNTHESIS BY KETOCONAZOLE. Am J Med 1986; 80: 616-622.
- 20) Schaefer E, Levy R. PATHOGENESIS AND MANAGEMENT OF LIPOPROTEIN DISORDERS. N Engl J Med - 1985; 312: 1300-1310.
- 21) Kane J, Havel R. TREATMENT OF HYPERCHOLESTEROLEMIA. Ann Rev Med 1986; 37: 427-435.
- 22) Hoeg J, Maher M, Bailey K Brewer B. COMPARISON OF SIX PHARMACOLOGIC REGIMENS FOR HYPER--PERCHOLESTEROLEMIA. Am J Cardiol 1987; 59: -- 812-815.
- 23) Witztum J. INTENSIVE DRUG THERAPY OF HYPER--CHOLESTEROLEMIA. Am Heart J 1987; 113: 603-9.