

Efecto del metamizol en los niveles plasmáticos de voriconazol



Effect of metamizole on plasma levels of voriconazole

Sr. Editor:

Voriconazol es un fármaco antifúngico de amplio espectro, indicado en la profilaxis y tratamiento de infecciones fúngicas invasivas. Sufre un metabolismo complejo mediante enzimas del citocromo P450. Así, se ha demostrado que voriconazol es sustrato de CYP2C9, CYP2C19 y CYP3A4, si bien el CYP2C9 participa mínimamente en los microsomas hepáticos humanos¹.

Metamizol es un derivado pirazolónico con efecto analgésico, antipirético y espasmolítico que induce moderadamente el citocromo CYP2C19 y CYP3A4, y débilmente el CYP2C9².

Presentamos 2 casos clínicos en los que se observa el papel del metamizol como causa de la reducción de las concentraciones plasmáticas (Cp) de voriconazol y compromete el resultado clínico.

Varón de 8 años, diagnosticado de leucemia linfoblástica aguda en tratamiento quimioterápico. Acudió al Servicio de Urgencias, se le diagnosticó neutropenia febril y presentó un cuadro de insuficiencia respiratoria. Fue trasladado a la Unidad de Cuidados Intensivos, donde recibió tratamiento antimicrobiano de amplio espectro y voriconazol intravenoso (iv) con intención terapéutica (Cp voriconazol objetivo 1,0-5,0 mg/L)³. Tras mejoría clínica y respiratoria, fue trasladado a planta 19 días después. Descartada la aspergilosis pulmonar, se mantuvo el tratamiento con voriconazol oral como profilaxis de la infección fúngica invasiva (Cp voriconazol objetivo >0,5 mg/L)⁴. Finalmente fue dado de alta.

Durante el ingreso, se solicitó al Servicio de Farmacia la monitorización farmacocinética e individualización posológica (TDM) de voriconazol.

El paciente inició voriconazol a dosis de ficha técnica. En los días +2 y +5 presentó niveles supratrapéuticos, por lo que se suspendió el antifúngico. El día +7, las Cp fueron 0,57 mg/L, por lo que se reinició el tratamiento. Sin embargo, en el día +10 los niveles resultaron indetectables (Cp valle < 0,05 mg/L). Pese a un incremento de dosis, el día +12 continuaban en 0,08 mg/L. Se detectó que el paciente había estado recibiendo 480 mg/8 h iv de metamizol, pautado desde el día +8, por lo que se decidió suspender el analgésico (día +12). Las Cp de los días +15 y +17 estuvieron en rango terapéutico. Además, en un seguimiento ambulatorio, los niveles volvieron a ser indetectables. Se confirmó que había estado tomando metamizol oral los días previos al control (día +37), por lo que se insistió en su suspensión, con recuperación de los niveles objetivo de voriconazol el día +45 (fig. 1).

Varón de 72 años, intervenido de lobectomía inferior por carcinoma microcítico de pulmón. Ingresó en Unidad de Cuidados Intensivos en el contexto de neutropenia febril y

shock séptico de origen respiratorio. Tras observarse infiltrados pulmonares bilaterales en la prueba de imagen, se comenzó antibioterapia de amplio espectro junto con voriconazol iv, ante sospecha clínica de aspergilosis pulmonar. Se decidió entonces llevar a cabo la monitorización farmacocinética y TDM de voriconazol.

En el día +5, las Cp de voriconazol fueron supratrapéuticas (6,3 mg/L). Por ello, se suspendió y, en el día +8 se reintrodujo a dosis inferiores tras verificar Cp en rango terapéutico (2,2 mg/L). En el día +9, tras presentar intensa lumbalgia, se empezó a administrar metamizol (2 g/8 h iv). En este contexto, el paciente presentó Cp indetectables (<0,5 mg/L) en los días +12 y +14, pese a que se incrementó la dosis del antifúngico. Se recomendó entonces suspender el tratamiento con metamizol (día +15), que fue sustituido por morfina, y mantener la misma pauta de voriconazol. En el día +19, las Cp fueron de 1,7 mg/L y se mantuvieron en rango en las siguientes determinaciones (fig. 2).

Metamizol fue comercializado en Alemania en 1922 pero, por su asociación con la aparición de agranulocitosis, fue retirado del mercado en muchos países occidentales, aunque todavía sigue comercializado en países de Europa, América, Asia y África. En España, se comercializó en 1969 para el tratamiento del dolor agudo postoperatorio o posttraumático, de tipo cólico o de origen tumoral, y para la fiebre alta que no responde a otras opciones terapéuticas. En determinadas situaciones, se prefiere su uso como una alternativa más segura a otros antiinflamatorios debido a su riesgo potencialmente menor de efectos adversos gastrointestinales y renales⁵. El uso de metamizol en España se ha duplicado en los últimos 10 años y se ha convertido en el segundo analgésico más utilizado, tras paracetamol.

La monitorización terapéutica de voriconazol tiene como objetivo maximizar la eficacia y evitar los efectos adversos, como la toxicidad neurológica y hepática. Dicha toxicidad es consecuencia de diferencias inter- e intraindividuales observadas en sus Cp, mayoritariamente debidas a la función hepática, edad, peso, inflamación, polimorfismo del citocromo CYP2C19 y a las interacciones medicamentosas⁶.

Varios estudios han puesto de manifiesto la interacción entre metamizol y otros fármacos que son metabolizados por los mismos citocromos que voriconazol. El área bajo la curva (AUC) de efavirenz y diazepam se vio reducida en un 79% y 68%, respectivamente, por acción de metamizol⁷. De forma similar, las Cp de ciclosporina también pueden verse disminuidas por interacción con este fármaco⁸. Sin embargo, no se han encontrado estudios que comparen directamente el efecto de metamizol sobre el metabolismo de voriconazol, quizá por su escaso uso en el mundo anglosajón. Los casos aquí publicados muestran que metamizol puede reducir las Cp de voriconazol por debajo del rango terapéutico y comprometer su efectividad. El hecho de que la reintroducción de metamizol en el caso 1 volviese a provocar Cp indetectables reforzaría la relación de causalidad.

En los casos descritos, no se utilizó dosis de carga de voriconazol en la reintroducción, debido a las reservas iniciales sobre la relación entre las Cp de voriconazol obtenidas y su interacción con metamizol. Sin embargo, cabe destacar

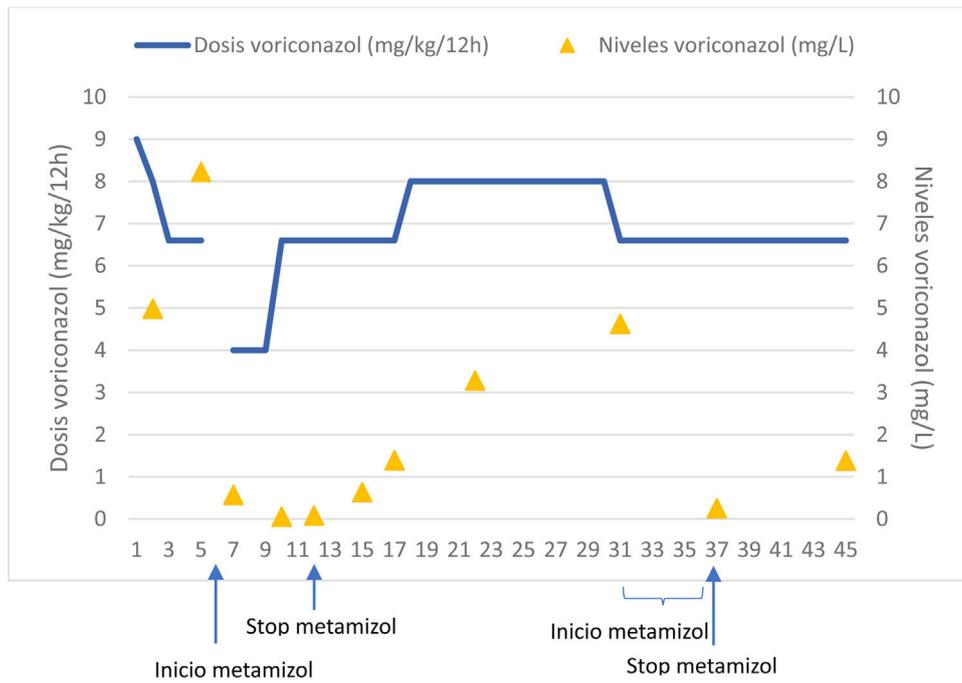


Figura 1 Dosis y niveles de voriconazol del caso 1.

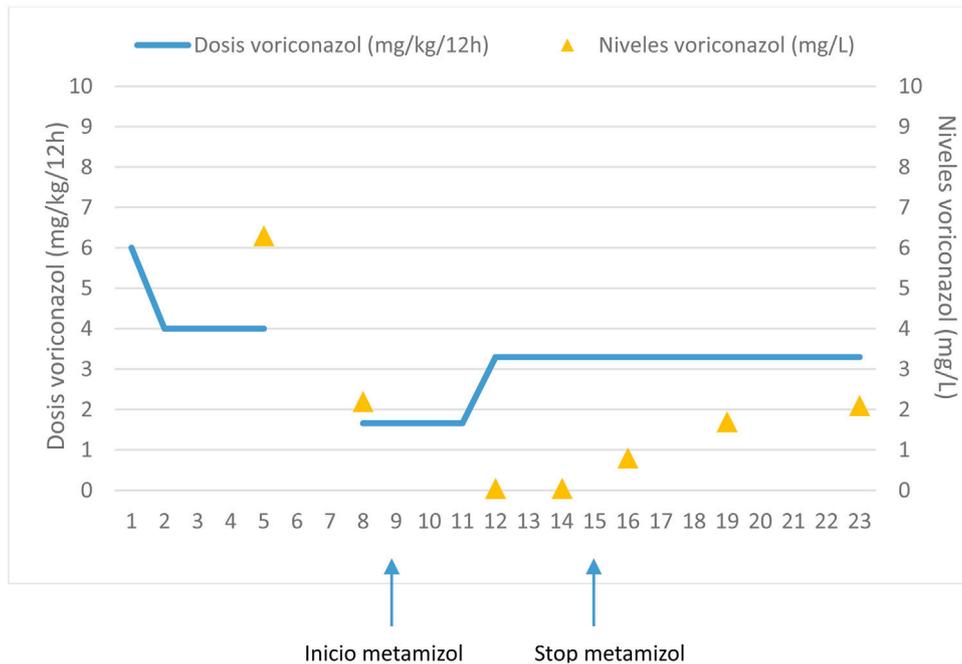


Figura 2 Dosis y niveles de voriconazol del caso 2.

que dicho fármaco era el único inductor del CYP3A4 que estaban recibiendo ambos pacientes. Según los resultados del estudio de Breithaupt et al., que analizaron la evolución temporal de la actividad CYP3A4 mediante la determinación de concentraciones de midazolam tras la administración de dosis repetidas de metamizol a pacientes sanos, la actividad

de CYP3A a los 3 días ya estaba inducida y alcanzó su máximo después de 6 días. Cinco días tras suspender metamizol, todavía permanecía el efecto de la inducción enzimática⁹. Dadas las repercusiones detectadas en las Cp de voriconazol con la administración concomitante de metamizol, sería lógico evitar su uso de forma conjunta. Sin embargo, en

el caso de que la interacción se produjera, y en vista de los resultados, parecería razonable reintroducir voriconazol empleando dosis de carga.

Consideraciones éticas

El estudio se diseñó y realizó de acuerdo con el Código de Ética de la Asociación Médica Mundial (Declaración de Helsinki).

Financiación

Declaramos que no se ha necesitado financiación para la realización de este trabajo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Ikeda Y, Umemura K, Kondo K, Sekiguchi K, Miyoshi S, Nakashima M. Pharmacokinetics of voriconazole and cytochrome p450 2C19 genetic status, 75. *Clin Pharmacol Ther*; 2004. p. 587–8, <http://dx.doi.org/10.1016/j.clpt.2004.02.002>.
- Ficha técnica Nolotil® (metamizol). [consultado julio 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/42304/FT_42304.html.pdf. (Acceso julio 2024).
- Wang T, Miao L, Shao H, Wei X, Yan M, Zuo X, et al. Voriconazole therapeutic drug monitoring and hepatotoxicity in critically ill patients: A nationwide multi-centre retrospective study. *Int J Antimicrob Agents*. 2022;60(5–6):106692, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2022.106692>. Epub 2022 Nov 11. PMID: 36372345.
- Duehlmeier S, Klockau C, Yu D, Rouch J. Characterization of therapeutic drug monitoring practices of voriconazole and posaconazole at a pediatric hospital. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2021;26:26–32, <http://dx.doi.org/10.5863/1551-6776-26.1.26>. Epub 2021 Jan 4. PMID: 33424497; PMCID: PMC7792136.
- Konijnenbelt-Peters J, van der Heijden C, Ekhart C, Bos J, Bruhn J, Kramers C. Metamizole (Dipyrone) as an alternative agent in postoperative analgesia in patients with contraindications for nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Pain Pract*. 2017;17:402–8, <http://dx.doi.org/10.1111/papr.12467>. Epub 2016 Jun 27. PMID: 27346584.
- Veringa A, Brüggemann RJ, Span LFR, Biemond BJ, de Boer MGJ, van den Heuvel ER, et al., Voriconazole ZonMw Study Group. Therapeutic drug monitoring-guided treatment versus standard dosing of voriconazole for invasive aspergillosis in haematological patients: A multicentre, prospective, cluster randomised, crossover clinical trial. *Int J Antimicrob Agents*. 2023;61:106711, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2023.106711>. Epub 2023 Jan 13. PMID: 36642232.
- Bachmann F, Duthaler U, Meyer Zu Schwabedissen HE, Puchkov M, Huwyler J, Haschke M, et al. Metamizole is a moderate cytochrome P450 inducer via the constitutive androstane receptor and a weak inhibitor of CYP1A2. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109:1505–16, <http://dx.doi.org/10.1002/cpt.2141>. Epub 2021 Jan 19. PMID: 33336382; PMCID: PMC8247900.
- Caraco Y, Zylber-Katz E, Fridlander M, Admon D, Levy M. The effect of short-term dipyrone administration on cyclosporin pharmacokinetics. *Eur J Clin Pharmacol*. 1999;55:475–8, <http://dx.doi.org/10.1007/s002280050659>. PMID: 10492062.
- Breithaupt MH, Krohmer E, Taylor L, Körner E, Hoppe-Tichy T, Burhenne J, et al. Time course of CYP3A activity during and after metamizole (dipyrone) in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89:2458–64, <http://dx.doi.org/10.1111/bcp.15720>. Epub 2023 Apr 1. PMID: 36946257.

Carlos Ignacio Díaz-Calderón Horcada^a,
Marta Mejías Trueba^{b,c,d}, Mónica Izuel Rami^a,
Ana Belén Guisado Gil^{b,c,d,*}, Elena Herranz Bayo^a
y Laura Herrera Hidalgo^{b,c,d}

^a Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España

^b Unidad de Gestión Clínica de Farmacia, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC-Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^c Unidad Clínica de Enfermedades Infecciosas, Microbiología y Parasitología (UCEIMP), Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBiS), Hospital Universitario Virgen del Rocío, CSIC-Universidad de Sevilla, Sevilla, España

^d CIBER de Enfermedades Infecciosas, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: anaguigil@gmail.com
(A.B. Guisado Gil).

<https://doi.org/10.1016/j.medin.2024.10.002>

0210-5691/ © 2024 Elsevier España, S.L.U. y SEMICYUC. Se reservan todos los derechos, incluidos los de minería de texto y datos, entrenamiento de IA y tecnologías similares.