



Caso clínico

CETOACIDOSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES Y GATIFLOXACINA EN UNA MUJER JOVEN PREVIAMENTE NO DIABÉTICA

Lavandaio H*, Marcucci G*, Carminati G*, Salomón S, Carena J***.**

*Médico de planta. Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza. Docente de la Unidad Docente Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

** Profesor Asociado de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo.

*** Profesor Titular de Medicina Interna. Facultad de Ciencias Médicas. Universidad Nacional de Cuyo. Jefe de Servicio de Clínica Médica. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza.

Autor responsable: Hugo Daniel Lavandaio. Timoteo Gordillo sin número. Cdad. Mendoza. CP: 5.500. Telf-fax: 0261- 4203944.

Correo electrónico: eddy lavandaio" <eddy.lavandaio@speedy.com.ar

RESUMEN

CETOACIDOSIS INDUCIDA POR CORTICOIDES Y GATIFLOXACINA EN UNA MUJER JOVEN PREVIAMENTE NO DIABÉTICA

Objetivo: Comunicar un caso de cetoacidosis inducida por corticoides y gatifloxacina y discutir los mecanismos de esta inusual y seria complicación.

Caso clínico: Mujer de 32 años, ingresa por neumonía adquirida en la comunidad de 5 días de evolución. Antecedentes: probable AR diagnosticada 4 meses antes tratada con metotrexate y corticoides intermitente. Examen físico: regular estado general, IMC 21, T° 38°C, FR 32/min, derrame pleural derecho, FC 96/min, PA 110/70, artralgias sin inflamación local. Exámenes complementarios: Hto 23%, GB 16300/mm³, VSG 96mm/1^oh, glucemia 0.90mg/dl, función hepática y amilasa normales, uremia 1.19g/l, creatinina 19mg/l. Hemocultivos (2) y esputo: Neumococo penicilina-sensible. La neumonía responde a gatifloxacina. Deteriora la función renal hasta la anuria con acidosis metabólica. Se interpreta como glomerulonefritis lúpica rápidamente progresiva por proteinuria de 2g/24hs, FR (+) 1/1280, FAN (+) 1/320 homogéneo, Anti ADN (+) intenso, complemento bajo: C3 29.4mg/dl y C4 10mg/dl, Ac anti Ro, La, Scl70, RNP y anticardiolipinas positivos. Se indica metilprednisolona EV (3 bolos 1g), complicándose con hiperglucemias de >6 g/l y cetoacidosis con cetonuria (+); Ac anti ICA y antiGAD negativos con HbA1C 5.2%. Es tratada en UTI (insulina y hemodiálisis). La paciente mejora, se descende la dosis de corticoides, quedando con requerimiento de 5 U/día insulina.

Comentarios: 1) La presencia de HbA1C normal, Ac anti ICA y GAD negativos permite descartar con razonable grado de certeza una diabetes tipo1 asociada al lupus. 2) El desarrollo de la cetoacidosis durante el tratamiento con corticoides y su resolución posterior avala el rol etiológico de los mismos. 3) La cetoacidosis puede

explicarse por estimulación de la gluconeogénesis y la insulinoresistencia con disminución de la captación periférica de glucosa a nivel de receptor y post-receptor generada por los glucocorticoides asociado al estado inflamatorio relacionado con el lupus y la sepsis que incrementan estos efectos.

Palabras claves: cetoacidosis, gatifloxacin, glucocorticoides.

ABSTRACT

GLUCOCORTICOID AND GATIFLOXACIN INDUCED KETOACIDOSIS IN A PREVIOUSLY NON DIABETIC YOUNG WOMAN

Objetivo: To communicate a case of glucocorticoid and gatifloxacin induced ketoacidosis and to discuss the mechanisms of this unusual and severe complication.

Case: A 32 years old woman, was admitted for community acquired pneumonia of 5 days of evolution. History: previous diagnosis of probable AR 4 months before treated with intermittent methotrexate and glucocorticoids. Physical examination: regular status, BMI 21, T° 38°C, RR 32/min, right pleural effusion, HR 96/min, BP 110/70, polyarthralgia without local inflammation. Tests: HCT 23%, WBC 16300/mm³, ESR 96mm/1^oh, glycemia 0.90mg/dl, liver function and amylase normal, uremia 1.19g/l, creatinine 19mg/l. Blood cultures (2) and sputum: *Streptococcus pneumoniae* penicillin susceptible. Pneumonia respond to gatifloxacin. She developed renal failure becoming anuric with metabolic acidosis. Assuming this findings as lupic rapidly progressive glomerulonephritis because of proteinuria of 2g/24hs, RF (+) 1/1280, homogeneous ANA (+) 1/320, Anti DNA (+), reduced complement: C3 29.4mg/dl and

C4 10mg/dl, Anti-Ro, Anti-La, Scl70, RNP and Anti-cardiolipin positives. Therapy was initiated with IV methylprednisolone (3 pulses 1g), complicating with hyperglycemia of >6 g/l and ketoacidosis with ketonuria (+); Anti-ICA and Anti-GAD negatives, and A1C 5.2%. She was admitted to ICU and managed with insulin and hemodialysis. The patient improves, glucocorticoids was tapered, without insulin requirement.

Commentary: 1) The presence of normal A1C, negative Anti-ICA and Anti-GAD, allows us to rule out with reasonable certainty a Tipe 1 Diabetes associated to lupus. 2) The development of ketoacidosis during glucocorticoid therapy and the later resolution support the etiologic rol of them. 3) Ketoacidosis can be explained by enhanced gluconeogenesis and insulin resistance with impaired peripheral glucose uptake at receptor and post-receptor level induced by glucocorticoids associated to inflammatory state related with lupus and sepsis which increase those effects.

Key words: ketoacidosis, gatifloxacin, glucocorticoid.

Introducción

La hiperglucemia es común en pacientes hospitalizados y se asocia con mala evolución y mayor mortalidad, aún en no diabéticos con enfermedad crítica.¹ También puede ser inducida por drogas, aunque la presentación como cetoacidosis es inusual.

Caso clínico

Mujer de 32 años con dolor torácico, hemóptisis y fiebre de 39.5°C de 5 días de evolución. Refiere antecedentes de AR diagnosticada 4 meses antes tratada con corticoides y metotrexate, sin otros antecedentes patológicos, tóxicos ni heredofamiliares de importancia. Examen físico: regular estado general, IMC 21, T° axilar 38°C, FR 32/min, derrame pleural derecho, FC 96/min, PA 110/70, y artralgias de muñeca y rodilla izquierda sin inflamación local. Exámenes complementarios: Hto 23%, GB 16300: NS:78, NB:6, LINF:13, EO:1, BAS:0, MON:2, VSG 96mm/h, tres glucemias entre 0.90 y 0.96 mg/dl, función hepática normal, amilasa 44 U/l, uremia 1.19 g/l, creatinina 19 mg/l. La paciente responde parcialmente a gatifloxacina con deterioro de la función renal (uremia:1.89g/l, creatininemia:3.1 mg/dl), hasta la anuria con acidosis metabólica. Se realiza diagnóstico de glomerulonefritis rápidamente progresiva y se indican 3 bolos endovenosos de 1g/día de betametiprednisolona, complicándose el cuadro con hiperglucemias de 6.28 g/l y cetoacidosis con pH arterial de 7.30 y CO₃H de 11.9 mEq/l, cuerpos cetónicos (+). Es tratada en UTI por 24 hs con goteo de insulina y una sesión de hemodiálisis. Hemocultivos y esputo positivos para Neumococo penicilino sensible. Por criterios como la nefropatía con proteinuria 2g/24hs, anemia, FR (+) 1/1280, FAN (+) 1/320 homogéneo, Ac anti ADN (+) intenso, C3:8.5(N=84-193mg/dl), C4:2.1(N=20-50mg/dl), anti Ro, La, Slc70, RNP y anticardiolipinas positivos, se cambia el diagnóstico a LES en actividad. La

paciente mejora y luego de descartar diabetes tipo1 por anticuerpos anti ICA y anti GAD negativos con HbA1C: 5.2% (VN=4.2-6.2%), se descende la dosis de corticoides, con normalización de la glucemia sin tratamiento hipoglucemiante.

Discusión

La disglucemia inducida por drogas es bien conocida, aunque la presentación clínica como cetoacidosis es totalmente inesperada. Para que se produzca cetoacidosis debe coexistir una insulinodeficiencia absoluta o relativa en conjunto con un exceso de hormonas de contrarregulación que no alcanza para impedir la cetogénesis. La cetoacidosis diabética es desencadenada a través de 2 mecanismos: reducción de la concentración efectiva de insulina circulante y aumento de hormonas contrarreguladoras de estrés.² La evidencia indica que los corticoides y la gatifloxacina pueden alterar la homeostasis glucémica.

Se estima por estudios caso-control que desarrolla diabetes el 7.6% de los casos expuestos a corticoides sistémicos.³ Los glucocorticoides inhiben la secreción de insulina por un mecanismo genómico que disminuye su exocitosis Ca^{+2} dependiente⁴ pero por acción en el SNC aumentan el tono vagal estimulador de la secreción de insulina. El balance determina si hay hiperinsulinemia compensadora o hiperglucemia.⁵

También los glucocorticoides inducen insulinorresistencia a través de diferentes mecanismos. Sobre la captación periférica de glucosa los glucocorticoides actúan por vías metabólicas aumentando la expresión del transportador GLUT-4 en músculo esquelético y tejido adiposo, pero no así su traslocación; y por favorecer lipólisis con ácidos grasos libres que son sustrato para la cetogénesis. Asimismo se ha demostrado exceso en la liberación hepática de glucosa por regulación corticoidea de pasos enzimáticos limitantes de la gluconeogénesis.⁵

Existen reportes de hipoglucemia e hiperglucemia con el uso de gatifloxacin desde 1999. En estudios animales se concluyó que la gatifloxacin induce sobresecreción de insulina al bloquear el canal K-ATP símil sulfonilurea a corto plazo y depleción de insulina por vacuolización celular a largo plazo. Esto coincide con hallazgos clínicos de hipoglucemia luego de una dosis de gatifloxacin e hiperglucemia luego de más de 2 días de administración.⁶

Un estudio retrospectivo entre 1995 y 2002 de 264 pacientes internados usando gatifloxacin y otros antibióticos, detectó 28 hipoglucemias y 48 hiperglucemias, siendo la hipoglucemia 5 veces más frecuentes con gatifloxacin que con ciprofloxacina y 9 veces más comparada con ceftriaxona, y también hiperglucemia 3.8 y 9.8 veces más respectivamente, todas con $p < 0.05$.⁷ Analizando reportes de eventos adversos en USA entre el año 1997 a 2003, la disglucemia representó el 24% de los adversos de gatifloxacin, el 1.3% de ciprofloxacina y moxifloxacina y el 1.6% de levofloxacina ($p < 0.0001$).

Un estudio clínico prospectivo randomizó 4162 pacientes con síndrome coronario agudo a recibir gatifloxacin diaria vs placebo para prevención secundaria durante 1.6 años. El 4.6% de los no diabéticos expuestos a gatifloxacin desarrolló nueva diabetes comparado con el 3.4% del grupo placebo ($P = 0.08$). Entre los diabéticos, gatifloxacin se relacionó con más hiperglucemia comparada con placebo (30.7% vs 25.4%) ($P = 0.11$), e hipoglucemia (2.6% vs 1.5%) ($P = 0.32$).⁸

Dos estudios canadienses caso-control en 2002 y 2005 demostraron en adultos mayores que gatifloxacin se asociaba a más ingresos por hipoglucemia e hiperglucemia comparada con macrólidos : OR 4.3 (IC 95: 2.9-6.3) y OR 16.7 (IC 95: 10.4-26.8) respectivamente .

En base a la evidencia disponible, la asociación entre gatifloxacin y disglucemia es probablemente causal.⁹

En la búsqueda de cetoacidosis inducida por fármacos existen pocos reportes hasta el año 2008. Un grupo de trabajo de la India informó 2 casos de pacientes con glomerulonefritis y síndrome nefrótico, tratados con corticoides y un paciente transplantado renal tratado con gatifloxacin que desarrollaron cetoacidosis.^{10,11}

Conclusiones: El efecto diabetogénico de los glucocorticoides se debe a insulinoresistencia con estimulación de la gluconeogénesis y disminución de la captación periférica de glucosa. Con dosis terapéuticas en pacientes predispuestos, como en este caso por un estado inflamatorio, puede desarrollarse diabetes. La inducción de disglucemia por gatifloxacin se suma a la alteración de la homeostasis producida por corticoides. El desarrollo de cetoacidosis como consecuencia del uso de esteroides asociado a gatifloxacin es posible, y por esto debe realizarse una vigilancia estrecha de la glucemia en los pacientes que reciben esta combinación de drogas para diagnosticar precozmente la disglucemia y evitar complicaciones comprometedoras de vida, tal como ocurrió en este caso.-

Referencias bibliográficas

1. Pittas A, Siegel R, Lau J. Insulin Therapy for Critically Ill Hospitalized Patients. A Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med* 2004;164:2005-2011.
2. Kitabchi A, Umpierrez G, Murphy M, Barrett E, Kreisberg R, Malone J, et al. Hyperglycemic Crises in Diabetes. Position Statement. *Diabetes Care* 2004; 27 supplement 1. s94-102.
3. Gulliford M, Charlton J, Latinovic R. Risk of Diabetes Associated With Prescribed Glucocorticoids in a Large Population. *Diabetes Care* 2006; 29: 2718-2729.
4. Lambillotte C, Gilon P, J C Henquin J. Direct Glucocorticoid Inhibition of Insulin Secretion An In Vitro Study of Dexamethasone Effects in Mouse Islets. *Clin Invest* 1997; 99:414–423.
5. Andrews R, Walker B. Glucocorticoids and insulin resistance: old hormones, new targets. *Clinical Science* 1999; 96:513-523.
6. Tomita T, Onishi M, Sato E, Kimura Y, Kihira K. Gatifloxacin Induces Augmented Insulin Release and Intracellular Insulin Depletion of Pancreatic Islet Cells. *Biol Pharm Bull* 2007; 30(4): 644-647.
7. Haerian H, Mchugh P, Brown R, Somes G, Solomon S. Gatifloxacin Produces Both Hypoglycemia and Hyperglycemia: A Retrospective Study. *Am J Med Sci* 2008;335(2):95–98.
8. Frothingham R. Glucose Homeostasis Abnormalities Associated with Use of Gatifloxacin. *Clinical Infectious Diseases* 2005; 41:1269–76.
9. Park-Wyllie L, Juurlink D, Kopp A, Shah B, Mamdani M. Outpatient Gatifloxacin Therapy and Dysglycemia in Older Adults. *N Engl J Med* 2006;354:1352-61.

10. Agarwal D, Jeloka T, Sharma A, Sharma R. Steroid induced diabetes mellitus presenting as diabetic ketoacidosis. Indian J Nephrol 2002;12: 122-123.
11. Khaira A, Gupta A, Tandon N, Agarwal S. Gatifloxacin-induced severe hyperglycaemia and ketoacidosis in a non-diabetic renal transplant recipient. Clin Exp Nephrol 2008: DOI 10.1007/s10157-008-0072-3.