

CASOS CLINICOS

Cetoacidosis diabética por itraconazol en un trasplantado renal

R. Romero, D. Novoa, R. Alonso, L. Mouzo, C. Donapetrya, T. Cordal, V. Arcocha y D. Sánchez-Guisande
Servicio de Nefrología. Hospital Xeral de Galicia. Clínico Universitario.

RESUMEN

Se presenta el caso de un paciente trasplantado renal de 52 años de edad que en el curso de un tratamiento con Itraconazol por artritis de rodilla por Aspergillus fumigatus desarrolló un episodio de cetoacidosis diabética que requirió tratamiento con insulina corrigiéndose la diabetes mellitus tras la supresión del fármaco. Durante el tratamiento con itraconazol aumentaron los niveles sanguíneos de ciclosporina, por lo que el efecto del itraconazol sobre la glucemia pudo estar mediado o favorecido por la ciclosporina. Este efecto secundario del itraconazol no ha sido previamente descrito.

Palabras clave: **Diabetes. Itraconazol. Trasplante renal.**

ITRACONAZOL INDUCED DIABETIC CETOACIDOSIS IN A RENAL TRANSPLANT RECIPIENT

SUMMARY

We report the case of a kidney transplant recipient who developed diabetic ketoacidosis when was treated with itraconazole because of an episode of the arthritis knee caused by Aspergillus Fumigatus. Diabetes mellitus disappeared when itraconazole was stopped. The cyclosporin A serum levels remained moderately increased during the treatment with itraconazole, so the effect of it on the glycemia might be mediated or favoured by cyclosporin A. This side effect of itraconazole has not been previously reported.

Key words: **Diabetes. Itraconazol. Renal Transplant.**

Introducción

El itraconazol es un antifúngico que puede ser utilizado por vía oral y, como el ketoconazol y el fluo-

conazol, otros miembros de la familia de los azoles orales, está siendo ampliamente utilizado en el tratamiento de las micosis sistémicas en lugar de la anfotericina B, ya que sus efectos tóxicos son más leves y su manejo más fácil¹. En el caso de la aspergillosis invasiva el itraconazol es el más efectivo del grupo, y estudios no comparativos sugieren que su eficacia es similar a la de la anfotericina B^{2,3}.

Nosotros hemos tratado con itraconazol a un paciente trasplantado de riñón con artritis séptica por *Aspergillus fumigatus* y como complicación del tratamiento presentó hiperglucemia severa, que necesitó tratamiento con insulina y que remitió tras la suspensión del antifúngico. Este efecto secundario no está

Recibido: 20-XII-94.
En versión definitiva: 24-III-95.
Aceptado: 31-III-95.

Correspondencia: Dr. R. Romero Burgos.
Servicio de Nefrología.
Hospital Xeral de Galicia.
Clínico Universitario.
Galeras, sn.
15705 SANTIAGO DE COMPOSTELA.

descrito en la literatura, motivo por el que exponemos el caso.

Caso clínico

Paciente de 52 años en hemodiálisis desde 7 años antes por insuficiencia renal crónica no filiada, trasplantado con riñón de cadáver el 4 de septiembre de 1992, presentando rechazo agudo en el postrasplante inmediato y al mes y medio infección severa por citomegalovirus, con neumonitis y oliguria, lo que obligó a disminuir la inmunosupresión, volviendo a programa de diálisis tras biopsia renal con evidencia de rechazo crónico. En los meses siguientes reinició diuresis con mejoría progresiva de la función renal, saliendo de diálisis en abril de 1993 (creatinina, 3,5 mg/dl). En mayo de 1993 presentó dolor y tumefacción en rodilla derecha con líquido sinovial estéril, sin microcristales, que mejoró con antiinflamatorios. Un mes más tarde reapareció el derrame y una nueva artrocentesis evidenció un líquido inflamatorio (18.200 leucocitos/mm con 85 % de polimorfonucleares, 3 g/dl de proteínas y LDH de 448 mg/dl), en el que creció *aspergillus fumigatus*. Se reinició tratamiento con antiinflamatorios y se repitió el cultivo de líquido sinovial en dos ocasiones, persistiendo positivo para el mismo hongo, por lo que en julio de 1993 se reingresa para estudio. El paciente no refería sintomatología general, no presentaba fiebre, y a la exploración física sólo destacaba inflamación con derrame de la rodilla derecha. Recibía tratamiento con ciclosporina (CsA) 300 mg/diarios (4 mg/kg de peso), prednisona 10 mg diarios, nifedipino 30 mg al día, hidralacina 150 mg/diarios y propranolol 300 mg diarios. Las radiografías de tórax no mostraban patología y las de la rodilla derecha sólo evidenciaban derrame sinovial. Se realizaron hemocultivos que fueron negativos y en la analítica de sangre destacaba: Hto., 45 %; Hb, 14,1; plaquetas, 80.000; 5.400 leucocitos con fórmula normal; glucosa, 110 mg/dl; creatinina, 3 mg/dl; urea, 86 mg/dl; CsA, 188 pg/ml, y en orina proteinuria, 1,5 g/l, con sedimento normal. Una nueva artrocentesis confirmó la presencia de un líquido inflamatorio, en el que crecía *Aspergillus fumigatus*, por lo que el 21 de julio de 1993 se inició tratamiento con itraconazol 100 mg cada 12 horas con disminución progresiva de la dosis de CsA. Al mes de tratamiento persistían signos de inflamación en rodilla derecha y en

el cultivo del líquido seguía creciendo el mismo hongo, por lo que se le aumentó la dosis de itraconazol a 200 mg cada 12 horas. En ese momento la glucemia era de 134 mg/dl y había aparecido glucosuria de 2,5 g/l; los niveles de CsA eran de 366 pg/ml, reduciéndose la dosis de 180 mg a 120 mg diarios. El derrame mejoró en las siguientes semanas y el día 29 de septiembre de 93 acude a consulta sin signos de artritis, evidenciándose glucemia de 189 mg/dl y CsA de 352 pg/ml. El día 15 del 93 ingresa de urgencias por intensa astenia, anorexia, poliuria, polidipsia de una semana de evolución, si bien refería que estos síntomas, más atenuados, estaban presentes desde el inicio del tratamiento con itraconazol. A la exploración destacaba nerviosismo y deshidratación sin signos inflamatorios en la rodilla y con fondo de ojo normal. La analítica mostró glucemia de 888 mg/dl; Hto., 47 %; Hb, 15,5; leucocitos, 9.850/mm³; plaquetas, 141.000; CsA, 376 pg/ml; urea, 133 mg/dl; creatinina, 3 mg/dl; sodio, 126 mEq/l; potasio, 5,5 mEq/l; amilasa, 85 UI; colesterol, 210 mg/dl; triglicéridos, 164 mg/dl, con transaminasas normales; pH 7,31; pCO₂, 36 mm de Hg.; CO₂, total, 19 mEq/l (sangre venosa), y en la orina acetona +++; proteinuria, 1 g/l; glucosa, 10 g/l. Se inició tratamiento con insulina, mejorando el estado general, siendo dado de alta tras suspender el itraconazol. Diecinueve días más tarde se suspendió la insulina tras reducción progresiva y el día 22 de diciembre de 1993 se realizó curva de glucemia que fue normal (basal, 81 mg/dl; media hora, 150 mg/dl; 1 hora, 145 mg/dl; 2 horas, 131 mg/dl; 3 horas, 72 mg/dl). El nivel de CsA en ese momento era de 158 pg/ml. Desde entonces no ha vuelto a presentar hiperglucemia ni artritis y la función renal se ha mantenido estable.

Discusión

Se presenta un paciente con artritis por *Aspergillus fumigatus* sin afectación del estado general confirmada por repetidos cultivos. El tratamiento con itraconazol curó la enfermedad en dos meses y medio, sin posteriores recidivas, pero ocasionó una diabetes mellitus con cetoacidosis que necesitó tratamiento con insulina y que desapareció al suspender el fármaco. Esta complicación no ha sido, en nuestro conocimiento, descrita en la literatura médica.

Tabla I. Evolución analítica del paciente

	Pretratamiento	21/7/93	2/8/93	18/8/93	29/9/93	15/10/93	15/11/93
Dosis itraconazol (mg/día).	—	200	200	400	400	—	—
Dosis CsA (mg/día).....	300	180	180/120	120	120	120	200
CsA (sangre total, pg/ml) ...	180	180	178	366	352	376	138
Glucemia (mg/dl)	110	110	121	134	189	888	110
Creatinina (mg/dl)	3,2	3,1	3,2	3,2	2,7	3	2,7

Los efectos colaterales del itraconazol son escasos, habiéndose descrito intolerancia gástrica, aumento de las transaminasas y rara vez hepatitis, prurito, rash cutáneo, cefalea y menos frecuentemente hipertensión, edema e hipocalcemia^{1,4}.

El efecto antifúngico de los azoles se debe a la inhibición de la síntesis del ergosterol, el principal esterol de la membrana de los hongos, a través de una inhibición del citocromo P450, que impide la acción de la C14 alfa demetilasa necesaria para la conversión del lanosterol en ergosterol¹. La interacción con otros enzimas dependientes del citocromo P450 explica algunos de los efectos secundarios de los azoles. Así, el ketoconazol en dosis elevadas puede inhibir la síntesis de testosterona y cortisol, resultando en trastornos endocrinos que incluyen ginecomastia, impotencia y rara vez insuficiencia adrenal, si bien no han sido descritos con itraconazol⁴ y en cualquier caso no explicarían la aparición de hiperglucemia. Además, como el catabolismo de la CsA es dependiente del citocromo P450, todos los azoles producen aumentos clínicamente importantes en los niveles de CsA, habiéndose recomendado una disminución del 50 % de la dosis de CsA durante el tratamiento con itraconazol con monitorización de los niveles de CsA^{1,5}. En nuestro paciente, las dosis de CsA se redujeron de 300 mg a 120 mg día, pese a lo cual los niveles en sangre permanecieron elevados durante el tratamiento con itraconazol.

Experimentalmente hay evidencia de que la CsA inhibe la función endocrina pancreática⁶, y algunos autores^{7,8} han encontrado una mayor incidencia de diabetes mellitus en el postrasplante renal con la utilización de CsA y dosis bajas de esteroides que en la pauta clásica de azatioprina y prednisona, y se han referido⁸ niveles más elevados de CsA durante los tres primeros meses del postrasplante en los pacientes que desarrollaron diabetes mellitus. Sin embargo, estos hallazgos no han sido confirmados por otros^{9,10}, que incluso describen dosis más elevadas de CsA en los que no la desarrollaron. En nuestra experiencia, similares o mayores niveles de CsA no producen hiperglucemia, y en este caso, además, no hubo evi-

dencia de toxicidad renal, por lo que no parece difícil explicar la grave cetoacidosis diabética sólo por los discretamente elevados niveles de CsA.

En nuestra opinión, la aparición de diabetes y cetoacidosis en este paciente está en clara relación con el itraconazol, como lo demuestra la normalización de la glucemia tras la supresión del fármaco. El mecanismo por el cual, produjo este efecto lo desconocemos, si bien es posible que los niveles elevados de CsA facilitaran un efecto hiperglucémico. Dada nuestra experiencia recomendamos una vigilancia especial de los niveles de glucemia en los trasplantados con tratamiento con CsA a los que se administre itraconazol.

Bibliografía

1. Como JA y Dismukes WE: Oral azole drugs as systemic antifungal therapy. *N Engl J Med* 330:263-271, 1994.
2. Dupont B: Itraconazole therapy in aspergilliosis: Study in 49 patients. *J Am Acad Dermatol* 23:607-614, 1990.
3. Hostetler JS, Denning DW y Stevens DA: US experience with itraconazole in aspergillus, cryptococcus and histoplasma infections in immunocompromised host. *Chemotherapy* 38 (suppl 1):12-22, 1992.
4. Tucker RM, Haq Y, Denning DW y Stevens DA: Adverse events associated with itraconazole in 189 patients on chronic therapy. *J Antimicrob Chemother* 26:561-566, 1990.
5. Schafer-Korting M: Pharmacokinetic optimisation of oral antifungal therapy. *Clin Pharmacokinet* 25:329-341, 1993.
6. Garvin PJ, Niehoff M y Staggenborg J: Cyclosporine's effect on canine pancreatic function. *Transplantation* 45:1027, 1988.
7. Yagisawa T, Takahashi K, Teraska S, Toma H, Agishi T y Ota K: Deterioration in glucose metabolism in cyclosporine-treated kidney transplant recipients and rats. *Transplant Proc* 18:1548-1551, 1986.
8. Yamamoto H, Akazawa S, Yamaguchi Y y cols.: Effects of Cyclosporine A and low dosages of steroid on posttransplantation diabetes in kidney transplant recipients. *Diabetic Care* 14:867-870, 1991.
9. Sumrani N, Delaney V, Ding Z, Davis R, Daskalakis P, Friedman EA, Butt KM y Hong JM: Diabetes mellitus after renal transplant recipients in the cyclosporine era: an analysis of risk factors. *Transplantation* 51:343-347, 1991.
10. Kiparskin A, Frei D, Uhlschmid G y Largiader F: Binswanger, Posttransplant diabetes mellitus in renal allograft recipients. A matched pair control study. *Nephrol Dial Transplant* 5:220-225, 1990.