

Ipoglicemia da Levofloxacin

A case of hypoglycemia caused by Levofloxacin



L.E. Mantovani¹

RIASSUNTO

Paziente diabetica in trattamento con Glibenclamide 2,5 mg più Metformina 400 mg × 3/die, 2 gg. Prima dell'intervento di BPAC e S.V.A., inizia terapia con analogo rapido (Lispro, 5 U. × 3/die). In seguito a comparsa di focolaio bronco-pneumonico viene iniziata terapia con fluorochinolone (Levofloxacin, 500 mg × 1/die). In seconda e terza giornata la paziente accusa ripetute ipoglicemie non severe e sintomatiche per cui viene dapprima sospesa la terapia insulinica, e successivamente quella antibiotica. Il giorno seguente le glicemie ritornano elevate e viene ripresa la normale terapia insulinica.

Parole chiave Levofloxacin, Ipoglicemia.

SUMMARY

Diabetic patient in treatment with Glyburide 2,5mg and Metformine 400 mg × 3/die, after CABG and Aortic Valve Replacement, begins therapy with Lispro (5 U. × 3/die). After appearance of bronchial pneumonia, therapy with fluoroquinolones (Levofloxacin, 500 mg × 1/die). In the second and third day of treatment, the patient reports a number of non-severe and symptomatic hypoglycaemias, so that firstly the insuline therapy, and then the antibiotic therapy, are suspended. The day after, glycemia is back to high levels and usual insulin therapy is resumed.

Key words Levofloxacin, Hypoglycemia.

STORIA CLINICA

P.F., 70 anni, sposata, un figlio, casalinga, razza caucasica. Non fuma, non beve alcolici. Normopeso (BMI 23,5 kg/mq). Menopausa fisiologica a 51 anni.

¹ Dipartimento di Medicina Interna e Diabetologia, Ospedale Carlo Poma, Mantova.

Diabetica da circa 15 anni, in trattamento con Glibenclamide 2,5 mg più Metformina 400 mg, una compressa per 3 die. In non ottimale compenso glicometabolico (HBA 1c 7,8%). Ipertesa, in trattamento con aceinibitore più diuretico (ramipril 5 mg + idroclorotiazide 25 mg), con valori pressori nella norma (P.A. 135/80 mmHg). Cardiopatia ischemica, in terapia con nitroderivati (nitroglicerina) e antiaggreganti piastinici (ac. Acetilsalicilico 100 mg).

In seguito a S.C.A., viene ricoverata in reparto cardiologico, viene sottoposta a coronarografia e successivamente a duplice intervento di by-pass aorto-coronarico nonché di SVA (Sostituzione Valvolare Aortica). Due giorni prima dell'intervento, viene sospesa la terapia con ipoglicemizzante orale e iniziato trattamento insulinico sottocute con analogo rapido prima dei pasti (Lispro 5 U a colazione, 5 U a pranzo, 5 U a cena) con glicemie capillari ottimali.

Dopo 5 giorni dall'intervento, la paziente viene trasferita in un reparto di riabilitazione, cardiologica per eseguire ciclo riabilitativo, e prosegue la terapia insulinica prescritta (la terapia con ipoglicemizzanti orali era stata sospesa da circa 7-8 gg.). In questo reparto, comincia a manifestare tosse produttiva e ipertensione, per cui viene contattato il collega pneumologo che fa eseguire un RX torace che evidenzia un focolaio broncopneumonico e prescrive un trattamento antibiotico con Levofloxacin 500 mg/die. Al secondo giorno di trattamento col fluorochinolone, la paziente accusa ipoglicemia (glicemia capillare 48 mg %), manifestatasi con la classica triade di Whipple's. Ripristinata l'euglicemia con la somministrazione di saccarosio per os (15 g × 2), dopo qualche ora la paziente torna in ipoglicemia sintomatica (questa volta confermata da glicemia plasmatica di 62 mg %), risoltasi anche questa volta con l'assunzione di saccarosio per os (15 mg × 3). Dopo alcune ore, tuttavia, la paziente ritorna nuovamente in ipoglicemia (con i classici sintomi autonomici): (glicemia plasmatica 58 mg %) ancora sintomatica, per cui oltre ad assumere nuovamente saccarosio viene infusa una glucosata 500 ml al 10%.

Le tabelle 1 e 2 riassumono le glicemie capillari e plasmatiche della paziente, rispettivamente prima e dopo il trattamento con Levofloxacin:

Tabella 1 Glicemie pre-trattamento.

A DIGIUNO	122 mg %
POST PRANDIALE (PRANZO)	184 mg %
POST PRANDIALE (CENA)	176 mg %

Tabella 2 Glicemie post-trattamento.

A DIGIUNO	48 mg %
A DIGIUNO	50 mg %
A DIGIUNO	62 mg %
A DIGIUNO	52 mg %
A DIGIUNO	46 mg %
A DIGIUNO (SU SANGUE VENOSO)	58 mg %
A DIGIUNO (SU SANGUE VENOSO)	62 mg %
A DIGIUNO (SU SANGUE VENOSO)	48 mg %

Da notare che dopo la prima ipoglicemia era stata sospesa la terapia insulinica, che la paziente si alimentava normalmente e che tra una rilevazione glicemica e l'altra (circa 5/6 h) veniva somministrato saccarosio per os e/o glucosio e.v.

ESAMI DI LABORATORIO

Gli esami laboratoristici, compresa la funzionalità renale, risultano nella norma. Viene dosato anche il C-peptide, che risulta essere di 1,6 nmol/L, quindi tale da non far pensare ad un possibile insulinoma. Faccio anche notare che la paziente in precedenza non aveva mai accusato ipoglicemie, che aveva continuato ad alimentarsi regolarmente e a non praticare attività fisica. Inoltre, non era stata fatta alcuna variazione terapeutica (a parte l'introduzione della Levofloxacin). In terza giornata, dopo alcune ore dal termine dell'infusione di glucosio, la paziente ritorna in ipoglicemia (48 mg %) sempre su sangue venoso e sempre sintomatica. A questo punto, sospettando che le ipoglicemie fossero state scatenate dal fluorochinolonico, e prima di verificare altre possibili cause di ipoglicemia (come una difettosa contro regolazione... assunzione di ac. Alfa-lipoico...) lo faccio sospendere, sostituendolo

con la Amoxicillina. Dopo alcune ore dalla sospensione della Levofloxacin, le glicemie (sia capillari che plasmatiche) della paziente cominciano a risalire anche oltre i 200 mg %, sia pre che post prandiali, tant'è che viene ripristinata la precedente terapia insulinica. Ho quindi inoltrato una segnalazione di sospetta reazione avversa al servizio di farmacovigilanza.

DISCUSSIONE

Non è ancora chiaro il meccanismo fisiopatologico per cui i fluorochinolonici riducono la glicemia, ma sembra sia dovuto al blocco dei canali del K⁺ ATP dipendenti come per le sulfaniluree. Ciò inibisce un deflusso iperpolarizzante di potassio che fa diventare più positivo il potenziale elettrico della membrana. Si aprono quindi i canali del Ca²⁺ per cui viene rilasciata insulina dalle Betacellule. È noto comunque che l'ipoglicemia viene definita tale quando i valori della glicemia su plasma venoso sono inferiori a 70 mg/dl e che la principale struttura deputata al rilevamento della glicemia è l'ipotalamo ventromediale. In letteratura sono stati segnalati alcuni casi di ipoglicemia, di cui uno anche fatale, sia in pazienti diabetici che non diabetici, dovuti ai fluorochinolonici (Levofloxacin, Gatifloxacin, Moxifloxacin, Ciprofloxacin)⁽¹⁻⁶⁾. Sono stati segnalati anche casi di ipoglicemia da ceftriazone, cotrimoxazolo, doxiciclina, isoniazide, piperacillina-tazobactam e linezolid (si veda l'Adverse Event Reporting System della Food and Drugs Administration).

CONFLITTO DI INTERESSI

Nessuno.

BIBLIOGRAFIA

1. Chou HW, Wang JL, Chang CH, Lee JJ, Shau WY, Lai MS. Risk of severe dysglycemia among diabetic patients receiving levofloxacin, ciprofloxacin, or moxifloxacin in Taiwan. *Clin Infect Dis* 57(7):971-80, 2013.
2. Catero M. Dysglycemia and fluoroquinolones: are you putting patients at risk? *J Fam Pract* 56(2):101-7, 2007.
3. Graumlich JF, Habis S, Avelino RR, Salverson SM, Gaddamanugu M, Jamma K, Aldag JC. Hypoglycemia in inpatients after gatifloxacin or levofloxacin therapy: nested case-control study. *Pharmacotherapy* 25(10):1296-302, 2005.
4. Kanbay M, Aydogan T, Bozalan R, Isik A, Uz B, Kaya A, Akcay A. A Rare but serious side effect of Levofloxacin: hypoglycemia in a geriatric patient. *Diabetes Care* 29(7):1716-7, 2006.
5. Mohr JF, McKinnon PS, Peymann PJ, Kenton I, Septimus E, Okhuysen PC. A retrospective, comparative evaluation of dysglycemias in hospitalized patients receiving gatifloxacin, levofloxacin, ciprofloxacin, or ceftriazone. *Pharmacotherapy* 25(10):1303-9, 2005.
6. Wang S, Rizvi AA. Levofloxacin-induced hypoglycemia in a nondiabetic patient. *Am J Med Sci* 331(6):334-5, 2006.