

Hiponatremia grave durante el tratamiento de aspergilosis pulmonar invasiva con voriconazol en una paciente octogenaria con enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Severe hyponatraemia during invasive pulmonary aspergillosis treatment with voriconazole in a octogenarian patient with chronic obstructive pulmonary disease

Sr. Editor:

La aspergilosis pulmonar invasiva (API) es una afección infecciosa grave que se presenta principalmente en los pacientes inmunocomprometidos con neutropenia prolongada inferior a 500 mm^3 de más de 10 días de duración en infectados por VIH avanzado, en los sometidos a trasplante de células madre hematopoyéticas o trasplante pulmonar, y aquellos que reciben quimioterapia en la leucemia aguda^{1,2}. La incidencia en los pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) está en aumento (así como la tasa de mortalidad) debido fundamentalmente a la terapia esteroidea sistémica a dosis altas ($> 0,3\text{ mg/kg/día}$) y prolongada (> 3 semanas)³. Presentamos el caso de una paciente mujer octogenaria, con antecedente de EPOC fenotipo reagudizador, que requirió 2 ingresos hospitalarios en los últimos 6 meses, y que había recibido 2 ciclos discontinuos de tratamiento esteroideo oral (prednisona 30 mg/día en pauta decreciente con una duración de cada ciclo de 4 semanas). No había precisado otros fármacos inmunosupresores. Reingresó por nuevo episodio de agudización destacando en analítica de sangre una proteína C reactiva de $2,4\text{ mg/dl}$ y leucocitosis 15.110 mm^3 . La radiografía de tórax, no presentaba signos de condensación aguda. Tras instaurar tratamiento con oxigenoterapia, broncodilatadores y metilprednisolona a dosis de 60 mg/día , al quinto día del ingreso presentaba broncoespasmo persistente, objetivándose cultivo de esputo positivo para *Rothia mucilaginosa*, por lo que se incrementó la dosis de metilprednisolona a 90 mg/día y se asoció amoxicilina-ácido clavulánico, sin resolución completa del cuadro. A las 2 semanas del ingreso (aún continuaba con metilprednisolona 40 mg/día) presentó abundante expectoración herrumbrosa con insuficiencia respiratoria aguda severa. Se cursó otro cultivo de esputo y se cambió a piperacilina-tazobactam sin aparente mejoría con elevación de proteína C reactiva a 9 mg/dl y de la velocidad de sedimentación globular a 130 mm . Se repitió la radiografía de tórax que mostraba patrón intersticial bilateral, y se realizó tomografía computarizada de tórax (fig. 1) que evidenciaba micromódulos bilaterales y una cavitación ocupada basal paracisural izquierdo. El segundo cultivo de esputo resultó positivo para *Aspergillus fumigatus* confirmado por un broncoaspirado. La paciente se diagnosticó de probable API (un criterio microbiológico positivo en una paciente EPOC con terapia esteroidea prolongada a dosis altas y un cuadro clínico y radiológico sugestivos) según la recomendación de la EORTC/MSG⁴. Previa analítica de sangre en la que la función renal, ionograma, biología hepática y coagulación eran normales, se inició voriconazol endovenoso a dosis 6 mg/kg/12 h el primer día y luego 4 mg/kg/12 h durante 5 días, con mejoría clínica progresiva que permitió cambiar a 200 mg/12 h oral. A los 18 días del inicio del voriconazol presentó alucinaciones visuales y astenia, sin otros síntomas y con volumen extracelular preservado. Un estudio analítico objetivó en sangre: hemoglobina $9,6\text{ g/dl}$; hematocrito $27,5\%$; sodio 116 mEq/l ; osmolaridad 260 mOsm/l ; AST/ALT $101/96\text{ U/L}$; GGT 1.785 U/L ; fosfatasa alcalinas 704 U/L ; LDH 1.357 U/L ; ferritina 2.181 ng/ml , e INR $1,3$; en orina: sodio 60 mEq/l y osmolaridad 400 mOsm/l . La función tiroidea y suprarrenal eran normales. Ante la sospecha de toxicidad hepática y síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH) secundarios al voriconazol se suspendió sin pautar otro antifúngico a la espera de normalizar las alteraciones analíticas. Se inició

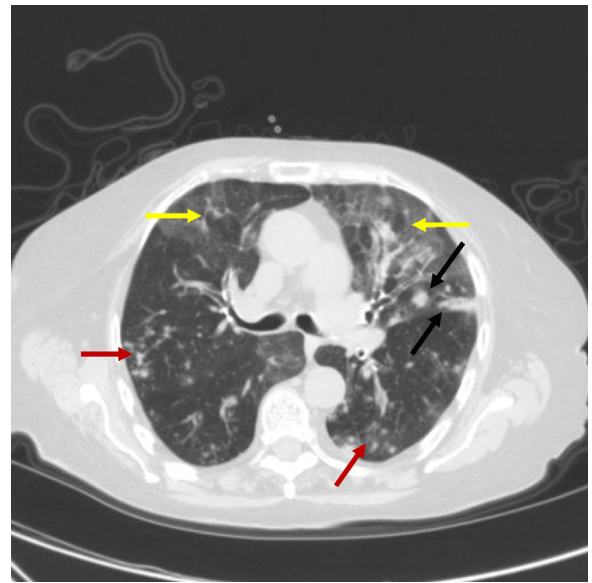


Figura 1. TAC torácica: múltiples imágenes micronodulares bilaterales (flechas blancas), cavitación ocupada a nivel basal paracisural izquierdo (flechas negras) y patrón «Ground Glass» de predominio en ambos lóbulos superiores (estrellas negras).

restricción hídrica y reposición salina con cloruro sódico. La evolución fue desfavorable falleciendo en 48 h.

El voriconazol es un antifúngico triazol, aprobado por la FDA en 2002 como tratamiento de elección en la API⁵. Se metaboliza en el hígado mediante la vía del citocromo P450, que implica interacciones farmacológicas, niveles sanguíneos variables interindividuales y margen terapéutico estrecho⁵. El efecto secundario más común es la fotopsia; seguido por hepatotoxicidad y alucinaciones visuales⁵. La hiponatremia es un efecto secundario infrecuente y excepcionalmente descrito en la literatura (5 casos publicados)⁶⁻⁸. En 4 de ellos los autores atribuyeron la hiponatremia a SIADH^{6,7}, como es el caso que presentamos, definido por: 1) hiponatremia ($< 134\text{ mEq/l}$) con hipoosmolaridad plasmática ($< 280\text{ mOsm/l}$); 2) osmolaridad urinaria ($> 100\text{ mOsm/l}$); 3) euvolemia clínica; 4) concentración urinaria de sodio ($> 40\text{ mEq/l}$), y 5) exclusión de hipotiroidismo, insuficiencia suprarrenal y uso reciente de diuréticos. En otro caso se correlacionó con nefropatía pierde-sal (hiponatremia hipovolémica asociada a insuficiencia renal)⁸. Como conclusión: la API se debería sospechar en aquellos pacientes EPOC con terapia esteroidea prolongada que presenten infección respiratoria persistente a pesar del tratamiento antibiótico apropiado, con patrón radiológico sugerente. Por las características del metabolismo del voriconazol es primordial monitorizar sus niveles plasmáticos y controles bioquímicos-electrolíticos, para evaluar su potencial toxicidad o para confirmar la exposición adecuada al fármaco^{5,9,10}.

Bibliografía

1. Cornillet A, Camus C, Nimubona S, Gandemer V, Tattevin P, Belleguic C, et al. Comparison of epidemiological, clinical, and biological features of invasive aspergillosis in neutropenic and non-neutropenic patients: a 6-year survey. Clin Infect Dis. 2006;43:577-84.
2. Kousha M, Tadi R, Soubani AO. Pulmonary aspergillosis: a clinical review. Eur Respir Rev. 2011;20:156-74.
3. Ader F, Bienvenu AL, Rammaert B, Nseir S. Management of invasive aspergillosis in patients with COPD: rational use of voriconazole. Int J Chron Obstruct Pulmon Dis. 2009;4:279-87.
4. Fortún J, Carratalá J, Gavalda J, Lizaola M, Salavert M, de la Cámara R, et al. Recomendaciones sobre el tratamiento de la enfermedad fúngica invasiva por *Aspergillus* spp. y otros hongos filamentosos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29:435-44.
5. Greer ND. Voriconazole: the newest triazole antifungal agent. Proc (Bayl Univ Med Cent). 2003;16:241-8.

6. Kim KH, Lee S, Lee S, Yun NR, Kim NJ, Yu KS, et al. D Voriconazole-associated severe hyponatremia. *Med Mycol.* 2012;50:103–5.
7. Isobe K, Muraoka S, Sugino K, Yamazaki Y, Kikuchi N, Hamanaka N, et al. Case of pulmonary aspergillosis associated with inappropriate antidiuretic hormone syndrome caused by voriconazole therapy. *Nihon Kokyoku Gakkai Zasshi.* 2007;45:489–93.
8. Teranishi J, Nagatoya K, Kakita T, Yamauchi Y, Matsuda H, Mori T, et al. Voriconazole-associated salt-losing nephropathy. *Clin Exp Nephrol.* 2010;14:377–80.
9. Andes D, Pascual A, Marchetti O. Antifungal therapeutic drug monitoring: established and emerging indications. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53:24–34.
10. Pascual A, Csajka C, Buclin T, Bolay S, Bille J, Calandra T, et al. Challenging recommended oral and intravenous voriconazole doses for improved efficacy and safety: population pharmacokinetics-based analysis of adult patients with invasive fungal infections. *Clin Infect Dis.* 2012;55:381–90.

Rami Qanneta^{a,*}, Jordi Pi i Sanchez^b, Nuria Martí Triguero^a y Elena Moltó Llarena^a

^a *Servicio de Medicina Interna, Hospital Sociosanitari Francolí, Tarragona, España*

^b *Servicio de Geriátrica y Gerontología, Hospital Sociosanitari Francolí, Tarragona, España*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: rqanneta.hj23.ics@gencat.cat (R. Qanneta).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2013.02.002>