



Debut diabético en paciente con hepatitis C en tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)

Debut in diabetic patients with hepatitis C treatment with ledipasvir/sofosbuvir (Harvoni®)

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud de primera magnitud en Europa y especialmente en los países mediterráneos. Es la primera causa de enfermedad hepática terminal y una de las principales indicaciones de trasplante hepático¹. La variabilidad intergenoma del VHC da lugar a diferentes genotipos y subtipos, siendo el genotipo 1 el más frecuente en Europa, y clásicamente, el más difícil de tratar, ya que la mayoría de los pacientes infectados con este genotipo habían sido tratados previamente con terapia basada en interferón, el cual se asocia a un gran número de efectos adversos y una menor efectividad. En los últimos años, sin embargo, las opciones de tratamiento para la infección crónica por el VHC han cambiado a un régimen de todo-oral. Ledipasvir/sofosbuvir (LDV/SOF) es la primera combinación a dosis fijas (90/400 mg) de 2 antivirales de acción directa. Describimos el caso de un paciente con VHC, en tratamiento con LDV/SOF, en el que se produjo un debut de diabetes secundaria al fármaco.

Descripción del caso

Varón de 46 años infectado por VHC genotipo 1b en revisión desde 1991, sin antecedentes epidemiológicos claros de la adquisición del virus. En el 2004 fue tratado con peginterferón alfa-2a y ribavirina, suspendiéndose a los dos meses del inicio por falta de respuesta. En diciembre de 2012 fue remitido a la consulta de digestivo con carga viral (CV) de 4.155.000 UI/ml y grado de fibrosis F3. En marzo de 2013, inició un nuevo plan de tratamiento basado en peginterferón alfa-2a subcutáneo, ribavirina y boceprevir, el cual se suspendió en la semana 12 por presentar CV de 204 UI/ml. En julio de 2015, el paciente inició tratamiento con LDV/SOF durante 24 semanas, previa solicitud de autorización, presentando un grado de fibrosis F4, y CV 5.092.256 UI/ml (log 6,7). En la semana

4 acudió a la unidad de atención farmacéutica a pacientes externos refiriendo mucho cansancio, al tiempo que manifestaba la necesidad de beber mucha agua. En la semana 8 regresó a la unidad de atención farmacéutica con una mayor intensidad de los síntomas (poliuria y polidipsia, cefalea, náuseas y mareos), observando el fármaco en la analítica correspondiente a la segunda dispensación los siguientes resultados: glucosa 411 mg/dl, triglicéridos 523 mg/dl, transaminasa glutámico oxalacética 113 UI/L, transaminasa glutámico pirúvica 218 UI/L y gamma glutamil transpeptidasa 960 UI/L. El fármaco instó al paciente a acudir en ese momento a urgencias y realizó la correspondiente notificación al Centro Regional de Farmacovigilancia. En urgencias, el paciente fue tratado con 10 UI de insulina glulisina (acción rápida) y sueroterapia, tras las cuales la glucemia disminuyó a 371 mg/dl; posteriormente se pautó una bomba de insulina con 33 UI (100 cc de SSF a 18 ml/h). Al llegar a una glucemia de 200 mg/dl se suspendió la bomba y se pautaron 12 UI de insulina glargina (acción prolongada) subcutánea. Tras el debut diabético presentado por el paciente se decidió su ingreso a cargo de endocrinología, donde se le diagnosticó de diabetes mellitus no conocida (descompensación no cetósica/hiperosmolar), probablemente en relación con el nuevo fármaco. En planta de hospitalización presentó un adecuado control de la glucemia con pauta de insulina basal a dosis de 0,2 UI/kg. A los dos días se inició educación sanitaria para alta con el siguiente tratamiento crónico: dieta 2000 calorías en cinco tomas, insulina glargina 20 UI en cena y el antidiabético oral vildagliptina, 50 mg, en la comida. El paciente, tanto en el ingreso como al alta continuó con LDV/SOF, ya que la CV fue indetectable la semana 4. Posteriormente consiguió alcanzar niveles de glucosa estables, por lo que completó las 24 semanas de tratamiento antiviral.

Discusión

LDV/SOF es una combinación de ledipasvir (inhibidor específico de la proteína NS5A) y sofosbuvir



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:
Articles published in this journal are licensed with a:
[Creative Commons Attribution 4.0](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/)
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>
La revista Farmacia Hospitalaria no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

(inhibidor nucleótido de la polimerasa NS5B), ambos principios activos de acción directa^{2,3}, que forman parte del grupo de fármacos de más reciente aparición que han revolucionado el tratamiento de la hepatitis C, convirtiéndola en una enfermedad curable, algo impensable hasta hace poco tiempo. LDV/SOF fue autorizado en España en noviembre de 2014 para el tratamiento de los genotipos 1, 3 y 4 del VHC en adultos. El uso de LDV/SOF en pacientes con VHC genotipo 1b está recomendado por las distintas guías clínicas utilizadas por los hepatólogos, como son la guía de la European Association for the Study of the Liver, de la American Association for the Study of Liver diseases, y el Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C elaborado por el Sistema Nacional de Salud Español. Se dispone de tres ensayos clínicos fase III donde se incluyeron en total 1.950 pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC, los cuales sirvieron de base para la comercialización del fármaco (ION3, ION2 y ION1). La Respuesta Viral Sostenida (RVS) fue la variable principal utilizada para determinar la tasa de curación del VHC, que se definió como la presencia de ARN inferior a 25 UI/ml a las 12 semanas después de la interrupción del tratamiento. En el caso del ensayo ION2, en el que se trataron pacientes que no habían tenido una RVS después del tratamiento con peginterferón y ribavirina, con o sin un inhibidor de la proteasa (como fue el caso de nuestro paciente), las tasas de respuestas superaron el 90%⁴. En cuanto al perfil de seguridad del fármaco estudiado en los ensayos clínicos de fase III, la frecuencia de acontecimientos adversos de grado >2 fue baja y el número de pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a los efectos adversos fue aún menor (< 1%). LDV/SOF fue bien tolerado, siendo los efectos adversos más comunes: fatiga, dolor de cabeza, náuseas, diarrea e insomnio⁵. En el paciente tratado se produjo un debut de diabetes relacionada con el fármaco, siendo este un efecto adverso que no había sido descrito en los ensayos clínicos fase III de LDV/SOF. Por tanto, se realizó una búsqueda bibliográfica Medline®/PubMed® para conocer la existencia de casos publicados de aparición de diabetes en pacientes en tratamiento con LDV/SOF, con el resultado de dos *Case report*⁶. Uno de ellos describe el caso de un paciente VHC positivo de 58 años de edad, no obeso, sin antecedentes familiares de diabetes, coinfectado con VIH en tratamiento con LDV/SOF y tenofovir. El paciente, en la semana 4 de biterapia, acudió a urgencias con poliuria, polidipsia y fatiga, así como un nivel de glucosa plasmática de 764 mg/dl. Posteriormente el paciente fue tratado con dieta e insulina y pudo completar las 12 semanas de tratamiento con LDV/SOF. El otro caso encontrado consistía en un paciente obeso y prediabético de 55 años de edad con VHC genotipo 1b, quien se presentó en urgencias con

poliuria y polidipsia, objetivándose una glucosa plasmática de 548 mg/dl, empezando a aumentar los niveles de glucosa al inicio del tratamiento con LDV/SOF. El paciente fue dado de alta, iniciando tratamiento con insulina y metformina. En apoyo a estos hallazgos, los autores describen, además, una revisión complementaria del ensayo clínico ION3, donde se encontraron tasas de hiperglucemia en pacientes en tratamiento con LDV/SOF (según los grados definidos por los criterios de terminología común para eventos adversos) de 21,4% (grado 1), 7,9% (grado 2) y 1,4% (grado 3), con una duración del tratamiento de 8 semanas y tasas de 33,3% (grado 1), 11,6% (grado 2) y 2,3% (grado 3) cuando la duración del tratamiento era de 12 semanas. Aplicando el algoritmo de imputabilidad de Karch-Lasagna modificado⁷, la reacción adversa fue clasificada como definida, apoyándonos en la secuencia temporal y la no existencia de posibles causas alternativas. Es necesario obtener mayor experiencia para garantizar una mayor seguridad en la utilización de LDV/SOF y es de gran importancia la consecución de nuevos ensayos clínicos postcomercialización que definan aún más el perfil de seguridad y el papel de LDV/SOF en el tratamiento del VHC de genotipo 1.

Referencias

1. Link JO, Taylor JG, Xu L, *et al.* Discovery of ledipasvir (GS-5885): a potent, once-daily oral NS5A inhibitor for the treatment of hepatitis C virus infection. *J Med Chem* 2014;57(6):2033-46.
2. Gane EJ, Stedman CA, Hyland RH, *et al.* Efficacy of nucleotide polymerase inhibitor sofosbuvir plus the NS5A inhibitor ledipasvir or the NS5B non-nucleoside inhibitor GS-9669 against HCV genotype 1 infection. *Gastroenterology* 2013;146(3):736-43.
3. Afdhal N, Reddy KR, Nelson, DR, *et al.* Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2014;370(16):1483-93.
4. Jensen CM, Holle LM. Ledipasvir/sofosbuvir: A Once-Daily Oral Treatment Option for Chronic hepatitis C Virus Genotype 1 Infection. *Pharmacotherapy*, 2016;36(5):562-74.
5. Premji R, Roopnarinesingh N, MD, Qazi N, Nylen E. New-Onset Diabetes Mellitus exposure to ledipasvir and sofosbuvir. *J Investig Med High Impact Case Rep.* [revista en internet]. 2015 [citado 29/12/2015];3(4): [aprox 3 pantallas]. Disponible en: <http://hic.sagepub.com/content/3/4/2324709615623300.full.pdf+html>
6. Algoritmo de Karch-Lasagna modificado. Centros Autónomos de Farmacovigilancia. Manual de codificación. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1994.

Sergio Vicente-Sánchez y Laura Menéndez Naranjo

Servicio de Farmacia, Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia. España.

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: sergiovicente87@hotmail.com
(Sergio Vicente Sánchez).

Recibido el 5 de octubre de 2016; aceptado el 7 de diciembre de 2016.
DOI: 10.7399/fh.2017.41.2.10674