

## CARTAS AL DIRECTOR



### DIABETES MELLITUS TIPO 1 INDUCIDA POR INTERFERÓN PEGILADO EN 2 PACIENTES CON HEPATITIS CRÓNICA C

**Sr. Director:** La aparición *de novo* de una diabetes mellitus tipo 1 (DM-1) en pacientes con hepatitis C tratados con interferón (IFN) es un hecho muy infrecuente (0,1-0,7%)<sup>1-3</sup>. Desde que en 1992 Fabris et al<sup>4</sup> comunicaran el primer caso de DM-1 inducida por IFN, se han publicado alrededor de 30 casos de esta complicación, la mayoría de ellos en pacientes con hepatitis C<sup>5,6</sup>. Con el IFN pegilado el desarrollo de DM-1 parece ser también excepcional<sup>7</sup>, y sólo hay un caso publicado en la bibliografía<sup>8</sup>. Entre 241 pacientes con hepatitis C tratados por nosotros con IFN, en monoterapia o en combinación con ribavirina, no hemos observado ningún caso de DM-1. Sin embargo, nos ha sorprendido el hecho de que entre 50 pacientes tratados con IFN pegilado y ribavirina hayan ocurrido 2 casos de DM-1 de presentación brusca.

**Caso 1.** Varón de 43 años, con antecedentes paternos de DM-1, que presentaba hepatitis C (genotipo: 1b; ARN del virus de la hepatitis C: 3.564.190 UI/ml), grado A-2 y estadio F-4, y fue tratado con IFN  $\alpha$ -2a pegilado a dosis de 180  $\mu$ g/semana y 800 mg/día de ribavirina durante 48 semanas, sin respuesta virológica. La glucemia era normal antes y durante el tratamiento. A las 19 semanas de finalizar el tratamiento acudió al hospital por presentar, desde una semana antes, poliuria, polidipsia, pérdida de peso y sensación de mareo. En la analítica destacaban: glucemia, 691 mg/dl; urea, 31 mg/dl; Na, 123 mEq/l; K, 5,9 mEq/l; pH, 7,41;  $HCO_3^-$ , 27,1 mmol/l; EBA, 2,4 mmol/l; glucosuria y cetonuria. Los anticuerpos frente a células de los islotes de Langerhans fueron negativos (< 2 U JDF) y los antiglutamatodescarboxilasa, positivos (4,9 U/ml). Requirió insulina durante 3 meses y posteriormente mantuvo glucemias entre 100 y 130 mg/dl y  $HbA_1c$  normales, sin tratamiento a lo largo de un año y medio de seguimiento.

**Caso 2.** Varón de 54 años, sin antecedentes familiares de DM-1, con hepatitis C (genotipo: 1b; ARN del virus de la hepatitis C: 1.499.580 UI/ml), grado A-3 y estadio F-2, que inició tratamiento con IFN  $\alpha$ -2b pegilado (100  $\mu$ g/semana) y ribavirina (1.000 mg/día), con respuesta bioquímica y virológica temprana. La glucemia fue normal antes y durante el tratamiento. En la semana 47 de tratamiento acudió al hospital por presentar, desde hacía unos días, poliuria, polidipsia, pérdida de peso y mal estado general. De la analítica cabe destacar: glucemia, 755 mg/dl; urea, 55 mg/dl; Na, 130 mEq/l; K, 4,7 mEq/l; pH, 7,31;  $HCO_3^-$ , 17,5 mmol/l; EBA, -7,5 mmol/l; glucosuria y cetonuria. Los anticuerpos frente a las células de los islotes de Langerhans fueron negativos (< 2 U JDF) y los antiglutamatodescarboxilasa, positivos (109 U/ml). Durante el año de seguimiento posterior, el control de la glucemia ha sido difícil, con  $HbA_1c$  en torno al 10-12%, y ha requerido insulina de forma permanente. Las transaminasas han permanecido normales y el ARN del virus de la hepatitis C, negativo.

Aunque el mecanismo exacto por el que el IFN es capaz de inducir el desarrollo de DM-1 no está completamente aclarado, la destrucción inmunomediada de las células  $\beta$  de los islotes de Langerhans en individuos con predisposición genética se ha considerado uno de los principales factores. Así, en la reciente revisión de Fabris et al<sup>9</sup>, el 89% de los pacientes estudiados presentaron un haplotipo HLA con susceptibilidad para la DM-1 y el 50% tenía al menos un marcador de autoinmunidad pancreática antes del tratamiento con IFN, porcentaje que se elevó al 77% cuando se desarrolló la DM-1, siendo los anticuerpos antiglutamatodescarboxilasa los más frecuentes. Además, en el 36% de los casos existían antecedentes de diabetes en familiares de primer grado (DM-1 en el 12% y diabetes mellitus 2 en el 24%). Sin embargo, en muchos casos no se detectan autoanticuerpos basalmente ni en el momento de aparición de la DM-1, por lo que es posible que estén implicados otros factores. Entre los pacientes con hepatitis C se ha comunicado una mayor prevalencia de diabetes, aunque la relación existente entre estos 2 procesos sigue siendo controvertida<sup>9</sup>. La prevalencia de marcadores de autoinmunidad pancreática en pacientes con infección por el virus de la

hepatitis C no es significativamente diferente de la encontrada en la población general, aunque se incrementa durante el tratamiento con IFN<sup>6</sup>. Hay que destacar el predominio de la hepatitis C y del sexo masculino entre los casos descritos de DM-1 inducida por IFN.

La DM-1 puede aparecer en cualquier momento durante el tratamiento con IFN, aunque la mayoría de las veces lo hace en los primeros 6 meses. Sólo en 3 casos la DM-1 se manifestó entre 3 semanas y 7 meses después de finalizar el tratamiento con IFN. Aunque la sintomatología cardinal diabética (poliuria, polidipsia, adelgazamiento) fue la forma más frecuente de presentación, en algunos pacientes la DM-1 comenzó bruscamente en forma de cetoadicosis diabética o coma hiperosmolar. La mayoría de los pacientes precisaron insulina de forma permanente, y sólo en 8 casos los requerimientos de insulina fueron transitorios<sup>6</sup>.

Se ha propuesto que en los pacientes con hepatitis C debería investigarse basalmente la presencia de marcadores de autoinmunidad pancreática para definir el riesgo de desarrollo de DM-1 y contrastarlo con los posibles beneficios del tratamiento con IFN<sup>6</sup>. Sin embargo, dado que esta complicación no se puede prever con precisión y que en muchos centros resulta difícil la investigación de estos autoanticuerpos, creemos que en la práctica se debería advertir al paciente de este riesgo, hacer un seguimiento de los valores de glucemia y prestar atención a los síntomas que pueda presentar durante el tratamiento con IFN y el seguimiento posterior.

J. PRIMO VERA

Unidad de Digestivo. Hospital de Sagunto. Valencia. España.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Fattovich G, Giustina G, Favaro S, Ruol A, Macarri G, Orlandi F, et al. A survey of adverse events in 11241 patients with chronic viral hepatitis treated with alfa interferon. *J Hepatol* 1996; 24:38-47.
2. Okanoue T, Sakamoto S, Itoh Y, Minami M, Yasui K, Sakamoto M, et al. Side effects of high-dose interferon therapy for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1996;25:283-91.
3. Recasens M, Aguilera E, Ampurdanés S, Sánchez-Tapias JM, Simó O, Casamitjana R, et al. Abrupt onset of diabetes during interferon-alpha therapy in patients with chronic hepatitis C. *Diabet Med* 2001;18:764-7.
4. Fabris P, Floreani A, de Lazzari F, Betterle C, Greggio NA, Naccarato R, et al. Development of type 1 diabetes mellitus during interferon alpha therapy for chronic HCV hepatitis. *Lancet* 1992;340:548.
5. Mofredj A, Howaizi M, Grasset D, Licht H, Loison S, Devergie B, et al. Diabetes mellitus during interferon therapy for chronic viral hepatitis. *Dig Dis Sci* 2002;47:1649-54.
6. Fabris P, Floreani A, Tositti G, Vergani D, de Lalla F, Betterle C. Review article: type 1 diabetes mellitus in patients with chronic hepatitis C before and after interferon therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2003;18:549-58.
7. Fried MW. Side effects of therapy of hepatitis C and their management. *Hepatology* 2002;36 (Suppl):237-44.
8. Jabr FI, Ordinario MM. Sudden onset of diabetic ketoacidosis during pegylated interferon alfa therapy. *Am J Med* 2003;115: 158-9.
9. Mehta SH, Strathdee SA, Thomas DL. Association between hepatitis C virus infection and diabetes mellitus. *Epidemiol Rev* 2001;23:302-12.