Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

en los días posteriores a su administración, sobre todo en pacientes con alto riesgo de desarrollar hipocalcemia.

Bibliografía

1. Pérez Edo I, Alonso Ruiz A, Roig Vilaseca D, García Vadillo A, Guañabens Gay N, Peris P, et al. Actualización 2011 del consenso Sociedad Española de Reumatología de osteoporosis. Reumatol Clin. 2011;7:357–79.
2. Lewiecki EM. Denosumab update. Curr Opin Rheumatol. 2009;21:369–73.
3. Martínez Díaz-Guerra G, Guadalix Iglesias S, Hawkins Carranza F. Etiopatogenia y tratamiento de la osteoporosis y fracturas del varón adulto. Med Clin (Barc). 2011;137:656–62.
4. Cummings SR, San Martín J, McClung MR, Siris ES, Eastell R, Reid IR, et al. Denosumab for prevention of fractures in postmenopausal women with osteoporosis. N Engl J Med. 2009;361:756–65.
5. Brown JP, Prince RL, Deal C, Recker RR, Kiel DP, De Gregorio LH, et al. Comparison of the effect of Denosumab and Alendronate on BMD and biochemical markers of bone turnover in postmenopausal women with low bone mass: a randomized, blinded, phase 3 trial. J Bone Miner Res. 2009;24:153–61.
6. Seeman E, Delmas PD, Hanley DA, Sellmeyer D, Cheung AM, Shane E, et al. Microarchitectural deterioration of cortical and trabecular bone: differing effects of denosumab and alendronate. J Bone Mineral Res. 2010;25:1886–94.
7. Bone HG, Bolognese MA, Yuen CK, Kendler DL, Wang H, Liu Y, et al. Effects of denosumab on bone mineral density and bone turnover in postmenopausal women. J Clin Endocrinol Metab. 2008;93:2149–57.
8. Reid IR, Miller PD, Brown JP, Kendler DL, Fahrleitner-Pammer A, Valter I, et al. Effects of denosumab on bone histomorphometry: the FREEDOM and STAND studies. J Bone Miner Res. 2010;25:2256–65.
9. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, Sandor P, Ruiz I, Roberts EA, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. Clin Pharmacol Ther. 1981;30:239–45.

doi:10.1016/j.medcli.2012.01.010

María Consuelo Barrasa Rodríguez[a,*], Mariano Ulla Anes[a], Florencia Perez Rojas[b] y Gerardo García Melcón[a]

[a]*Servicio de Medicina Interna, Hospital Virgen de la Torre, Complejo Hospitalario de Vallecas, Madrid, España*
[b]*Servicio de Geriatría, Hospital Virgen de la Torre, Complejo Hospitalario de Vallecas, Madrid, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: mconsuelo.barrasa@salud.madrid.org (M.C. Barrasa Rodríguez).

Resistencia del virus de la hepatitis B al entecavir

Hepatitis B virus resistance to entecavir

Sr. Editor:

En la actualidad, la resistencia del virus de la hepatitis B (VHB) frente a análogos de nucleósidos o nucleótidos es un tema candente, cuyo mecanismo de producción en ocasiones es aún desconocido[1]. Hasta el momento se han descrito resistencias del VHB frente a entecavir (ETV) en un porcentaje muy escaso de pacientes durante el primer año de tratamiento[2], y siempre asociado a resistencia a lamivudina (LMV)[3]. A continuación, presentamos el caso de una paciente coinfectada por VIH y VHB en tratamiento previo con tenofovir (TDF), LMV y efavirenz (EFV), que tras retirar TDF por toxicidad renal, hubo que asociarle ETV, y en los 6 primeros meses de tratamiento con este fármaco se produjo un rebote de la carga viral del VHB. El test genético que se le practicó detectó las mutaciones L180M, M204V y T184F; en los pocos casos en los que se han descrito cambios en T184 asociados a resistencia frente a ETV, la sustitución ha sido por una alanina (T184A) o una guanina (T184G), pero nunca se ha descrito el cambio a una fenilalanina (T184F)[3].

Se trata de una paciente de 60 años procedente de otro centro hospitalario, que acude a nuestra consulta para seguimiento médico. Tenía como antecedentes personales infección por VIH desde hacía 9 años, en tratamiento antirretroviral (TAR) previo durante 5 años con zidovudina (AZT), LMV e indinavir, y actualmente, desde hacía un año, con TDF, LMV y EFV; hepatitis crónica por VHB con antígenos de superficie (HBsAg) y e (HBeAg) positivos; insuficiencia renal con aclaramiento de creatinina $<$ 50 ml/h; hipertensión arterial en tratamiento médico; asma bronquial e histerectomía total con doble anexectomía. En la anamnesis por órganos y aparatos destacaba la detección de cambio corporal tras el último TAR, que toleraba bien y nunca olvidaba tomar, y artralgias de tipo mecánico generalizadas. A la exploración física: PA 145/95 mmHg, P 61,3 kg, T 1,62 m. Lipodistrofia de patrón mixto, lipohipertrofia en cuello y abdomen, y lipoatrofia de miembros inferiores. En la analítica: hemograma normal, ácido úrico 10,2 mg/dl, colesterol total 195 mg/dl, cLDL 129 mg/dl, cHDL 32 mg/dl, glucosa 92 mg/dl, GOT 69 UI/ml, GPT 83 UI/ml, LDH 511 mg/dl, triglicéridos 247, aclaramiento de creatinina 34 ml/hora; HLAB5701 negativo, carga viral del VIH indetectable, CD4 306 cél/ml (28%), y carga viral del VHB 22 UI/ml. ECO abdominal y TAC toracoabdominal: hepatomegalia homogénea con esteatosis hepática y depósito de grasa en pared abdominal. En esa visita se le sustituyó TDF por abacavir, y EFV por lopinavir/ritonavir, se mantuvo LMV y se asoció ETV ajustado a función renal. A los 3 meses del cambio se normalizaron las enzimas hepáticas y la carga viral del VHB era de 8,747 UI/ml; a los 6 meses de tratamiento con ETV la paciente tenía GOT 37 UI/ml, GGT 88 UI/ml, hierro 154 mg/dl, ácido úrico 11 mg/dl, colesterol total 229 mg/dl, cLDL 113 mg/dl, triglicéridos 421 mg/dl, CD4 420 cél/ml, carga viral del VIH negativa y carga viral del VHB 23,847 UI/ml. Se solicitó un estudio de resistencias genotípico del VHB y se detectaron las siguientes mutaciones: L180M, M204V y T184F. En ese momento se retiró ETV y se mantuvo LMV para evitar necrosis hepática. Se le propuso tratamiento con interferón pegilado, pero la paciente lo rechazó. A los 3 meses de la retirada de ETV continuaba con elevación moderada de enzimas hepáticas, gran incremento del ADN del VHB (845.968.384 UI/ml) y buen control viroinmunológico del VIH.

Nuestro caso es interesante, en primer lugar, por la rapidez en la aparición de resistencia del VHB frente a ETV en menos de un año; este fenómeno se ha descrito en torno al 0,1% en aquellos pacientes que no han tomado tratamiento previo con análogos de timidina, y en un 6% en los tratados anteriormente con LMV[2]. Posiblemente nuestra paciente, al haber permanecido desde finales de los 90 hasta 2006 en tratamiento frente al VIH con LMV, AZT e indinavir, y en monoterapia frente al VHB con LMV, favoreció el desarrolló de mutaciones de resistencias del VHB frente a LMV, confiriéndoles resistencia cruzada a ETV. Como es sabido, la resistencia del VHB frente a LMV se incrementa progresivamente con el paso del tiempo, de forma que más del 80% de virus se hacen resistentes a los 5 años de su administración[4]. De este modo, en personas coinfectadas y que hayan estado en tratamiento con LMV o emtricitabina sería necesario realizar un estudio de resistencias basal del VHB, además de monitorizar la carga viral durante el tratamiento con ETV para detectar cuanto antes el fracaso terapéutico y así minimizar, en lo posible, su rebote. La monoterapia con ETV en pacientes que previamente han fracasado con LMV y adefovir (ADV) es limitada puesto que puede estar

Documento descargado de http://www.elsevier.es el 19/06/2013. Copia para uso personal, se prohíbe la transmisión de este documento por cualquier medio o formato.

asociada a mutaciones residuales o seleccionadas a ETV como M204V/I[5] sola o asociada, como en nuestro caso, a la T184F. En un metaanálisis reciente de pacientes con hepatitis crónica por el VHB resistente a LMV en el que se comparaba en terapia de rescate monoterapia con ETV frente a LMV más ADV, se halló mayor efectividad y durabilidad del tratamiento combinado que de la monoterapia[6].

Por otra parte, nuestro caso también es interesante por el tipo de mutación de resistencia que expresó el VHB frente a ETV, la T184F, no descrita en la literatura médica hasta el momento.

ETV y TDF son los 2 fármacos de elección en la infección crónica por VHB en pacientes *naive* monoinfectados[7]. En coinfectados VIH-VHB el tratamiento de elección incluye TDF y emtricitabina (Truvada®) frente a TDF y LMV, ya que son fármacos eficaces frente a ambos virus[8]. ETV se emplea en coinfectados cuando por algún problema hay que retirar TDF, como por ejemplo deterioro de la función renal, especialmente en personas con problemas renales previos[8]. En ese caso se interrumpe la terapia con TDF, se modifica el tratamiento para el VIH y se añade ETV para controlar al VHB.

Finalmente, cabe destacar la necesidad de seguir investigando nuevos fármacos para el VHB, ya que cuando ETV, LMV y TDF fracasan o es obligada su retirada por toxicidad, las opciones terapéuticas que quedan, como el interferón y ADV, son limitadas.

Bibliografía

1. Mukaide M, Tanaka Y, Shin-I T, Yuen MF, Kurbanov F, Yokosuka O, et al. Mechanism of entecavir resistance of hepatitis B virus with viral breakthrough as determined by long-term clinical assessment and molecular docking simulation. Antimicrob Agents Chemother. 2010;54:882–9.
2. Tenney DJ, Rose RE, Baldick CJ, Pokornowski KA, Eggers BJ, Fang J, et al. Long-term monitoring shows hepatitis B virus resistance to entecavir in nucleoside-naïve patients is rare through 5 years of therapy. Hepatology. 2009;49:1503–14.
3. Zoulim F, Locarnini S. Hepatitis B virus resistance to nucleos(t)ide analogues. Gastroenterology. 2009;137:1593–16080.
4. Lai CL, Dienstag J, Schiff E, Leung NW, Atkins M, Hunt C, et al. Prevalence and clinical correlates of YMDD variants during lamivudine therapy for patients with chronic hepatitis B. Clin Infect Dis. 2003;36:687–96.
5. Choe WH, Hong SP, Kim BK, Ko SY, Jung YK, Kim JH, et al. Evolution of hepatitis B virus mutation during entecavir rescue therapy in patients with antiviral resistance to lamivudine and adefovir. Antivir Ther. 2009;14:985–93.
6. Sheng YJ, Liu JY, Tong SW, Hu HD, Zhang DZ, Hu P, et al. Lamivudine plus adefovir combination therapy versus entecavir monotherapy for lamivudine-resistant chronic hepatitis B: a systematic review and meta-analysis. Virol J. 2011;8:393.
7. Carey I, Harrison PM. Monotherapy versus combination therapy for the treatment of chronic hepatitis B. Expert Opin Investig Drugs. 2009;18:1655–66.
8. Soriano V, Tuma P, Vispo E, Labarga P, Fernández JV, Medrano J, et al. Hepatitis B in HIV patients: what is the current treatment and what are the challenges? J HIV Ther. 2009;14:13–8.

doi:10.1016/j.medcli.2012.01.005

Carmen Hidalgo-Tenorio[a,*], Mar Rivero[a], Marta Alvarez[b] y Federico García[b]

[a]*Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Granada, España*
[b]*Servicio de Microbiología, Hospital Universitario San Cecilio, Granada, España*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: chidalgo72@hotmail.com (C. Hidalgo-Tenorio).