

# CARTA CIENTÍFICA

## Hiperlactatemia sintomática en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tratados con análogos de nucleósidos

**Sr. Editor:** Desde hace una década se sabe que los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) pueden ocasionar un efecto tóxico caracterizado por la combinación de acidosis láctica y esteatosis hepática (ALEH), y que este efecto, aunque infrecuente, es grave y origina una mortalidad muy elevada<sup>1-5</sup>. En los últimos años ha sido unánimemente aceptada la teoría de que esta complicación, como otras también producidas por los ITIAN (anemia, miopatía, neuropatía periférica, pancreatitis) está motivada por la toxicidad mitocondrial que ocasionan los mencionados fármacos antirretrovirales al inhibir la enzima  $\gamma$ -polimerasa humana, la cual es necesaria para la replicación del ADN mitocondrial<sup>6</sup>. Recientemente se ha descrito otro efecto indeseable de los ITIAN, que combina elevadas concentraciones plasmáticas de lactato con síntomas constitucionales, digestivos y/o abdominales<sup>7,8</sup>. La importancia de conocer esta complicación, a la que se ha denominado hiperlactatemia sintomática (HLS)<sup>7</sup>, y cuyo pronóstico suele ser muy favorable tras la suspensión del ITIAN causante<sup>7,8</sup>, radica en que su diagnóstico precoz puede evitar el desarrollo ulterior del mucho más grave síndrome ALEH, al cual es posible que preceda<sup>8</sup>.

Para evaluar la incidencia de HLS y analizar las características de los pacientes que la sufren, durante los 5 meses comprendidos entre enero y junio de 2000 determinamos los valores plasmáticos de lactato en los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que, siendo tratados con un régimen antirretroviral que incluyese al menos un ITIAN, presentasen, de forma aislada o en combinación, síntomas constitucionales (astenia, anorexia, pérdida de peso), abdominales (dolor, distensión) y digestivos (náuseas, vómitos, diarrea). La determinación del lactato en el plasma se realizó mediante espectrofotometría (Lactate<sup>®</sup>, Roche/Hitachi 911, Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Alemania) inmediatamente después de la extracción sanguínea, la cual se efectuó en un tubo con heparina de litio y yodoacetato de litio, en ayunas, sin aplicar torniquete y sin haber realizado un ejercicio físico intenso durante al menos 2 h antes. Para la definición de caso de HLS se exigió, además, la ausencia de otras causas de hiperlactatemia, como: alcoholismo, diabetes, hipoxemia, consumo activo de drogas, insuficiencia renal e infecciones activas. A los enfermos que presentaron HLS, además de las pruebas sistemáticas practicadas en cada revisión a los pacientes con infección por el VIH que siguen tratamiento antirre-

troviral, se les realizó un estudio del equilibrio ácido-base, una radiografía de tórax y una ultrasonografía abdominal.

Un total de 13 (3%) de los 420 pacientes en tratamiento con ITIAN que fueron revisados durante el período de estudio aquejaban uno o más de los síntomas anteriormente mencionados; cinco de ellos (incidencia: 1,19 por 100 pacientes-año) fueron diagnosticados de HLS, pues presentaban también elevadas concentraciones plasmáticas de lactato y no cumplían ninguno de los criterios de exclusión referidos. Las características epidemiológicas, clínicas y biológicas más relevantes de estos 5 pacientes se exponen en la tabla 1 y, como puede apreciarse, todos los regímenes antirretrovirales que recibían los pacientes cuando presentaron la HLS incluían estavudina (d4T). La duración media (DE) de los mencionados regímenes fue de 19,4 (7,6) meses (límites, 11-30 meses) y la del tratamiento con ITIAN en su totalidad de 58,8 (28,5) meses (límites, 12-78 meses). Todos los pacientes, a excepción de uno (número 2, que realizaba su primer tratamiento), habían efectuado con anterioridad una media de 3,6 (DE 1,6) regímenes terapéuticos que habían contenido zidovudina, lamivudina y didanosina junto con diversos inhibidores de la proteasa. Los síntomas constitucionales, entre los cuales la astenia resultó especialmente llamativa, fueron constantes (5/5), pero también resultaron muy frecuentes las náuseas y los vómitos (4/5), así como el dolor abdominal (3/5). La duración media de los síntomas hasta el diagnóstico de HLS fue de 31 (DE 13,8) días. En ninguno de los pacientes se constató acidosis metabólica ni hiperamilasermia, y sólo dos de ellos, ambos con infección crónica por el virus de la hepatitis C, presentaron elevaciones considerables de las cifras plasmáticas de transaminasas. La ultrasonografía abdominal reveló la existencia de hepatomegalia homogénea en 3 enfermos, pero sólo en uno de ellos se puso de manifiesto un aumento de la ecogenicidad hepática. Ninguno de los 5 pacientes presentaba lipotrofia, otra complicación de los ITIAN que se asocia a la HLS<sup>9</sup>. Los 5 enfermos han tenido una evolución favorable después de que se les suspendiera transitoriamente (media: 37 [25,8] días) el tratamiento antirretroviral y de que se les sustituyeran con posterioridad los ITIAN con que eran tratados cuando se les diagnosticó la HLS por abacavir más un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (efavirenz o nevirapina) en 4 casos, y por la combinación de lamivudina y zidovudina en el resto (número 2). Todos los pacientes se encuentran completamente asintomáticos. Los síntomas de HLS desaparecieron antes (10,6 [6,2] días; límites: 5-21 días) de que se normalizasen los valores plasmáticos de lactato, lo que ocurrió dentro de los primeros 15 días en 3 pacientes y den-

tro del primer mes en otro de ellos. Sin embargo, aquellos permanecen aún moderadamente elevados (2,92 mmol/l) en la paciente número 2, a pesar de haber transcurrido más de 6 meses desde que se le diagnosticó la HLS. Estos datos, al igual que los de algunos estudios que se han comunicado al respecto<sup>7,8</sup>, sugieren que la HLS es una complicación tardía de los ITIAN, especialmente de la estavudina, cuyo pronóstico es favorable con la suspensión y sustitución del/los fármaco/s que la originan. Puesto que es posible que, al menos en algunos casos, la HLS constituya una etapa precoz del síndrome ALEH<sup>8</sup>, cuya mortalidad es muy elevada, o del síndrome metabólico por nucleósidos (lipotrofia, hiperlactatemia y disfunción hepática)<sup>9</sup>, su detección precoz puede ser importante. Por este motivo es aconsejable realizar una determinación de lactato en plasma a todos los pacientes con infección por el VIH que realicen un tratamiento antirretroviral con ITIAN y que presenten síntomas constitucionales, digestivos, y/o dolor abdominal<sup>7,9</sup>.

Fernando Lozano, Emilia Ramayo<sup>a</sup>, Juan E. Corzo y Jesús Gómez-Mateos

Sección de Enfermedades Infecciosas y <sup>a</sup>Servicio de Bioquímica. Hospital Universitario de Valme. Sevilla

1. Lai KK, Gang DL, Zawacki JK, Cooley TP. Fulminant hepatic failure associated with 2',3'-dideoxyinosine (ddI). Ann Intern Med 1991; 115: 283-284.
2. Freiman JP, Helfert KE, Hamrell MR, Stein DS. Hepatomegaly with severe steatosis in HIV-seropositive patients. AIDS 1993; 7: 379-385.
3. Chattha G, Arief AI, Cummings C, Tierney LM. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1993; 118: 37-39.
4. Olano JP, Borucki MJ, Wen JW, Haque AK. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. Clin Infect Dis 1995; 21: 973-976.
5. Mokrzycki MH, Harris C, May H, Laut J, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. Clin Infect Dis 2000; 30: 198-200.
6. Brinkman K, Ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. AIDS 1998; 12: 1735-1744.
7. Maulin L, Gerard Y, De la Tribonniere X, Amiel M, Valette M, Baclet V et al. Emerging complication of antiretroviral therapy: symptomatic hyperlactatemia. Actas de 39<sup>th</sup> Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy; 1999, septiembre 26-29; San Francisco. San Francisco: American Society for Microbiology, 1999.
8. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. Clin Infect Dis 2000; 31: 162-166.
9. Carr A, Miller J, Law M, Cooper DA. A syndrome of lipotrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS 2000; 14: F25-F32.

TABLA 1

Características epidemiológicas, clínicas y biológicas de los pacientes con hiperlactatemia sintomática

N.º	Edad (años)	Sexo	Riesgo VIH	CD4+ $\times 10^6/l$	CV (copias de ARN-VIH-1/ml) <sup>a</sup>	TAR	Duración TAR causal (meses)	SC	SD	DA	Lactato (mmol/l) <sup>b</sup>	pH	$\text{CO}_2\text{HNa}$ (mmol/l)	ALT (U/l)	Hepatomegalia
1	39	V	UDVP	430	600	d4T, NVP, NFV	30	Sí	No	Sí	6,31	7,36	27,2	43	No
2	29	M	HTX	635	< 80	d4T, 3TC, NFV	11	Sí	Sí	No	6,07	7,38	21,4	27	No
3	38	V	UDVP	442	7.800	d4T, ddl, NVP	14	Sí	Sí	No	7,14	7,41	22,6	118	Sí
4	31	M	HTX	521	< 80	d4T, 3TC, IDV	28	Sí	Sí	Sí	6,76	7,46	23,5	42	Sí
5	37	V	UDVP	105	810	d4T, ddl, RTV, SQV	15	Sí	Sí	Sí	4,14	7,41	24,2	231	Sí <sup>c</sup>

<sup>a</sup>Determinada mediante la técnica NASBA (nucleic acid sequence-based amplification). <sup>b</sup>Valores normales de lactato en plasma: 0,67-2,47 mmol/l. <sup>c</sup>Ecogenicidad hepática aumentada. UDVP: usuario de drogas por vía parenteral; HTX: heterosexual; CV: carga viral; TAR: tratamiento antirretroviral; d4T: estavudina; 3TC: lamivudina; ddl: didanosina; NVP: nevirapina; NFV: nelfinavir; RTV: ritonavir; SQV: saquinavir; SC: síntomas constitucionales; SD: síntomas digestivos; DA: dolor abdominal; ALT: alaninaaminotransferasa;  $\text{CO}_2\text{HNa}$ : bicarbonato sódico.