

# Tratamiento de la hiperlactatemia sintomática y de la acidosis láctica en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en tratamiento con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

Enric Pedrol<sup>a</sup>, Mónica Ribell<sup>a</sup>, Elisabet Deig<sup>a</sup>, María del Carmen Villà<sup>a</sup>,  
Óscar Miró<sup>b</sup>, Glòria Garrabou<sup>b</sup> y Anna Soler<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Unidad de Enfermedades Infecciosas-VIH y Departamento de Bioquímica. Fundació Hospital-Asil de Granollers. Observatori Sanitari Dr. Carles Vallbona (OSVA). Granollers. Barcelona.

<sup>b</sup>Laboratorio de Investigación Mitocondrial. Departamento de Medicina Interna. Hospital Clínic. Instituto de Investigación Biomédica August Pi i Sunyer (IDIBAPS). Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona. Barcelona. España.

**FUNDAMENTO Y OBJETIVO:** Conocer la efectividad de un tratamiento para la hiperlactatemia sintomática y la acidosis láctica secundarias al tratamiento con antirretrovirales dirigido a corregir la toxicidad mitocondrial.

**PACIENTES Y MÉTODO:** Se reclutó de forma consecutiva a pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) a los que se les diagnosticó hiperlactatemia secundaria o acidosis láctica. Se consideró hiperlactatemia con concentraciones por encima de 2,2 mmol/l. El tratamiento consistía en la administración diaria de L-carnitina, tiamina, vitamina B<sub>6</sub>, hidroxycobalamina y vitamina C, además de interrumpir la administración de glucosa intravenosa y el tratamiento antirretroviral de forma inmediata.

**RESULTADOS:** Se incluyó a 9 pacientes, a los que se les diagnosticó de hiperlactatemia sintomática (n = 4) o acidosis láctica (n = 5) entre enero de 2001 y septiembre de 2002. Todos eran pacientes con sida y habían recibido inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) durante una media de 5 años: 7 habían recibido didanosina, 5 estavudina, 3 zidovudina, 2 lamivudina y 1 abacavir. Los síntomas que más frecuentemente se presentaron fueron taquipnea, febrícula, dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas. Todos los pacientes tuvieron un buen pronóstico tras administrar L-carnitina y el complejo vitamínico descrito, así como tras la interrupción del tratamiento antirretroviral y de la perfusión de glucosa. Los síntomas desaparecieron a los 7 días. Después de una media (desviación estándar) de 15 (5) meses de seguimiento, no se ha observado recurrencia de esta complicación.

**CONCLUSIÓN:** La administración de L-carnitina, tiamina, vitamina B<sub>6</sub>, hidroxycobalamina y vitamina C junto a la suspensión del tratamiento antirretroviral podría desempeñar un papel en el tratamiento de la acidosis láctica por ITIAN en pacientes infectados por VIH.

**Palabras clave:** Acidosis láctica. Hiperlactatemia sintomática. Tratamiento antirretroviral. Sida.

Treatment of symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis in HIV+ patients under nucleoside reverse transcriptase inhibitors

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** We intended to find out the effectiveness of lactic acidosis therapy for mitochondrial toxicity.

**PATIENTS AND METHOD:** HIV-patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs), hospitalized with lactic acidosis or symptomatic hyperlactatemia. Venous hyperlactatemia was considered at > 2.2 mmol/l. Treatment consisted of a daily vitamin regime of L-carnitine, thiamine, vitamin B<sub>6</sub>, hydroxycobalamine, and vitamin C; any glucose intake was discontinued. NRTIs treatment was stopped immediately.

**RESULTS:** Nine patients on current therapy were identified who had symptomatic hyperlactatemia (n = 4) or lactic acidosis (n = 5) from 1/2001 to 9/2002. All were patients with AIDS, receiving NRTIs with a mean duration of 5 years: ddI (n = 7), d4T (n = 5), AZT (n = 3), 3TC (n = 2), abacavir (n = 1). Most common symptoms were tachypnea, slight fever, abdominal pain, nausea, vomiting and diarrhea. All patients had a favourable prognosis after administration of L-carnitine and vitamin complexes, with discontinuation of NRTIs and glucose intake. Clinical features lasted 7 days. After 15 (5) months of follow up, none had a recurrence of the syndrome.

**CONCLUSION:** The application of this therapy could play a role in the treatment of NRTI - related lactic acidosis.

**Key words:** Lactic acidosis. Symptomatic hyperlactatemia. Antirretroviral therapy. AIDS.

Este estudio ha sido desarrollado bajo el auspicio de la Red Temática Cooperativa de Investigación en Sida (Red de grupos 173) del FISS y de la beca La Marató de TV3 02/0210.

Correspondencia: Dr. E. Pedrol.  
Unitat de Malalties Infeccioses-VIH. Fundació Hospital-Asil de Granollers.  
Avda. Francesc Ribas, s/n. 08400 Granollers. Barcelona. España.  
Correo electrónico: epedrol@fhag.es

Recibido el 8-11-2004; aceptado para su publicación el 12-1-2005.

En los últimos años, el tratamiento antirretroviral de gran eficacia (TARGA) ha determinado un cambio en la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)<sup>1</sup>. Sin embargo, su uso ha comportado a la vez la aparición de efectos indeseables que en algunos casos pueden comprometer la vida del paciente<sup>2</sup>.

Las combinaciones de fármacos del TARGA suelen contener de forma invariable inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN), que pueden inducir disfunción mitocondrial, al inhibir la función de la ADN-γ-polimerasa del ADN mitocondrial (ADNmt), ya que ésta es la única enzima causante de la replicación de éste<sup>3-6</sup>. Esta inhibición parece ser la principal causa de la depleción del ADNmt y, por tanto, del consiguiente cambio en la síntesis de proteínas mitocondriales, lo que da lugar a diversas situaciones clínicas similares a las encontradas en las enfermedades mitocondriales congénitas<sup>7</sup>.

Entre los variados síntomas de estas disfunciones atribuibles al uso de ITIAN se encuentran la polineuropatía, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis, pancitopenia, disfunción tubular renal, esteatosis hepática y acidosis láctica<sup>8-10</sup>.

De estas complicaciones, la más grave y potencialmente mortal es la acidosis láctica (AL). Fue en 1991 cuando Lai et al<sup>11</sup> describieron el primer caso de muerte producida por una hepatitis aguda con AL en un paciente que recibía tratamiento con didanosina. Hasta entonces, sólo se habían descrito casos aislados, con una incidencia estimada de esta complicación del 0,8% de casos/año y por paciente tratado<sup>12</sup>.

La hiperlactatemia es un síndrome con un amplio espectro clínico, puede cursar de forma asintomática –hiperlactatemia asintomática (HA)– o con diversos síntomas como astenia, pérdida de peso, debilidad, dolor abdominal, taquicardia y taquipnea –hiperlactatemia sintomática (HS).

En algunos casos de AL puede producirse un fallo hepático grave, que conduce a la muerte al 57% de los pacientes que desarrollan esta complicación<sup>13,14</sup>.

El tratamiento habitual de la AL consiste en la aplicación de medidas sintomáticas y de soporte vital, así como la interrupción del tratamiento antirretroviral. No se conoce un tratamiento específico para esta complicación atribuible a los ITIAN. En las enfermedades mitocondriales congénitas se han ensayado diversos fármacos, como cofactores esenciales, antioxidantes y aceptores de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial, con éxito terapéutico diverso<sup>15,16</sup>. Aunque podemos encontrar en la bibliografía descripciones puntuales del uso de complejos vitamínicos y nutrientes en diversas combinaciones, no hay un tratamiento específico de la AL secundaria a ITIAN<sup>17-19</sup>. En este trabajo se presentan los resultados del modelo terapéutico aplicado a estos pacientes.

## Pacientes y método

Se realizó un estudio prospectivo desde enero de 2001 a septiembre de 2002. Se incluyó a los pacientes infectados por el VIH mayores de 18 años que recibían tratamiento antirretroviral que incluía ITIAN y que presentaban HS o AL sin ninguna otra causa conocida a la que se le pudiera atribuir esta complicación<sup>20</sup>. Es decir, se excluyeron los casos de hipoxemia, deshidratación, insuficiencia cardíaca, isquemia miocárdica aguda, crisis convulsivas durante las 4 h previas, sepsis o infecciones activas, enfermedad hepática activa, consumo de psicofármacos, alcohol o estimulantes, intoxicación por monóxido de carbono, cianuro o sustancias anestésicas, embarazo, enfermedades mitocondriales congénitas, enfermedades neurodegenerativas (como enfermedad de Alzheimer, Parkinson o corea de Huntington) o diabetes mellitus.

TABLA 1

## Régimen terapéutico

	Dosis	Vía <sup>a</sup>	Días
Vitamina C	1 g/12 h	Oral	7
Carnitina	1 g/12 h	Oral	7
Hidroxocobalamina	0,5 g/8 h	Oral	7
Piridoxina	250 mg/8 h	Oral	7
Tiamina	250 mg/8 h	Oral	7

<sup>a</sup>La administración por vía intravenosa de vitamina C y carnitina e intramuscular para los otros componentes, todos a las mismas dosis, es posible cuando la vía oral no lo es.

Los pacientes infectados por el VIH procedían de los 406 que se atienden de forma regular en nuestro hospital. Los valores de lactato se determinaron de forma automática mediante un método enzimático basado en la conversión del lactato a piruvato usando la L-lactato oxidasa (Boehringer, Mannheim, Alemania). Se consideró que había hiperlactatemia cuando las concentraciones de lactato eran iguales o superiores a 2,2 mmol/l, y AL cuando existía acidosis metabólica (pH inferior o igual a 7,35, o un exceso de bases igual o superior a 6) con concentraciones de ácido láctico superiores a 5 mmol/l<sup>21,22</sup>.

Cuando se sospechaba clínicamente la presencia de HS o AL, se retiraban inmediatamente el tratamiento antirretroviral y la administración de glucosa por vía intravenosa, si la recibían. Se iniciaba a la vez tratamiento con carnitina, tiamina, hidroxocobalamina, piridoxina y vitamina C (tabla 1), que se mantenía hasta la desaparición de los síntomas.

Todos los pacientes y sus familiares otorgaron el consentimiento informado para poder participar en el estudio. Se recogieron los siguientes datos demográficos y epidemiológicos: edad, sexo, año de diagnóstico de la infección por el VIH, conductas de riesgo asociadas al VIH, tratamiento antirretroviral actual y previo, duración de éste, y presencia o ausencia de otros cambios metabólicos que pudiesen haber sucedido durante el TARGA, como lipodistrofia, diabetes o dislipemia. También se registraron el estadio de infección según la clasificación de los Centers for Disease Control de 1993 y los datos clínicos asociados al episodio actual y el tratamiento concomitante recibido. Se excluyó a los pacientes con enfermedad hepática aguda y con otras causas conocidas de AL, tras realizar la historia clínica y las exploraciones complementarias pertinentes (a todos los pacientes se les realizó una analítica sanguínea, radiografía de tórax, tomografía computarizada abdominal y/o ecografía abdominal).

Respecto a los parámetros analíticos, se recogieron los recuentos de linfocitos CD4, carga viral, glucemia, insulinemia, péptido C, transaminasas, bilirrubina total, fosfatasa alcalina, gammaglutamiltransferasa, amilasas, lactatodeshidrogenasa, creatinina, colesterol total y sus fracciones, triglicéridos y creatinina. En todos los casos se realizaron serologías frente al virus de la hepatitis C y determinación del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B.

La determinación de lactato se hizo de manera inmediata cuando existió una sospecha diagnóstica clínica y posteriormente se recogieron otras muestras al tercer y séptimo día, así como a la tercera semana y en controles posteriores de seguimiento.

La determinación en plasma de ácido láctico se realizó mediante extracción venosa heparinizada, obtenida sin torniquete ni compresión a primera hora de la mañana. Se transportaba de forma inmediata al laboratorio en hielo y se procesaba en los siguientes 30 min de la obtención sanguínea. El paciente no debía realizar ningún esfuerzo físico las horas previas a la extracción y permanecía tumbado en la cama los 10 min antes de realizarla<sup>23</sup>.

## Resultados

Se identificó a un total de 9 pacientes con concentraciones anormalmente altas de ácido láctico y síntomas clínicos. Cin-

co de ellos cumplían criterios de AL y 4 de HS (tabla 2).

Los valores medios (desviación estándar) de lactato fueron de 7,3 (1,7) mmol/l en pacientes con AL y de 3,35 (0,8) mmol/l en los casos de HS. Los datos epidemiológicos se muestran en la tabla 3. Ninguna de las 2 mujeres incluidas estaba embarazada.

Todos los pacientes mostraban un importante deterioro inmunológico con una media de linfocitos CD4 de 108 (93)/µl (límites 19-293) y una carga viral del VIH entre 1150 y 750.000 copias ARN/ml.

Los pacientes presentaban una media de evolución conocida de la infección por el VIH de 10 (5) años (límites: 2-16 años).

El índice de masa corporal osciló entre 20 y 25 kg/m con una media de 23 kg/m<sup>2</sup>. Un paciente había desarrollado lipodistrofia durante el tratamiento antirretroviral y 3 pacientes dislipemia; uno de ellos precisaba tratarse con gemfibrozilo.

Ninguno de ellos presentaba hiperglucemia o diabetes. Todos fueron tratados con ITIAN durante una media de 5 años (límites: 8 meses-13 años), con una media de 3 cambios terapéuticos durante la evolución de su enfermedad (tabla 4).

Todos los pacientes estaban recibiendo un régimen que incluía ITIAN cuando presentaron la complicación (HL o AL) que obligó a hospitalizarlos. Siete tomaban didanosina, 5 estaduvina (de entre éstos, todos junto con didanosina), 3 zidovudina, 2 lamivudina y 1 abacavir (asociado con didanosina).

Los tratamientos concomitantes fueron en todos profilaxis para la neumonía por *Pneumocystis carinii* con trimetoprim-sulfametoxazol oral, excepto uno que la realizaba con pentamida inhalada mensual. Un paciente recibía fluconazol como profilaxis para una candidiasis esofágica recurrente.

Todos los pacientes presentaban un cuadro clínico consistente en taquipnea y pérdida de peso el mes anterior a la consulta. Asimismo 7 pacientes referían dolor abdominal, náuseas, vómitos y diarreas la semana previa al diagnóstico (tabla 5). Ningún paciente presentaba síntomas ni

TABLA 2

## Datos analíticos en los casos de hiperlactatemia sintomática y acidosis láctica

Paciente	Lactato basal (mmol/l)		pH	HCO <sub>3</sub> (µl)	LDH (U/l)	CK	ALT (U/l)	Bi (mg/dl)	Otros
	Diagnóstico	12 meses							
1	3,5	-	7,33	19	1.107	N	25	0,44	Hipocolesterolemia
2	7,9	-	7,34	18	5.105	N	27	0,45	-
3	5,06	1,40	7,34	12	790	N	58	0,27	-
4	2,34	1,7	7,32	17	411	N	41	0,42	Hipoalbuminemia
5	9,35	1,5	7,24	18	1.357	N	26	0,87	Hipoalbuminemia
6	4,1	2,03	7,33	19	896	N	137	0,18	-
7	8,04	1,98	7,27	18	367	N	34	0,81	Hipoalbuminemia
8	6,15	-	7,40	10,7	645	N	46	2,06	Hipoalbuminemia
9	3,46	1,88	7,30	16	1.291	N	39	0,62	Hipoalbuminemia

N: valor normal; LDH: lactatodeshidrogenasa; CK: creatinina; ALT: alaninoaminotransferasa; Bi: bilirrubina. Valores normales: lactato, < 2,2 mmol/l; LDH, 240-480 U/l; CK, 0-195 U/l; ALT, 5-40 U/l; Bi, < 1 mg/dl.

TABLA 3

Datos epidemiológicos

Paciente	Edad (años)	Sexo	Estadio (CDC 1993)	Año del diagnóstico de VIH	CD4 (CD4/μl)	CV (ARN-VIH copias/ml)	Conducta de riesgo	Enfermedades concomitantes	LPD	DM	Dislipemia
1	40	V	C3	1988	22	750.000	ADVP	VHC	No	No	Sí
2	26	V	B3	2000	68	337.000	HMX	Ninguna	No	No	No
3	41	M	B3	1991	142	< 50	Transfusión	Ninguna	Sí	No	Sí
4	33	V	C3	1998	9	1.150	HMX	Ninguna	No	No	No
5	39	M	C3	1991	197	1.710	ADVP	VHC	No	No	Sí
6	32	V	C3	1998	141	16.400	ADVP	VHC	No	No	No
7	39	V	C3	1991	293	1.680	ADVP	VHC	No	No	No
8	34	V	C3	1986	50	379.400	ADVP	VHC	No	No	No
9	49	V	C3	1989	51	750.000	ADVP	VHC, HBsAg <sup>+</sup>	No	No	No

CDC: clasificación de los Centers for Disease Control; CV: carga viral; LPD: lipodistrofia; DM: diabetes mellitus; V: varón; M: mujer; VHC: virus de la hepatitis C positivo y CV-VHC > 600 UI/ml; HBsAg: antígeno de superficie del virus de la hepatitis B; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; HMX: homosexual; ADVP: adicto a drogas por vía parenteral.

TABLA 4

Tratamiento antirretroviral

Paciente	Tratamiento antirretroviral		Tiempo último régimen (meses)	Duración acumulada de tratamiento (meses)	Otros tratamientos
	Último régimen	Otros fármacos incluidos en combinaciones previas			
1	AZT + 3TC + NEV	IND	11	156	TMP/SMX; fluconazol
2	AZT + 3TC + IND	NFV	14	14	TMP/SMX
3	d4T + ddl + NEV	AZT, IND	7	120	Pentamidina
4	LPV/RTV + ddl + ABV	d4T	2	8	TMP/SMX; gemfibrozilo
5	d4T + ddl	AZT, ddC, 3TC	11	72	TMP/SMX
6	ddl + d4T + RTV + APV	AZT, 3TC	4	16	TMP/SMX
7	d4T + ddl + NFV	AZT, ddC, SQV	6	70	–
8	d4T + ddl + EFV	AZT, ddC, 3TC, RTV	1	90	TMP/SMX
9	ddl + AZT + ABV	3TC, d4T, IND, NEV	2	126	TMP/SMX

AZT: zidovudina; 3TC: lamivudina; IND: indinavir; NEV: nevirapina; NFV: nelfinavir; d4T: estaduvina; ddl: didanosina; LPV: lopinavir; ABV: abacavir; RTV: ritonavir; APV: amprenavir; SQV: saquinavir; TMP/SMX: trimetoprim-sulfametoxazol.

TABLA 5

Características clínicas

Paciente	Síntomas				Signos	Estancia en UCI	Evolución
	Dolor abdominal	Pérdida de peso	Náuseas y vómitos	Taquicardia, taquipnea temperatura < 38 °C			
1	No	Sí	Sí	Sí	Ninguno	No	Resolución
2	Sí	Sí	No	Sí	Hepatomegalia, respiración de Kussmaul	Sí	Resolución
3	Sí	No	Sí	Sí	Lipodistrofia	No	Resolución
4	No	Sí	No/Sí	Hepatomegalia	–	Resolución	
5	Sí	No	Sí	Sí	Ninguno	Sí	Resolución
6	Sí	No	Sí	Sí	Hepatomegalia	No	Resolución
7	Sí	Sí	Sí	Sí	Hepatomegalia	No	Resolución
8	No	Sí	No	Sí	Hepatomegalia	No	Resolución
9	Sí	No	Sí	Sí	Ninguno	No	Resolución

UCI: unidad de cuidados intensivos.

signos clínicos ni analíticos de deshidratación. Un paciente fue diagnosticado durante su ingreso de un linfoma renal (estadio IV).

Seis de los 9 pacientes presentaban coinfección por el virus de la hepatitis C y 1 tenía positividad para el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B. En 4 se palpaba hepatomegalia, todos ellos con ecografía indicativa de esteatosis hepática, y el resto tenía esta prueba de imagen normal. Sin embargo, ningún paciente presentaba valores de las enzimas hepáticas y amilasas anormalmente elevados.

A todos los pacientes se les aplicó el modelo terapéutico propuesto, que se continuó hasta la desaparición de los síntomas.

Los 9 pacientes presentaron una buena evolución clínica, con remisión de los síntomas una media de 7 días después del inicio del tratamiento protocolizado, que se consideraba así si se resolvían los síntomas y los criterios bioquímicos de acidosis.

La resolución analítica de los valores de lactato fue mucho más lenta, pues se normalizaron al cabo de uno y 3 meses. No se observaron efectos secundarios o intolerancia atribuible al tratamiento con cofactores o antioxidantes. Se reintrodujo el tratamiento antirretroviral un mes después de haberse producido la resolución clínica y analítica en 6 de los 9 pacientes, con esquemas terapéuticos que no incluían ITIAN, a excepción de abacavir y lamivudina.

Después de un período medio de seguimiento de 15 (5) meses, ninguno de los pacientes ha presentado recurrencia de este síndrome.

Discusión

La presencia de valores de lactato a 3 mmol/l es un fenómeno común y temporal entre los pacientes tratados con ITIAN, aunque sin ninguna correlación clínica clara. La frecuencia de este hecho es variable, entre un 5 y un 25% según las series analizadas<sup>24</sup>. En estos casos no se recomienda tratamiento y la monitorización de las concentraciones de lactato no se aconseja en la práctica clínica, ya que no

se ha demostrado que sean predictivas de un ulterior desarrollo de HS o AL<sup>25</sup>. Por lo contrario, la HS y la AL atribuible a ITIAN son complicaciones infrecuentes, pero de curso impredecible, que se asocian a una elevada mortalidad en el caso de la AL. No hay consenso en el tratamiento de la AL, a excepción del soporte hemodinámico y la retirada del tratamiento antirretroviral, por lo que parece necesaria la búsqueda de nuevos tratamientos alternativos.

Aunque la fisiopatología de esta complicación no está absolutamente bien definida, cada vez es más evidente que parece deberse a una disfunción mitocondrial que secundariamente produciría una disminución de la capacidad oxidativa de la cadena respiratoria mitocondrial. Por este motivo, parecería lógico que el aporte de cofactores esenciales, antioxidantes y aceptores artificiales de electrones de la cadena respiratoria mitocondrial ayudaría a mejorar esta lesión.

El uso de estas sustancias *in vitro* ha demostrado ser beneficioso para corregir el daño producido en la cadena respiratoria mitocondrial. Por otro lado, el uso de L-carnitina, coenzima Q, riboflavina, tiamina y piridoxina, se ha probado con éxito diverso<sup>15</sup> en las enfermedades congénitas mitocondriales. En pacientes infectados por el VIH estos tratamientos se han aplicado en casos aislados de AL en diversas combinaciones que incluían principalmente riboflavina, tiamina y L-carnitina<sup>26-29</sup>, ubiquinona o vitaminas C y E, la mayoría de las veces con resultados favorables. En la revisión de Falcó et al<sup>14</sup>, su uso se asoció a un mejor pronóstico y a una menor mortalidad. En nuestro estudio, además del soporte hemodinámico y de la suspensión del tratamiento antirretroviral, también administramos tiamina y piridoxina<sup>20-30</sup>, junto con L-carnitina, vitamina C e hidroxocobalamina durante unos 7 días, que fue el tiempo en el que desaparecieron los síntomas en todos los casos. A su vez, también se evitaba la administración de glucosa por vía intravenosa en los pacientes que precisaban soporte hemodinámico por su estado, debido a que de esta forma se impide en parte la conversión de piruvato a lactato, producto final del metabolismo de la glucosa. Por otro lado, se administraba hidroxocobalamina, que hasta el momento se ha usado a dosis altas en la intoxicación por cianuro<sup>31</sup>, proceso que produce una AL grave por disfunción en la cadena respiratoria mitocondrial que impide la correcta utilización del oxígeno consumido durante la fosforilación oxidativa.

El uso concomitante de todas estas sustancias se ha asociado a una buena evolución en todos los pacientes de nuestra serie. Sin embargo, es importante destacar que esta mejoría pronóstica puede deber-

se al hecho de que con el diagnóstico de sospecha se retiraban los antirretrovirales y se iniciaba el tratamiento propuesto, es decir, se realizaba un diagnóstico muy temprano y probablemente debido a ello las concentraciones de lactato de nuestros pacientes no fueron superiores a 10 mmol/l (límite: 5,06-9,35 mmol/l) y, como se ha descrito, es a partir de este límite donde se observa un pronóstico peor<sup>14</sup>.

También se excluía a los pacientes con insuficiencia hepática aguda, una causa reconocida de AL grave y, por tanto, de mal pronóstico, aunque durante la realización del estudio no se excluyó a ningún paciente por esta circunstancia.

A 6 pacientes se les reintrodujo el tratamiento antirretroviral con fármacos diferentes de los utilizados previamente, incluyendo por el común inhibidores de proteasas e ITIAN. Cuando esto no era posible, se usaron abacavir y lamivudina, fármacos a los que se les atribuye una menor afinidad por la ADN- $\gamma$ -polimerasa mitocondrial<sup>32</sup>. Durante el seguimiento efectuado ningún paciente ha presentado recidiva de los síntomas.

En conclusión, el diagnóstico temprano es básico en el tratamiento de la AL asociada al uso de antirretrovirales. Una vez diagnosticada, deben interrumpirse los antirretrovirales y la perfusión de glucosa. Aunque el papel del uso de cofactores y antioxidantes aún no está claro, nuestro estudio, al igual que otros, indica que el tratamiento con L-carnitina y los complejos vitamínicos descritos se asocia a una evolución favorable en la HS y AL secundaria a ITIAN, y carece de efectos secundarios. Sin embargo, serían necesarios estudios aleatorizados más amplios para determinar el beneficio real de estos componentes, aunque su realización es difícil debido a la escasa frecuencia de esta complicación.

#### REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella FJ, Delaney KM, Moorman AC, Loveless MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced human immunodeficiency virus infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. *Lancet*. 2000;356:1423-30.
3. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med*. 1995;1:417-22.
4. Gómez M, Miró O, Pedrol E, Soler A, Picón M, Cadellach F, et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. *AIDS*. 2001;15:1643-51.
5. Côté HCF, Brumme ZL, Craib K, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med*. 2002;346:811-20.
6. De Mendoza C, Blanco F, Soriano V. Toxicidad mitocondrial de los antirretrovirales: diagnóstico y monitorización. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:310-5.
7. Sue CM, Shon EA. Mitochondrial respiratory chain diseases and mutations in nuclear DNA: a primisins start? *Brain Pathol*. 2000;10:442-50.
8. Grau JM, Masanes F, Pedrol E, Casademont J, Fernández-Solé J, Urbano A. Human immunodeficiency virus type 1 infection and myopathy: clinical relevance of zidovudine therapy. *Ann Neurol*. 1993;34:206-11.

9. Moore RD, Keruly JC, Chaisson RE. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS*. 2001;15:617-20.
10. Brickman K, Hofstede JM. Mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors: lactic acidosis, risk factors and therapeutic options. *AIDS Rev*. 1999;1:140-6.
11. Lai K, Gang D, Zawacki J, Cooley T. Fulminant hepatic failure associated with 2',3'-dideoxyinosine (ddi). *Ann Intern Med*. 1991;115:2834.
12. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: The Swiss HIV Cohort Study. *Clin Infect Dis*. 2001;33:1931-7.
13. Brinkman K. Hyperlactatemia and hepatic steatosis as features of mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2000;31:167-9.
14. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró JM, Domingo P, et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus infected patients: report of 12 cases and review of the literature. *Clin Infect Dis*. 2002;34:838-46.
15. Walker UA, Byrne E. The therapy of respiratory chain encephalomyopathy: a critical review of the past and current perspective. *Acta Neurol Scand*. 1995;92:273-80.
16. Shoffner JM, Wallace DC. Oxidative phosphorylation diseases and mitochondrial DNA mutations: Diagnosis and treatment. *Ann Rev Nutr*. 1994;14:535-68.
17. Claessens YE, Carion A, Chiche JB, Dauriat G, Dhainaut JF. Carnitine as a treatment of life-threatening lactic acidosis induced by nucleoside analogues. *AIDS*. 2000;14:472-3.
18. Vici CD, Bertini E, Bartoli A, Sabetta G. Carnitine in lactic acidosis. *J. Pediatr*. 1988;112:678.
19. Brickman K, Vroenenraets S, Kauffmann R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor induced lactic acidosis. *AIDS*. 2000;14:2801-3.
20. Stacpoole PW. Lactic acidosis. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 1993;22:221-45.
21. Luft D, Deichsel G, Schunlling RM, Stein W, Eggstein M. Definition of clinically relevant lactic acidosis in patients with internal diseases. *Am J Clin Pathol*. 1983;80:484-9.
22. Stacpoole PW, Wright EC, Baumgartner TG, Bersin RM, Buchalter S, Curry SH, et al. Natural history and course of acquired lactic acidosis in adults. *Am J Med*. 1994;97:47-54.
23. Toffaletti JG. Blood lactate: biochemistry, laboratory methods, and clinical interpretation. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 1991;28:253-68.
24. Moyle GJ, Datta D, Mandalia S, Morlese J, Asboe D, Gazzard BG. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: relevance, reproducibility and possible risk factors. *AIDS*. 2002;16:1341-9.
25. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS*. 2001;15:795-7.
26. Przyrembel H. Therapy of mitochondrial disorders. *J Inher Metab Dis*. 1987;10:129-46.
27. Dalton SD, Rahimi AR. Emerging role of riboflavin in the treatment of nucleoside analogue-induced type B lactic acidosis. *AIDS Patient Care*. 2001;15:611-4.
28. Schramm C, Wanitschke R, Galle PR. Thiamine for the treatment of nucleoside analogue-induced severe lactic acidosis. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:733-5.
29. Famularo G, Moretti S, Marcellini S, Trinchieri V, Tzantzoglou S, Santini G et al. Acetyl-carnitine deficiency in AIDS patients with neurotoxicity on treatment with antiretroviral nucleoside analogues. *AIDS*. 1997;11:185-90.
30. Asunción JG, Olmo ML, Sastre J, Millán A, Pellón A, Pallardó FV, et al. AZT treatment induces molecular and ultrastructural oxidative damage to muscle mitochondria. Prevention by antioxidant vitamins. *J Clin Invest*. 1998;102:4-9.
31. Sauer SW, Keim ME. Hydroxocobalamin: improved public health readiness for cyanide disasters. *Ann Emerg Med*. 2001;37:635-41.
32. Brickman K. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS*. 1998;12:1735-44.