

Acidosis láctica secundaria a tratamiento antirretroviral: ¿se puede hacer algo más?



Víctor J. Moreno-Cuerda y Rafael Rubio García

Unidad de Infección VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid. España.

El tratamiento antirretroviral (TAR) de gran actividad ha modificado la historia natural de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Palella et al¹ documentaron que con su introducción se produjo un descenso tanto de la morbilidad como de la mortalidad asociadas a la infección por el VIH. Sin embargo, esta disminución de la mortalidad y aumento de la calidad de vida del paciente se asocian en ocasiones a efectos secundarios del tratamiento, algunos de ellos potencialmente mortales si no se diagnostican tempranamente.

La toxicidad mitocondrial fue uno de los primeros trastornos metabólicos asociados al TAR^{2,3}. Concretamente, la toxicidad mitocondrial está relacionada con el mecanismo de acción de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN). El trastorno fisiopatológico que subyace es la inhibición de la enzima ADN- γ -polimerasa, responsable de la síntesis de ADN mitocondrial. Lewis y Dalakas⁴ enunciaron en 1995 la hipótesis pol- γ , cuya premisa básica se basa en considerar los efectos tóxicos de los ITIAN como consecuencia de la inhibición selectiva de la polimerasa- γ por estos fármacos.

La función esencial de las mitocondrias consiste en la producción de energía celular —mediante la producción de adenosintrifosfato (ATP)— a partir del piruvato y los ácidos grasos libres, metabolitos de las moléculas combustibles (glucosa y triglicéridos). Tras la incorporación de éstas como acetil coenzima-A al ciclo de Krebs, se activa la cadena respiratoria mitocondrial (CRM), con la consecuente producción de energía en forma de ATP. Este paso final llevado a cabo a través de la CRM se denomina fosforilación oxidativa. La fosforilación oxidativa se realiza a través de los 5 complejos de la membrana mitocondrial acoplados a la ATP-sintetasa, enzima encargada, mediante un gradiente de protones, de transformar la adenosindifosfato y un grupo fosfato inorgánico en ATP. El conjunto de proteínas que conforman la CRM está localizado en el interior de la membrana mitocondrial interna e incluye 5 subunidades de sistemas enzimáticos. Cuatro de estos complejos (I, III, IV y V) están codificados conjuntamente por el ADNmt y el ADNn, mientras que el restante, el complejo II, depende sólo del ADNn. Para que la producción energética mitocondrial sea óptima, se precisa que todo el mecanismo enzimático esté perfectamente engranado y se aporten los nutrientes y cofactores necesarios⁵. Un desacoplamiento de este sistema enzimático dará lugar a una producción energética aerobia ineficiente. Como consecuencia de ello, se produce una acumulación retrógrada de sustratos debido al metabolismo

deficiente de estos; el acetil coenzima-A, al no ser metabolizado en el ámbito mitocondrial, favorece por un lado, una acumulación de ácidos grasos libres en el citosol, y por otro, que el piruvato procedente de la glucólisis sea metabolizado por un mecanismo anaeróbico que dará lugar a ácido láctico. La toxicidad mitocondrial tiene un amplio abanico de formas de presentación: hiperlactatemia, neuropatía periférica, miopatía, miocardiopatía, pancreatitis y mielotoxicidad (anemia, leucopenia, pancitopenia). Con respecto a la hiperlactatemia, existen tres formas distintas de presentación que forman parte de un mismo gradiente: hiperlactatemia asintomática, hiperlactatemia sintomática y acidosis láctica. La hiperlactatemia asintomática es aquella situación en la que la concentración de ácido láctico en sangre está entre 2,5 mmol/l en ausencia de síntomas; en la hiperlactatemia sintomática el valor de ácido láctico es de 2-5 mmol/l y se asocia a síntomas sistémicos, mientras que en la acidosis láctica la concentración de ácido láctico en sangre es superior 5 mmol/l y se asocia a acidosis metabólica y a síntomas sistémicos. La hiperlactatemia asintomática, que es frecuente en los pacientes que reciben TAR, con una prevalencia del 15-35%, probablemente esté en relación con ajustes metabólicos fisiológicos, como en el caso del ejercicio físico, y no corresponde habitualmente con una disfunción mitocondrial. Por otro lado, la incidencia de hiperlactatemia sintomática es de 1,7- 25,2 casos/1.000 pacientes tratados/año y la de la acidosis láctica es de 0,85/1.000 pacientes/año⁶. Los síntomas de la hiperlactatemia sintomática y la acidosis láctica son de aparición aguda e inespecíficos, como astenia, dolor abdominal o disnea. Ante estos síntomas en un paciente tratado con ITIAN se debe sospechar esta entidad. La capacidad aislada de cada fármaco para inhibir la síntesis de ADNmt ha proporcionado datos sobre su toxicidad clínica relativa.

La capacidad de cada fármaco de producir acidosis láctica tiene un gradiente de mayor a menor con el siguiente orden: zalcitabina > didanosina > estavudina > zidovudina > lamivudina = abacavir = tenofovir⁷. Diversas circunstancias pueden favorecer la disfunción mitocondrial en pacientes con infección por el VIH: edad, sexo femenino, índice de masa corporal elevado, embarazo, la combinación de estavudina y didanosina, aclaramiento de creatinina inferior a 70 ml/min, linfocitos CD4 inferior a 200/ μ l, lipoatrofia, hiperlipemia, hiperglucemia, uso conjunto de los ITIAN con interferón y ribavirina⁸⁻¹³.

La acidosis láctica puede ser mortal en su evolución natural, por lo que es imprescindible un elevado índice de sospecha. La mortalidad de este proceso es directamente proporcional a la concentración de ácido láctico en sangre venosa. Una lactatemia superior a 15 mmol/l se asocia con una mortalidad del 30%⁸.

El tratamiento de los pacientes con hiperlactatemia continúa siendo objeto de discusión. En la hiperlactatemia asintomática no es necesaria la interrupción del TAR y en ocasiones

Correspondencia: Dr. R. Rubio García.

Servicio de Medicina Interna.

Hospital Universitario 12 de Octubre.

Ctra. de Andalucía, km 5,4. 28041 Madrid. España.

Recibido el 27-4-2005; aceptado para su publicación el 3-5-2005.

es precisa la modificación de los ITIAN administrados; esta entidad no es predictora de una acidosis láctica en un futuro. En el caso de la hiperlactatemia sintomática y la acidosis láctica se requieren la interrupción inmediata del TAR y la introducción de medidas de soporte cuando sean precisas (infusión de volumen, bicarbonato sódico, fármacos vasoactivos, ventilación mecánica y diálisis)¹⁴. Además, en ambas situaciones se han ensayado tratamientos adyuvantes a las medidas antes mencionadas. Estos tratamientos han consistido en la mayoría de las ocasiones en la administración de tiamina (vitamina B₁), riboflavina (vitamina B₂), vitaminas C y E (como antioxidantes), coenzima Q10 y L-carnitina. Todas estas sustancias se han propuesto como tratamiento adyuvante dado que en mayor o menor medida están implicadas en el engranaje enzimático mitocondrial^{4,15-18}. En este sentido, Pedrol et al¹⁹ presentan los resultados de un estudio en el que además de la suspensión del TAR se administra la asociación de vitamina C, L-carnitina, hidroxibalamina, piridoxina y tiamina durante 7 días en 5 pacientes con acidosis láctica y 4 con hiperlactatemia sintomática. La evolución clínica de todos ellos fue favorable. Este trabajo lo consideramos interesante debido a que los estudios sobre el uso de estos suplementos en la hiperlactatemia sintomática y acidosis láctica es anecdótico. Los resultados de Pedrol et al están en concordancia con los publicados anteriormente^{4,15-18}. Todos estos estudios no son controlados, por lo que se precisan posteriores estudios aleatorizados para confirmar la eficacia de estos suplementos en el tratamiento y prevención de la hiperlactatemia sintomática y de la acidosis láctica. Sin embargo, en ausencia de estudios controlados y dada la mínima o nula toxicidad de estos suplementos, parece razonable asociarlos a las medidas habituales anteriormente comentadas en pacientes con hiperlactatemia sintomática o acidosis láctica.

En conclusión, la acidosis láctica es una complicación infrecuente pero grave de los ITIAN. La clave del tratamiento está en el diagnóstico temprano y la retirada de los fármacos antirretrovirales. Es necesario definir el papel de los cofactores tanto en el tratamiento como en la prevención de la hiperlactatemia. Asimismo es necesario el desarrollo de nuevos antirretrovirales o nuevas pautas de tratamiento que no tengan toxicidad mitocondrial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palella F, Delaney K, Moorman A, Loveness MO, Fuhrer J, Satten GA, et al. Declining morbidity and mortality among patients with advanced HIV infection. *N Engl J Med*. 1998;338:853-60.
2. Mendoza C, Blanco F, Soriano V. Toxicidad mitocondrial de los antirretrovirales: diagnóstico y monitorización. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:310-5.
3. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-infected adults and adolescents. October 29, 2004. Disponible en: <http://www.hivats.org>
4. Lewis W, Dalakas M. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nature Medicine*. 1995;1:417-22.
5. Calza L, Manfredi R, Chiodo F. Hyperlactataemia and lactic acidosis in HIV-infected patients receiving antiretroviral therapy. *Clin Nutr*. 2005;25:5-15.
6. Brinkman K. Hyperlactatemia and hepatic steatosis as features of mitochondrial toxicity of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Clin Infect Dis*. 2000;31:167-9.
7. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, 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.
8. 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. *Clin Infect Dis*. 2002;34:838-46.
9. Marceau G, Sapin V, Jacomet C, Ughetto S, Cormerais L, Regagnon C. Frequency, risk factors, and outcome of hyperlactatemia in HIV-positive persons: implications for the management of treated patients. *Clin Chem*. 2003;49:1154-62.
10. 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.
11. Datta D, Moyle G, Mandalia S, Gazzard B. Matched case-control study to evaluate risk factors for hyperlactatemia in HIV patients on antiretroviral therapy. *HIV Med*. 2003;4:311-4.
12. Polo R, Martínez S, Madrigal P, González-Muñoz M. Factors associated with mitochondrial dysfunction in circulating peripheral blood lymphocytes from HIV-infected people. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2003;1:32-6.
13. Lefeuvre A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet*. 2001;357:280-1.
14. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS*. 2001;15:795-7.
15. Claessens YE, Cariou A, Chiche JD, Dauriat G, Dhainaut JF. L-Carnitine as a treatment of life-threatening lactic acidosis induced by nucleoside analogues. *AIDS*. 2000;14:472-3.
16. Fouty B, Frerman F, Reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue induced lactic acidosis. *Lancet*. 1998;352:291-2.
17. Luzzati R, Del Brove P, Di Perri G, Luzzani A, Concia E. Riboflavin and severe lactic acidosis. *Lancet*. 1999;353:901-2.
18. Schramm C, Wanitschke R, Galle PR. Thiamine for the treatment for the nucleoside analogue-induced severe lactic acidosis. *Eur J Anaesthesiol*. 1999;16:733-5.
19. Pedrol E, Ribell M, Deig E, Villà MC, Miró O, Garrabou G, et al. 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. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:201-4.