

Hiperlactatemia sintomática en relación con el uso de antirretrovíricos

J. Olalla Sierra^a, R. Rubio García^b, F. López-Medrano^b, A. Menassa de Lucía^b y M. Iglesias Vela^b

^aServicio de Medicina Interna. Hospital Costa del Sol. Marbella (Málaga).

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario 12 de Octubre. Madrid.

La acidosis láctica en relación con el uso de antirretrovíricos, sobre todo con los análogos de nucleósidos, constituye una rara complicación, aunque potencialmente grave, de la terapia antirretrovírica. Presentamos en esta nota dos casos registrados en nuestro centro, ambos con resolución sin producir la muerte de los pacientes. No se han identificado factores de riesgo claros para el sufrimiento de acidosis láctica inducida por antirretrovíricos, salvo el sexo femenino, la obesidad y el uso prolongado de inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos. No existe tratamiento específico, salvo la retirada de los fármacos y el sostén hidroelectrolítico. Se han ensayado tratamientos fundamentados en la fisiopatología del proceso, sin que hayan sido realmente validados.

PALABRAS CLAVE: hiperlactatemia, antirretrovíricos, VIH.

Olalla Sierra J, Rubio García R, López-Medrano F, Menassa de Lucía A, Iglesias Vela M. Hiperlactatemia sintomática en relación con el uso de antirretrovíricos. Rev Clin Esp 2002;202(10): 540-2.

Symptomatic hyperlactatemia associated with the use of antiretroviral agents

Lactic acidosis has been reported as a rare but potentially fatal complication of anti-retroviral therapy in HIV-infected patients, mostly with nucleoside analogues. Two cases of lactic acidosis with a favorable prognosis are here reported. So far, no distinct risk factors associated with the development of lactic acidosis have been identified which were associated with the use of anti-retroviral agents, apart from female sex, obesity, and the prolonged use of nucleoside reverse transcriptase inhibitors. Currently, there is no specific treatment for this condition, apart from drug discontinuation and hydro-electrolytic support. Several therapies based upon the pathophysiology of this entity have been tested, but none of them has been validated so far.

KEY WORDS: hyperlactatemia, antiretroviral agents, HIV.

Introducción

La hiperlactatemia y la esteatosis hepática han sido descritas como una rara complicación (aunque a veces pueden llegar a ser fatales) del uso de los análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa¹ (ANITI). Su mecanismo de aparición se relaciona con la inducción de toxicidad mitocondrial. Presentamos en esta nota dos casos de hiperlactatemia; uno de ellos con presencia de esteatosis hepática en probable relación con uso prolongado de estavudina.

Caso 1

Se trata de un varón de 38 años, usuario de drogas inyectables (UDI) activo, con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) conocida desde 1990, grupo B3 (herpes zóster monometamérico, candidiasis oral recidivante,

queilitis angular), presentando como otros antecedentes de interés la presencia de hipertransaminasemia crónica con serología positiva para virus de la hepatitis C (VHC) e ingesta enólica excesiva. Entre 1997 y 1999 siguió tratamiento con AZT y didanosina (ddl), iniciando entonces tratamiento con d4T, 3TC y nelfinavir por fracaso virológico. Al cabo de 12 meses el paciente presentó un cuadro de 15 días de evolución de náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso y disminución de 2 a 3 kg de peso. En ese momento presentaba los siguientes parámetros analíticos en sangre periférica: ácido láctico: 6 mmol/l (normal entre 0,63 y 2,44), gasometría venosa: pH: 7,37; pCO₂: 29,6; pO₂: 58; bicarbonato: 17,5; amilasa: 406 UI/l; lipasa: 164 UI/l; gammoxalato-transaminasa (GOT): 168 UI/l; GPT: 207 UI/l (estos dos últimos valores, similares a los basales). Se suspendió el tratamiento antirretrovírico (TAR), normalizándose el cuadro clínico en tres días y los parámetros analíticos a los 28 días. Actualmente el paciente sigue tratamiento con 3TC, ritonavir, indinavir y efavirenz, con carga vírica de < 50 cop/ml y CD4 de 615 cél/l.

Caso 2

Varón de 37 años, ex UDI, con infección por VIH conocida desde 1997, estadio C3 (herpes zóster multitematérico, complejo demencia-sida). Presentaba brotes de hipertransaminasemia con serología positiva para VHC. Seguía

Correspondencia: J. Olalla Sierra.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital Costa del Sol.
Carretera Nacional 340, km. 187.
29660 Marbella (Málaga).

Aceptado para su publicación el 9 de mayo de 2002.

TAR con ddl, d4T, 3TC y nevirapina desde enero del año 2000, con carga vírica < 50 cop/ml y CD4 de 262 cél./ l en abril del 2001. El paciente presentó un cuadro de unos 10 días de evolución de debilidad en extremidades, dolor abdominal difuso con náuseas y vómitos y leve jadear según sus cuidadores. En ese momento al paciente se le realizaron las siguientes pruebas complementarias: hemograma, radiografía de tórax y electrocardiograma, que resultaron ser normales; gasometría venosa: pH: 7,44, pCO₂: 22; bicarbonato: 15; GOT: 85 UI/l; GPT: 47 UI/l; ácido láctico en sangre: 8 mmol/l; creatinfosfocinasa (CPK): normal; amilasa: 102 UI/l; salicilatos en sangre: no detectables; metahemoglobina y carboxihemoglobina: normales; estudio de coagulación: normal; gammagrafía de perfusión pulmonar: normal; ecografía abdominal: leve esteatosis hepática. Se inició tratamiento con bicarbonato y tiamina intravenosas, sin que mejorara la clínica ni los parámetros analíticos, añadiéndose en el quinto día de ingreso L-carnitina, produciéndose mejoría clínica y analítica en dos días y normalización en una semana. En la actualidad permanece sin tratamiento antirretrovírico.

Discusión

La aparición de hiperlactatemia con o sin esteatosis hepática fue inicialmente descrita con el uso de zidovudina², pero se han comunicado casos relacionados con el uso de estavudina y ddl³. El mecanismo de toxicidad invocado es la inhibición de la ADN-polimerasa mitocondrial por parte de los ANITI, interfiriendo la síntesis de ADN en las mitocondrias⁴. La depleción de éste llevaría a la interrupción de la oxidación de los ácidos grasos y del piruvato, lo que redundaría en el depósito de triglicéridos en la mitocondria (con aparición de esteatosis hepática) y a la producción de ácido láctico, respectivamente. En el contexto de este cuadro se puede observar, a veces, la presencia de miopatía y pancreatitis, empeorando esta última el pronóstico.

En casi todos los casos comunicados la clínica que presenta el paciente es de náuseas, vómitos, dolor abdominal difuso y anorexia de pocos días de evolución (generalmente entre una y dos semanas). El uso de ANITI suele tolerarse bien durante meses por parte del paciente, como en los dos casos descritos. No se ha demostrado hasta el momento que la presencia de enfermedad hepática previa (como en nuestros dos pacientes) o el abuso de alcohol (uno de ellos) predispongan al sufrimiento de esta entidad⁵, aunque cabría esperar que así fuera, ya que la depuración de los hidrogeniones generados en este proceso corre a cargo del hígado y riñón. Se han descrito como factores de riesgo para su aparición el sexo femenino, la obesidad (que no presentaban los pacientes descritos) y el uso prolongado de ANITI⁵.

No se ha determinado claramente la tasa de incidencia de acidosis láctica inducida por ANITI; diversos estudios la sitúan en torno a 1,3-3,9 casos por 1.000 pacientes-año^{6,7}. Por otro lado se desconoce cuál puede ser el significado de la hiperlactatemia crónica asintomática, incluso si ésta puede predisponer o no a la presencia de acidosis láctica, por lo que hasta el momento no cabe recomendar la determinación de ácido láctico sérico en pacientes asinto-

máticos. Ante la sospecha de este cuadro (astenia intensa, pérdida de peso, dolor abdominal difuso, náuseas y vómitos, disnea o taquipnea de origen súbito) sería recomendable la realización de hemograma, bioquímica con perfil hepático, gasometría venosa, CPK, amilasa y determinación de ácido láctico en sangre. Éste se considera normal si es menor de 2 mmol/l, con elevación sólo moderada si está entre 2 y 5 mmol/l y con elevación franca si sobrepasa los 5 mmol/l⁸. Puede ser de utilidad la realización de ecografía o tomografía computarizada (TC) abdominal, que pueden mostrar signos sugerentes de esteatosis hepática. Si se realiza biopsia muscular se observa en los casos de acisisis láctica agrandamiento mitocondrial, lo que apoya el diagnóstico; en los casos en los que se ha realizado biopsia hepática es común la presencia de esteatosis micro y macrovesicular⁹. El tratamiento actual de estos casos lleva la interrupción temporal de los antirretrovíricos hasta la normalización clínica y analítica, junto con soporte hidroelectrolítico según las necesidades del paciente. Se han comunicado casos de uso de riboflavina¹⁰, tiamina¹¹ y carnitina¹² con vistas a restaurar el normal funcionamiento mitocondrial pero no existen estudios que hayan validado este tipo de tratamientos así con todo, en el paciente del caso 2 se decidió la administración de tiamina y carnitina intravenosas en vista de la persistencia de las anomalías clínicas y analíticas, a pesar de la interrupción del tratamiento antirretrovírico. En algunos pacientes se ha procedido a la reintroducción de ANITI (generalmente procediendo al cambio del ANITI específico) sin que reaparezca el cuadro¹³, mientras que otros autores han optado por evitar este tipo de fármacos una vez que se ha producido la toxicidad. Ninguna de las dos estrategias ha sido validada hasta el momento, pero la primera opción parece *a priori* la más adecuada con vistas a aprovechar al máximo todas las opciones terapéuticas frente al VIH.

En definitiva, la acidosis láctica relacionada con el uso de ANITI constituye una entidad en la que es fundamental la sospecha del clínico en vista de lo vago de sus síntomas. Está por determinar tanto la verdadera incidencia del cuadro como el tratamiento óptimo del mismo.

BIBLIOGRAFÍA

- Brinkman K, Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as a common pathway. AIDS 1998;12:1735-44.
- Chatha G, Arief AI, Cummings C, Tierney LM. Lactic acidosis complicating the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med 1993; 118:37-9.
- Lonergan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WCh. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. Clin Inf Dis 2000;31:162-6.
- Parker WP, Cheng YC. Mitochondrial toxicity of antiviral nucleoside analogs. J NIH Research 1994;6:57-61.
- Miller KD, Cameron M, Wood LV, Dalakas MC, Kovacs JA. Lactic acidosis and hepatic steatosis associated with use of stavudine: report of four cases. Ann Intern Med 2000;133:192-6.
- Fortgang IS, Belitsos PC, Chaissson RE, Moore RD. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. Am J Gastroenterol 1995;90:1433-6.

7. John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients on antiretroviral therapy. AIDS 2001;6:717-23.
8. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements (Editorial Comment). AIDS 2001;6:795-7.
9. Coglian ME, Sommadossi JP, Jhala NC, Many WJ, Saag MS, Johnson VA. Symptomatic lactic acidosis in hospitalized antiretroviral treated patients with human immunodeficiency virus infection: a report of 12 cases. Clin Infect Dis 2001;33:1914-21.
10. Fouty B, Frerman F, Reven R. Bicarbonate to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. Lancet 1998;352:291-2.
11. Schramm C, Wanitschke R, Galle PR. Thiamine for the treatment of nucleoside analogue-induced severe lactic acidosis. Eur J Anaesthesiol 1999;16:733-5.
12. Claessens YE, Cariou A, Chiche JD, Dauriet G, Dhainaut JF. L-carnitine as a treatment of life-threatening lactic acidosis induced by nucleosides analogues. AIDS 2000;14:172-3.
13. Lonergan JT, Havlir D, Barber E, Mathews WC. Incidence and outcome of hyperlactatemia associated with clinical manifestations in HIV-infected adults receiving NRTI-containing regimens. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Chicago, EE. UU., 4-8 febrero 2001 (abstract 624).