

Hiperlactatemia sintomática, acidosis láctica e inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos

Ulla Anes M.¹; Ariza Zafra G.²; Zapata Ramos F.³; Galdós Barroso M.³

¹ SERVICIO DE MEDICINA INTERNA,

² RESIDENTE DE GERIATRÍA,

³ SERVICIO DE ANÁLISIS CLÍNICO. HOSPITAL GENERAL DE LANZAROTE

Resumen:

Presentamos el caso de una paciente HIV positiva, en tratamiento con dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos (ITIAN) y Nelfinavir (NFV). Tras meses de tratamiento con buena evolución clínica y progresiva elevación de los CD4+ la paciente presenta pérdida de grasa corporal, náuseas y dolor abdominal inespecífico, objetivándose niveles de lactato en suero de hasta 7.5 mmol/l. Tras suspender el tratamiento antirretroviral, asociar complejo vitamínico B1-B6-B12 y Bicarbonato sódico, se produce remisión de la clínica digestiva y disminución progresiva de los niveles de lactato hasta su normalización.

Palabras clave:

Lactoacidosis, Hiperlactatemia sintomática, ITIAN.

Introducción:

El inicio de la terapia antirretroviral de gran actividad (TARGA) en la segunda mitad de la década de los noventa ha supuesto un cambio radical en el espectro de alteraciones metabólicas en los pacientes VIH+. Hasta entonces los problemas nutricionales, la desnutrición calorico-protéica y el síndrome de caquexia-sida o wasting syndrome eran los más prevalentes. Tras el comienzo de TARGA se ha conseguido una clara disminución de la morbimortalidad pasando estos problemas a un segundo plano. Sin embargo, han comenzado a reconocerse otra serie de trastornos como la lipohipertrofia, lipoaftrofia, hiperlipemia, alteraciones

del metabolismo hidrocarbonado (resistencia a la insulina y diabetes), toxicidad mitocondrial y alteraciones óseas (osteoporosis y osteonecrosis) (1).

La incidencia de hiperlactatemia sintomática (HS) y acidosis láctica (AL) asociada a TARGA, en cuya fisiopatología parece implicada la toxicidad mitocondrial, es inferior a 10 casos/1000 pacientes-año, siendo una complicación de difícil reconocimiento por lo inespecífico de su sintomatología. A continuación presentamos el caso de una paciente HIV positiva en tratamiento con TARGA que desarrolló una clínica y alteraciones de laboratorio compatibles con HS.

Caso Clínico:

Mujer de 38 años, ex-UDVP en tratamiento sustitutivo con metadona, diagnosticada en Febrero de 2000 de infección crónica por VIH en estadio C3. En aquel momento presentaba unos CD4+ de 53 células/mm³ y una carga viral (HIV1-RNA RT-PCR) de 749.000 copias/ml, con un cociente CD4+/CD8+ de 0.28. Se inició TARGA con Zidovudina (AZT), Lamivudina (3TC) y NFV con buena evolución clínica y analítica, objetivándose una elevación de los CD4+ hasta 350-400 células/mm³ y cargas virales indetectables.

Aproximadamente 17 meses después, la paciente comienza con clínica de pérdida de grasa corporal a nivel de cara, brazos, piernas y glúteos, todo ello compatible con síndrome de lipodistrofia. Varias semanas después presenta náuseas, vómitos ocasionales, dolor abdominal inespecífico y sensación de distensión abdominal. En los controles analíticos realizados se objetivó: lactato 7.5 mmol/l, AST 42.4 UI/L; ALT 96 UI/L; LDH 532 UI/L; triglicéridos 248 mg/dl; colesterol total 211 mg/dl, pH 7.24, HCO₃ 23.6 mmol/l. La carga viral fue de 63 copias/ml y la cifra de CD4+ 369 células/mm³ con un cociente CD4+/CD8+ de 0.63. Se realizó ecografía abdominal que fue informada como normal. Se suspendió el tratamiento antirretroviral administrándose complejo vitamínico B1-B6-B12 y HCO₃Na.

Correspondencia:

Dr. Mariano Ulla Anes
Servicio de Medicina Interna. Hospital General de Lanzarote.
Carretera Arrecife-Tinajo Km 1.300 - 35500 Arrecife de Lanzarote.

Transcurridos 15 días había desaparecido la clínica digestiva y los niveles de lactato se encontraban en rango normal (2.31 mmol/l). Se objetivó un rebrote de la carga viral (21100 copias/ml) sin caída significativa en el recuento de CD4+ (363 células/mm³).

Discusión:

El efecto secundario grupo-específico más importante de los ITIAN es la AL con esteatosis hepática (4), siendo la HS un estadio previo. Ambos procesos presentan una tasa de letalidad muy elevada (5).

El síndrome de HS se puede definir como la aparición de síntomas gastrointestinales inespecíficos y niveles séricos de ácido láctico mayores de 5 mmol/l en pacientes HIV positivos en tratamiento con ITIAN. Además, el hecho de encontrar niveles de HCO₃ menores de 20 mmol/l, puede considerarse diagnóstico de síndrome de AL. En nuestro caso, los niveles de HCO₃ fueron siempre mayores de 20

mmol/l, por lo que la paciente cumple criterios de HS.

El sexo femenino, la obesidad, el uso prolongado (sobre todo de estavudina) (6) y la existencia previa de otros efectos secundarios a ITIAN favorecen el desarrollo de HS y AL (7-9). En nuestro caso, existía el antecedente de un cambio de ITIAN al inicio de la terapia TARGA por clínica sugerente de neuropatía periférica.

Las manifestaciones clínicas iniciales de la AL y HS son variables. Durante la fase "prodrómica" pueden aparecer dolor y distensión abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, anorexia, debilidad generalizada, pérdida de peso y hepatomegalia. Además de un incremento en los niveles de ácido láctico, las determinaciones analíticas pueden mostrar una elevación de las concentraciones de las siguientes enzimas: aminotransferasas, CPK, LDH, lipasa y amilasa. Ecográficamente se puede encontrar un hígado graso aumentado de tamaño. Aún así, se han descri-

to casos de AL severa con función hepática normal (10).

Es importante un diagnóstico precoz basado en la sospecha clínica y las determinaciones analíticas mencionadas, con el fin de evitar la irreversibilidad del cuadro (11).

El tratamiento se basa en la supresión de los ITIAN y la administración de tiamina, riboflavina, coenzima Q, carnitina y HCO₃Na. A pesar del tratamiento puede observarse una toxicidad mitocondrial progresiva con AL grave, que se manifiesta clínicamente como disnea y taquipnea, pudiendo desembocar en una insuficiencia respiratoria severa que preciaría medidas de soporte como la hemodiálisis y la ventilación mecánica.

Algunos pacientes han tolerado la reintroducción de un régimen con ITIAN diferentes (12,13), aunque la mayoría de los autores recomiendan no utilizarlos nuevamente. En este caso, la administración de inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (Nevirapina, Efavirenz) junto a inhibidores de la proteasa es una opción terapéutica adecuada.

BIBLIOGRAFÍA

1. Herman JS, Easterbrook PJ. The metabolic toxicities of antiretroviral therapy. *Int J STD AIDS* 2001 Sep; 12(9): 555-564
2. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. *Clin Ther* 2000 Jun; 22(6):685-708.
3. Blanco F. Toxicidad. Trastornos metabólicos y lipodistrofia. En: Soriano V, González-Lahoz J. Manual del Sida. 4ª edición. 2001
4. Miró JM, Antela A, Arrizabalaga J. Infecciones por VIH: Tratamiento antirretroviral e infecciones oportunistas. 40th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Toronto, Ontario, Canadá, 17-20 de septiembre, 2000.
5. Fortgang IS, y cols. Hepatomegaly an steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analogue antiretroviral therapy. *Am J Gastroenterol*, 1995; 90: 1433-1436.
6. John M, Moore CB, James IR, y cols. Chronic Hyperlactatemia in HIV-infected patients taking an therapy. *AIDS* 2001 Apr 13; 15(6): 717-723.
7. Boxwell DE, Styrt BA. Lactic acidosis (LA) in patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NRTIs). 39ª Conferencia Interciencias sobre Fármacos Antimicrobianos y Quimioterapia. San Francisco, CA, 26-29 de septiembre, 1999 (abstract 1284).
8. Galera C, Redondo C, Poza G, y cols. Symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis syndrome in HIV patients treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIS). 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment. Buenos Aires, Julio 2001 (abstract 517).
9. ter Hofstede HJ, de Marie S, Foudraine NA, y cols. Clinical features and risk factors of lactic acidosis following long-term antiretroviral therapy: 4 fatal cases. *Int J STD AIDS*, 2000; 11: 611-616.
10. Arici C, Tebaldi A, Quinzan GP, y cols. *Int J STD AIDS* 2001 Jun; 12(6): 407-409.
11. Sham HL, Kempf DJ, Molla A, y cols. ABT-378, a highly potent inhibitor of the human immunodeficiency virus protease. *Antimicrob Agents Chemother*, 1998; 42: 3218-3224.
12. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, y cols. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 humans immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis*, 2000; 31: 162-166.
13. Mokrzycki MH, Harris C, May H, y cols. Lactic acidosis associated with stavudine administration: a report of five cases. *Clin Infect Dis*, 2000; 30: 198-200.