

Acidosis láctica y terapia anti-VIH: una asociación infrecuente

L. MARQUÉS, C. CALLEJA, F. TABOADA, L.A. COFIÑO, B. QUINDÓS Y V. ESPAÑOL

Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Central de Asturias. Oviedo. Asturias. España.

La toxicidad mitocondrial es un efecto adverso poco frecuente del tratamiento con algunos antirretrovirales que, entre otros síntomas, se manifiesta por acidosis láctica.

Describimos el caso de una paciente con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que había recibido tratamiento con antirretrovirales del tipo inhibidores de la transcriptasa inversa e inhibidores de la proteasa durante un año y que ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por un cuadro de shock e insuficiencia renal aguda oligúrica. En los diferentes estudios realizados, destacaba una acidosis láctica grave. A pesar de la retirada del tratamiento con antirretrovirales la paciente evolucionó hacia el fracaso multiorgánico (respiratorio, hemodinámico, renal y hematológico), y falleció a las 20 horas del ingreso.

PALABRAS CLAVE: *virus de la inmunodeficiencia humana, antirretrovirales, acidosis láctica, toxicidad mitocondrial.*

LACTIC ACIDOSIS AND HUMAN IMMUNODEFICIENCY VIRUS THERAPY: AN INFREQUENT ASSOCIATION

Mitochondrial toxicity is an infrequent adverse effect of treatment with some antiretroviral drugs, which, among other symptoms, manifests as lactic acidosis.

We describe the case of a patient with human immunodeficiency virus infection who had received antiretroviral therapy with reverse transcriptase inhibitors and protease inhibitors for 1 year

and who was admitted to the intensive care unit due to shock and acute oliguric renal failure. Various investigations were performed, with detection of severe lactic acidosis. Although antiretroviral treatment was withdrawn, the patient progressed to multiorgan failure (respiratory, hemodynamic, renal and hematological) and died 20 hours after admission.

KEY WORDS: *human immunodeficiency virus, antiretroviral agents, lactic acidosis, mitochondrial toxicity.*

INTRODUCCIÓN

El tratamiento antirretroviral actual ha prolongado la supervivencia y la calidad de vida de los pacientes afectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), merced al control de la replicación viral y a la reconstitución inmunitaria subsiguiente.

La acidosis láctica es uno de los síntomas de la llamada toxicidad mitocondrial, que se ha descrito recientemente como uno de los efectos secundarios de algunos antirretrovirales¹⁻³.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos, didanosina (ddI), lamivudina (3TC), zalcitabina (ddC), zidovudina (Azt) y estavudina (d4T), pueden bloquear la síntesis de mitocondrias y reducir así su número e interferir en sus funciones normales, lo que genera secundariamente miopatía, neuropatía, anemia, trombopenia y pancreatitis³.

CASO CLÍNICO

Mujer de 58 años, alérgica al cotrimoxazol, diagnosticada 2 años antes como portadora de VIH. Desde un año antes de su ingreso comenzó tratamiento con 2 inhibidores de la transcriptasa inversa (ddI y d4T) y un inhibidor de proteasa (nelfinavir). En el último control, 4 meses antes de su ingreso, perma-

Correspondencia: Dr. L. Marqués Álvarez.
Doctor Eduardo González Menéndez, 3, 2.º C. 33006 Oviedo.
Asturias. España.
Correo electrónico: lmacngs@yahoo.es

Manuscrito aceptado el 10-III-2004.

necía con carga viral elevada por lo que se le aumentó la dosis de los antirretrovirales.

La paciente acudió al Servicio de Urgencias por vómitos y malestar general, que se atribuyeron a la medicación anti-VIH por lo que se decidió suspenderla. La analítica realizada no mostró alteración alguna, por lo que fue dada de alta al domicilio. En esa oportunidad no se le realizó gasometría. Cuarenta y ocho horas más tarde ingresó en la unidad de cuidados intensivos (UCI) por bajo nivel de conciencia (escala de coma de Glasgow [GCS], 7 puntos), hipotensión (90/60 mmHg) e importante aumento del trabajo respiratorio por lo que se la intuba y conecta a la ventilación mecánica (FiO₂ 40% y presión positiva a final de la espiración [PÉEP] 0). En la exploración destacaban una hepatomegalia y edemas. En la analítica de sangre se encontraron los siguientes hallazgos: pH, 6,77; PaCO₂, 21 mmHg; PaO₂, 62 mmHg; HCO₃⁻, 4 mEq/l; exceso de bases, -31,6 mEq/l; hemoglobina, 13 g/dl; leucocitos, 25.400/ml (83% neutrófilos); plaquetas, 169.000/ml; urea, 50 mg/dl; creatinina, 2,7 mg/dl; Na⁺, 155 mEq/l; K⁺, 2,2 mEq/l; glucosa, 33 mg/dl; bilirrubina, 0,8 mg/dl; GOT, 68 U/l; GPT, 30 U/l; tasa de protrombina, 44%; fibrinógeno, 144 mg/dl; CK, 397 U/l; CK-MB, 123 U/l; troponina I, 0,15 ng/ml; etanol, 5 mg/dl; amilasa, 1.493 U/l; ácido láctico, 145,6 mmol/l (rango normal 4,5-19,8); CD4+, 95; carga viral, 199 copias/ml. La radiografía de tórax mostraba atelectasias segmentarias bibasales (fig. 1). En la tomografía computarizada de abdomen se apreciaba hepatomegalia hipodensa, esteatosis y mínima cantidad de líquido libre en ambas gotieras y en la pelvis; el páncreas, los riñones, el bazo y las suprarrenales eran normales (fig. 2).

A su ingreso se monitorizó la presión venosa central, 15 mmHg, y se comenzó la reanimación con fluidoterapia, con coloides y cristaloides, aminas vasoactivas y bicarbonato; la enferma permaneció en



Figura 1. Radiografía de tórax tras la intubación y la conexión a ventilación mecánica. Se observan áreas de atelectasia bibasales. El corazón es de tamaño normal.

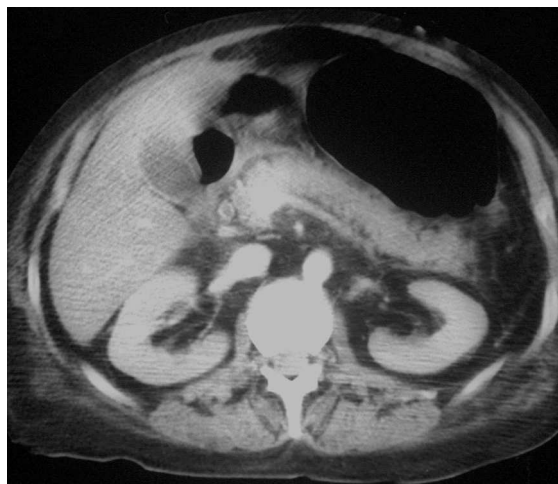


Figura 2. Tomografía computarizada abdominal. Hepatomegalia hipointensa con esteatosis. Importante distensión gástrica. Mínima cantidad de líquido libre en ambas gotieras y en la pelvis. El páncreas, los riñones, el bazo y las glándulas suprarrenales no muestran alteraciones.

shock y en anuria. Los cultivos de sangre, orina, aspirado traqueal y líquido cefalorraquídeo fueron negativos. La acidosis láctica que presentaba la paciente permaneció con los mismos valores. La enferma falleció en situación de shock refractario y fracaso multiorgánico (respiratorio, hemodinámico, renal, hematológico) a las 20 horas del ingreso en la UCI.

DISCUSIÓN

La acidosis láctica relacionada con la administración de antirretrovirales es una entidad recientemente descrita en la literatura que se asocia fundamentalmente al tratamiento inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de los nucleósidos. Los fármacos más frecuentemente asociados a este síndrome son, de mayor a menor frecuencia, ddC, ddI, d4T, 3TC, Azt y abacavir¹.

La prevalencia de hiperlactacidemia entre los pacientes que reciben terapia antirretroviral varía entre 9 y 16%⁴ y la incidencia, entre 8 y 21% (1,7-25,2 casos/1.000 habitantes/año de tratamiento antirretroviral)¹. Sólo el 1% de los pacientes con aumento de lactato plasmático tiene hiperlactacidemia grave⁴.

Los síntomas más frecuentes que presentan estos enfermos son fatiga (41%), astenia, pérdida de peso, náuseas, vómitos y dolor abdominal (50%)^{2,4}. Este síndrome se asocia frecuentemente a hepatopatía (65%), elevación de las transaminasas de 1,5-2,5 veces el límite superior de la normalidad y esteatosis hepática confirmada por biopsia (92%). Además, se puede observar neuropatía, miopatía, lipodistrofia, osteopenia, pancreatitis, anemia, trombopenia, neutropenia^{2,4}. El tiempo medio de aparición de los síntomas desde el inicio del tratamiento varía entre 1 y 36 meses⁴. Aproximadamente el 40% ingresa en la UCI; la mortalidad es del 33 al 57%¹.

Las razones por las que sólo una minoría de los enfermos tratados con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos desarrolla esta enfermedad son todavía desconocidas. Entre los factores de riesgo se han señalado la insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 70 ml/min) y el recuento de linfocitos T CD4+ bajo (< 200 cel/mm³) antes de iniciar la terapia anti-VIH⁵. También se ha señalado que las mujeres con edades comprendidas entre los 40 y 50 años tienen mayor susceptibilidad para desarrollar este síndrome⁴.

El valor de lactato sérico es el factor más fuertemente asociado a la mortalidad. El valor medio de ácido láctico reportado en la literatura es 10,5 mmol/l (rango 2,4-168)⁴. Los CD4+ y la carga viral son también factores independientemente asociados a la mortalidad¹.

La acidosis láctica que aparece en estos enfermos se ha atribuido a la delección de la mayor parte del ADN mitocondrial hepático (49% del genoma mitocondrial) que incluye la delección en los genes de la nicotinamida adenina dinucleótido deshidrogenasa, la citocromo-oxidasa y el trifosfato de adenosina deshidrogenasa. Esta mutación en la mitocondria por bloqueo del enzima ADN polimerasa gamma causa toxicidad mitocondrial y, por tanto, déficit de síntesis de trifosfato de adenosina en el corazón, los músculos, el páncreas, los nervios, el riñón, el hígado, etc.⁶.

Cuando se diagnostica este síndrome, se debe suspender la terapia antirretroviral. Las combinaciones de inhibidores de proteasa pueden ser una alternativa para los que precisen continuar el tratamiento. Se ha recomendado el uso de tiamina, riboflavina, L-carnitina, vitamina C y otros antioxidantes, aunque no se ha comprobado su beneficio^{1,7}.

En las UCI el tratamiento es de soporte. La hemodiafiltración con bicarbonato se ha utilizado en pacientes con fallo renal. El aclaramiento del lactato es menor del 3%, por lo que esta técnica es insuficiente para depurar la elevada producción de lactato. El NaHCO₃ y Carbicarb[®] también se han utilizado como tampones en experimentos con animales⁸. El

dicloroacetato facilita la oxidación del lactato, con lo que disminuye la morbilidad en formas congénitas y adquiridas de acidosis láctica⁹. Ninguna de estas alternativas se ha mostrado consistentemente eficaz. En la actualidad, el control de rutina de los valores plasmáticos de ácido láctico en el seguimiento de los pacientes que siguen terapia con anti-retrovirales es la única medida eficaz para detectar y prevenir las formas más graves de esta enfermedad.

BIBLIOGRAFÍA

1. Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miro JM, Domingo P. 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.
2. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De la Tribonniere X, Amiel C, Maurage CA. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000;14:2723-30.
3. Roy PM, Gouellp JP, Pennison I, Chennebault JM. Severe Lactic Acidosis Induced by Nucleoside Analogues in an HIV-infected man. *Ann Emerg Med* 1999;34:282-4.
4. Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IVD. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. *Sex Transm Infect* 2003;79:340-4.
5. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, Mercie P, Dupon M, Ge-main MC. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. *Clin Infect Dis* 2003;36:1324-8.
6. Bartley PB, Westacott L, Boots RJ, Lawson M, Potter JM, Hyland VJ. Large hepatic mitochondrial DNA deletions associated with L-lactic acidosis and highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:419-20.
7. Claessens YE, Cariou A, Monchi M, Soufir L, Azoulay E, Rouges P. Detecting life-threatening lactic acidosis related to nucleoside-analog treatment of human immunodeficiency virus-infected patients, and treatment with L-carnitine. *Crit Care Med* 2003;31:1042-7.
8. Hilton PJ, Taylor J, Forni LG, Treacher DF. Bicarbonate-based haemofiltration in the management of acute renal failure with lactic acidosis. *QJM* 1998;91:279-83.
9. Levraut J, Ciebiera JP, Jambou P, Ichai C, Labib Y, Grimaud D. Effect of continuous venovenous hemofiltration with dialysis on lactate clearance in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997;25:58-62.