

Acidosis láctica secundaria a terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida

Benhard Hasbum-Fernández, José Rojas-Solano, Luis Gutiérrez-Jaikel, María Paz León-Bratti

Resumen

La acidosis láctica es una complicación infrecuente de la terapia antirretroviral para VIH. Su aparición se ha relacionado con la administración de análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa, en especial estavudina y didanosina. Se presentan los 2 casos que se manejaron en el año 2005 en el Servicio de Medicina del Hospital México. En ambos el desenlace fue fatal, aún cuando se utilizaron todas las medidas terapéuticas recomendadas.

Descriptores : acidosis láctica, terapia antirretroviral, lactato, L – carnitina

Key words : lactic acidosis, antiretroviral therapy, lactate, L - carnitine

Recibido: 1 de noviembre de 2005

Aceptado: 17 de enero de 2006

Clínica VIH, División de Inmunología, Servicio de Medicina Interna, Hospital México. Escuela de Medicina UCR.

Abreviaturas: VIH, virus de inmunodeficiencia humana; TARV, terapia antirretroviral; ANTI, análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa; AST, aspartato aminotransferasa; ALT, alanino aminotransferasa; DHL, deshidrogenasa láctica; HGC, gonadotropina coriónica humana; d4T, estavudina; ddI, didanosina; 3TC, lamivudina; AZT, Zidovudina; IDV, indinavir; RTV, ritonavir; EFV, efavirenz; NFV, nelfinavir.

Correspondencia: Dr. Benhard Hasbum Fernández. Clínica VIH – Hospital México. E-mail: benhasbum@doctor.com

La enfermedad por VIH/sida es la enfermedad de tipo infeccioso más importante de nuestro tiempo. Aún hoy, con la existencia de una terapia eficaz que permite controlar la infección y prevenir el deterioro progresivo del sistema inmunológico, se calcula que anualmente mueren 3 millones de seres humanos como resultado de las complicaciones derivadas de esta infección ¹.

La terapia antirretroviral (TARV) para la infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) ha demostrado modificar de manera radical la sobrevida de los pacientes con VIH/sida, desde su introducción en Europa y Estados Unidos, en 1996 ². Sin embargo, existe una preocupación creciente respecto a la toxicidad de estas drogas y a las potenciales repercusiones a largo plazo de la TARV, en especial si se toma en cuenta que estos pacientes deben recibir tratamiento en forma indefinida.

La acidosis láctica es una complicación poco frecuente de la TARV que utiliza análogos nucleósidos de la transcriptasa inversa (ANTI). En la cohorte suiza, que incluyó a 1566 pacientes con VIH/sida, se presentaron 4 casos en un periodo de seguimiento de 3 años ³. La mortalidad varía según los distintos reportes, pero en promedio supera el 50% ⁴. Los ANTI más relacionados con la aparición de acidosis láctica son la estavudina y la didanosina (especialmente cuando se utilizan en forma combinada), pero se han descrito casos con zidovudina, lamivudina, emtricitabina y abacavir ⁵.

En la clínica de VIH del Hospital México se utilizan diversos esquemas de tratamiento antirretroviral. En la actualidad 26 pacientes emplean la combinación estavudina (d4T) – didanosina (ddI), 114 utilizan d4T y 57 ddI, como parte de la TARV. En el Cuadro 1 se muestran los esquemas terapéuticos más frecuentes.

Caso I

Femenina de 21 años, diagnosticada en julio de 2004 de VIH, estadio C3 cuando se presentó con una toxoplasmosis cerebral. Su conteo inicial de linfocitos TCD4 fue de 15 células/mm³. Inició, desde esa fecha, TARV con estavudina, lamivudina y efavirenz. Recibía, además, profilaxis secundaria con pirimetamina y trimetoprim-sulfametoxazol. Su evolución ambulatoria fue favorable y logró supresión de la carga viral a los 4 meses de iniciada la TARV.

Cuadro 1. Esquemas de tratamiento antirretroviral más utilizados Clínica de VIH. Hospital México. Octubre 2005.

Número de esquema	Tipo de esquema	Cantidad de pacientes
1	AZT/3TC/EFV	223
2	AZT/3TC/NFV	128
3	AZT/3TC/IDV	61
4	d4T/3TC/EFV	55
5	AZT/3TC/IDV/RTV	33
6	3TC/d4T/NFV	33
7	ddI/3TC/NFV	16
8	d4T/ddI/EFV	15
9	ddI/3TC/EFV	15
10	d4T/ddI/EFV	11

Ingresó al Hospital en abril de 2005, con historia de 3 semanas de evolución de sensación febril, astenia, vómitos incoercibles, diarrea y debilidad progresiva en miembros inferiores. En el abordaje inicial se describe a una paciente obesa (IMC de 31,2 kg/m²), taquipneica (32 respiraciones/minuto), temperatura axilar de 37,2 C, taquicárdica con periodos transitorios de desorientación. No había signos meníngeos, papiledema, broncoespasmo o dolor abdominal. La evaluación neurológica de los miembros inferiores evidenció arreflexia con disminución de la fuerza (3/5) bilateral y simétrica. Los análisis sanguíneos se resumen en el Cuadro 2. La radiografía de tórax y el electrocardiograma se describen como normales. Los hemocultivos fueron negativos a las 48 horas. Los gases arteriales demostraron una acidosis metabólica severa (pH : 7,178) y el nivel de lactato sérico fue de 9,2 mmol/L (valor normal: 0,5 a 2,2). El ultrasonido de abdomen reportó esteatosis hepática leve.

Se inició tratamiento con tiamina y L-carnitina oral. La paciente evolucionó progresivamente a fallo orgánico múltiple y falleció 2 semanas después de su admisión.

Caso 2

Femenina de 45 años, diagnosticada con infección por VIH en enero de 2005. Conteo basal de linfocitos TCD4 en 350 células/mm³. Un mes después se inicia TARV con zidovudina, lamivudina y efavirenz. En la consulta externa se describe buena adherencia a la TARV y evolución clínica favorable.

Ingresó al servicio de Urgencias en septiembre de 2005, con historia de un mes de evolución de diarrea acuosa, náuseas, vómitos, astenia, hiporexia, sensación febril y pérdida de peso no cuantificada. La evaluación clínica inicial describe a una paciente obesa (IMC: 37,1 kg/m²),

Cuadro 2. Resultado de los exámenes de laboratorio iniciales.

Examen	Caso 1	Caso 2
Hemoglobina (g/dl)	9,5	12,5
Leucocitos (cels/mm ³)	10300	5000
Plaquetas (cels/mm ³)	211000	189000
Glucosa (mg/dl)	167	113
Nitrógeno ureico (mg/dl)	4	11
Creatinina (mg/dl)	0,9	1,1
Sodio (mEq/L)	129	136
Potasio (mEq/L)	2,9	3,2
AST (UI/L)	116	68
ALT (UI/L)	66	43
DHL (UI/L)	644	435
pH	7.178	7,260
HCO ₃ (mmol/L)	6,6	6,7
pO ₂ (mmHg)	81,6	143 *
pCO ₂ (mmHg)	17,3	15
Subunidad beta HCG	Negativo	Negativo
Lactato (mmol/L)	9,2	11,3

* Paciente que recibe oxígeno suplementario

normotensa, temperatura axilar 37,8 C, eupneica, disfónica, deshidratada, sin hallazgos auscultatorios anormales. Había hepatomegalia de 7 cms bajo el reborde costal derecho. Los exámenes de laboratorio se describen en el Cuadro 2.

Desde su ingreso al área de hospitalización inicia con taquipnea progresiva y empeoramiento de su estado general. Se empezó reposición de electrolitos e hidratación intravenosa intensiva. El ultrasonido de abdomen reveló la presencia de esteatosis hepática grado II. Al quinto día presenta fallo ventilatorio, lo que obliga a colocarla en ventilación mecánica asistida. Los gases arteriales mostraron acidosis metabólica (pH 7,12) y los niveles de lactato se reportaron en 11,3 mmol/L. Se indicó tratamiento con L- carnitina endovenosa. A las 12 horas de iniciada la VMA evoluciona a fallo orgánico múltiple y falleció.

Discusión

La prevalencia de VIH/sida continúa en aumento. Cada día más pacientes reciben TARV y están expuestos a sus efectos adversos, muchos de ellos de gran complejidad y de limitadas opciones terapéuticas.

El tratamiento crónico con ANTI se ha relacionado con frecuencia a hiperlactatemia asintomática. Sin embargo, la progresión de esta a acidosis láctica es tan infrecuente, que no se recomienda la medición periódica de niveles séricos de ácido láctico en pacientes que reciben tal terapia ⁶.

Se ha logrado identificar algunos factores de riesgo para el desarrollo de acidosis láctica por ANTI: sexo femenino, obesidad, embarazo, duración de la TARV y varios agentes específicos⁵ (Cuadro 3). La combinación de estavudina con didanosina presenta un riesgo importante, así como la combinación de cualquiera de estos agentes con ribavirina o hidroxiurea. En los casos presentados concurren varios factores de riesgo: el género, la obesidad y la terapia con ANTI.

Hasta hace poco tiempo no se conocían con certeza los mecanismos fisiopatológicos implicados en la generación excesiva de ácido láctico. En la actualidad, se considera que la inhibición de la polimerasa gamma mitocondrial con la consecuente depleción de ADN intramitocondrial incide en la producción de ácido láctico a nivel intracelular⁷.

Las manifestaciones clínicas de la acidosis láctica son variables, pero se describe que los pacientes se presentan frecuentemente con astenia, disnea, mialgias, vómitos, diarrea, distensión abdominal y pérdida de peso. La valoración sonográfica del hígado suele demostrar infiltración grasa^{8,9}.

Las dos pacientes se presentaron con un cuadro clínico muy similar, donde los síntomas predominantes fueron la astenia, los vómitos, la diarrea y la pérdida de peso progresiva. En ambos casos se demostró por ultrasonido la presencia de esteatosis hepática. Ante cuadros tan inespecíficos, la sospecha clínica de acidosis láctica debe fundamentarse en la valoración individual de los diferentes factores de riesgo, la demostración de acidosis metabólica y, en última instancia, la cuantificación de los niveles séricos de lactato.

Los tratamientos disponibles para la acidosis láctica son aún empíricos y se derivan principalmente de reportes anecdóticos. Se ha descrito algún beneficio con tiamina, riboflavina, L-carnitina, vitamina C y antioxidantes¹⁰⁻¹¹.

La identificación precoz de esta complicación resulta vital, no sólo para instaurar las medidas de soporte básicas, sino para suspender de inmediato la terapia con ANTI. En los casos descritos, a pesar de la discontinuación de la TARV incluso antes de la hospitalización, el manejo intensivo de las complicaciones metabólicas asociadas y el inicio de L-carnitina, no se logró modificar la historia natural de este síndrome, posiblemente porque ambas pacientes fueron referidas al hospital en forma tardía.

En los pacientes que sobreviven se recomienda la utilización de una combinación de agentes antirretrovirales que no incluya los fármacos desencadenantes⁴.

Cuadro 3. Factores de riesgo asociados con acidosis láctica en pacientes que reciben TARV.

- Sexo femenino
- Embarazo
- Obesidad
- TARV prolongada
- TARV con ddl combinada con d4T
- ddl o d4T más ribavirina o hidroxiurea

Abstract:

Lactic acidosis is a rare complication of antiretroviral treatment for HIV. Its occurrence has been related to the use of transcriptase reverse nucleoside analogues, especially stavudine and didanosine. We present here 2 cases of HIV patients who suffered lactic acidosis and were treated at the Internal Medicine Department of the Hospital Mexico, San Jose, Costa Rica. Both cases had a fatal evolution, despite that both received all the therapeutic measures recommended in the literature.

Referencias

1. ONUSIDA. Informe sobre la epidemia mundial de SIDA. Cuarto informe mundial. UNAIDS/04.168. 2004. pp 87.
2. Hammer SM, Katzenstein DA, Hughes MD, Gundacker H, Schooley RT, Haubrick TH, et al. A trial comparing nucleoside monotherapy with combination therapy in HIV-infected adults with CD4 cell counts from 200 to 500 per cubic millimeter. *N Engl J Med* 1996; 335:1081-1090
3. Imhof A, Ledergerber B, Gunthard HF, Hapts S, Weber R. Swiss HIV Cohort Study. Risk Factors for and Outcome of Hyperlactatemia in HIV-Infected Persons: Is There a Need for Routine Lactate Monitoring?. *Clin Infect Dis* 2005;41:721-728
4. Bartlett JG, Gallant JE. Medical management of HIV. *Johns Hopkins Medicine*. 2004. pp 478.
5. Cote HC, Brumme ZL, Craib KJ, Alexander CS, Wynnoven B, Ting L et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002; 346:811-820.
6. John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ, Mallal SA. Chronic hyperlactatemia in HIV infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:717-723
7. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. *Nat Med* 1995;1:417-422.
8. Olano JP, Borucki MJ, Wen JW. Massive hepatic steatosis and lactic acidosis in a patient with AIDS who was receiving zidovudine. *Clin Infect Dis* 1995;21:973-976
9. Lenzo NP, Garas BA, French MA: Hepatic steatosis and lactic acidosis associated with stavudine treatment in a HIV patient :a case report. *AIDS* 1997; 11:1294-1296
10. Brinkman K, Vrouenraets S, Kauffmann R, Weigel H, Frissen J. Treatment of nucleoside reverse transcriptase inhibitor induced lactic acidosis. *AIDS* 2000, 14:2801-2802.
11. Claessens YE, Chiche JD, Mira JP, Cariou A. Bench-to bedside review: Severe lactic acidosis in HIV patients treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. *Critical Care* 2003; 7:226-232.