Clínica-UNR.org

Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario
Rosario - Santa Fe - República Argentina

Artículo especial

Hiperlactacidemia y acidosis láctica en pacientes HIV y SIDA bajo tratamiento antirretroviral

(Resumen del trabajo original)

Profesor Adjunto Dr. Sergio Lupo

La rápida evolución que se produjo en la historia del tratamiento antirretroviral, acelerada por la necesidad de enfrentar una pandemia de crecimiento geométrico fue, entre otros factores, producto de la utilización de drogas con corto tiempo de investigación clínica y con autorizaciones provisorias para su uso. Se observaron importantes beneficios con disminución de las complicaciones oportunistas, de la mortalidad, de la transmisión vertical y se demostró como posible la supresión viral prolongada y la reconstitución y el mantenimiento del sistema inmune. Se logró así transformar una enfermedad hasta ese momento necesariamente mortal, en una enfermedad crónica.

Uno de los costos en esta carrera contra el tiempo lo constituyeron los efectos adversos de las drogas, muchos de los cuales recién se reconocieron en la práctica asistencial cuando se generalizó el tratamiento antirretroviral de alta eficacia (TAAE).

En este contexto merece especial atención las alteraciones relacionadas al uso de los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) y atribuidos a disfunción mitocondrial, con hiperlactacidemia, acidosis láctica, hepatomegalia y esteatosis grasa. Los INTR inhiben la gamma ADN polimerasa, enzima que es responsable de la replicación del ADN mitocondrial (ADNm), produciendo la depleción del mismo, daño en el metabolismo oxidativo y acumulación de ácido pirúvico y láctico. Se ha observado en pacientes VIH positivos que han presentado hiperlactacidemia inducida por nucleósidos niveles inferiores de ADNm que en pacientes controles seropositivos, sin tratamiento antirretroviral. In vitro la zalcitabina, la didanosina y la estavudina son los mas potentes inhibidores de la síntesis del ADN mitocondrial. A pesar que la alteración en el clearence del lactato no parece ser el principal responsable en la patogénesis de los efectos adversos, la disfunción mitocondrial en las células hepáticas puede disminuir el clearence de lactato hepático produciendo una disminución más lenta en los niveles de lactato cuando se discontinúa el tratamiento antirretroviral.

Por el mismo mecanismo relacionado a disfunción mitocondrial se intentan explicar otros efectos tóxicos de los INTR como depresión medular, neuropatías, pancreatitis, miopatías y algunos aspectos de los síndromes lipodistróficos.

La Food and Drug Administration (FDA) de EEUU, tenía registrado hasta Julio de 1998, 60 casos de acidosis láctica, asociadas al uso de 3TC/d4T (36), ddI/d4T(9), AZT/d4T(7), AZT/ddI (7) y AZT/d4T (1). Los pacientes presentaron náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y disnea. De los 20 casos fatales 85 % correspondieron a mujeres, muchas de ellas con antecedentes de obesidad.

El uso de algunos INTR, como AZT, ddI, ddC y en especial la estavudina y el tiempo de exposición previa a los fármacos antirretrovirales son algunos de los factores de riesgo que se han descrito capaces de inducir un aumento del ácido láctico aunque la falta de estudios prospectivos y controlados son una limitante para un mayor

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org
Julio de 2006

conocimiento de los factores de riesgo, el espectro clínico y la real prevalencia relacionados a la hiperlactacidemia.

Los pacientes con acidosis láctica presentan valores elevados de ácido láctico en sangre, pero no se ha demostrado un claro valor predictivo del mismo en aquellos personas que los tienen elevados en forma asintomática. La relación entre el ADN mitocondrial y el ADN nuclear (medidos por PCR en células periféricas de la sangre) se está postulando como método para la evaluación de la disfunción mitocondrial con disminución cuando esta se produce y aumento cuando se suspenden los tratamientos o se cambian por drogas que alterarían menos a la ADN polimerasa.

Hipótesis propuestas

Las combinaciones de drogas antirretrovirales que incluyen INTR, utilizadas en el tratamiento de pacientes VIH/Sida, producen entre sus efectos indeseables hiperlactacidemia y acidosis láctica, probablemente inducidas por disfunción mitocondrial, causada por la depleción del ADN mitocondrial al inhibirse la ADN polimerasa. La observación de estos efectos tóxicos no han surgido de estudios controlados, sino de la práctica asistencial.

Objetivos

1) Determinar la prevalencia de hiperlactacidemia en una población de pacientes VIH/Sida, tratados con combinaciones que incluyan INTR y compararla con una población de pacientes seropositivos no tratados.

2) Conocer la incidencia de acidosis láctica, definiendo los síntomas y signos que le acompañan, la presencia de hepatomegalia con esteatosis hepática u otra entidad mórbida relacionada.
3) Investigar los factores de riesgo relacionados.

Plan de trabajo

Material y métodos

Pacientes con serología positiva para el VIH (ELISA y WB) y los siguientes criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión

Pacientes de serología positiva para el HIV (ELISA y WB).

Cualquier valor de carga viral y CD4.

Mayores de 16 años de edad.

En tratamiento con esquemas antirretrovirales que contengan por lo menos un INTR (AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC y abacavir) por un plazo no menor de tres meses.

Mayores de 16 años de edad.

En diferentes estadios clínicos de la infección por VIH/Sida.

Con cualquier valor de linfocitos CD4 y de carga viral.

Criterios de exclusión

Tratamientos previos con agentes mielosupresores, pancreatotóxicos, hepatotóxicos o potencialmente citotóxicos dentro de los 30 días previos a la inclusión en el estudio.

Diarrea que no responde al tratamiento dentro de los treinta días previos a la inclusión.

Mujeres embarazadas o amamantando.

Imposibilidad de tolerar medicación oral.

Alguna condición clínica o tratamiento previo que en opinión del investigador considere que el paciente será incapaz de continuar el tratamiento en forma adecuada.

El grupo control fue conformado con pacientes VIH +, mayores de 16 años, que no estuvieran bajo terapia antirretroviral por no presentar criterios de tratamiento de acuerdo a los estándares actuales o que se negaran a recibir drogas antirretrovirales.

Se realizó el examen físico completo, y una extracción de sangre para efectuar los siguientes estudios de laboratorio: Hto, Hb, recuento de glóbulos blancos con fórmula, ALT, AST, FA, glicemia, amilasemia, uremia, creatininemia,

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

triglicéridos, colesterol , lactacidemia, CD4 y carga viral para el VIH.

El ácido láctico se medió utilizando un autoanalizador Selectra/ vitalab, cinético U.V. El paciente debía estar en condiciones basales, recogiéndose la muestra de sangre venosa en tubos heparinizado que contenía fluoruro de sodio. Se analizaron dentro de los 30 minutos posteriores a la extracción.

Duración del estudio: los pacientes fueron seguidos durante un año y realizaron una visita basal, a los tres, seis y 12 meses.

Estructura analítica del plan: el mismo consistió en un estudio observacional, longitudinal y prospectivo, a efectos de comparar los hallazgos entre los pacientes bajo tratamiento antirretroviral y la población VIH positiva que no recibe tratamiento. Los escasos datos sobre prevalencia al comenzar el estudio, tanto de la hiperlactacidemia asintomática, como de acidosis láctica, constituyeron una limitación para poder calcular el tamaño muestral.

Resultados

1) Análisis del conjunto total de pacientes al comienzo del estudio

El estudio incluyó a 169 pacientes con infección por VIH/Sida que cumplían los criterios de inclusión. De éstos, 146 (86%) recibían terapia antirretroviral y 23 (14%) no recibían tratamiento constituyendo el grupo control.

La edad media de los pacientes tratados con antiretrovirales no difiere significativamente de la edad media de los pacientes no tratados considerándose ambos grupos homogéneos respecto a la edad.

Para ambos grupos, la mayoría de los pacientes son de sexo masculino. Sin embargo, para el grupo tratado, el porcentaje de pacientes de sexo masculino es mayor que para el grupo no tratado. Con respecto a la forma de adquisición de la infección, en ambos grupos las relaciones sexuales fueron la forma más frecuente, en especial por relaciones heterosexuales.

Con respecto al tratamiento antirretroviral los pacientes recibían distintas combinaciones de drogas de acuerdo a los estándares actuales. La mayoría de los esquemas eran constituidos por dos inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (INTR) combinados a un inhibidor de la proteasa (IP) o a un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa reversa (INNTR). Todos los pacientes tenían INTR en sus combinaciones.

La lamivudina (3TC) y la estavudina (d4T) fueron los INTR más frecuentemente utilizadas,(72 y 60% respectivamente) seguidas por la azidotimidina (AZT) y la didanosina (ddI). Los menos utilizados fueron el abacavir (ABV) y la zalcitabina

El tiempo medio de tratamiento para el grupo tratado fue de 29.55 meses con un desvío estándar de 23.39 meses y la mediana del tiempo de tratamiento previo de 22 meses. El 50% de los pacientes tuvieron un tiempo de tratamiento por encima de los 22 meses.

Prevalencia de la Hiperlactacidemia

Dado que los datos basales pueden ser considerados como un estudio transversal, se puede estimar la prevalencia puntual simple de la hiperlactacidemia para cada uno de los grupos: Tratados y No Tratados. En el primero se observaron 13 casos de hiperlactacidemia y en el segundo sólo un caso.

Grupo tratado: Prevalencia = 0.089

Grupo no tratado: Prevalencia = 0.043

Por lo tanto, la estimación de la prevalencia de la hiperlactacidemia para el grupo tratado es del 8.9% y para el grupo no tratado es del 4.3%. Comparando éstas usando la razón de prevalencias:

RP = 0.089/0.043 = 2.07

Se concluye que los pacientes tratados con terapia antirretroviral tienen dos veces más de probabilidad de presentar hiperlactacidemia que los pacientes no tratados.

Discusión

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

El presente estudio fue diseñado para aportar conocimientos sobre uno de los efectos tóxicos más preocupantes en el momento actual de la terapia antirretroviral: las alteraciones relacionadas a la hiperlactacidemia, con su expresión más grave, la acidosis láctica, de baja incidencia pero alta mortalidad, y su forma asintomática, con consecuencias presentes y futuras aún inciertas.

Es necesario diferenciar los diferentes estados de hiperlactacidemia, que incluyen formas de *hiperlactacidemia crónica asintomática* y la *acidosis láctica severa*. Algunos autores agregan además a la *hiperlactacidemia sintomática* en el contexto de lipodistrofia asociada a tratamiento con INTR, caracterizada por lipoatrofia, pérdida de peso y disfunción hepática, con aumento de aminotransferasa y bajos niveles de albúmina, colesterol, triglicéridos, glucosa e insulina, que la diferencian de la lipodistrofia atribuida a los inhibidores de la proteasa.

El cuadro de *acidosis láctica* severa, aguda y potencialmente fatal, es una toxicidad poco frecuente relacionada a los INTR. Se caracteriza por la presencia de nauseas, vómitos, dolor abdominal, debilidad y disnea a lo que se agrega falla respiratoria y arritmias que pueden provocar la muerte. Los valores de lactacidemia se encuentran por lo general por encima de 5 mmol/L y el pH por debajo de 7.35. Aunque pueden observarse acidosis sintomática con cifras mayores a 2 mmol/L esto no es lo más frecuente, aumentando la gravedad en relación directa a los niveles de lactacidemia. El tratamiento se basa en la suspensión inmediata de la terapia antirretroviral, brindar adecuada oxigenación en los tejidos reduciendo la demanda con sedación y ventilación, siendo controvertida la posibilidad de alcalinizar la sangre.

En nuestro estudio, sobre 169 pacientes en seguimiento durante un año -146 de los cuales recibían tratamiento antirretroviral-, dos presentaron acidosis láctica severa. Esto implica una incidencia de 1.26% para el total de pacientes (riesgo o incidencia acumulada de 0.0126) y de 1.44% (0.0144) o 14.4 casos/mil personas año para los pacientes tratados, cifra superior a las estimaciones de otros estudios, en general retrospectivos, que la ubican entre 1,3 y 3.9 casos por mil personas año bajo tratamiento antirretroviral.

Los dos pacientes fueron mujeres, y pertenecían al grupo de pacientes en tratamiento antirretroviral. Ambas recibían INTR (didanosina y estavudina) asociados a un IP (atazanavir) y presentaban cargas virales menores a 50 copias lo que demostraba efectividad y buena adherencia al tratamiento. Reunían entonces los dos factores de riesgo que surgen como importantes en los distintos estudios- en general retrospectivos y de bases de datos de cohortes-, sexo femenino y tratamiento con inhibidores nucleósidos.

Alrededor de un 50% de las personas con acidosis láctica relacionada a INTR presentan esteatosis hepática, que puede llevar a falla hepática, agravando la severidad propia del cuadro que tiene una elevada mortalidad (33 a un 57% según las series publicadas). Las dos pacientes detectadas en nuestro estudio presentaron aumento de enzimas hepáticas (ALT Y AST) siendo mayor en diez veces en uno de los casos, con hepatomegalia y signos de esteatosis hepática en la ecografía. La discontinuación inmediata de las drogas antirretrovirales fueron la principal razón que dos complicaciones serias y con riesgo de vida, se resolvieran favorablemente. Si bien el cuadro clínico de ambas pacientes revirtió en pocos días, las alteraciones de laboratorio hepático y la lactacidemia demoraron entre uno y dos meses para retornar a sus valores basales.

Ninguna de las pacientes presentaron recidivas luego de la restauración de la terapia antirretoviral. En los nuevos esquemas de tratamiento se mantuvo al atazanavir, remplazando al ddI/d4T por AZT/3TC en un caso y abacavir por estavudina en el otro. Es de destacar que se han observado nuevos episodios de acidosis láctica cuando los pacientes son re-expuestos a los INTR. En general se trata de evitar que se incluya estavudina o la asociación de estavudina y didanosina, fármacos a los que se atribuye mayor capacidad de generar esta complicación.

En nuestro trabajo, la estimación de la prevalencia de hiperlactacidemia asintomática en la visita basal fue del 8.9 % para el grupo tratado, cifra que coinciden con los datos de la mayoría de los estudios. En el grupo control no tratado fue mayor que en el de Moyle (4.3% vs.2%), pero este último fue un estudio retrospectivo. Durante el seguimiento el 11,8% de nuestros pacientes desarrollaron hiperlactacidemia, contra el 5.1% en

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

el grupo de no tratados. El riesgo a presentar hiperlactacidemia de los pacientes en tratamiento fue dos veces mayor, hecho que se confirma en el seguimiento de los pacientes (2.29 mayor). Importa destacar que en el análisis del seguimiento se incluyeron sólo a los 155 pacientes que no presentaron hiperlactacidemia al comienzo.

Con respecto a los valores de lactacidemia medios, a diferencia del trabajo de Moyle, donde los valores no difirieron entre los pacientes tratados y los no tratados, se encontró una diferencia significativa a favor del grupo tratado (0.1922 mmol mayor de lactacidemia; p:0.048).

Analizando el riesgo a presentar hiperlactacidemia en el seguimiento de los pacientes tratados se observó que permanece constante a través de los intervalos de visitas, aumentando el riesgo acumulado. Datos limitados de dos cohortes sugieren que las elevaciones asintomáticas de ácido láctico permanecen estables y no son predictivas de enfermedad sintomática, lo que relativisaría la utilidad del monitoreo con lactacidemias en los pacientes bajo TAAE.

Otro aspecto importante que se analizó en el estudio fueron los factores de riesgo asociados a la hiperlactacidemia asintomática. De las diferentes drogas antirretrovirales la estavudina fue quien se asoció con mayor riesgo de hiperlactacidemia. Los datos en la visita basal, como en las de seguimiento mostraron un riesgo 3.25 mayor de presentar hiperlactacidemia en pacientes que eran tratados con esquemas que incluían este nucleósido que para aquellos que no lo incluían. Este hecho no se observó en los otros INTR e inclusive, en esquemas que contenían AZT el riesgo era claramente menor comparado con los esquemas con d4T.

No se demostró que el tiempo previo de tratamiento aumentara el riesgo de hiperlactacidemia. Debe apuntarse que la media de tratamiento previo era elevada (29.7 meses) y que todos los pacientes tratados habían recibido drogas por lo menos durante tres meses. Tampoco existieron diferencias significativas en el tiempo medio de tratamiento entre los pacientes que presentaron hiperlactacidemia y los que no la presentaron en las visitas ulteriores.

Analizando la asociación entre hiperlactacidemia y las diferentes variables de laboratorio, los datos relevantes en nuestro trabajo fue que la chance de presentar hiperlactacidemia era mayor en pacientes con hipertigliciridemia (5.68 veces más), con hipercolesterolemia (3.21 veces mayor) y de AST (4.15 veces).

No se observó relación entre hiperlactacidemia e hiperglicemia ni las restantes variables de laboratorio. Tampoco se encontró asociación significativa con la edad, el sexo ni con el peso de los pacientes.

Conclusiones

El grupo de pacientes VIH positivos bajo tratamiento antirretroviral tuvieron el doble de probabilidades de presentar hiperlactacidemia comparados con los pacientes no tratados.

La lactacidemia promedio difirió en forma significativa entre el grupo tratado con terapia antirretroviral y el grupo no tratado, controlando el tiempo.

La chance de presentar hiperlactacidemia es 3.25 veces mayor para los pacientes que se tratan con un esquema antirretroviral que incluye estavudina que para aquellos que se tratan con esquemas antirretrovirales que no la incluyen.

Se encontró asociación entre hiperlactacidemia y aumento de AST, hipertrigliciridemia e hipercolesterolemia.

En nuestro grupo de pacientes, los que recibían terapia antirretroviral tuvieron más del doble de probabilidad de desarrollar hiperlactacidemia que los no tratados, en el período de seguimiento de un año. Es probable que ampliando el número de pacientes en seguimiento pueda demostrarse la relación etiológica entre hiperlactacidemia y tratamiento con INTR.

El 1.44% de los pacientes tratados desarrolló acidosis láctica, lo que representa 14.4 casos/mil personas, incidencia superior a las publicadas en estudios anteriores. Fueron dos pacientes de sexo femenino, en tratamiento con regímenes que contenían didanosina, estavudina y atazanavir. El

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

sexo femenino y el tratamiento con INTR, sobre todo con estavudina, son los factores de riesgo que también se mencionan en otros estudios. Luego de la suspensión del tratamiento y resolución del cuadro clínico y metabólico se reemplazó la estavudina y no hubo recidiva.

Los resultados no permiten concluir sobre la necesidad de realizar dosaje de ácido láctico en los controles de seguridad de laboratorio de los pacientes en tratamiento antirretroviral. El seguimiento más prolongado en un número mayor de pacientes podría agregar mayor claridad sobre este aspecto. Sí debería realizarse en aquellos que presentaron acidosis láctica.

El seguimiento minucioso de los pacientes en el reconocimiento de síntomas y signos compatibles con acidosis láctica permitió detectar estas complicaciones en nuestra población. Este hecho revaloriza la importancia del control y alerta clínica por encima de los exámenes complementarios.

Bibliografía

1. Fischl MA et al. The efficacy of AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. N Engl J Med 1987;317:185-202.
2. Volberding PA et al. Zidovudina in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med 1990;322:941-9.
3. Meng TC et al. Combination zidovudine and ddC in patients with advanced HIV infection. Ann Intern Med 1992;116:13-20.
4. Bartlett J: Protease inhibitor for HIV infection. Ann Inter Med. 1996;124:1086-1088.
5. Saravolatz L et al. AZT alone or in combination with ddI or zalcitabine in hiv infected patients with AIDS or fewer than 200 CD4 cells per cubic milimeter. N Engl J Med.1996;335:10099-106.
6. Delta: a randominazed double blind controlled trial comparing combinations of AZT plus ddI or ddC with AZT alone in HIV individuals. Lancet 1996;348:283-91
7. Hammer S et al. A controlled trial of two nucleoside analogues plus indinavir in persons HIV and CD4 cells counts of 200 per cubic millieter or less. N Engl J Med 1997;337:725-733.
8. Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Comway B et al. A randomized, double-blind, placebo-conytoled trial comparing combinations of nevirapine,ddI and AZT for HIV patients: The INCAS trial. JAMA. 1998;279:930-937.
9. Connor EM, Sperling R, Gelber R, Kiselev P, Scott P et al. Reduction of maternal infant transmission of HIV type 1 with AZT treatment: P 076. N Engl J Med 331:1173-80,1994.
10. Powderly WG , Landay A, Lederman MM. Recovery of the immune system with antiretroviral therapy: An end of opportunism? JAMA 1998;280:72-77.
11. Carr A, SamarasK, Burton S, Law et al. A syndrome of peripheral lipodistrophy, hyperlipidaemia and insulin resisteance in patients receiving protease inhibitor. AIDS1998 May 7; 12(7):f51-8
12. Sattler F, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. AIDS, 2001 Oct 19; 15(15):2001-10
13. Carr A, Miller J, Eisman JA, Cooper DA. Osteopenia in HIV-infected men: association with asymptomatic lactic academia and lower weight pre-antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:703-9
14. Delgado J, Harris M, Tesiorowski A, Montaner JSG. Symptomatic elevations of lactic acid and their response to treatment manipulation in human immunodeficiency virus-infected persons: a case series. Clin Infect Dis 2001;33:2072-4.
15. Martin JL, Brown CE, Matthews-Davis N, Reardon JE. Effects of antiviral nucleoside analogs on human DNA polymerases and mitochondrial DNA synthesis. Antimicrob Agents Chemother 1994;38:2743-2749.
16. Johnson AA, Ray AS, Hanes J, Suo Z, Colacino JM, Anderson KS, et al. Toxicity of antiviral nucleoside analogs and the human mitochondrial DNA polymerase. J Biol Chem 2001;276:40847-57.
17. Lim SE, Copeland WC. Differential incorporation and removal of antiviral deoxynucleotides by human DNA polymerase gamma. J Biol Chem 2001;276: 23616-23.
18. Cote HCF, Brumme ZL, Craib KJP, Alexander CS, Wynhoven B, Ting L, Montaner J et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. *N Engl J Med* 2002;346:811-20.
19. Chen CH, Vazquez-Padua M, Cheng YC. Effect of anti-human immunodeficiency virus nucleoside analogues on mitochondrial DNA and its implication for delayed toxicity. Mol Pharmacol 1991;39:625-8.
20. Lai KK, Gang, Zawaccki D, Cooley TP; Fulminant hepatic failure associated with ddI. Ann Intern Med 1991;115:283-284.
21. Mhiri C, Baudrimont M, Geny C, Degoul F, et al. Zidovudine myopathy: a distintive disorder associated with mitochondrial dysfuntion. Ann. Neurol 1991;29:606-614.
22. Chattha G, Arieff A, Cummings C, Tierney; Lactic acidosis complicating the AIDS. Ann Inter Med 1993, 118:37-39.
23. Lenzo N, Garas B, French M. Hepatic steatosis and acidosis associated with stavudine treatment in an HIV-1 patient: a case report. AIDS 1997;11:1294-6.
24. Mokrzycki M, Harris C, May H, Palmisano J. Lactic acidosis associated with stavudine administratio: A report of five cases. Clinical infectious Diseases. 2000;30:198-200.
25. Boxwell et al. Lactic acidosis in patientes receiving NRTIs. Poster 1284. 39th Annual ICCAC. 1999. San Francisco. EEUU.
26. Galera C, Redondo C, Poza G, Garcia M, Gomez H, Ruiperez J, et al. Symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis syndrome in HIV patients treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors (NRTIs) [abstract 517]. 1st IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment; 2001 July 8-11; Buenos Aires.
27. Gerard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, et al. Symptomatic hyperlactataemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. AIDS 2000;14:2723-2730.
28. Falco V, Rodríguez D, Riveca E, Martinez E, Miro JM, Domingo P, Pahissa A. et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in human immunodeficiency virus-infected

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

patients: report of 12 cases and review of the literature. Clin Infect Dis 2002;34:838-46.
29. Arenas-Pinto, Grant AD; Edwards S; Weller IV. Sex Transm Infect. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. 2003 Aug, 79 (4): 340-343.
30. Ochoa C, Quercia R, Mittelman G; Sisto A; Perez h; Cahn P and Zala C.l; Antiretroviral therapy following NRTI related symptomatic hiperlactataemia 2nd International AIDS Conference, 2003 13-16 July,Paris. (abstract 748)
31. Bonnet F, Bonarek M, Morlat P, mercier P et al. Risk factors for lactic acidosis in HIV-infected patients treated with nucleoside reverse-transcriptase inhibitors: a case-control study. Clin Infect Dis.2003 May 15;36(10):1324-8.
32. Moyle G, Datta D, Mandalia S, Morlese J, et al. Hyperlactataemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy:relevance, reproducibility and possible risk factos. AIDS,2002,vol 16 (10):1341-49.
33. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV enfected adults and adolescents. (DHHS)julio 14-2003.
34. Carr A, Miller J, Law M et al. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidaemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue theraphy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. AIDS 2000; 14:F25-32.
35. Marceau G, Sapin V, Jacomet C, Ughetto S, et al. Frecuency, risk factors, and outcome of hyperlactataemia in HIV positive persons: implication for the management of treated patients. Clin Chem, 2003 Jul;49(7):1154-62
36. Lewis W, Dalakas MC. Mitochondrial toxicity of antiviral drugs. Nat Med 1995;1:417-422.
37. Brinkman K, ter Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. AIDS 1998;12:1735-1744.
38. Kakuda TN. Pharmacology of nucleoside and nucleotide reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity. Clin Ther 2000;22:685-708.
39. Carr A, Cooper DA. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000;356:1423-1430.
40. Chariot P, Drogou I, de Lacroix-Szamani I, Eliezer-Vanerot, Zafrani ES et al Zidovudine-induced mitochondrial disorder with massive liver steatosis, myopathy, lactic acidosisand mitochondrial DNA depletion. J Hepatol.1999 Jan;30 (1):156-160.
41. Dalakas MC, Semino-Mora C, Leon-Monzon M. Mitochondrial alterations with mitochondrial DNA depletion in the nerves of AIDS patients with peripheral neuropathy induced by 2'3'-dideoxycytidine (ddC). Lab Invest 2001;81:1537-1544.
42. Brinkman K, Smeitink JA, Romijn JA, Reiss P. Mitochondrial toxicity induced by nucleoside-analogue reverse-transcriptase inhibitors is a key factor in the pathogenesis of antiretroviral-therapy-related lipodystrophy. Lancet 1999;364:1112-1115.
43. Kakuda TN, Brundage RC, Anderson PL, Fletcher CV. Nucleoside reverse transcriptase inhibitor-induced mitochondrial toxicity as an etiology for lipodystrophy. AIDS 1999;13:2311-2312.
44. Mallal SA, John M, Moore CB, James IR, McKinnon EJ. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. AIDS 2000;14:1309-1316.
45. Zaera MG, Miro O, Pedrol E, et al. Mitochondrial involvement in antiretroviral therapy-related lipodystrophy. AIDS 2001;15:1643-1651.
46. McKenzie R, Fried MW, Sallie R, et al. Hepatic failure and lactic acidosis due to fialuridine (FIAU), an investigational nucleoside analogue for chronic hepatitis B. N Engl J Med 1995;333:1099-1105.
47. Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. Lancet 2001;357:280-281.
48. Sinnwell TM, Sivakumar K, Soueidan S, et al. Metabolic abnormalities in skeletal muscle of patients receiving zidovudine therapy observed by 31P in vivo magnetic resonance spectroscopy. J Clin Invest 1995;96:126-131.
49. Lonergan JT, Behling C, Pfander H, Hassanein TI, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 human immunodeficiency virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. Clin Infect Dis 2000;31:162-166.
50. John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. AIDS 2001;15:717-723.
51. Fortgang IS, Belitsos PC, Chaisson RE, Moore RD. Hepatomegaly and steatosis in HIV-infected patients receiving nucleoside analog antiretroviral therapy. Am J Gastroenterol 1995;90:1433-1436.
52. Powderly,W. Long-term exposure to lifelong therapies.JAIDS 2002; vol29,sup 1: 28-40.
53. ter Hofstede HJ, de Marie S, Foudraine NA, Danner SA, Brinkman K. Clinical features and risk factors of lactic acidosis following long-term antiretroviral therapy: 4 fatal cases. Int J STD AIDS 2000;11:611-616.
54. Carr A, Morey A, Mallon P, Williams D, Thorburn DR. Fatal portal hypertension, liver failure, and mitochondrial dysfunction after HIV-1 nucleoside analogue-induced hepatitis and lactic acidaemia. Lancet 2001;357:1412-1414.
55. Moyle G. Clinical manifestation and management of antiretroviral nucleoside analog-related mitochondrial toxicity. Clinical Ther 2000; 22:911-36.
56. Fouty B, Frerman F, reves R. Riboflavin to treat nucleoside analogue-induced lactic acidosis. Lancet 1998;352:291-2.
57. Luzatti R, Del Bravo P, Di Pierri G et al. Riboflavin and severe lactic acidosis. Lancet 1999; 353:901-2
58. Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A et al. Hyperlactataemia and antirretroviral therapy; the Swiss HIV Cohort Study, Clin Infect Dis 2001 1;33(11):1931-7
59. Hocqueloux L, Alberti C, Feugeas J, Lafaurie M, Lukasiewicz E, et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactataemia in HIV-infected patients. HIV Med. 2003 Jan;4(1):18-23
60. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate
61. Brew B, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleosideneuropathy and HIV distal symmetrical sensory polyneuroipathy. 8th CROI, Chicago, February 4-8, 2001; AIDS 2001;15:795-797.

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org

Agradecimientos:

A Noelia Castellanos y Cecilia Rapelli por su colaboración en el análisis estadístico.

A mi maestro y tutor de tesis, profesor Héctor Alonso, por haberme elegido como discípulo.

A mis pacientes que conviven con el VIH que me ayudaron a ser menos prejuicioso, mejor persona y mejor médico.

Resumen realizado por la Dra. Andrea Plasenzotti (con autorización y supervisión del autor)

© 2006 Clínica-UNR.org
Publicación digital de la 1ra Cátedra de Clínica Médica y Terapéutica y la Carrera de Posgrado de especialización en Clínica Médica
Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional de Rosario.
Todos los derechos reservados.
e-mail: info@clinica-unr.com.ar / www.clinica-unr.org