Universidad Nacional de Rosario

Facultad de Ciencias Médicas

Departamento de Medicina Interna

Título de la tesis Doctoral: ***Hiperlactacidemia y acidosis láctica en pacientes VIH y Sida bajo tratamiento antirretroviral***

Autor: ***Profesor Adjunto Sergio Lupo***

Director de tesis: ***Profesor Dr. Héctor Alonso***

INDICE

Resumen 3
Introducción 4
Objetivos 8
Plan de trabajo 8
Material y métodos 8
Modelo del estudio 10
Variables 10
Definiciones operativas 10
Estructura analítica del plan 11
Test de hipótesis utilizados 12
Aspectos éticos 13
Resultados 14
Análisis del conjunto total de pacientes al comienzo del estudio 14
Prevalencia de la hiperlactacidemia 20
Análisis del conjunto total de datos para todas las visitas 20
Determinación de los posibles factores de riesgo 24
Estudio de cohorte: hiperlactacidemia..... 29
Estudio longitudinal de cohorte : acidosis láctica..... 32
Incidencia de acidosis láctica 33
Discusión 34
Conclusiones 38
Bibliografía 39
Agradecimientos..... 46
Anexo 47

Resumen

Objetivos: 1)Determinar la prevalencia de hiperlactacidemia en una población de pacientes VIH/Sida, tratados con combinaciones que incluyan inhibidores nucleósidos de la transcriptasa reversa (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.

Material y métodos: estudio observacional, longitudinal y prospectivo, donde se incorporaron 169 pacientes VIH (+), 146 en tratamiento por un plazo no inferior a tres meses, con esquemas que incluyeron por lo menos un INTR (AZT, ddI, ddC, d4T, 3TC y abacavir). Se comparó con un grupo de pacientes VIH positivos no tratados. Se emplearon para el análisis métodos estadísticos paramétricos (Mantel-Cox test, Piecewise exponential y el Modelo de coeficientes aleatorios) y no paramétricos (Test de la U de Mann-Withney, el Test exacto de Fisher y el Test chi cuadrado de homogeneidad).

Resultados: la prevalencia de hiperlactacidemia para el grupo tratado fue del 8.9% y para el grupo control del 4.3%. El promedio de la lactacidemia para el grupo tratado fue de 0.1922 mmol mayor. Hubo asociación entre el uso de estavudina y la presencia de hiperlactacidemia (3.25 de riesgo aumentado).

La chance de presentar hiperlactacidemia fue mayor en pacientes con hipertrigliciridemia (>5.68 veces), hipercolesterolemia (>3.21) y con AST elevada (>4.15 veces)

El 11.8% de los pacientes tratados desarrollaron hiperlactacidemia en el seguimiento de un año contra el 5.1% en los no tratados (Riesgo Relativo= 0.118/0.051 = 2.29).

La incidencia acumulada de acidosis láctica en el grupo tratado fue de 0.0144 (1.44%).
Conclusiones: los pacientes en tratamiento antirretrovial tuvieron dos veces más probabilidades de presentar hiperlactacidemia que los no tratados.
La chance de presentar hiperlactacidemia fué 3.25 veces mayor para los pacientes tratados con estavudina.
Hubo asociación entre hiperlactacidemia y aumento de AST, hipertrigliciridemia e hipercolesterolemia.
El 1.44% de los pacientes tratados desarrolló acidosis láctica en el año de seguimiento.

Introducción

La era del tratamiento de la infección por VIH/Sida comenzó en 1987 con el redescubrimiento de la zidovudina (AZT), droga conocida desde antes por su efecto citostático, que demostró utilidad en los pacientes avanzados (1). A partir de 1990 empieza a utilizarse en la enfermedad temprana, pero en poco tiempo se advirtió sus efectos limitados en el tiempo (2). La monoterapia dio paso al tratamiento antirretroviral combinado, primero con dos drogas , AZT con didanosina (ddI) o zalcitabina (ddC) y luego a la triple combinación con la inclusión de los fármacos inhibidores de la proteasa (IP) y de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR), que constituyen el actual estándar de tratamiento (3,4,5,6,7,8).

La rápida evolución que se produjo en la historia del tratamiento antirretroviral, catalizada por la necesidad imperiosa de enfrentar una pandemia de crecimiento geométrico, fue entre otros factores, producto de la utilización de drogas con corto tiempo de investigación clínica e inclusive con autorizaciones provisorias para su uso. Se observaron definidos 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 (9,10). 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 no se reconocieron en los ensayos clínicos, sino en la práctica asistencial cuando se generalizó el tratamiento antirretroviral de alta eficacia.

La aparición de trastornos en la distribución de las grasas, con acumulación o lipoatrofia, asociadas en muchos casos a alteraciones metabólicas, como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, resistencia a la insulina, atribuidos inicialmente a los inhibidores de la proteasa, fueron y son una causa importante de preocupación, a la que se sumaron reportes de otras toxicidades como alopecia, hipertensión arterial, necrosis aséptica de cadera, alteraciones hemorrágicas en pacientes hemofílicos, osteopenia, etc. (11,12,13).

En este nuevo contexto merece especial atención las alteraciones relacionadas al uso de los INTR y atribuidos a disfunción mitocondrial, con hiperlactacidemia, acidosis láctica, hepatomegalia y esteatosis grasa (14). 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 (15,16,17). 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 (18). 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(19).

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 (20,21,22).

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 se presentaron con náuseas, vómitos, dolor abdominal, malestar general y disnea. De los 20 casos fatales 85 % correspondieron a mujeres, muchas de ellas con antecedentes de obesidad (23,24).

En los últimos años nuevas publicaciones han descripto con mayor detalle las características clínicas, epidemiológicas y bioquímicas de la acidosis relacionada al uso de INTR , diferenciándose los cuadros severos de acidosis láctica, de las hiperlactacidemias sintomáticas sin acidosis y de las hiperlactacidemias asintomáticas (25,26,27,28,29,30,31,32,33,34).

El uso de algunos INTR, AZT, ddI, ddC y en especial la estavudina, 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 conocimiento de los factores de riesgo, el espectro clínico y la real prevalencia relacionados a la hiperlactacidemia (19,20, 29, 31, 35).

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 (17).

El manejo clínico terapéutico de los pacientes con hiperlactacidemia no está totalmente definido, más allá de la suspensión del tratamiento y las medidas generales en los cuadros con acidosis y síntomas. El cambio de los INTR más relacionados a esa alteración, como el d4T es una estrategia posible, en pacientes con niveles elevados de ácido láctico, astenia y/o lipoatrofia o neuropatía.

Experiencias beneficiosas se han observado con abacavir, tenofovir o enfuvirtide en reemplazo de estavudina.

En el Centro de Atención de Pacientes VIH/Sida del Hospital Provincial del Centenario de Rosario, realizamos asistencia e investigación clínica desde 1984, llevamos atendidos mas de mil quinientos pacientes y alrededor de 500 reciben tratamiento antirretroviral en forma regular. Como en la mayoría de los centros, los efectos adversos a drogas concitan nuestra atención y alerta. Las alteraciones lipodistróficas y los trastornos metabólicos asociados se han ido reconociendo en forma cada vez más frecuente en nuestros pacientes, pero complicaciones relacionados a la hiperlactacidemia no han sido observadas o advertidas, razón por la cual se diseñó en el año 2000 un estudio prospectivo para aportar conocimientos al respecto, que ayudara a conocer la real situación en nuestro medio y fijar pautas preventivas, de diagnóstico precoz y tratamiento oportuno de las mismas.

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. En nuestro medio, si bien observamos otras toxicidades también atribuidas al mismo mecanismo, la presentación de acidosis láctica, asociada o no a falla hepática son efectos poco frecuentes de observar y la lactacidemia no es una medición realizada rutinariamente en nuestros pacientes. La búsqueda sistematizada de hiperlactacidemia en pacientes asintomáticos bajo tratamiento antirretroviral y el seguimiento minucioso de los síntomas y signos capaces de relacionarse a acidosis permitirá aportar datos mas precisos al respecto.

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

A) 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.

Los pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión y carecieron de criterios de exclusión, fueron elegibles para comenzar el estudio, previo consentimiento verbal o escrito.

A cada paciente se le confeccionó una ficha clínica donde se registraron los datos fundamentales, mereciendo especial atención los antecedentes de infecciones oportunistas u otras afecciones relacionadas con el Sida, la historia del tratamiento antirretroviral, como los efectos tóxicos relacionados a éste. Se interrogó cuidadosamente a los pacientes sobre síntomas que pudieran corresponder a potenciales cuadros de acidosis (astenia, debilidad general, disnea, náuseas y dolor abdominal).

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

En caso de sospecharse acidosis láctica se agregaron estudios del equilibrio ácido base y del medio interno, como los necesarios para un correcto manejo asistencial de la situación.

Las visitas de control se realizaron a los tres y seis meses de comenzado el estudio y al año. En cada una se repitieron los exámenes clínicos y de laboratorio programados en la visita basal. Las visitas adicionales estuvieron relacionadas a la aparición de síntomas o signos que de alerta para detectar acidosis láctica u otros síntomas probablemente asociados a hiperlactacidemia.

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.

b) Modelo del estudio

Variables independientes (predictoras):

1) Tratamiento antirretroviral
2) Tiempo de tratamiento
3) Edad
4) Sexo
5) Peso
6) Perfil lipídico
7) Glicemia

Variables dependientes (de impacto):

1) Lactacidemia
2) Bicarbonato sanguíneo
3) Síntomas de acidosis láctica

4) Esteatosis hepática

Definiciones operativas:

Tratamiento antirretroviral: esquemas que incluyan por lo menos un INTR (AZT,ddI,ddC,d4T,3TC y abacavir) combinado con un INNTR (nevirapina, efavirenz y delavirdina) o uno o dos I de P (saquinavir, indinavir, ritonavir, nelfinavir, amprenavir , lopinavir, atazanavir). También incluyó la combinación de tres INTR.

Dislipidemias: colesterolemia superior a 200 mg/dl y trigliceridemia superior a 170 mg/dl

Hiperglicemia: Glicemia superior a 126 mg/dl

Hiperlactacidemia: ácido láctico superior a 2 mmol/ml

Síntomas relacionados acidosis láctica/hiperlactacidemia: náuseas, vómitos, dolor abdominal, taquipnea y/o disnea, debilidad generalizada, pérdida de peso.

Esteatosis hepática: enzimas hepáticas elevadas, hepatomegalia, ecografía compatible. Confirmación por biopsia, si se requiriera para el manejo asistencial del paciente.

c)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.

Metodología estadística

Para el análisis de los resultados se utilizaron distintas medidas descriptivas y tests paramétricos y no paramétricos:

Test de Hipótesis utilizados y modelos planteados:

- *Test de la U de Mann-Withney*: para comparar las medianas de las variables de laboratorio, el peso y la edad entre los pacientes tratados y no tratados. También se utilizó para comparar la lactacidemia entre los esquemas con AZT y con D4T y para comparar el tiempo medio de tratamiento entre los pacientes que presentaron hiperlactacidemia y los que no.

- *Test Chi-cuadrado de homogeneidad* : se utilizó para determinar si los pacientes tratados con antirretrovirales y los no tratados son homogéneos respecto al sexo

- *Test Chi-cuadrado de independencia:* este test se utilizó para evaluar si dos variables son independientes. Se aplicó para investigar posibles factores de riesgos asociados a la hiperlactacidemia.

- *Test Exacto de Fisher: s*e utilizó en los casos que el Test Chi-cuadrado no se pudo aplicar por razones técnicas.

- *Mantel-Cox test:* permitió comparar las tasas de supervivencia para el grupo tratado y el grupo no tratado y determinar si existe efecto tratamiento. Se utilizó para analizar si el tratamiento antirretroviral causa hiperlactacidemia.

- *Piecewise exponential model:* fue usado para describir las tasas de supervivencia a través del tiempo y describir la variación debida a la influencia

del tratamiento. Además, como exige el supuesto de que las probabilidades de la enfermedad para el grupo tratado sean pequeñas dentro de cada intervalo, este test se pudo aplicar dado que las probabilidades de hiperlactacidemia para el grupo tratado son pequeñas dentro de todas las visitas.
Como estos dos últimos métodos se aplican a datos de supervivencia, donde no se conoce el momento exacto de ocurrencia del evento, su implementación para este estudio resultó apropiada.

- *Modelo de coeficientes aleatorios:* Este análisis se utilizó cuando los datos consistieron en medidas repetidas sobre sujetos independientes

Consideraciones especiales

- Dado que los esquemas de tratamiento antirretrovirales incluyen combinaciones entre más de dos drogas, se crearon cuatro variables dicotómicas correspondientes a las cuatro drogas principales:
    - AZT : Si (1), No(0)
    - DDI : Si (1), No(0)
    - D4T : Si (1), No(0)
    - 3TC : Si (1), No(0)

  Un esquema antirretroviral puede contener una, más de una o ninguna de dichas drogas.

- El nivel de significación utilizado en los Test de Hipótesis es del 5%

- Se consideró como *abandono* a los pacientes que no continuaron con el estudio de seguimiento y a los que se cambiaron de tratamiento (sólo hubo dos pacientes no tratados que comenzaron en la visita 2 a tratarse).

Aspectos éticos: El ensayo se efectuó siguiendo las recomendaciones para la investigación biomédica (XVIII Asamblea Médica Mundial, Helsinki 1964, Venecia/1983).

Los pacientes bajo tratamiento recibieron las drogas antirretrovirales de acuerdo al estándar actual de atención (guías del Programa Nacional de los Retrovirus Humanos y de la Sociedad Argentina de Sida / Sociedad Argentina de Infectología). Los exámenes de laboratorio adicionales requeridos para el estudio, se realizaron en las muestras de sangre extraídas durante los controles de laboratorio necesarios para una buena práctica asistencial.

Todos los pacientes fueron informados de los propósitos del estudio.

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 (gráfico I)

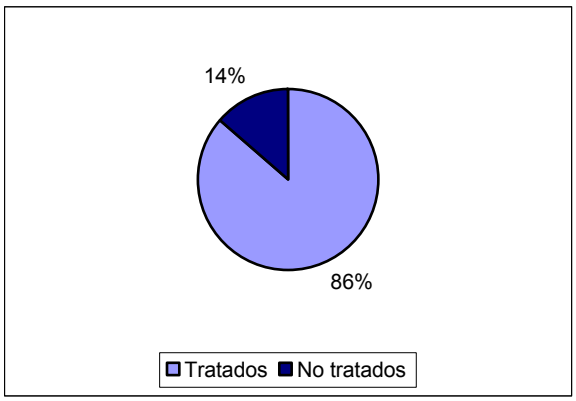


Gráfico I. Porcentaje de pacientes VIH/SIDA clasificados según si reciben o no con terapia antirretroviral

La distribución de la edad para los pacientes tratados es similar a la de los pacientes no tratados. Ambas distribuciones presentan una leve asimetría hacia la derecha (Gráfico II).

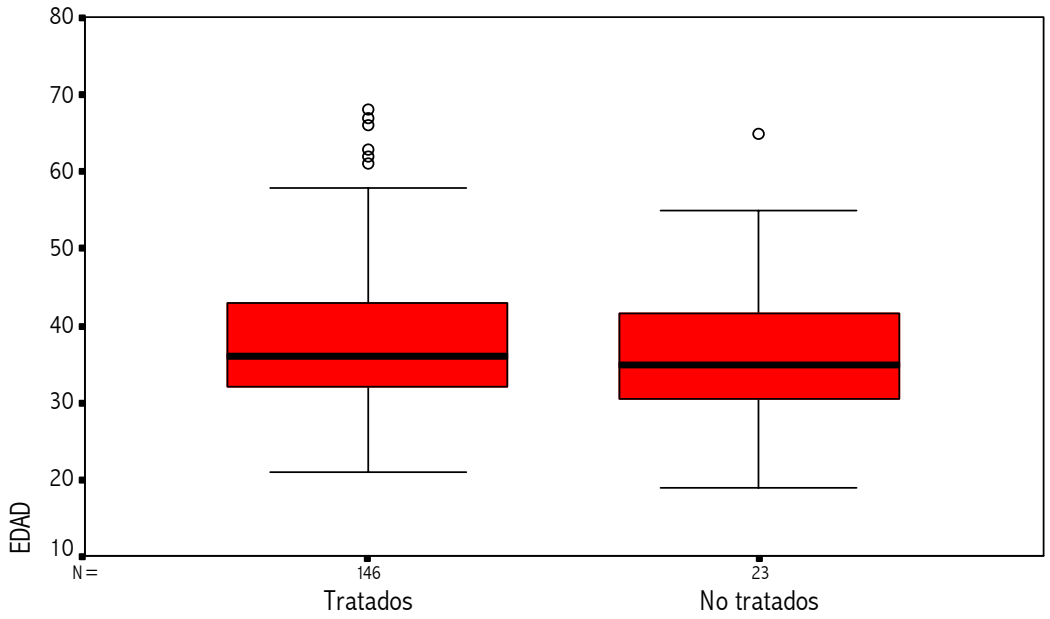


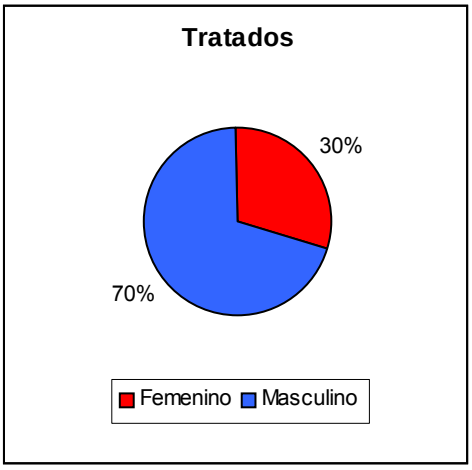
Gráfico II. Distribución de la edad para los pacientes con VIH/Sida que fueron tratados con terapia antirretroviral y para los no tratados

La edad media fue de 37.9 (19-68) para el grupo en tratamiento y de 38.6 (23-66) para el grupo control (tabla 1). El *Test de la U de Mann-Withney mostró una* U= 1540.5 t y la p-value= 0.525. Esto implica que 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.

	Media	**Mediana**	**Desvío estándar**	**Mínimo**	**Máximo**
Tratados	37.979	36	9.850	19	68
No Tratados	38.696	38	9.603	23	66

Tabla 1. Comparación en las edades de los grupos tratados y no tratados

En los gráficos a continuación se observa el porcentaje de pacientes VIH/Sida clasificados por sexo para el grupo tratado con terapia antirretroviral y para el no tratado.



Gráficos III. Sexo en tratados

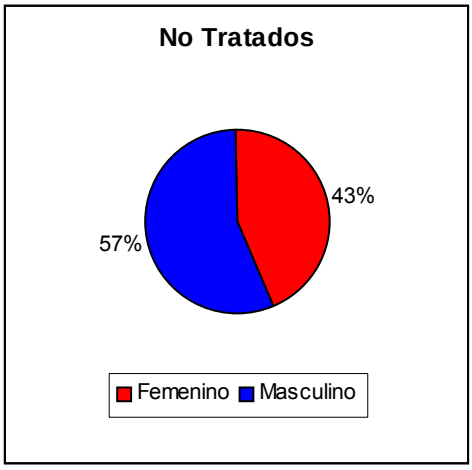


Gráfico IV. Sexo en no tratados

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. Aplicando el test de homogeneidad del Chi-Cuadrado se concluye que ambos grupos son homogéneos con respecto al sexo (Tabla 2).

Tratamiento	Sexo	
	Masculino	Femenino
Tratados	102	44
No Tratados	13	10

Tabla 2. Chi cuadrado para el sexo; X^2= 1.627; p 0.202

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 (gráfico V).

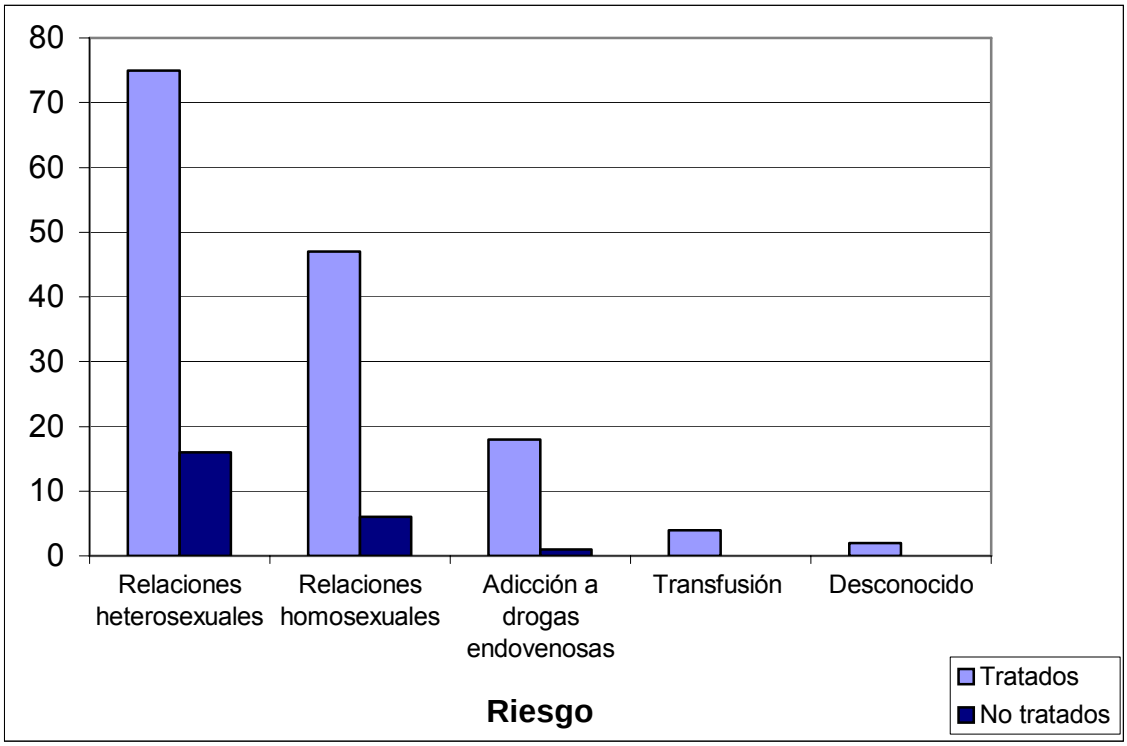


Gráfico V. Vías de contagio en los dos grupos

En la tabla 3 se realiza la comparación de las medianas de las variables de laboratorio y el peso entre los pacientes VIH/Sida tratados y no tratados.

	Tratados	No tratados	Valor de la U de Mann-Withnney	p
ALT	17	11	1147	0.055
AST	13	10	1158	0.067
FA	131	119	1192.5	0.208
Amilacemia	64.5	57	366.5	0.512
Creatinina	0.98	0.915	822.5	0.596
Glóbulos blancos	5850	5300	1207	0.095
Glicemia	84	81	939.5	0.402
Hemoglobina	14.65	13.8	1005	**0.012**
Linfocitos	1925	16.81	2.87	0.099
Plaquetas	232	212	1131	0.115
Colesterol	190	165	1045.5	0.053
Triglicéridos	146	100	855.5	**0.004**
Peso	72	71.6	1442	0.441
CD4	455.5	491	1538.5	0.901

Tabla 3. Variables de laboratorio y peso en ambos grupos

Utilizando el test de la U de Mann-Withney se puede concluir que:

- Los valores medios de los triglicéridos difieren en forma significativa entre los pacientes tratados y los no tratados, siendo para estos últimos menor.
- Los valores medios de la hemoglobina difieren en forma significativa entre los pacientes tratados y los no tratados, siendo menor para estos últimos.
- No se encontraron diferencias significativas entre los valores medios de las restantes variables entre el grupo tratado y el no tratado.

Aunque el grupo tratado presenta valores medios de triglicéridos y de hemoglobina significativamente mayores que el grupo no tratado, estos valores no superan el limite normal, por lo que se considera que ambos grupos son homogéneos respecto a estas variables.

A partir del análisis realizado se puede concluir que los grupos de pacientes tratados y no tratados son comparables.

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 (gráfico VI)

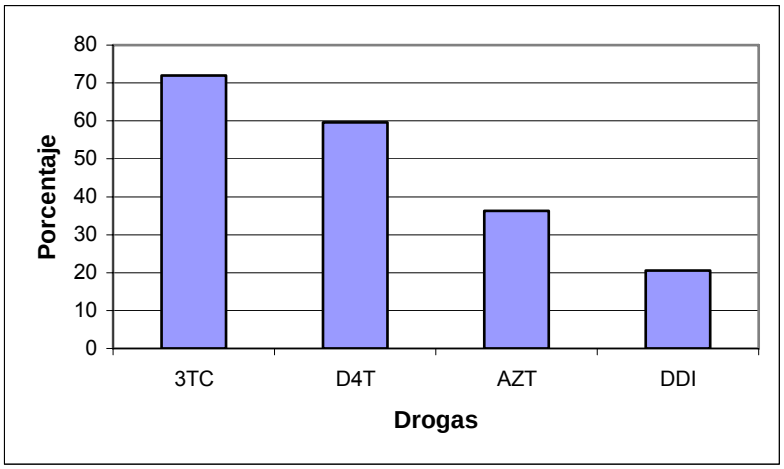


Gráfico VI. Porcentaje de pacientes VIH/Sida tratados con 3TC, D4T, AZT o DDI

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 (tabla 4). El 50% de los pacientes tuvieron un tiempo de tratamiento por encima de los 22 meses.

Tiempo de tratamiento (en meses)				
Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
29.55	22	23.39	3	151

Tabla 4. Tiempo de tratamiento en grupo tratado y no tratado

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.

2) Análisis del conjunto total de datos para todas las visitas

En el gráfico VII y la tabla 5 se realiza la comparación de las distribuciones de las lactacidemias entre las distintas visitas mediante sus correspondientes boxplots para el grupo tratado.

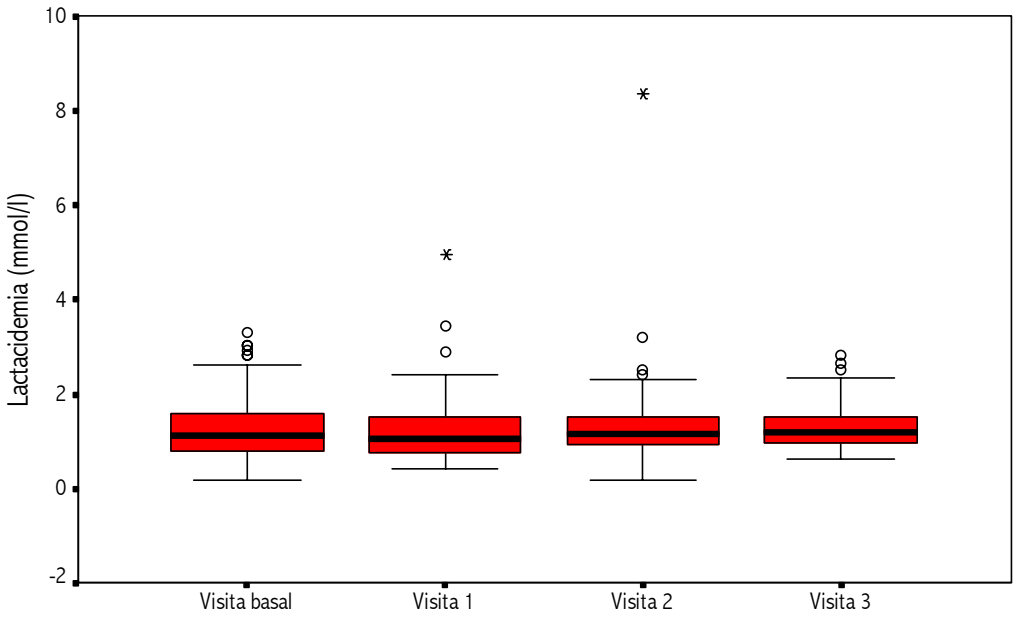


Gráfico VII. Distribución de las lactacidemias en el grupo tratado

	Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
Visita basal	1,25	1,14	0,61	0,18	3,31
Visita 1	1,21	1,06	0,61	0,44	4,97
Visita 2	1,29	1,16	0,77	0,17	8,36
Visita 3	1,3	1,19	0,45	0,64	2,83

Tabla 5. Lactacidemias en el grupo tratado

En el gráfico VII se puede observar que la lactacidemia presenta una distribución asimétrica por derecha en todas visitas. Se observa que en la visita 1 y en la visita 2 hay dos pacientes (*) que tienen valores de lactacidemia mayores que el resto, que corresponden a las dos pacientes que presentaron acidosis láctica.

Esto permite realizar el análisis excluyendo estos dos valores y compararlo con un análisis que no los excluya.

Para el grupo no tratado la lactacidemia presenta una distribución asimétrica por derecha en todas visitas (gráfico VIII y tabla 6). En la visita 3 se observa que hay un paciente (*) que presenta un valor de lactacidemia mayor que el resto, este corresponde a uno de los dos casos de hiperlactacidemia del grupo no tratado.

Se observa que las medias de la lactacidemia parecen ser mayores para el grupo tratado que para el grupo no tratado en todas las visitas, sucediendo lo mismo con la mediana.

El grupo tratado con antirretrovirales presenta una mayor dispersión de los valores de lactacidemia que el grupo no tratado, en todas las visitas. En la tabla 7 se comparan las lactacidemias entre ambos grupos.

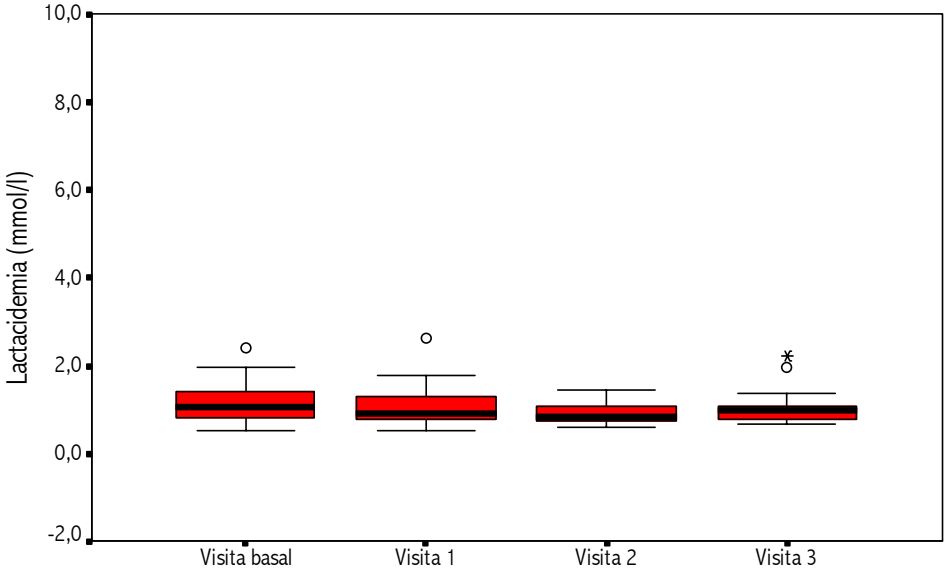


Gráfico VIII. Distribución de las lactacidemias en el grupo no tratado

	Media	Mediana	Desvío estándar	Mínimo	Máximo
Visita basal	1,15	1,07	0,49	0,53	2,4
Visita 1	1,09	0,94	0,5	0,53	2,64
Visita 2	0,9	0,83	0,22	0,62	1,44
Visita 3	1,09	0,99	0,43	0,68	2,24

Tabla 6. Lactacidemias en el grupo no tratado

Visitas	Tratados	No tratados
Visita Basal	1.253	1.152
Visita 1 (a los 3 meses)	1.214	1.09
Visita 2 (a los 6 meses)	1.29	0.905
Visita 3 (al año)	1.3	1.09

Tabla 7. Comparación de los valores medios de lactacidemia para las distintas visitas y para el grupo tratado y para el grupo no tratado

Para analizar si el tratamiento con antiretrovirales y el tiempo de seguimiento influyen sobre el valor medio de la lactacidemia se utilizó un Modelo de Coeficientes Aleatorios ya que los datos consisten en medidas repetidas y los sujetos son independientes.

Se comenzó ajustando el modelo para el nivel de lactacidemia en cada individuo y visita y se consideró la interacción entre el tiempo de seguimiento y el tratamiento. Se observa que no existe interacción significativa entre el tratamiento y el tiempo de seguimiento (t = 0.75 , p-value = 0.4568) y en consonancia con esto se plantea un modelo sin interacción para evaluar el efecto tratamiento y el efecto tiempo de seguimiento. Las conclusiones fueron:

a)Existe efecto tratamiento (t = 2, p-value = 0.0468), es decir, la lactacidemia promedio difiere en forma significativa entre el grupo tratado con terapia antirretroviral y el grupo no tratado, controlando el tiempo.

Parámetro estimado = 0.1922. El promedio de la lactacidemia para el grupo

tratado es de 0.1922 mmol mayor que el grupo no tratado, controlando el tiempo.

b) No existe evidencia muestral suficiente como para poder concluir que existe efecto tiempo de seguimiento (t = 0.37 p-value =0.3855)

El mismo análisis se realizó excluyendo los valores extremos correspondientes a los pacientes que desarrollaron acidosis láctica, y se obtuvieron resultados similares

Determinación de los posibles factores de riesgo

a)Drogas

Para determinar una posible asociación entre la droga utilizada y la presencia de hiperlactacidemia se consideró sólo el grupo de pacientes tratados con antirretrovirales que durante el estudio de seguimiento no cambiaron de esquema de tratamiento (115 pacientes de 146). Además, se consideró la presencia de por lo menos una hiperlactacidemia a lo largo de todo el estudio.

* Estavudina (d4T)

Cantidad de pacientes que no cambiaron su esquema de tratamiento, clasificados según si tuvieron o no hiperlactacidemia por lo menos una vez y si en su esquema de tratamiento estaba incluida la estavudina

D4T	hiperlactacidemia (por lo menos una)	
	Si	No
Si	18	54
No	4	39

Test Chi-Cuadrado: X^2=4.288 p-value= 0.038

Razón de odds = 3.25 IC 95%: [1.02 ; 10.36]

Por lo tanto, existe asociación significativa entre el uso de la droga D4T y la presencia de hiperlactacidemia. La chance de presentar hiperlactacidemia es 3.25

veces mayor para los pacientes que se tratan con un esquema antirretroviral que incluye D4T que para aquellos que se tratan con esquemas antirretrovirales que no la incluyen.

*Lamivudina y didanosina

No pudo demostrarse asociación entre la presencia de hiperlactacidemia y el uso de esquemas antirretrovirales que incluyan la droga lamivudina (p=0.793), didanosina (p-value= 0.9882)

* Azidotimidina (AZT)

Cantidad de pacientes que no cambiaron su esquema de tratamiento, clasificados según si tuvieron o no hiperlactacidemia por lo menos una vez y si en su esquema de tratamiento estaba incluida la droga AZT

AZT	Hiperlactacidemia (por lo menos una)	
	Si	No
Si	2	37
No	20	56

Test Chi-Cuadrado: X^2=7.479 p-value= 0.006

Razón de odds = 0.1514 ó

Razón de odds = 6.6 (1/0.1514) IC 95%: [1.45 ; 29.93]

El hecho de que la terapia antirretroviral incluya la droga AZT está asociado en forma significativa con la presencia de hiperlactacidemia de la siguiente forma: la chance de presentar hiperlactacidemia es 6.6 veces mayor para los pacientes cuya terapia antirretroviral *no* incluya el AZT. (Este resultado se puede deber al hecho de que en este grupo de pacientes ninguno utiliza un esquema antirretroviral que combine AZT y D4T).

En la tabla 8 se compara la lactacidemia media entre los pacientes cuyo esquema de tratamiento incluye AZT (hasta la visita anterior) y los pacientes cuyo esquema de tratamiento incluye D4T (hasta la visita anterior). La lactacidemia media difiere en forma significativa entre los pacientes tratados con AZT y los tratados con D4T, para cada una de las visitas. Se observa un nivel de lactacidemia mayor para el grupo de pacientes cuyo esquema de tratamiento incluye la droga D4T.

	Mediana de la lactacidemia en la visita mencionada			
Visitas	Droga suministrada en la visita anterior		Valor de la U de Mann-Whitney	p-value
	AZT	*D4T*		
Visita 1	0,924	1,243	1579	0,0077
Visita 2	1,089	1,188	1550	0,0267
Visita 3	1,067	1,23	1439,5	0,035

Tabla 8. Lactacidemia media entre los pacientes cuyo esquema de tratamiento incluye AZT y los que incluye D4T

b) Valores de laboratorio

Para determinar si existe asociación entre las variables de laboratorio y la presencia de hiperlactacidemia se consideró al conjunto total de pacientes, sin identificar entre tratados y no tratados, ya que ambos grupos son homogéneos respecto a estas variables.

En cada visita se realizaron: el Test Chi-cuadrado o el Test Exacto de Fisher para evaluar la posible asociación entre la presencia de hiperlactacidemia y las variables mencionadas.

Para la visita basal se comprobó relación con la hipertriglicidirema, hipercolesterolemia y AST.

* Triglicéridos: Existe una asociación significativa entre el nivel de triglicéridos y la presencia de hiperlactacidemia (tabla 9). La chance de presentar hiperlactacidemia es 5.68 veces mayor para los pacientes que tienen valores de triglicéridos mayores de 170 mg/dl que para aquellos que tienen valores menores a esta cifra.

Triglicéridos	Hiperlactacidemia	
	Si	No
≥170	10	43
<170	4	97

Tabla 9. Test Exacto de Fisher: p= 0.005; Razón de Odds = 5.64 IC: (1.6;18.9)

*Colesterol: Existe una asociación significativa entre el nivel de colesterol y la presencia de hiperlactacidemia (tabla 10). La chance de presentar hiperlactacidemia es 3.21 veces mayor para los pacientes que tienen valores de colesterol mayores de 200 mg/dl.

Colesterol	Hiperlactacidemia	
	Si	No
≥200	9	51
<200	5	91

Tabla 10.Chi-Cuadrado: X^2= 4.33; p= 0.037; Razón de Odds =3.21 IC: (1.02 ; 10.1)

* Aspartatoaminotransferasa sérica (AST): Existe una asociación significativa entre el nivel del AST y la presencia de hiperlactacidemia (tabla 11). La chance de presentar hiperlactacidemia es 4.15 veces mayor para los pacientes que tienen valores de AST mayores de 17U/l.

ASAT	Hiperlactacidemia	
	Si	No
≥17	9	52
<17	4	96

Tabla 11. Chi-Cuadrado: X^2=4.33;p= 0.037 Razón de Odds =4.15 IC: (1.2 -14.09)

No se encontró asociación significativa entre el hecho de presentar hiperlactacidemia y estas variables (colesterol, triglicéridos y AST) en las demás visitas. Es probable que la diferencia en los hallazgos de la visita inicial y las de seguimiento se deban al abandono/cambio de tratamiento (10%) y a falta de datos de algunos valores de laboratorio en las visitas posteriores. Tampoco, se encontró asociación significativa entre la presencia de hiperlactacidemia y los siguientes posibles factores de riesgo: hemoglobina, glóbulos blancos, Linfocitos, Plaquetas, amilacemia, ALT, FA, glicemia, creatinina, carga viral y CD4 en cada una de las cuatro visitas.

c) Peso del paciente

No se encontró, en ninguna de las cuatro visitas, asociación significativa entre el peso del paciente y la presencia de hiperlactacidemia

d) Sexo del paciente

No se encontró asociación significativa entre el sexo del paciente y el hecho de presentar hiperlactacidemia por lo menos una vez durante el estudio.

d) Tiempo de tratamiento

Para los pacientes tratados con terapia antirretroviral se comparan los tiempos de tratamiento medio entre los pacientes que presentaron hiperlactacidemia y los

que no, mediante el Test de la U de Mann-Whitney. Esta comparación se realiza en todas las visitas (tabla 12).

	Mediana del tiempo de tratamiento en meses			
Visitas	Hiperlactacidemia		Valor de la U de Mann-Whitney	p-value
	Si	*No*		
Basal	16 meses	23 meses	696,5	0,248
Visita 1	25 meses	25 meses	722	0,976
Visita 2	22 meses	28.5 meses	516	0,55
Visita 3	28 meses	34 meses	515,5	0,113

Tabla 12. Se observa que para las cuatro visitas, no existen diferencias significativas en el tiempo medio de tratamiento entre los pacientes que presentaron hiperlactacidemia y los que no presentaron.

***3) Estudio de cohorte: Hiperlactacidemia*.**

Para realizar este estudio se consideran los 155 pacientes que no presentaron hiperlactacidemia al comienzo del seguimiento. De éstos, 133 se tratan con terapia antirretroviral y 22 no. A través de un análisis descriptivo se observó que el grupo tratado y el de control son homogéneos, presentando ambos características similares a las descriptas para el conjunto total de pacientes.

**** Incidencia de hiperlactacidemia***

Durante el seguimiento 16 pacientes presentaron hiperlactacidemia, de los cuales 15 pertenecieron al grupo tratado y 1 al grupo no tratado.

Se calculó la Incidencia Acumulada o Riesgo, a través del método actuarial, para estimar la incidencia de hiperlactacidemia (tabla 13).

	Grupo Tratado	Grupo no Tratado
Riesgo o Incidencia Acumulada	*0,118*	*0,051*

Tabla 13: Incidencia acumulada de hiperlactacidemia

El 11.8% de los pacientes tratados desarrollaron hiperlactacidemia en el período de seguimiento de un año

El 5.1% de los pacientes no tratados desarrollaron hiperlactacidemia en el período de seguimiento de un año.

Para comparar estos riesgos se utiliza el Riesgo Relativo:

Riesgo Relativo= 0.118/0.051 = 2.29

Los pacientes tratados con terapia antirretroviral tuvieron 2.29 veces más probables de desarrollar hiperlactacidemia que los no tratados en el período de seguimiento de un año.

Para el grupo de pacientes tratados con terapia antirretroviral se estima el riesgo de desarrollar hiperlactacidemia en cada intervalo entre visitas (tabla 14):

Intervalo	Riesgo	Riesgo para un período acumulado
Basal - Visita 1	0,038	0,038
Visita 1 - Visita 2	0,04	0,076
Visita 2 - Visita 3	0,044	0,117

Tabla 14. Riesgo de hiperlactacidemia por intervalo de visitas

El riesgo de desarrollar hiperlactacidemia en los primeros tres meses de seguimiento es 0.038, para los segundos tres meses de seguimiento es 0.04 y

para los últimos seis meses de seguimiento es 0.044. Se observa que el riesgo de desarrollar hiperlactacidemia para los pacientes tratados permanece constante a través de los intervalos entre visitas. El riesgo de desarrollar hiperlactacidemia en los primeros seis meses de seguimiento fue de 0.076.

**** Relación etiológica entre el tratamiento antirretroviral y la hiperlactacidemia***

Para analizar si el tratamiento antirretroviral causa hiperlactacidemia se utilizaron el "Test de Mantel-Cox" y el "Modelos Piecewise Exponential".

El primero (tabla 15) no permite evidenciar que las tasas de hiperlactacidemia difieren entre el grupo tratado y el grupo no tratado.

Tratados				
Intervalo entre visitas	Hiperlactacidemia		Abandonos	Total de pacientes en riesgo
	Si	No		
Basal a 1	5	125	3	133
1 a 2	5	117	3	125
2 a 3	5	107	5	117
No tratados				
Intervalo entre visitas	Hiperlactacidemia		Abandonos	Total de pacientes en riesgo
	Si	No		
Basal a 1	1	21	0	22
1 a 2	0	19	2	21
2 a 3	0	16	3	19

Tabla 15. Test de Mantel-Cox : M = 0.751 p = 0.386

La aplicación del modelo Piecewise exponential permitió concluir que las tasas de hiperlactacidemia son constantes a través del tiempo y para ambos grupos a pesar que las tasas correspondientes al grupo tratado son mayores que las del grupo no tratado.

En suma, si bien existen diferencias significativas en los valores medios de la lactacidemia entre los pacientes tratados y no tratados (siendo para los tratados

de 0.1922 mmol/l mayor), no se encontró una asociación significativa entre el uso de tratamientos antiretrovirales y la presencia de hiperlactacidemia.

4) Estudio longitudinal de cohorte : Acidosis Láctica

Para analizar la incidencia de acidosis láctica se considera el conjunto total de pacientes y se realiza un estudio de cohorte longitudinal.

En este estudio se reconocieron dos casos de acidosis láctica, los cuales corresponden a pacientes de sexo femenino y tratadas con una terapia antirretroviral compuesta por las drogas ddI, d4T y atazanavir. Además, presentaron valores de CD4 mayores que 200 y valores de CV menores a 50.

Paciente 1

Mujer de 30 años, sin antecedentes de eventos definidores de SIDA, en tratamiento desde hacía tres meses con didanosina, estavudina y atazanavir que comienza con sensación nauseosa, anorexia y debilidad generalizada. Una semana después agrega diarrea, vómitos y taquipnea.

La lactacidemia aumentó de 1.7 mmol a 8.4 mmol, y el pH arterial disminuyó a 7.20. Presentó aumento de enzimas hepáticas (AST de 448mUI/ml, ALT de 235mUI/ml y GGT de 290) y una ecografía demostró hepatomegalia con aumento de ecogenicidad compatible con esteatosis grasa. Se suspende medicación antirretroviral y se realiza tratamiento de la deshidratación y acidosis con remisión de la sintomatología. A los 30 días los valores de laboratorio se normalizan y a los dos meses se observa ecograficamente una disminución del tamaño hepático y de los signos de esteatosis. Se reinicia tratamiento con AZT/3TC (en reemplazo del ddI/d4T) y atazanavir, sin nuevas complicaciones. La carga viral que era < 50 copias al comienzo de la acidosis volvió nuevamente a esos valores luego de tres meses de reinstaurado el tratamiento. Los CD4 permanecieron con cifras superiores superiores a las 600 células/ml (636 a 777 células).

Paciente 2

Mujer de 46 años diagnosticada tres años atrás a partir de presentar histoplasmosis diseminada. Comienza tratamiento antirretroviral en ese momento primero con AZT/3TC/indinavir rotando luego a ddI/d4T/atazanavir 18 meses después, por falla virológica. La carga viral era<50 copias/ml y los CD4 de 210 células. Comienza con dolor abdominal continuo, sensación nauseosa, anorexia y astenia generalizada , por los que consulta tres días después. Se constata un aumento de frecuencia respiratorio (30/minuto). Los datos de laboratorio mostraron hiperlactacidemia (5,1 mmol), disminución del pH (7.32), del bicarbonato (10.2 mEq/l) y aumento de enzimas hepáticas (ALT 49 y AST 57). Se discontinua el tratamiento antirretroviral y se implementan medidas de sostén. El cuadro clínico revierte en cuatro días. Normaliza pH y bicarbonato. El ácido láctico se normaliza a los 30 días. Reinicia tratamiento con abacavir (en reemplazo de la estavudina), didanosina y atazanavir sin presentar nuevas complicaciones.

Incidencia de Acidosis Láctica

Para estimar la incidencia de acidosis láctica se calculó la Incidencia Acumulada o Riesgo, a través del método actuarial que fue de 0.0126. El 1.26% de los pacientes estudiados desarrollaron acidosis láctica en el período de seguimiento de un año.

Analizando sólo el grupo tratado se obtuvo en el mismo un riesgo o incidencia acumulada de 0.0144.

El 1.44% de los pacientes tratados con antirretrovirales que fueron seguidos durante un año desarrolló acidosis láctica.

Discusión

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 conocido que los INTR inhiben la replicación del VIH, pero también inhiben a la ADN polimerasa, produciendo la depleción del ADN mitocondrial y efectos tóxicos como posible derivación de este hecho (15,17, 36,37,38,39). La toxicidad mitocondrial es responsable aunque sea en forma parcial de acidosis láctica, esteatosis hepática, miopatías, miocardiopatía, neuropatía periférica, pancreatitis y posiblemente lipodistrofia(40,41,42,43,44,45). También se ha observado toxicidad mitocondrial en el uso de INTR en otras patologías, como hepatitis o neoplasias (46,47).

La disfunción mitocondrial conduce a un descenso en la fosforilación oxidativa, acumulación intracelular de lípidos e incremento del ácido láctico (4,48). Los pacientes suelen presentar fatiga, taquipnea, pérdida de peso, anormalidad en los lípidos y esteatosis hepática, junto al aumento del ácido láctico. En el anexo 1 se esquematiza la fisiopatogenia probable de la hiperlactacidemia asociada a INTR.

El síndrome de hiperlactacidemia en pacientes VIH positivos se ha relacionado fundamentalmente al uso de INTR, en especial la estavudina, aunque puede presentarse con otros nucleósidos (14,49,50,51).

Es necesario diferenciar los diferentes estados de hiperlactacidemia, que incluyen formas de *hiperlactacidemia crónica asintomática* y la *acidosis láctica severa* (52). 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 (34).

El cuadro de *acidosis láctica* severa, aguda y potencialmente fatal, es una toxicidad poco frecuente relacionado a los INTR (52,53,54). 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 (42). 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 (50). 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 (55). Hay comunicaciones anecdóticas de tratamientos con coenzima Q10, carnitina, vitamina C y riboflavina (55,56,57) .

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 (34, 50,51).

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.

Las dos pacientes tenían previamente niveles de lactacidemia normal, por lo cual en estos dos casos puntuales no había evidencia anterior de hiperlactacidemia o de algún otro dato que indicara disfunción mitocondrial.

En un reciente estudio se hace una revisión sistemática de los casos de acidosis láctica en pacientes VIH positivo bajo tratamiento antirretroviral (29). Concentra su análisis en 90 episodios de acidosis láctica, sobre 217 casos publicados, que reunieron datos clínicos, epidemiológicos y bioquímicos suficientes. Todos los pacientes recibieron INTR , siendo la estavudina el más frecuentemente relacionado (51/83) y las mujeres presentaron un riesgo 2.5 mayor. Otra publicación asocia mayor riesgo de acidosis láctica al nadir de linfocitos CD4 y la disminución del clearence de creatinina y no encuentra mayor

riesgo por exposición acumulada a INTR (31). Las cifras de creatinina en nuestras pacientes, antes y durante la acidosis de mantuvieron en niveles de normalidad y el tiempo de tratamiento previo fue de tres meses en una y de tres año en la otra.

En las dos situaciones el diagnóstico fue rápido, probablemente favorecido por el hecho de pertenecer a un grupo bajo estudio, donde los elementos clínicos que presentaron formaban parte de signos y síntomas de alerta (sensación nauseosa, anorexia, astenia, diarrea, vómitos y taquipnea). En la práctica clínica es común que síntomas digestivos, muy frecuentes en estos pacientes, sean atribuidos a diferentes causas, sobre todo a intolerancia digestivas a las drogas o complicaciones alimenticias o infecciosas. Los síntomas y signos que presentaron nuestras pacientes se han observado en más de la mitad de los casos publicados (28,29,31).

Alrededor de un 50% de las personas con acidosis láctica relacionadas 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) (28,29, 30,31). 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 (29). 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.

La *hiperlactacidemia asintomática* ha sido observado de manera relativamente frecuente en algunos estudios, la mayoría de los mismos transversales o de bases de datos de cohortes (32,34,58,59). En el estudio de Boubaker sobre la cohorte Suiza se encontraron 73 casos de hiperlactacidemia en 880 pacientes (8.3%). Cifras parecidas obtuvo Moyle, (8.7%) quien comparó con pacientes no tratados (2%). Y Hocqueloux (8.5%) sobre 140 pacientes, 97 ambulatorios y 43 hospitalizados.

En el estudio de Marceau en cambio sobre 282 pacientes VIH positivos se dosaron 782 muestras de ácido láctico y se encontró hiperlactacidemia en 65 (23%).

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 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 (60,61).

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.

Diferentes estudios que analizan riesgo y drogas INTR, muestran resultados similares a los nuestros (34,58,59) con respecto a la estavudina, aunque encuentran también riesgo aumentado con la combinación de d4T y ddI. En el trabajo de Moyle, el tratamiento con didanosina fue una variable pronóstica independiente, encontrando en el abacavir un riesgo disminuido, similar a lo que mostraba la azidotimidina en nuestro estudio.

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). Boubaker también encontró relación con hiperlipemia y otros estudios mostraron la asociación con el aumento de enzimas hepáticas (32,58).

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 mas 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 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 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.I; 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

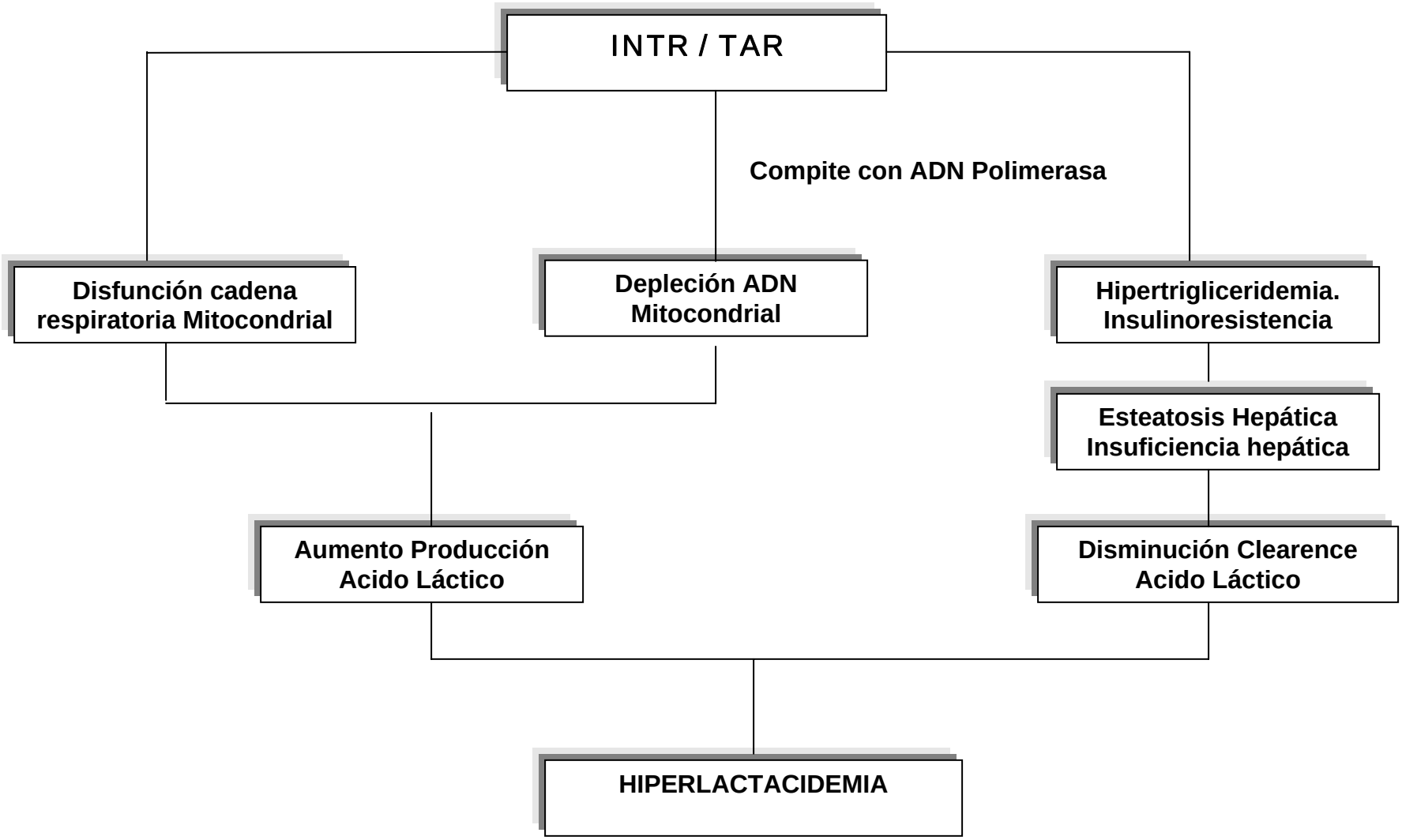
60. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate
61. Brew B, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleosideneuropathy and HIV distal symmetrical sensory polyneuroipathy. 8th CROI, Chicago, February 4-8, 2001; AIDS 2001;15:795-797.

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.

Anexo 1

HIPERLACTACIDEMIA ASOCIADA A INTR
(FISIOPATOGENIA)