

## Experiencia y manejo de las toxicidades en esquemas con inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos alternativos

RODRIGO BLAMEY D.

### Experience and dealing with toxicities in treatments with alternative nucleoside analogues of reverse transcriptase inhibitors schedules

The mortality related to AIDS became under control, at the last decade, after HAART was introduced. Nonetheless, soon after the first NRTI was developed, multiple side effects were described. These side effects are often the main shortcoming for HIV infected patients with antiretroviral therapy by now, since other threats like opportunistic infections are rare and HIV infection is a more chronic disease. As a class side effect, mitochondrial toxicity can express from an asymptomatic hiperlactacidemia up to a lifethreatening lactic acidosis. Other NRTI side effects are lipodystrophy (a complex morphometabolic syndrome), peripheral neuropathy, pancreatitis and hypersensitivity reaction with abacavir. This review explores pathophysiology, clinical features and therapeutic options for each one of the major side effects of NRTI, except AZT.

**Key words:** AIDS; Antiretroviral therapy; Toxicity; Reverse transcriptase inhibitors.

**Palabras clave:** SIDA; Terapia antoretroviral; Toxicidad; Inhibidores de transcriptasa reversa.

La terapia antiretroviral (TAR) de alta eficacia actualmente en uso, ha significado un avance indudable en el control de la enfermedad por el VIH, logrando disminuir la morbimortalidad asociada en forma notable.

Entre los grupos de fármacos antiretrovirales desarrollados hasta ahora, los inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos (ITRN) han sido los más extensamente estudiados, ya que fueron los primeros en utilizarse y constituyen el núcleo del esquema de TAR actual. Desde el desarrollo y aprobación del AZT (azidotimidina o zidovudina) en 1987, se han aprobado siete fármacos del grupo ITRN (Tabla 1).

Sin embargo, no sólo la eficacia y el mecanismo de acción de los ITRN han quedado bien establecidos en la última década, sino que desde su introducción como monoterapia se han conocido también sus efectos adversos. En esta oportu-

**Tabla 1. Inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos en uso clínico actual**

| Compuesto     | Abreviatura | Nombre comercial |
|---------------|-------------|------------------|
| Zidovudina    | AZT         | Retrovir®        |
| Lamivudina    | 3TC         | Epivir®          |
| Stavudina     | d4T         | Zerit®           |
| Didanosina    | ddI         | Videx®           |
| Abacavir      | ABC         | Ziagen®          |
| Zalcitabina   | ddC         | Hivid®           |
| Emtricitabina | FTC         | Emtriva®         |

unidad revisaremos los efectos adversos de los ITRN, exceptuando zidovudina y lamivudina, cuyos principales efectos adversos son ampliamente conocidos por su gran utilización.

Unidad de Infectología, Hospital Guillermo Grant Benavente. Concepción.

Recibido: 12 julio 2004

Aceptado: 13 septiembre 2004

## Estructura y propiedades de los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos

La estructura de los ITRN corresponde a dideoxynucleósidos, muy similar a la de los nucleósidos naturales (Figura 1). Estos son captados por las células humanas y fosforilados, convirtiéndose en dideoxi-nucleótidos (ddNTP), formas activadas que sirven de sustratos a las ADN polimerasas. Existen otros fármacos análogos de nucleósidos con un mecanismo de acción similar como son aciclovir, ganciclovir, ribavirina y vidarabina.

Las propiedades de los ITRN dependen de la ausencia del radical hidroxilo en posición 3' del azúcar (deoxiribosa), lo cual les confiere la capacidad de terminar la elongación de la cadena de ADN una vez incorporados a ella. Esta capacidad inhibitoria, que explica su eficacia en la interrupción del ciclo viral del VIH y otros retrovirus al bloquear la transcriptasa reversa (ADN polimerasa dependiente de ARN), también se extiende a algunas ADN polimerasas humanas.

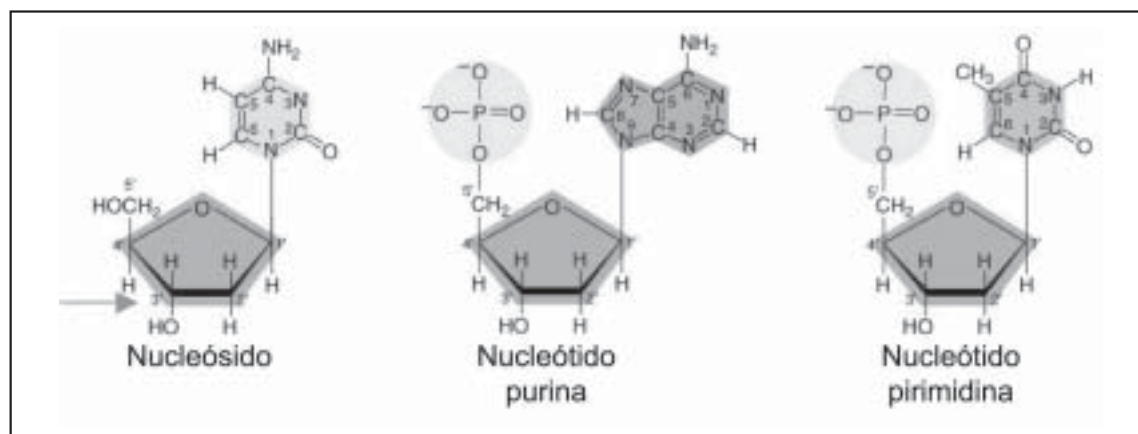
Existen cinco ADN polimerasas humanas ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ). Para algunas de ellas ( $\beta$ ,  $\gamma$ ) se ha demostrado inhibición *in vitro* con estas moléculas ddNTP, mientras que para otras no ( $\alpha$ ,  $\delta$ ,  $\epsilon$ ). Afortunadamente estas últimas son las responsables de la replicación de ADN en el ciclo celular, el cual no es afectado por ITRN. La ADN polimerasa  $\beta$  participa en la reparación del ADN junto a la ADN polimerasa  $\epsilon$ , y las implicancias clínicas de su inhibición son desconocidas.

Es de particular importancia que la ADN polimerasa  $\epsilon$  es la única ADN polimerasa encargada de la replicación y reparación del ADN mitocondrial (ADNmt). A pesar de que el mayor

porcentaje de proteínas mitocondriales está codificado por el ADN nuclear, la inhibición de la ADN polimerasa  $\epsilon$  lleva a la depleción de ADNmt y al consiguiente déficit en la síntesis de algunas proteínas necesarias para la fosforilación oxidativa (ciclo de Krebs del metabolismo glicolítico aerobio). A esto se suma a la abundancia de radicales libres de oxígeno en la mitocondria que no pueden ser neutralizados por el desequilibrio de los mecanismos compensadores (glutación, NADH) lo que expone a mayor daño al ADN y las proteínas mitocondriales, lo cual finalmente puede desencadenar un desequilibrio energético intracelular<sup>2,7</sup>. En estas condiciones, la mitocondria no puede metabolizar el piruvato proveniente de la glicólisis (vía metabólica en anaerobiosis), éste es transformado en lactato, el cual se acumula y pasa a la circulación. Algunos tejidos (principalmente hígado y corteza renal) remueven el lactato plasmático para utilizarlo en la gluconeogénesis, y pueden además modular esta capacidad de metabolizar lactato, constituyéndose así en mecanismos compensadores cuando existe una producción aumentada de lactato<sup>10</sup>. El proceso de gluconeogénesis es dependiente de energía (ATP) y por lo tanto, la hiperlactatemia y acidosis láctica suelen presentarse en presencia de enfermedad o disfunción hepática. Otra vía metabólica mitocondrial alterada por ITRN es la  $\beta$ -oxidación de los ácidos grasos, los que terminan acumulándose en el citoplasma (músculos e hígado), dejando de contribuir a la producción de ATP<sup>12</sup>.

De este modo, los ITRN pueden llevar a una alteración metabólica tal que la célula llega a un estado de grave déficit energético y secundariamente una disfunción severa.

Por último existen algunos datos experimenta-



**Figura 1.** Esquema de una molécula de nucleósido, y de sus formas activadas (fosforiladas) o nucleótidos. Los dideoxynucleósidos carecen de radicales hidroxilo en los carbonos 3 (flecha roja) y 2 de la molécula de azúcar (deoxiribosa) ilustrada en color café.

les que revelan la propiedad de inducir apoptosis, lo cual puede contribuir al daño tisular mediado por ITRN.

### Toxicidad de los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósidos

Entre los efectos adversos que producen los ITRN, podemos distinguir los comunes a toda la clase de fármacos y aquellos asociados más frecuentemente a uno de ellos (Tabla 2).

**Disfunción mitocondrial.** Este concepto revela un profundo trastorno en el metabolismo energético intracelular cuyo desarrollo fue explicado anteriormente. Se ha postulado que este es el mecanismo fisiopatológico común a la mayoría de los efectos adversos de los ITRN y varios estudios experimentales y clínicos han sido consistentes en demostrarlo.

La potencia inhibitoria de los ITRN sobre la ADN polimerasa  $\epsilon$  es dependiente del tipo de ITRN, de la dosis y del tiempo de exposición. Es mayor la inhibición con ddC, ddI, D4T, y menor con AZT, 3TC y ABC<sup>3,4</sup>. Se ha demostrado un efecto aditivo o sinérgico *in vitro*, ya que la asociación de dos ITRN es más tóxica que un ITRN y se ha observado también distinta susceptibilidad según tejido; más frecuentemente se afectan hígado, músculo estriado, nervios periféricos y tejido adiposo, lo cual depende probablemente de variables tales como penetración y metabolismo del ITRN, dependencia de la función mitocondrial y polimorfismos en la ADN polimerasa  $\gamma^{3,5,6}$ .

**Diagnóstico.** El diagnóstico y monitorización es difícil, ya que no existe correlación entre niveles plasmáticos de ITRN y efecto mitocondrial<sup>6</sup> y aún se investigan marcadores de utilidad en la práctica clínica. Cuando existe compromiso específico de un órgano (ej. hígado, músculo estriado) el análisis histológico puede demostrar alteraciones específicas (esteatosis microvesicular en hepatocitos, fibras rojas rasgadas en músculo), pero este tipo de exámenes es invasor, no es suficientemente sensible en forma precoz y no es práctico para la monitorización<sup>3</sup>. El lactato en sangre venosa también se ha evaluado, pero no es específico de disfunción mitocondrial por ITRN, se eleva en diversas situaciones que condicionan anaerobiosis tisular (sepsis, insuficiencia cardíaca, hipoxemia, carcinomatosis avanzada) y en otros trastornos metabólicos (diabetes mellitus descompensada, insuficiencia renal, déficit de tiamina, intoxicación

**Tabla 2. Principales manifestaciones clínicas de la toxicidad por inhibidores de la transcriptasa reversa análogos de nucleósidos**

|              |                                   |
|--------------|-----------------------------------|
| De clase:    | Acidosis láctica, lipodistrofia   |
| Específicos: |                                   |
| AZT          | Anemia, neutropenia, miopatía     |
| 3TC          | —                                 |
| d4T          | Neuropatía, insomnio              |
| ddI          | Neuropatía, pancreatitis, diarrea |
| ABC          | Hipersensibilidad                 |

alcohólica, trastornos hereditarios). Varios estudios han demostrado que su utilidad para predecir lactacidemia sintomática es muy pobre<sup>10,11</sup>.

En los últimos años se ha investigado la utilidad de medir ADNmt en tejidos y linfocitos en sangre. Existe evidencia que correlaciona la potencia inhibitoria de la ADN polimerasa  $\epsilon$  por los ITRN y la depleción de ADNmt en tejidos como el hepático<sup>7</sup>, pero el estudio tisular presenta inconvenientes prácticos y es difícil de interpretar ya que los valores no han sido estandarizados. La cuantificación de ADNmt en linfocitos en sangre y su relación con el contenido celular de ADN nuclear ha sido más recientemente estudiada; sin embargo, aún se discute su utilidad e interpretación, por lo que debemos esperar más estudios para validar esta técnica<sup>8,9</sup>.

**Manifestaciones clínicas.** Las manifestaciones clínicas son variadas y de diversa importancia, algunas de ellas de alta mortalidad como es la acidosis láctica con esteatosis hepática. La Tabla 3 muestra las entidades clínicas asociadas a disfunción mitocondrial, de las cuales revisaremos las más relevantes.

**Tabla 3. Principales manifestaciones clínicas de la disfunción mitocondrial**

|  |
|--|
| Acidosis láctica / esteatosis hepática |
| Hiperlactatemia con o sin síntomas     |
| Hepatitis                              |
| Lipodistrofia                          |
| Polineuropatía                         |
| Pancreatitis aguda                     |
| Miopatía                               |
| Insuficiencia cardíaca                 |

**Acidosis láctica.** Esta condición es infrecuente, tiene una incidencia de 1,3 a 3,9 casos por 1.000 personas/año<sup>7,15</sup>. Aunque es difícil homogeneizar datos de los múltiples reportes, según una revisión reciente se destaca que las mujeres tendrían un riesgo 2,5 veces mayor que los hombres<sup>13</sup>. La mortalidad es elevada, llegando a cifras de 80% en pacientes con lactatemia mayor de 10 mmol/L<sup>14</sup>. Los factores de riesgo descritos son tiempo de exposición a ITRN y el uso de combinaciones de ITRN. Se describe mayor riesgo cuando han transcurrido más de seis meses. Si bien d4T ha sido el ITRN más frecuentemente asociado a lactacidemia, la combinación d4T-ddI ha sido descrita como la de mayor riesgo en estudios observacionales. Lo mismo ha ocurrido en mujeres embarazadas que han desarrollado acidosis láctica. También se mencionan como factores de riesgo los fármacos hepatotóxicos, enfermedades hepáticas preexistentes y la obesidad, pero han sido difíciles de establecer por la baja frecuencia de este efecto adverso<sup>7,14</sup>.

La presentación clínica es inespecífica, predominan los síntomas gastrointestinales (anorexia, náuseas, vómitos, dolor abdominal) y astenia, aunque también se ha descrito pérdida de peso, disnea y polineuropatía subaguda. Al examen físico destaca la presencia de taquipnea, hepatomegalia y debilidad muscular<sup>12,17,21</sup>.

En el laboratorio se establece el diagnóstico con hiperlactatemia severa (lactato > 5 mmol/L o > 45 mg/dl, factor de conversión 0,111), acidosis metabólica (pH < 7,35) y *anion gap* aumentado, en ausencia de otras causas conocidas de lactacidemia.

Deben tomarse en cuenta las siguientes recomendaciones en la toma de muestra y procesamiento para determinar lactato en sangre<sup>10,18</sup>:

- muestra obtenida sin uso de torniquete
- uso de tubos con oxalato de flúor
- transporte de inmediato en hielo al laboratorio
- procesamiento antes de 4 horas.

Otras alteraciones frecuentes de observar al laboratorio son la elevación de transaminasas, amilasa, lipasa, creatinquinasa, lactato deshidrogenasa e hipoprotrombinemia.

El análisis histopatológico de biopsias hepáticas y necropsias ha revelado esteatosis hepática macro y microvesicular, con distorsión de la morfología mitocondrial<sup>12,19</sup>.

La evolución clínica puede ser catastrófica con arritmias y falla orgánica múltiple. Los pacientes han fallecido en promedio a los 5 días (1 a 17) desde su ingreso, describiéndose cifras de mortalidad entre 33 y 57%<sup>21</sup>. Si bien no se ha

establecido una definición universalmente aceptada de acidosis láctica severa, el análisis de los casos reportados indica que un lactato inicial mayor a 9 mmol/L predice desenlace fatal<sup>12</sup>.

En el manejo de estos pacientes lo más importante es suspender los ITRN y por lo tanto la TAR. Los pacientes deben ser manejados con soporte adecuado en unidades de cuidados intensivos, pudiendo beneficiarse de infusiones de bicarbonato y hemodiálisis<sup>18</sup>. Se han publicado además múltiples reportes con el uso de diversas sustancias cuyo beneficio no está bien establecido, entre las cuales figuran riboflavina (50 mg/día), tiamina, coenzima Q, L-carnitina (50-100 mg/día) y concentrados de bases pirimidínicas (Mitocnol®)<sup>3,12,14,18,20</sup>. Su uso se recomienda en consideración a la mortalidad asociada y a la falta de otras medidas efectivas<sup>21</sup>. Deben evitarse así mismo otros fármacos con potencial efecto tóxico mitocondrial como ácido valproico y ácido acetilsalicílico.

**Hiperlactatemia con o sin síntomas.** La elevación asintomática de lactato es bastante frecuente, se detecta en 8 a 21% de pacientes recibiendo algún ITRN. La hiperlactatemia sintomática es menos común (1,5 a 2,5%). En varios estudios se ha asociado más frecuentemente al uso de d4T o la combinación d4T/ddI<sup>10,16,17</sup>. Como se mencionó anteriormente, la detección de lactato elevado sin acidosis no predice el desarrollo de acidosis láctica a futuro<sup>14,15</sup>. La evolución es, en general, un estado de hiperlactatemia crónica compensada y asintomática. En algunos reportes se ha asociado clínicamente con desarrollo de lipotrofia, lo cual se revisará más adelante en detalle. Otros síntomas descritos han sido taquicardia, dolor o distensión abdominal, náuseas, mialgias y astenia. En el laboratorio puede detectarse elevación moderada de enzimas hepáticas<sup>10,16,22,23</sup>. Para su manejo se recomienda repetir el examen según las recomendaciones descritas anteriormente. Si persiste la hiperlactatemia, la conducta dependerá de la concentración sanguínea de lactato, manteniendo la TAR cuando se trate de hiperlactatemia leve asintomática, en tanto que se sugiere la suspensión de TAR si el lactato sérico es > 5 a 10 mmol/L<sup>7</sup>. En casos de hiperlactatemia leve a moderada sintomática se recomienda cambio de ITRN a aquellos con menor potencia de inhibición de la ADN polimerasa  $\epsilon$ , es decir, AZT, 3TC y ABC<sup>24</sup>.

**Lipodistrofia.** El síndrome de lipodistrofia corresponde a los cambios morfológicos por redistribución grasa junto a cambios metabólicos observados en pacientes que usaban TAR, y ha sido descrito en los últimos cinco años, asocián-

dose inicialmente al uso de inhibidores de proteasa (IP). Este síndrome puede estigmatizar a los pacientes y desencadenar cambios de TAR o su suspensión. Aún así, no existe una definición de consenso lo que dificulta su diagnóstico y la comparación de resultados en estudios clínicos. Clínicamente corresponde a la pérdida de tejido adiposo periférico (lipoatrofia de cara y extremidades), acumulación de grasa central (abdomen, región mamaria y columna dorsocervical) y desarrollo de lipomas<sup>6</sup>. La evaluación de imágenes como TAC, RM y absorciometría de rayos X con energía dual (DEXA) ha corroborado estos hallazgos y ha permitido una mejor caracterización, aunque estos exámenes no forman parte de la evaluación rutinaria de los pacientes con lipodistrofia dado su alto costo. Algunas medidas antropométricas se han utilizado para evaluar a estos pacientes, siendo útiles la relación cintura/cadera, la circunferencia de la cintura y otras. El síndrome de lipodistrofia asociado a inhibidores de proteasa (IP) se acompaña habitualmente de alteraciones metabólicas como hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, insulinoresistencia y diabetes mellitus tipo 2<sup>6, 17</sup>. En cambio, asociado al uso de ITRN se ha descrito principalmente el componente de lipoatrofia, junto con elevaciones de lactato y de enzimas hepáticas, en ausencia de las alteraciones metabólicas antes mencionadas<sup>6, 26</sup>. Se ha descrito una mayor asociación con el uso de d4T, uso de dos ITRN, el tiempo de exposición a ITRN, niveles de CD4 bajos, mayor edad, raza blanca y la presencia de hiperlactatemia. La asociación de ITRN con IP tiene efectos sinérgicos en los cambios morfológicos, resultando en lipodistrofia más acentuada y de inicio más precoz<sup>26-30</sup>.

La fisiopatología del síndrome de lipodistrofia asociado a IP es compleja, escapa al objetivo de esta presentación y existen revisiones recientes para ser consultadas<sup>25</sup>. Se postula que las diferentes características del síndrome están determinadas por diferentes causas, entre ellas se conocen los roles de los IP, su interacción con moléculas del metabolismo lipídico, el rol de proteínas virales, citoquinas y proteínas secretadas por el tejido adiposo en el desarrollo de este síndrome. Por otra parte, en relación a los ITRN, se conoce que conducen a la depleción de ADNmt en adipocitos, provocando disfunción mitocondrial, daño por radicales libres de oxígeno y acumulación de ácido láctico intracelular, todo lo cual constituye estímulo para desencadenar apoptosis, y probablemente explique en parte el rol de los ITRN en la lipoatrofia<sup>25, 31</sup>. Otro fenómeno implicado es la inhibición de la lipogénesis por deficiencia en la producción de ATP. Recien-

temente se ha difundido la teoría de que la lipoatrofia selectiva del tejido celular subcutáneo y la lipoacumulación central pueden ser una manifestación más de neuropatía autonómica o neurotoxicidad de ITRN a nivel de núcleos hipotalámicos<sup>32</sup>.

En el diagnóstico diferencial debemos incorporar la emaciación característica de la etapa avanzada de la infección por VIH, la desnutrición aún prevalente en nuestra población y enfermedades graves debilitantes.

El manejo dista de ser óptimo, en parte debido a la comprensión incompleta de los mecanismos fisiopatológicos subyacentes. El componente de lipoatrofia del síndrome ha sido de muy difícil manejo. En pacientes masculinos debe evaluarse la presencia de hipogonadismo para eventual reemplazo hormonal. La hormona de crecimiento recombinante (rhGH) también se ha utilizado en pacientes con y sin hipogonadismo, pero sus efectos son principalmente para combatir la lipoacumulación central. El uso de rosiglitazona, una tiazolidinediona, no ha demostrado eficacia en revertir la lipoatrofia según un estudio reciente<sup>33</sup>. El uso de hormonas recombinantes como leptina y adiponectina está en pleno estudio<sup>25</sup>. En el campo de cirugía plástica se han utilizado inyecciones subcutáneas de ácido poliláctico, polimetil-metilacrilato, polivinil gel y de tejido subcutáneo autólogo, principalmente en lipoatrofia facial, con resultados satisfactorios<sup>17, 34</sup>. En un nivel más práctico para nuestra realidad, se recomienda el cambio de ITRN por aquellos con menos efecto tóxico sobre la mitocondria como ABC con lo cual se ha demostrado una recuperación de tejido adiposo de extremidades<sup>35</sup>.

*Polineuropatía periférica.* La incidencia de neuropatía periférica ha sido reportada en tasas variables de 4 a 36% en pacientes con ITRN. Los factores de riesgo descritos han sido el uso de ddC, ddI y d4T, y la edad mayor de 40 años<sup>36, 37, 39</sup>. Clínicamente se presenta como polineuropatía sensitiva distal (PSD), simétrica, habitualmente con dolor, parestesias y disestesias, que se inicia en forma aguda en 2 a 6 meses de comenzada la TAR y progresa rápidamente<sup>4, 36</sup>. Compromete principalmente las extremidades inferiores y presenta hiporreflexia típica del reflejo aquiliano. Es difícil distinguirla de la PSD asociada a VIH, ya que ambas tienen un electromiograma que muestra neuropatía axonal. Otras causas que pueden causar polineuropatía similar son la diabetes mellitus, déficit de folato y vitamina B<sub>12</sub>, etilismo crónico, hipotiroidismo, infección por citomegalovirus, hepatitis B y C y uso de otros neurotóxicos como isoniacida, talidomida y vincristina.



Hasta hace poco, la única forma de distinguir la de la PSD asociada a VIH era con la remisión clínica tras suspender el ITRN sospechoso. Recientemente se ha estudiado que los niveles de lactato en sangre son útiles en este contexto, ya que la elevación de lactato por sobre niveles normales tiene 90% de sensibilidad y especificidad para la detección de PSD asociada a ITRN<sup>38</sup>.

El tratamiento consiste en la suspensión del ITRN sospechoso, pudiendo ocurrir un breve período de exacerbación post suspensión. Diversas terapias como acupuntura, amitriptilina y mexiletina han sido ineficaces. Otras terapias como lamotrigina y acetil-carnitina han sido utilizadas con cierto éxito<sup>4,40</sup>. Como los resultados no han sido satisfactorios están en estudio múltiples fármacos como parches de capsaicina, prosaptide (regenerador neural), neuroimmunofilinas, factor de crecimiento neural recombinante y nuevos anti convulsivantes<sup>41</sup>.

**Pancreatitis aguda.** La causa más frecuente de pancreatitis aguda en pacientes con infección por VIH es el uso de fármacos. Entre los anti retrovirales se ha asociado notablemente al uso de ddI, d4T y la combinación de ambos. Niveles de linfocitos CD4 menores de 200 células/ml junto con historia previa de pancreatitis, figuran como factores de riesgo en pacientes que usan ITRN. El mecanismo fisiopatológico exacto no se conoce y se postula la toxicidad mitocondrial como posible explicación<sup>42,43</sup>. En este mismo sentido, también se han presentado con pancreatitis aguda pacientes con ITRN que han desarrollado acidosis láctica severa.

La presentación clínica no difiere de la habitual, con dolor abdominal, náuseas y vómitos como los síntomas principales. En la exploración de laboratorio destacan la elevación de amilase y lipase, y debe confirmarse el diagnóstico con imágenes abdominales para evaluar el tipo y la extensión del compromiso. Se recomienda descartar las causas comunes de pancreatitis en la población general e infecciones oportunistas como citomegalovirus y toxoplasmosis.

El manejo es principalmente de soporte vital; muchas veces los pacientes requieren cuidados intensivos ya que se ha descrito una peor evolución y mayor mortalidad que en pacientes sin infección por VIH. Deben suspenderse otras sustancias tóxicas para el páncreas como cotrimoxazol y ribavirina, y no debe reiniciarse ddI en pacientes que han desarrollado pancreatitis, por el riesgo de recurrencias<sup>39</sup>.

### **Hipersensibilidad por abacavir**

Este síndrome de hipersensibilidad ocurre en

promedio en 3,7% de los pacientes expuestos a ABC, llegando a 14% en algunos ensayos clínicos<sup>44</sup>. Estudios iniciales describían un menor riesgo de ocurrencia en raza negra. En forma posterior se establecieron marcadores genéticos como los principales factores de riesgo para este síndrome. Es así como se demostró que el alelo del sistema HLA (*Human Leucocyte Antigen*) B\*5701 tiene un valor predictor positivo de 70%, con valor predictor negativo de 96 a 98%<sup>45</sup>. En un estudio australiano se determinó que la asociación de HLA-B\*5701, -DRB1\*0701 y -DQ3 (marcadores específicos del haplotipo ancestral 5701) tenía valores predictores positivos y negativos de 100 y 97% respectivamente<sup>46</sup>, lo cual ha estimulado el estudio de probables tests genéticos de tamizaje previo al uso de abacavir, basados en técnicas de RPC, en forma análoga a la determinación de HLA-B\*27 para espondilitis anquilosante. La portación del alelo HLA-B\*5701 es más frecuente en la población caucásica (5-8%), menos frecuente entre japoneses, chinos y coreanos (< 1%) y raro en África sub-sahariana. En caucásicos sudamericanos la frecuencia alcanza entre 5 y 7%<sup>45</sup>.

En la fisiopatología del síndrome se postula que algún metabolito del ABC se uniría a proteínas del paciente constituyendo antígenos reconocibles por un sistema inmune genéticamente susceptible, lo cual desencadena una hipersensibilidad de tipo celular retardada (tipo IV de Gell y Coombs). Esta teoría ha sido apoyada por datos recientes que demostraron la existencia de clones linfocitarios específicos para el fármaco, y por un estudio que determinó la utilidad de pruebas cutáneas de parche con ABC (*patch test*) en detectar el síndrome de hipersensibilidad, estudio que incluyó biopsias cutáneas idénticas a estudios previos, con infiltración linfocitaria, pero ausencia de linfocitos B<sup>47,48</sup>.

Clínicamente destaca el inicio brusco de fiebre y *rash* máculo-papular (70%), lo cual se acompaña frecuentemente de síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal), y otros síntomas como malestar general, mialgias, fatiga, faringitis y tos (Tabla 4). Corresponde a una reacción sistémica con amenaza vital, que evoluciona con rápido deterioro clínico si no se toman las medidas apropiadas. En general no se describe prurito<sup>44</sup>.

En el diagnóstico diferencial debe considerarse influenza en adultos y exantemas virales en niños, así como reacciones de hipersensibilidad a otros fármacos que habitualmente se utilizan en estos pacientes como cotrimoxazol, nevirapina o efavirenz, y también síndrome de reconstitución inmune.

**Tabla 4. Criterios diagnósticos para síndrome de hipersensibilidad por abacavir**

- Presencia de dos o más de los siguientes síntomas: fiebre, *rash*, síntomas gastrointestinales, letargia, malestar general, artralgias, mialgias o síntomas respiratorios dentro de las 6 primeras semanas de iniciado ABC
- Resolución dentro de 72 horas de la suspensión de ABC
- Ausencia de otra causa que explique los síntomas

Se presenta en promedio a los 8 a 11 días de iniciar terapia con ABC, y a las 6 semanas ha ocurrido el 93% de los casos. No obstante, se han presentado casos hasta el cuarto mes de exposición. Su reconocimiento es fundamental, porque puede progresar hasta provocar la muerte, que se ha estimado en 3 por 10.000 en ensayos clínicos<sup>47</sup>. El laboratorio no ayuda en el diagnóstico, habitualmente no hay eosinofilia, y puede haber elevación leve de transaminasas, fosfatasas alcalinas y lactato deshidrogenasa.

En el manejo clínico lo más importante es el reconocimiento precoz para proceder a la suspensión inmediata del ABC. En general los pacientes requieren hospitalización para soporte vital y manejo sintomático. Los síntomas suelen desaparecer en las 48 horas siguientes a la suspensión del medicamento.

Los corticosteroides no han demostrado utilidad en la prevención de este síndrome y no debe reiniciarse terapia con ABC en pacientes que han presentado este síndrome, ya que se asocia a un peor pronóstico, con 20% de reacciones anafilácticas y algunos con resultados fatales. Estas consecuencias pueden verse con la primera dosis de reexposición<sup>44</sup>.

Por último, debe educarse apropiadamente a los pacientes que van a recibir ABC para la vigilancia adecuada de síntomas y la consulta médica oportuna en caso necesario.

## Resumen

La mortalidad relacionada a SIDA ha sido controlada, durante la última década, gracias a la introducción de la TARV altamente activa. Sin embargo, a poco de desarrollar el primer ITRN, comenzaron a describirse múltiples efectos adversos secundarios. Estos son, con frecuencia, el principal punto de preocupación para los pacientes infectados con VIH que están en terapia antiretroviral, dado que otros problemas como son las infecciones oportunistas han pasado a ser infrecuentes y el SIDA, a comor-

tarse como una afección crónica. Un efecto colateral típico es la toxicidad mitocondrial, la que puede expresarse como una hiperlactatemia asintomático o una acidosis láctica que amenaza la vida. Otros efectos adversos de ITRN son lipodistrofia (un complejo síndrome morfometabólico), quizás una neuropatía periférica, pancreatitis y reacción de hipersensibilidad a abacavir. Esta revisión explora la fisiopatología, aspectos clínicos y opciones terapéutica para cada uno de los principales efectos laterales de los ITRN, excepto AZT.

## Bibliografía

- 1- Brinkman K, ter Hofstede H J M, Burger D M, Smeitink J A M, Koopmans P P. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway AIDS 1998; 12: 1735-44.
- 2- White A. Mitochondrial toxicity and HIV therapy. Sex Transm Infect 2001; 77: 158-73.
- 3- Walker U A. Update on mitochondrial toxicity: where are we now? J HIV Ther 2003; 8: 32-5.
- 4- Dieterich D. Long term complications of Nucleoside Reverse Transcriptase Inhibitors Therapy. AIDS Read 13; 4:176-87.
- 5- Walker U A. Increased long term mitochondrial toxicity in combinations of nucleoside analogue reverse-transcriptase inhibitors. AIDS 2002; 16: 2165-73.
- 6- Carr A. Adverse effects of antiretroviral therapy. Lancet 2000; 356: 1423-30.
- 7- Ogedegbe A E, Thomas D L, Diehl A M. Hyperlactataemia syndromes associated with HIV therapy. Lancet Infect Dis 2003; 3: 329-37.
- 8- Coté H C, Brumme Z L, Craib K J, Alexander C S, Wynhoven B, Ting L, et al. Changes in mitochondrial DNA as a marker of nucleoside toxicity in HIV-infected patients. N Eng J Med 2002; 346: 811-20.
- 9- Petit C, Mathez D, Barthélémy C, Leste-Lasserre T, Naviaux R K, Sonigo P, et al. Quantitation of blood lymphocyte mitochondrial DNA for the monitoring of antiretroviral drug-induced mitochondrial DNA depletion. J AIDS 2003; 33: 461-9.
- 10- John M, Mallal S. Hyperlactatemia syndromes in people with HIV infection. Curr Opin Infect Dis 2002; 15: 23-9.
- 11- Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. AIDS 2001; 15: 795-7.
- 12- Claessens Y E, Chiche J D, Mira J P, Cariou A. Bench to bedside review: Severe lactic acidosis in HIV patients treated with nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors. Crit Care 2003; 7: 226-32.
- 13- Arenas-Pinto A, Grant AD, Edwards S, Weller IVD. Lactic acidosis in HIV infected patients: a systematic review of published cases. Sex Transm Infect 2003; 79: 340-4.
- 14- Carr A. Lactic acidemia in infection with human immunodeficiency virus. Clin Infect Dis 2003; 36 (Suppl 2): S96-S100.
- 15- Moyle G. Hyperlactatemia and lactic acidosis during antiretroviral therapy: Causes, management and possible aetiologies. AIDS Rev 2001; 3: 150-6.
- 16- Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV cohort study. Clin Infect Dis 2001; 33: 1931-7.

- 17- Powderly W. Long term exposure to lifelong therapies. *J AIDS* 2002; 29 (Supl 1): S28-S40.
- 18- Department of Health and Human Services (DHHS), USA. Guidelines for the use of antiretroviral agents in HIV-1-infected adults and adolescents. November 2003. Disponible en internet: <http://AIDSinfo.nih.gov>
- 19- Lonergan JT, Behling C, Pfander H, I. Hassanein T, Mathews WC. Hyperlactatemia and hepatic abnormalities in 10 Human Immunodeficiency Virus-infected patients receiving nucleoside analogue combination regimens. *Clin Infect Dis* 2000; 31:162-6.
- 20- Ulrich W, Langmann P, Miehle N, Zilly M, Klinker H, Petschner F. Beneficial effects of oral uridine in mitochondrial toxicity. *AIDS* 2004; 18: 1085-6.
- 21- Falcó V, Rodríguez D, Ribera E, Martínez E, Miró J M, Domingo P et al. Severe nucleoside-associated lactic acidosis in Human Immunodeficiency Virus-infected patients: Report of 12 cases and review of the literature. *Clin Inf Dis* 2002; 34: 834-46.
- 22- Hocqueloux L, Alberti C, Feugas J P, Lafaurie M, Lukasiewicz E, Bagnard G et al. Prevalence, risk factors and outcome of hyperlactatemia in HIV-infected patients. *HIV Med* 2003;4: 18-23.
- 23- Gérard Y, Maulin L, Yazdanpanah Y, De La Tribonnière X, Amiel C, Maurage C A et al. Symptomatic hyperlactatemia: an emerging complication of antiretroviral therapy. *AIDS* 2000; 14: 2723-30.
- 24- Lonergan J T, Barber R E, Mathews W C. Safety and efficacy of switching to alternative nucleoside analogues following symptomatic hyperlactatemia and lactic acidosis. *AIDS* 2003; 17: 2495-9.
- 25- Leow M K S, Addy C L, Mantzoros C S. Human Immunodeficiency Virus/Highly Active Antiretroviral Therapy-associated metabolic syndrome: Clinical presentation, pathophysiology, and therapeutic strategies. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1961-76.
- 26- Carr A, Miller J, Law M, Cooper D A. A syndrome of lipoatrophy, lactic acidemia and liver dysfunction associated with HIV nucleoside analogue therapy: contribution to protease inhibitor-related lipodystrophy syndrome. *AIDS* 2000; 14: F25-32.
- 27- Nolan D, Mallal S. Effects of sex and race on lipodystrophy pathogenesis. *J HIV Ther* 2001; 6: 32-6.
- 28- Mallal S A, John M, Moore C B, James I R, McKinnon E J. Contribution of nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors to subcutaneous fat wasting in patients with HIV infection. *AIDS* 2000; 14: 1309-16.
- 29- Podzamczar D, Ferrer E, Sánchez P, Gatell J M, Crespo M, Lonca M et al. Toxicity and efficacy of 3TC/EFV associated with Stavudine or Abacavir in antiretroviral-naive patients: 48-week results of a randomized open and multicenter trial (ABCDE Study) Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. 2004 Feb 8-11th: Abstract No. 716.
- 30- Lichtenstein K A, Delaney K M, Armon C, Ward D J, Moorman A C, Wood K C et al. Incidence of and risk factors for lipoatrophy (abnormal fat loss) in ambulatory HIV-1-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003; 32: 48-56.
- 31- Nolan D, Hammond E, Martin A, Taylor L, Herrmann S, McKinnon E et al. Mitochondrial DNA depletion and morphologic changes in adipocytes associated with nucleoside reverse transcriptase inhibitor therapy. *AIDS* 2003; 17: 1329-38.
- 32- Fliers E, Sauerwein H P, Romijn JA, Reiss P, van der Valk M, Kalsbeek A et al. HIV-associated adipose redistribution syndrome as a selective autonomic neuropathy. *Lancet* 2003; 362: 1758-60.
- 33- Carr A, Workman C, Carey D, Rogers G, Martin A, Baker D et al. No effect of rosiglitazone for treatment of HIV-1 lipoatrophy: randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2004; 363: 429-38.
- 34- Bodasing N, Fox R. HIV-associated lipodystrophy syndrome: Assessment and management. *J Infect* 2003; 46: 87-93.
- 35- Carr A, Workman C, Smith D, Hoy J, Hudson J, Doong N, et al. Abacavir substitution for nucleoside analogs in patients with HIV lipoatrophy. A randomized trial. *JAMA* 2002; 288: 207-15.
- 36- Wulff E, Wang A K, Simpson D M. HIV-associated peripheral neuropathy: epidemiology, pathophysiology and treatment. *Drugs* 2000; 59: 1251-60.
- 37- Simpson D M, Katzenstein D A, Hughes M D, Hammer S M, Williamson D L, Jiang Q et al. Neuromuscular function in HIV infection: analysis of a placebo-controlled combination antiretroviral trial. *AIDS* 1998, 12: 2425-32.
- 38- Brew B J, Tisch S, Law M. Lactate concentrations distinguish between nucleoside neuropathy and HIV neuropathy. *AIDS* 2003; 17: 1094-6.
- 39- Stenzel M, Carpenter C. The management of the clinical complications of antiretroviral therapy. *Infect Dis Clin North Am* 2000; 14 (4).
- 40- Simpson D M, McArthur J C, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D et al. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: A placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1508-14.
- 41- Anónimo. New advances promising in treating neuropathy. Expert explain what's the latest and best. *AIDS Alert* 2004; 19 (3): 31-3.
- 42- Dassopoulos T, Ehrenpreis E. Acute pancreatitis in Human Immunodeficiency Virus-infected patients: A review. *Am J Med* 1999; 107: 78-84.
- 43- Moore R M, Keruly J C, Chaisson R E. Incidence of pancreatitis in HIV-infected patients receiving nucleoside reverse transcriptase inhibitor drugs. *AIDS* 2001; 15: 617-20.
- 44- Hewitt R. Abacavir hypersensitivity reaction. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 1137-42.
- 45- Nolan D, Gaudieri S, Mallal S. Pharmacogenetics: a practical role in predicting antiretroviral drug toxicity? *J HIV Ther* 2003; 8: 36-41.
- 46- Mallal S, Nolan D, Witt C, Masel G, Martin A M, Moore C et al. Association between presence of *HLA-B\*5701*, *HLA-DR7*, and *HLA-DQ3* and hypersensitivity to HIV-1 reverse-transcriptase inhibitor abacavir. *Lancet* 2002; 359: 727-32.
- 47- Vilar F J, Naisbitt D J, Park B K, Pirmohamed M. Mechanism of drug hypersensitivity in HIV-infected patients: the role of the immune system. *J HIV Ther* 2003; 8: 42-7.
- 48- Phillips E J, Sullivan J R, Knowles S R, Shear N H. Utility of patch testing in patients with hypersensitivity syndromes associated with abacavir. *AIDS* 2002; 16: 2223-5.

Correspondencia a:  
Rodrigo Blamey Díaz  
[r\\_blameyd@yahoo.com](mailto:r_blameyd@yahoo.com)