

Visiteu el web de la Fundació Institut Català de Farmacologia

<http://www.icf.uab.es>

On podeu obtenir números anteriors del **Butlletí Groc** i notificar reaccions adverses

També en aquest número:

Tetrabamat i hepatotoxicitat

pàg. 8

Acidosis làctica per antiretrovirals: toxicitat mitocondrial?

El tractament antiretroviral de gran activitat ha millorat la supervivència dels pacients infectats pel virus de la immunodeficiència humana (VIH). Les pautes habitualment emprades com a tractament inicial inclouen la combinació de dos anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa amb un inhibidor no nucleòsid de la transcriptasa inversa, o bé amb un inhibidor de la proteasa, o bé amb dos inhibidors de la proteasa (vegeu la taula 1).¹ No obstant, el tractament a llarg termini amb aquests fàrmacs es pot associar a una toxicitat elevada.² Fa uns anys es va descriure una síndrome de lipodistrofia, consistent en alteracions metabòliques i de redistribució del greix corporal, i recentment s'han descrit casos d'acidosis làctica greu en pacients tractats amb antiretrovirals. El mecanisme d'aquests trastorns no és del tot conegut. Darrerament s'hi ha implicat una possible toxicitat mitocondrial.

Toxicitat mitocondrial dels antiretrovirals

La funció principal del mitocondri és proveir a la cèl·lula d'energia en forma d'ATP. La glucosa, en forma de piruvat, i els àcids grassos penetren al mitocondri i són transformats en acetil-CoA, el qual entra al cicle de Krebs. Del cicle de Krebs s'obtenen molècules reductores (NADH) necessàries per a què a la cadena respiratòria mitocondrial s'hi pugui generar ATP en la fosforilació oxidativa. L'ADN mitocondrial es replica mitjançant l'ADN polimerasa γ (específica dels mitocondris) i codifica proteïnes que formen part de la cadena respiratòria. Per tant, defectes en el funcionament de l'ADN polimerasa γ donen lloc a disfunció mitocondrial i desacoplament de la fosforilació oxidativa.

Taula 1. Pautes de tractament antiretroviral inicial.

- Dos anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa^a (per ex., zidovudina + lamivudina o estavudina + didanosina)

més

Un inhibidor no nucleòsid de la transcriptasa inversa^b (per ex., nevirapina o efavirenz)

o bé

Un inhibidor de la proteasa^c (indinavir, nelfinavir o saquinavir)

o bé

Dos inhibidors de la proteasa (per ex., ritonavir + saquinavir)

- Tres anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa (zidovudina + lamivudina + abacavir)

^a Abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, zidovudina.

^b Efavirenz, nevirapina.

^c Amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir.

Els **anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcriptasa inversa** competeixen amb els nucleòsids i inhibeixen l'ADN polimerasa (transcriptasa inversa) del virus, perquè són incorporats a l'ADN viral; tot això fa que s'aturi l'allargament de la cadena d'ADN. No obstant, també poden inhibir l'ADN polimerasa γ , la polimerasa humana responsable de la replicació de l'ADN mitocondrial, i produir desacoplament de la fosforilació oxidativa.³ En alguns estudis *in vitro* s'ha observat que l'efecte dels diferents anàlegs dels nucleòsids sobre l'ADN polimerasa γ és, per ordre decreixent, zalcitabina, didanosina, estavudina, lamivudina, zidovudina i abacavir, tot i que la rellevància clínica d'aquestes diferències no ha estat establerta.

Expressivitat clínica

Les alteracions mitocondrials pels anàlegs dels nucleòsids van ser descrites per primera vegada en pacients infectats pel VIH que desenvolupaven miopatia associada al tractament crònic amb zidovudina.⁴ Després es va descriure la síndrome completa d'esteatosi hepàtica, acidosi làctica i miopatia mitocondrial per zidovudina.^{5,6} Una manifestació clínica particularment greu de toxicitat mitocondrial és l'**acidosi làctica**. És conseqüència de la producció i acumulació de lactat, perquè el piruvat no pot penetrar al mitocondri i ha d'entrar en altres vies metabòliques, com la gluconeogènesi hepàtica i el metabolisme anaerobi de la glucosa. Quan les concentracions de lactat són superiors a 10 mmol/l, té una taxa de letalitat de 80%. El seu tractament és simptomàtic i es basa en la correcció de l'equilibri àcid-base. Alguns autors recomanen determinacions periòdiques de

les concentracions de lactat en els pacients tractats amb aquests fàrmacs. Altres manifestacions de toxicitat mitocondrial són l'**esteatosi hepàtica** (per acumulació d'àcids grassos al citoplasma i al mitocondri), la **miopatia** (que cursa amb símptomes com fatiga, miàlgia i debilitat), la **neuropatia** perifèrica, i probablement també la **pancreatitis** i la **lipodistròfia** perifèrica.^{7,8} No obstant, alguns estudis preclínic suggereixen que la miopatia per zidovudina, la neuropatia per estavudina i la pancreatitis per didanosina podrien no estar exclusivament relacionades amb disfunció mitocondrial.⁹

Etiopatogènia

El fet que les manifestacions clíniques de la toxicitat mitocondrial pels anàlegs dels nucleòsids siguin molt similars als defectes congènits dels mitocondris, ha donat suport a la hipòtesi de la disfunció mitocondrial. No obstant, a diferència dels defectes congènits, els anàlegs dels nucleòsids no produeixen afectació de sistema nerviós central (com convulsions i demència) ni toxicitat renal, que acostumen a ser freqüents en els primers. Les troballes histopatològiques de la miopatia induïda pels anàlegs dels nucleòsids són similars a les de les malalties mitocondrials congènites, i s'hi observen mitocondris desestructurats amb acumulació de lípids.¹⁰ Un estudi recent suggereix que la determinació d'ADN mitocondrial en sang mitjançant una nova tècnica de PCR permetria vigilar i detectar la toxicitat mitocondrial entre els pacients tractats amb aquests fàrmacs.¹¹

La participació d'una hipotètica disfunció mitocondrial també ha estat implicada en la **lipodistròfia**

observada en pacients que reben tractament antiretroviral combinat.¹² La seva definició no ha estat encara ben establerta i engloba diversos trastorns, com dislipidèmia, resistència a la insulina i distribució anòmala del greix, en forma de lipodistròfia perifèrica, distensió abdominal per augment del greix visceral, hipertròfia mamària i acumulació del greix dorsocervical.¹³ Inicialment es va relacionar amb els inhibidors de la proteasa, els quals, en inhibir proteïnes implicades en el metabolisme dels lípids, podrien alterar la diferenciació dels adipòcits i l'aclariment de quilomicrons i triglicèrids, de manera que aquestes alteracions metabòliques contribuirien al quadre clínic.¹⁴ Recentment, però, també s'ha relacionat amb la toxicitat mitocondrial dels anàlegs dels nucleòsids, els quals tindrien un paper clau en la inducció de lipodistròfia. En aquest context, els inhibidors de la proteasa, per mecanismes addicionals, agreujarien processos metabòlics ja alterats. No obstant, un estudi de cohorts recent ha mostrat que l'estavudina i la lamivudina s'associen a un augment del risc de lipodistròfia, que no s'observa, en canvi, amb els inhibidors de la proteasa.¹⁵

La hipòtesi d'una participació mitocondrial en el desenvolupament de la lipodistròfia s'explica també per la semblança fenotípica que presenta la lipodistròfia associada a antiretrovirals amb la lipomatosi simètrica múltiple o malaltia de Madelung, trastorn sovint associat a delecions úniques o múltiples de l'ADN mitocondrial i a disfunció de la cadena respiratòria mitocondrial. No obstant, recentment s'ha posat en dubte aquesta disfunció.¹⁶ De moment, encara són molt escassos els estudis que hagin avaluat directament aquesta hipòtesi en pacients amb lipodistròfia associada al tractament amb antiretrovirals. En un estudi realitzat al nostre medi en set pacients afectats de la síndrome, es va observar que en tots ells hi havia disfunció mitocondrial del múscul esquelètic i múltiples delecions en l'ADN mitocondrial.¹⁷ Alguns estudis en els quals s'ha avaluat aquesta qüestió han mostrat resultats discrepants; si bé alguns autors han confirmat aquestes troballes, altres no han observat alteracions en els teixits analitzats. Per tant, tot i que és possible que en la lipodistròfia per antiretrovirals hi hagi disfunció mitocondrial, això no ha estat plenament confirmat ni se n'han esbrinat els mecanismes.

Conclusió

L'augment de la supervivència dels pacients infectats pel VIH obliga a valorar acuradament la toxicitat a llarg termini dels fàrmacs antiretrovirals. S'han descrit quadres d'acidosis làctica greu, atribuïda a una possible toxicitat mitocondrial dels anàlegs dels nucleòsids inhibidors de la transcrip-

tasa inversa. Altres efectes adversos d'aquests antiretrovirals, com la miopatia, la neuropatia, i probablement també la pancreatitis i la lipodistròfia, podrien estar relacionats amb aquest mateix mecanisme. Per tant, cal estar alerta als possibles efectes adversos greus en els pacients tractats amb aquests fàrmacs. Si apareixen símptomes suggestius (vòmits, dolor abdominal, dispnea, desorientació, etc.), cal remetre el pacient a l'hospital, per tal de descartar una acidosis làctica i iniciar tractament adequat.

Bibliografia

1. Weller IVD, Williams IG. *BMJ* 2001;322:1410-2.
2. Anònim. *Butll Inf Ter SCS* 2000;12:75-80.
3. Kakuda TN. *Clin Ther* 2000;22:685-708.
4. Dalakas MC, Illa I, Pezeshkpour GH, et al. *N Engl J Med* 1990;322:1098-105.
5. Gopinath R, Hutcheon M, Cheema-Dhadli S, Halperin M. *J Am Soc Nephrol* 1992;3:1212-9.
6. Chen SC, Barker SM, Mitchell DH, Stevens SM, O'Neill P, Cunningham AL. *Pathology* 1992;24:109-11.
7. Carr A, Cooper DA. *Lancet* 2000;356:1423-30.
8. Carr A, Morey A, Mallon P, Williams D, Thorburn DR. *Lancet* 2001;357:1412-4.
9. Moyle G. *Drug Saf* 2000;23:467-81.
10. Miller KD, Cameron M, Wood LV, Dalakas MC, Kovacs JA. *Ann Intern Med* 2000;133:192-6.
11. Côté HCF, Brumme ZL, Craib KJP, et al. *N Engl J Med* 2002;346:811-20.
12. Carr A, Samaras K, Chisholm DJ, Cooper DA. *Lancet* 1998;351:1881-3.
13. Brinkmann K, Smeitink J, Romijn J, Reiss P. *Lancet* 1999;354:1112-5.
14. Carr A, Samaras K, Burton S, et al. *AIDS* 1998;12:F51-8.
15. Fellay J, Boubaker K, Ledergerber B, et al. *Lancet* 2001;358:1322-7.
16. Moyle G. *AIDS* 2001;15:413-5.
17. Miró O, López S, Casademont J, Cardellach F. *Med Clin (Barc)* 2001;117:716.

Tetrabamat i hepatotoxicitat

El tetrabamat (Sevrium[®]) és un complex tetramolecular que conté fenobarbital, febarbamat i difebarbamat, que està comercialitzat a Espanya des de 1981 per al tractament de la síndrome d'abstinència alcohòlica. Malgrat que diverses guies de tractament d'aquesta síndrome a l'atenció primària el recomanen entre els fàrmacs d'elecció, la informació sobre la seva eficàcia és molt escassa. Fins fa un any també estava comercialitzat a França, on va ser retirat a causa del risc de reaccions hepàtiques i cutànies greus associades al seu ús. La detecció de nous casos d'hepatotoxicitat en pacients tractats amb tetrabamat a Espanya¹ ha motivat la retirada d'aquest medicament. L'Agència Espanyola del Medicament ha comunicat que el

medicament estarà disponible a les farmàcies fins al 31 de juliol d'enguany, a fi de permetre la finalització dels tractaments en curs.² Cal recordar que les benzodiazepines de semivida d'eliminació prolongada serien d'elecció en el tractament d'aquesta síndrome.

Bibliografia

1. Lucena MI, Andrade RJ, García-Ruiz E, Madurga M. *Med Clin (Barc)* 2002;118:477.
2. Agencia Española del Medicamento. Tetrabamato (Sevrium[®]): próxima retirada del mercado. Ref: 2002/04, 3 de mayo de 2002.

Director Joan-Ramon Laporte. **Redacció i coordinació** Montserrat Bosch.

Comitè editorial Antònia Agustí, Josep Maria Arnau, Montserrat Bosch, Dolors Capellà, Glòria Cereza, Eduard Diogène, Albert Figueras, Lluïsa Ibáñez, Joan-Ramon Laporte, Roser Llop, Consuelo Pedrós, Antoni Vallano, Xavier Vidal.

Fundació Institut Català
de Farmacologia



© Fundació Institut Català de Farmacologia. Hospital Vall d'Hebron, P Vall d'Hebron 119-129, 08035 Barcelona. Tel. 93 428 30 29. Fax 93 489 41 09. <http://www.icf.uab.es>. La Fundació Institut Català de Farmacologia és independent dels laboratoris farmacèutics i de les administracions sanitàries. No té finalitats de lucre i promou un ús òptim dels medicaments.

Els articles i notes publicats a **Butlletí Groc** no poden ser utilitzats per a anuncis, publicitat o altra promoció de vendes, ni poden ser reproduïts sense permís escrit.

ISSN 0214-1922 - Dipòsit legal: B-20.962-88

Subscripcions. Espanya, 2.800 ptes. (16,83 €); estranger 14,49 \$. Les peticions de subscripció d'estudiants, que són gratuïtes, s'han de dirigir a la Fundació Institut Català de Farmacologia (envieu-nos la fotocòpia del carnet d'estudiant).

Aquesta publicació es realitza amb el suport del



Hay una versión de este boletín en castellano. Si desea recibir información de manera regular en castellano, comuníquelo a la Fundació Institut Català de Farmacologia.