

Visite el web de la *Fundació Institut Català de Farmacologia*

<http://www.icf.uab.es>  
Donde puede obtener números anteriores del **Butlletí Groc** y notificar reacciones adversas

## También en este número:

Tetrabamato y hepatotoxicidad

pág. 8

## Acidosis láctica por antirretrovirales: ¿toxicidad mitocondrial?

El tratamiento antirretroviral de gran actividad ha mejorado la supervivencia de los pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Las pautas habitualmente utilizadas como tratamiento inicial incluyen la combinación de dos análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa con un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, o bien con un inhibidor de la proteasa, o bien con dos inhibidores de la proteasa (véase la tabla 1).<sup>1</sup> Sin embargo, el tratamiento a largo plazo con estos fármacos se puede asociar a una elevada toxicidad.<sup>2</sup> Hace unos años se describió un síndrome de lipodistrofia, consistente en alteraciones metabólicas y de redistribución de la grasa corporal, y recientemente se han descrito casos de acidosis láctica grave en pacientes tratados con antirretrovirales. El mecanismo de estos trastornos no es conocido del todo. Últimamente se ha implicado una posible toxicidad mitocondrial.

### Toxicidad mitocondrial de los antirretrovirales

La función principal de la mitocondria es proveer a la célula de energía en forma de ATP. La glucosa, en forma de piruvato, y los ácidos grasos penetran en la mitocondria y son transformados en acetil-CoA, que entra en el ciclo de Krebs. Del ciclo de Krebs se obtienen moléculas reductoras (NADH) necesarias para que en la cadena respiratoria mitocondrial se pueda generar ATP en la fosforilación oxidativa. El ADN mitocondrial se replica mediante la ADN polimerasa  $\gamma$  (específica de las mitocondrias) y codifica proteínas que forman parte de la cadena respiratoria. Por tanto, defectos en el funcionamiento de la ADN polimerasa  $\gamma$  dan lugar a disfunción mitocondrial y desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.

**Tabla 1. Pautas de tratamiento antirretroviral inicial.**

- Dos análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa<sup>a</sup> (por ej., zidovudina + lamivudina o estavudina + didanosina)  
**más**  
Un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa<sup>b</sup> (por ej., nevirapina o efavirenz)  
**o bien**  
Un inhibidor de la proteasa<sup>c</sup> (indinavir, nelfinavir o saquinavir)  
**o bien**  
Dos inhibidores de la proteasa (por ej., ritonavir + saquinavir)
- Tres análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa (zidovudina + lamivudina + abacavir)

<sup>a</sup> Abacavir, didanosina, estavudina, lamivudina, zalcitabina, zidovudina.

<sup>b</sup> Efavirenz, nevirapina.

<sup>c</sup> Amprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir.

Los **análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa** compiten con los nucleósidos e inhiben la ADN polimerasa (transcriptasa inversa) del virus, porque son incorporados al ADN viral; todo ello hace que se detenga el alargamiento de la cadena de ADN. Sin embargo, también pueden inhibir la ADN polimerasa  $\gamma$ , la polimerasa humana responsable de la replicación del ADN mitocondrial, y producir desacoplamiento de la fosforilación oxidativa.<sup>3</sup> En algunos estudios *in vitro* se ha observado que el efecto de los diferentes análogos de los nucleósidos sobre la ADN polimerasa  $\gamma$  es, por orden decreciente, zalcitabina, didanosina, estavudina, lamivudina, zidovudina y abacavir, aunque la relevancia clínica de estas diferencias no ha sido establecida.

## Expresividad clínica

Las alteraciones mitocondriales por los análogos de los nucleósidos fueron descritas por primera vez en pacientes infectados por el VIH que desarrollaron miopatía asociada al tratamiento crónico con zidovudina.<sup>4</sup> Después se describió el síndrome completo de esteatosis hepática, acidosis láctica y miopatía mitocondrial por zidovudina.<sup>5,6</sup> Una manifestación clínica particularmente grave de toxicidad mitocondrial es la **acidosis láctica**. Es consecuencia de la producción y acumulación de lactato, porque el piruvato no puede penetrar en la mitocondria y tiene que entrar en otras vías metabólicas, como la gluconeogénesis hepática y el metabolismo anaerobio de la glucosa. Cuando las concentraciones de lactato son superiores a 10 mmol/l, tiene una tasa de letalidad de 80%. Su tratamiento es sintomático y se basa en la corrección del equilibrio ácido-base. Algunos autores

recomiendan determinaciones periódicas de las concentraciones de lactato en los pacientes tratados con estos fármacos. Otras manifestaciones de toxicidad mitocondrial son la **esteatosis hepática** (por acumulación de ácidos grasos en el citoplasma y la mitocondria), la **miopatía** (que cursa con síntomas como fatiga, mialgia y debilidad), la **neuropatía** periférica, y probablemente también la **pancreatitis** y la **lipodistrofia** periférica.<sup>7,8</sup> No obstante, algunos estudios preclínicos sugieren que la miopatía por zidovudina, la neuropatía por estavudina y la pancreatitis por didanosina podrían no estar exclusivamente relacionadas con disfunción mitocondrial.<sup>9</sup>

## Etiopatogenia

El hecho de que las manifestaciones clínicas de la toxicidad mitocondrial por los análogos de los nucleósidos sean muy similares a los defectos congénitos de las mitocondrias, ha apoyado la hipótesis de la disfunción mitocondrial. Sin embargo, a diferencia de los defectos congénitos, los análogos de los nucleósidos no producen afectación de sistema nervioso central (como convulsiones y demencia) ni toxicidad renal, que suelen ser frecuentes en los primeros. Los hallazgos histopatológicos de la miopatía inducida por los análogos de los nucleósidos son similares a los de las enfermedades mitocondriales congénitas, y se observan mitocondrias desestructuradas con acumulación de lípidos.<sup>10</sup> Un estudio reciente sugiere que la determinación del ADN mitocondrial en sangre mediante una nueva técnica de PCR permitiría vigilar y detectar la toxicidad mitocondrial entre los pacientes tratados con estos fármacos.<sup>11</sup>

La participación de una hipotética disfunción mitocondrial también ha sido implicada en la **lipodistrofia** observada en pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado.<sup>12</sup> Su definición no ha sido todavía bien establecida y engloba distintos trastornos, como dislipidemia, resistencia a la insulina y distribución anómala de la grasa, en forma de lipodistrofia periférica, distensión abdominal por aumento de la grasa visceral, hipertrofia mamaria y acumulación de la grasa dorsocervical.<sup>13</sup> Inicialmente se relacionó con los inhibidores de la proteasa, los cuales, al inhibir proteínas implicadas en el metabolismo de los lípidos, podrían alterar la diferenciación de los adipocitos y el aclaramiento de quilomicrones y triglicéridos, de modo que estas alteraciones metabólicas contribuirían al cuadro clínico.<sup>14</sup> Recientemente, no obstante, también se ha relacionado con la toxicidad mitocondrial de los análogos de los nucleósidos, los cuales tendrían un papel clave en la inducción de lipodistrofia. En este contexto, los inhibidores de la proteasa, por mecanismos adicionales, agravarían procesos metabólicos ya alterados. Sin embargo, un estudio de cohortes reciente ha mostrado que la estavudina y la lamivudina se asocian a un aumento del riesgo de lipodistrofia, que no se observa, en cambio, con los inhibidores de la proteasa.<sup>15</sup>

La hipótesis de una participación mitocondrial en el desarrollo de la lipodistrofia se explica también por la similitud fenotípica que presenta la lipodistrofia asociada a antirretrovirales con la lipomatosis simétrica múltiple o enfermedad de Madelung, trastorno a menudo asociado a delecciones únicas o múltiples del ADN mitocondrial y a disfunción de la cadena respiratoria mitocondrial. No obstante, recientemente se ha puesto en duda esta disfunción.<sup>16</sup> De momento, todavía son muy escasos los estudios que hayan evaluado directamente esta hipótesis en pacientes con lipodistrofia asociada al tratamiento con antirretrovirales. En un estudio realizado en nuestro medio en siete pacientes afectados del síndrome, se observó que en todos ellos había disfunción mitocondrial del músculo esquelético y múltiples delecciones en el ADN mitocondrial.<sup>17</sup> Algunos estudios en los que se ha evaluado esta cuestión han mostrado resultados discrepantes; aunque algunos autores han confirmado estos hallazgos, otros no han observado alteraciones en los tejidos analizados. En consecuencia, aunque es posible que en la lipodistrofia por antirretrovirales haya disfunción mitocondrial, esto no ha sido plenamente confirmado ni se han averiguado los mecanismos por los que se produce.

## Conclusión

El aumento de la supervivencia de los pacientes infectados por el VIH obliga a valorar cuidadosamente la toxicidad a largo plazo de los fármacos

antirretrovirales. Se han descrito cuadros de acidosis láctica grave, atribuida a una posible toxicidad mitocondrial de los análogos de los nucleósidos inhibidores de la transcriptasa inversa. Otros efectos adversos estos antirretrovirales, como la miopatía, la neuropatía, y probablemente también la pancreatitis y la lipodistrofia, podrían estar relacionados con este mismo mecanismo. Por lo tanto, hay que estar alerta a los posibles efectos adversos graves en los pacientes tratados con estos fármacos. Si aparecen síntomas sugestivos (vómitos, dolor abdominal, disnea, desorientación, etc.), hay que remitir al paciente al hospital, con el fin de descartar una acidosis láctica e iniciar tratamiento apropiado.

## Bibliografía

1. Weller IVD, Williams IG. *BMJ* 2001;322:1410-2.
2. Anónimo. *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.

# Tetrabamato y hepatotoxicidad

El tetrabamato (Sevrium<sup>®</sup>) es un complejo tetramolecular que contiene fenobarbital, febarbamato y difebarbamato, que está comercializado en España desde 1981 para el tratamiento del síndrome de abstinencia alcohólica. Aunque varias guías de tratamiento de este síndrome en atención primaria lo recomiendan entre los fármacos de elección, la información sobre su eficacia es muy escasa. Hasta hace un año también estaba comercializado en Francia, donde fue retirado debido al riesgo de reacciones hepáticas y cutáneas graves asociadas a su uso. La detección de nuevos casos de hepatotoxicidad en pacientes tratados con tetrabamato en España<sup>17</sup> ha motivado la retirada de este medicamento. La Agencia Española del Medicamento ha comunicado que el fármaco es-

tará disponible en las farmacias hasta el 31 de julio de este año, para permitir la finalización de los tratamientos en curso.<sup>2</sup> Es preciso recordar que las benzodiacepinas de semivida de eliminación prolongada serían de elección en el tratamiento de este síndrome.

## Bibliografía

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

**Director** Joan-Ramon Laporte. **Redacción y coordinación** Montserrat Bosch.

**Comité 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 es independiente de los laboratorios farmacéuticos y de las administraciones sanitarias. No tiene finalidades de lucro y promueve un uso óptimo de los medicamentos.

Los artículos y notas publicados en **Butlletí Groc** no pueden ser utilizados para anuncios, publicidad u otra promoción de ventas, ni pueden ser reproducidos sin permiso escrito.

ISSN 0214-1930 - Depósito legal: B-20.962-88

Subscripciones. España, 2.800 ptas. (16,83 €); extranjero 14,49 \$. Las peticiones de subscripción de estudiantes, que son gratuitas, deben dirigirse al Institut Català de Farmacologia (adjuntando fotocopia del carnet de estudiante)

Esta publicación se realiza con la ayuda del



Hi ha una versió d'aquest butlletí en català. Si desitgeu rebre informació de manera regular en català, comuniquem-ho a l'Institut Català de Farmacologia.