

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica



Traducido y adaptado al español por Luis Merino

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica

La *toxicidad mitocondrial* es uno de los síntomas de la llamada *acidosis láctica*, los cuales se han destacado últimamente por ser efectos secundarios de los medicamentos contra el VIH, que no habían sido diagnosticados anteriormente. Algunos investigadores creen que la *toxicidad mitocondrial* contribuye a la rápida redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) asociada con la terapia contra el VIH. Aunque aún se requiere de mucha más investigación para entender completamente este asunto, este artículo explora las opiniones actuales sobre las posibles conexiones entre la *toxicidad mitocondrial*, la *acidosis láctica* y la *lipodistrofia*.

¿Qué son las mitocondrias?

Las mitocondrias son unos filamentos microscópicos que se encuentran en el interior de las células. Esencialmente, éstas son las "fuentes de energía", y toman parte en la formación de proteína y en el procesamiento de grasas de la célula.

Varias cosas pueden afectar al forma en que actúan las mitocondrias. A medida que las personas envejecen, contraen una infección o toman ciertos medicamentos contra el VIH, pueden ocurrir varios cambios en las mitocondrias. Estos cambios, o mutaciones, pueden dañar las mitocondrias y bien sea perturbar el normal funcionamiento de la célula o causar que dejen completamente de funcionar.

La toxicidad mitocondrial es el término general con el que se denominan estos cambios. Tal vez, sería más exacto decir daño mitocondrial. Este puede causar diferentes síntomas en el corazón, los nervios, los músculos, el páncreas, los riñones y el hígado (o tal vez, en cualquier lugar donde se presente), y también puede causar cambios en los resultados de laboratorio.

Cómo afectan los medicamentos contra el VIH a las mitocondrias

Las mitocondrias necesitan para reproducirse una enzima llamada *polimerasa gamma*. Casi todos los medicamentos nucleósidos análogos (NARTI) tales como el 3TC (lamivudina, Epivir), AZT (zidovudina, Retrovir), abacavir (Ziagen), d4T (stavudina, Zerit), ddC (zalcitibine, HIVID) y ddI (didanosina, Videx) interfieren hasta cierto punto con la polimerasa gamma. En consecuencia, la clase de medicamentos de los NARTI pueden bloquear la producción de nuevas mitocondrias, reduciendo así su cantidad e interfiriendo con sus funciones normales.

Entre los nucleósidos análogos, los estudios de laboratorio sugieren que el ddC y el ddI son lo que más interfieren con la polimerasa

gamma, seguidos por el d4T. También sugieren que el ddC y el d4T son fuertes bloqueadores de la producción de nuevas mitocondrias (el ddI no fue estudiado). Sin embargo, estos estudios podrían no predecir exactamente qué es lo que sucede en el organismo. Los otros tres nucleósidos análogos son más bien débiles en este respecto. No se sabe si al usar nucleósidos análogos juntos se interfiera sinérgicamente con esta enzima (donde 1+1 da más que dos). Por lo menos un grupo de investigadores alega que el d4T se relaciona más comúnmente con el daño mitocondrial, aunque otros no aceptan estos argumentos.

Los resultados iniciales de un estudio a pequeña escala mostró que las personas que tomaban NARTIs tenían una menor cantidad de mitocondria en las células que las personas seropositivas que no los tomaban o que las personas seronegativas al VIH. La menor cantidad de mitocondria solo se observó entre las personas que tomaban d4T (stavudina, Zerit) y no entre las personas que tomaban cualquier otro NARTI. La cantidad promedio de mitocondria disminuyó en un 44%. Una observación interesante pero inexplicable es que la personas con pérdida de grasa en la cara, los brazos o las piernas (lipoatrofia) tenían menos mitocondria, mientras que los que desarrollaron joroba de búfalo, tenían una mayor cantidad.

Otro estudio reciente observó la cantidad de mitocondria en las células. Participaron 40 personas, 10 con pérdida de grasa (grupo A), 10 sin señales de redistribución de la grasa

Indice

| | |
|--|---|
| ¿Qué son las mitocondrias? | 1 |
| Cómo afectan los medicamentos contra el VIH a las mitocondrias ... | 2 |
| ¿Cuáles son los resultados comunes de la toxicidad mitocondrial? | 2 |
| La toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica | 3 |
| ¿Qué es un hígado graso? | 3 |
| La toxicidad mitocondrial y la lipodistrofia | 3 |
| ¿Se puede reducir el riesgo de toxicidad mitocondrial? | 4 |



Para contactar el Project Inform puede hacerlo de las siguientes maneras:

Hotline Nacional 800-822-7422

Hotline San Francisco y Internacional 415-558-9051

Administrative Offices 415-558-8669 FAX 415-558-0684 WEBSITE www.projectinform.org

© 2003 Project Inform, Inc., 205 13th Street #2001, San Francisco, CA 94103-2461



Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica

(grupo B), 10 que nunca habían tomado terapia contra el VIH (grupo C) y 10 personas seronegativas (grupo D). Se observó la cantidad de mitocondria en muestras de tejido de la nuca, el abdomen y de la parte media de los muslos.

El estudio encontró que las personas en el grupo A tenían menor cantidad de mitocondria que los del grupo B, quienes a su vez, tenían menos mitocondria que los de los grupos C o D. No se encontró diferencia en la cantidad de mitocondria en las células de los grupos C o D. Este estudio sugiere que la menor cantidad de mitocondria es resultado de la terapia contra el VIH y no de la enfermedad del VIH misma.

¿Cuáles son los resultados comunes de la toxicidad mitocondrial?

Aunque los efectos secundarios asociados con la toxicidad mitocondrial producto de los medicamentos contra el VIH existen desde hace años, han salido a la luz últimamente debido a su creciente incidencia y al papel que juegan en el desarrollo de la lipodistrofia. La razón de esta mayor incidencia podría ser que la gente lleva tomando estos medicamentos durante más tiempo. En consecuencia, aquellos efectos secundarios que se consideraban raros, son ahora más comunes. También es posible que la toxicidad mitocondrial siempre haya estado presente, pero se haya dejado de diagnosticar. Los análisis anteriores, por ejemplo, se pueden haber enfocado solamente en los síntomas o condiciones que resultaban de la toxicidad mitocondrial.

Otros problemas más comunes relacionados con la toxicidad mitocondrial son la miopatía (destrucción y debilidad en las células musculares), la neuropatía periférica (adormecimiento y cosquilleo en los dedos y los pies) y pancreatitis (inflamación del páncreas). Se cree que muchas de las anomalías comunes de la sangre también estén asociadas con este problema. Entre ellas se encuentran la trombocitopenia (niveles bajos de plaquetas), la anemia (niveles bajos de glóbulos rojos) y la neutropenia (niveles bajos de neutrófilos). Todos estos problemas existen desde que se empezó a usar los medicamentos nucleósidos análogos para el tratamiento del VIH.

Todos los problemas mencionados anteriormente son reversibles si se diagnostican a tiempo y se suspende la terapia que los está causando o se reduce, si esto es lo apropiado. Sin embargo, en algunos casos, especialmente cuando el problema no es diagnosticado correctamente o no se maneja bien, se puede volverse irreversible.

La toxicidad mitocondrial y la acidosis láctica

Las células sanas producen normalmente lactato, que es un subproducto natural del procesamiento que las mitocondrias hacen de la glucosa y la grasa. El organismo rutinariamente desecha el lactato a través de las funciones corporales normales. Sin embargo, la toxicidad mitocondrial puede crear niveles anormalmente altos

de lactato en las células. Esto a su vez, puede llevar a una acidosis láctica, que es una condición que pone en peligro la vida por el exceso de lactato.

En las primeras fases de la acidosis láctica, las personas experimentan dificultad para respirar, náuseas, vómito y dolor en la parte baja del vientre. En fases posteriores (con niveles de lactato por encima de 5mmol/litro), puede llevar a una pérdida de energía generalizada en las células y, a una deficiencia orgánica y un alto riesgo de muerte. En el pasado esta condición podía haber sido simplemente atribuida al SIDA.

¿Qué es un hígado graso?

Unos de los problemas más serios vinculados al daño mitocondrial es el "hígado graso", o esteatosis hepática. Esta acumulación de grasa alrededor del hígado puede afectar al forma en la que se procesan las grasas. La esteatosis hepática por lo general lleva a la acidosis láctica, según se describió anteriormente.

Las personas que pesan más de 70 kilos o cerca de 150 libras, especialmente las mujeres, pueden tener un mayor riesgo de desarrollar una esteatosis hepática, y como resultado, una acidosis láctica. En la actualidad las mediciones de los niveles de lactato no hacen parte de las normas de cuidado establecidas y por lo tanto este problema puede pasar desapercibido. Para complicar todavía más las cosas, el lactato se descompone rápidamente cuando no se almacena adecuadamente, lo que ocasiona que solamente ciertos laboratorios puedan medir estos niveles apropiadamente.

La toxicidad mitocondrial y la lipodistrofia

Contrario a los reportes iniciales de que sólo los inhibidores de proteasa estaban asociados con los cambios en la composición corporal, existen muchos informes que demuestran que las personas que toman solamente nucleósidos análogos pueden también desarrollar lipodistrofia (ver el papel de discusión de Project Inform sobre la lipodistrofia). Hasta hace poco, las investigaciones pudieron haber pasado por alto el hecho de que el uso de inhibidores de proteasa, por lo general conlleva el uso de medicamentos nucleósidos análogos.

Más aún, se han observado diferentes pautas de redistribución de la grasa corporal que son consistentes con los síntomas de daño mitocondrial, entre las personas que solamente toman nucleósidos análogos, en comparación con las personas que toman inhibidores de proteasa junto con nucleósidos análogos. Existe muy poca información disponible sobre las personas que utilizan inhibidores de proteasa sin nucleósidos análogos. Estas teorías y estos interrogantes están siendo activamente investigados y pronto deberá haber más información disponible.

Toxicidad mitocondrial y acidosis láctica



¿Se puede reducir el riesgo de toxicidad mitocondrial?

Lo mejor que usted puede hacer es reconocer el potencial que tienen los medicamentos que toma de contribuir a esta condición. También, preste atención a su cuerpo para ver si se presentan estos efectos secundarios. Consulte a su médico sobre la posibilidad de obtener exámenes de laboratorio confiables para revisar si existen cambios en los niveles de lactato. De nuevo, como estos exámenes no hacen parte de las normas de cuidado establecidas, es posible que sean difíciles de obtener o de que sean cubiertas por los planes privados de seguros.

Fuera de eso, la única táctica probada es la de reducir la dosis o dejar de utilizar la terapia con nucleósidos análogos. Sin embargo, esto se suele hacer después de que ya ha ocurrido la toxicidad mitocondrial y se han desarrollado los síntomas. Se deberán iniciar rápidamente investigaciones sobre las combinaciones de medicamentos que no incluyen nucleósidos análogos o que usan versiones que causan una menor toxicidad mitocondrial. Hasta la fecha, la única combinación probada hasta un grado importante es la de ritonavir + saquinavir.

Deberán probarse otras tácticas para corregir la toxicidad mitocondrial. Por lo menos un investigador ha sugerido que se prueben los suplementos de coenzyma Q10, L-carnitina y riboflavin. Más aún, los estudios de laboratorio sugieren que algunos de los nucleósidos análogos en desarrollo, como el Fd4C, es menos probable que causen toxicidad mitocondrial. Podrían de hecho hasta evitar que se desarrolle cuando son utilizados con otros medicamentos nucleósidos análogos.

Otras Publicaciones de PI

Project Inform (PI) ha desarrollado más de cien publicaciones. Estas incluyen Fact Sheets, Material de Discusión, Cartillas, y PI Perspectiva (el periódico de Project Inform). Todos ellos han sido diseñados para ofrecer la información sobre las terapias médicas, los avances de las investigaciones y la vida con la enfermedad del VIH, de una manera más accesible. Todas estas publicaciones están disponibles a través del *PI Hotline*.

Las enfermedades oportunistas

Interacción entre las drogas

Los efectos secundarios de las drogas

Esta lista es actualizada de acuerdo al desarrollo de nueva información, pero no incluye todo el material que se encuentra disponible. Para mayor información, por favor diríjase al website que indicamos a continuación.



1-800-822-7422
www.projectinform.org



El mensaje básico

- ¡Aprenda cuáles son sus opciones para hacerse la prueba del VIH y escoja la que mejor se ajuste a sus necesidades! ¡Asegúrese de que su privacidad sea protegida!
- Si usted es seropositivo, no sienta pánico. Si hace que su salud sea lo más importante, es muy probable que se mantenga aceptablemente sano durante muchos años.
- Aprenda cuáles son sus opciones de atención médica y los servicios de apoyo locales.
- Hágase practicar un examen físico completo y un análisis de sangre que mida el recuento de células CD4+ y los niveles del virus en la sangre. Repítalo cada tres meses y observe las tendencias. Las mujeres deben hacerse exámenes ginecológicos y pruebas de Papanicolaou cada seis meses, y con mayor frecuencia si hay alguna anomalía.
- Desarrolle en colaboración con su médico una estrategia a largo plazo para manejar la enfermedad del VIH.
- Si el recuento de células CD4+ es inferior a 350 o si está bajando rápidamente, considere la posibilidad de comenzar una terapia contra el VIH. Antes de tomar acción hágase análisis de sangre por lo menos dos veces.
- Si la terapia contra el VIH no consigue reducir el nivel del VIH por debajo del "límite de detección" o de 5,000 copias en los 3 a 6 meses siguientes, considere la posibilidad de cambiarse a una terapia diferente o más agresiva.
- Si la tendencia en los recuentos de células CD4+ permanece inferior a 300, considere un tratamiento para prevenir la PCP. Si es por debajo de 200, comience el tratamiento contra la PCP (si es que todavía no lo ha hecho) y reconsidere iniciar una terapia contra el VIH si no la ha iniciado. Aprenda sobre la interacción de los medicamentos y los tratamientos preventivos para las infecciones oportunistas.
- Si ya comenzó terapias preventivas y su recuento de células CD4+ aumenta en respuesta a la terapia contra el VIH, pregunte a su médico si sería seguro suspender algunas de las terapias preventivas.
- Si su recuento de células CD4+ permanece por debajo de 75, considere hacerse análisis de sangre más frecuentes, quizás mensualmente. Considere las terapias para prevenir el MAC/MAI y el CMV.
- Busque regularmente apoyo para sus necesidades de tipo personal, espiritual y emocional. Se necesita más que los medicamentos para mantenerse bien.

ES CONVENIENTE QUE LEA LOS SIGUIENTES DOCUMENTOS DISPONIBLES EN PROJECT INFORM:

"El primer día", "El médico, el paciente y el VIH",
"Cómo tomar una decisión",
"Estrategia de terapia contra el VIH"