

Índex

Introducció	Pàgina 7
1. Generalitats	8
2. La infecció per l'HIV en el nen	10
3. Tractaments antiretrovirals en l'edat pediàtrica	12
3.1 Teràpia antiretroviral en el pacient infectat per l'HIV menor de 12 mesos	13
3.2 Teràpia antiretroviral en el pacient infectat per l'HIV major d'un any	14
3.3 Règims terapèutics recomanats en el pacient pediàtric infectat per l'HIV	15
4. La transmissió vertical de l'HIV	17
5. La mitocondria	20
5.1 ¿Com estudiar la funció mitocondrial?	21
5.2 Àcid làctic i alanina	21
6. Mecanisme d'acció dels anàlegs de nucleòssids inhibidors de la transcriptasa inversa (NRTIs): les DNA polimerases	21
7. Patologia congènita de la cadena respiratòria mitocondrial	25
8. Patologia adquirida de la cadena respiratòria mitocondrial	27
9. Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en adults infectats per l'HIV	27
9.1 Manifestacions clíniques i evolució natural	29
9.2 Factors de risc per al desenvolupament d'hiperlactacidèmia	32
9.3 Maneig de la hiperlactacidèmia en el pacient infectat per l'HIV i en tractament antiretroviral	33
10. Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en gestants infectades per l'HIV	34
11. Toxicitat mitocondrial per NRTIs en l'edat pediàtrica	35
11.1 Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en malalts pediàtrics infectats per l'HIV	37
11.2 Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en lactants sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals durant la gestació i el període neonatal	39
Hipòtesi de treball	43
Objectius	45

Pacients i mètodes	
<i>Tipus d'estudi</i>	Pàgina 47
<i>Selecció de pacients</i>	47
<i>Variables en estudi</i>	50
<i>Tècniques de biologia molecular</i>	51
<i>Determinació dels nivells plasmàtics d'àcid làctic i alanina</i>	51
<i>Anàlisi estadística</i>	54
Resultats	
<i>Cohort 1. Pacients pediàtrics infectats per l'HIV</i>	55
<i>Cohort 2. Pacients sans nascuts de mare infectada per l'HIV</i>	63
Discussió	73
<i>Cohort 1. Pacients pediàtrics infectats per l'HIV</i>	74
<i>Cohort 2. Pacients sans nascuts de mare infectada per l'HIV</i>	78
<i>Estudis futurs</i>	83
Conclusions	85
Referències bibliogràfiques	87
Annexos	
Apèndix 1. <i>Classificació de la infecció per l'HIV en l'edat pediàtrica: Categories Clíniques</i>	101
Apèndix 2. <i>Classificació de la infecció per l'HIV en l'edat pediàtrica: Categories Immunològiques</i>	103
Apèndix 3. <i>Fàrmacs antiretrovirals</i>	105

Abreviatures

3TC	Lamivudina
ABC	Abacavir
ADP	Àcid Adenosina-difosfòric
ARV	Fàrmacs Antiretrovirals
ATP	Àcid Adenosina-trifosfòric
ZDV	Zidovudina
CDC	Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta (EEUU)
CV	Càrrega Viral RNA-HIV (\log_{10} còpies/ml)
d4T	Estavudina
ddI	Didanosina
DNA	Àcid Desoxiribonucleic
EFV	Efavirenz
TARGA	Teràpia Antiretroviral de Gran Activitat
HiperLA	Hiperlactacidèmia
HIV	Virus de la Immunodeficiència Humana
IDV	Indinavir
IPs	Fàrmacs Inhibidors de les Proteases
LA	Àcid Làctic
LPV/r	Lopinavir/ritonavir
NFV	Nelfinavir
NNRTIs	Fàrmacs No Anàlegs de Nucleòssids Inhibidors de la Transcriptasa Inversa
NRTIs	Fàrmacs Anàlegs de Nucleòssids Inhibidors de la Transcriptasa Inversa
NVP	Nevirapina
PCR	Reacció en Cadena de la Polimerasa
RNA	Àcid Ribonucleic
RTV	Ritonavir
SIDA	Síndrome de la Immunodeficiència Adquirida
T-20	Enfuvirtide
VHB	Virus de l'Hepatitis B
VHC	Virus de l'Hepatitis C

Índex de taules

Taula 1. <i>Recomanacions per a l'inici de teràpia antiretroviral en pacients pediàtrics infectats per l'HIV majors d'un any de vida.</i>	Pàgina 13
Taula 2. <i>Recomanacions de règims TARGA en el pacient pediàtric infectat per l'HIV i no experimentat a fàrmacs antiretrovirals o exposat, en el període neonatal, a zidovudina.</i>	14
Taula 3. <i>Interacció entre els diversos fàrmacs antiretrovirals NRTIs i les DNA polimerases humanes (adaptat de Brinkman et al, 1998).</i>	23
Taula 4. <i>Manifestacions clíniques de la patologia congènita de la cadena respiratòria mitocondrial.</i>	26
Taula 5. <i>Característiques principals dels diversos treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en pacients adults infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral.</i>	28
Taula 6. <i>Característiques clíniques principals de les tres formes de presentació de la hiperlactacidèmia en els malalts infectats per l'HIV (adaptada de Ogedegbe et al, 2003).</i>	32
Taula 7. <i>Característiques principals dels dos treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en pacients pediàtrics infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral.</i>	37
Taula 8. <i>Característiques principals dels dos treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en nounats sans exposats a antiretrovirals durant la gestació, part i/o període neonatal.</i>	41
Taula 9. <i>Característiques principals de la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV en el moment de la inclusió en l'estudi.</i>	55
Taula 10. <i>Característiques principals dels tractaments antiretrovirals en la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV, a la inclusió i a la conclusió de l'estudi.</i>	56
Taula 11. <i>Característiques principals dels episodis d'hiperlactacidèmia observats en la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV.</i>	58
Taula 12. <i>Característiques clíniques i analítiques diferencials entre els pacients que desenvolupen hiperlactacidèmia asimptomàtica i els que no la desenvolupen.</i>	61
Taula 13. <i>Tractament antiretroviral i risc d'hiperlactacidèmia (després d'excloure els pacients que no rebien cap tractament).</i>	62
Taula 14. <i>Característiques gestacionals, clíniques i analítiques, de les mares infectades per l'HIV.</i>	63

Taula 15. Característiques clíniques dels pacients inclosos en l'estudi, al naixement.	Pàgina 64
Taula 16. Temps d'exposició (en setmanes) als diferents fàrmacs anàlegs de nucleòssids, durant l'embaràs i el període neonatal.	64
Taula 17. Determinacions plasmàtiques d'àcid làctic en els pacients sans exposats a l'HIV i ARV i en els controls no exposats, a diferents edats.	65
Taula 18. Característiques clíniques principals i dades sobre l'exposició a tòxics de les 3 pacients que han desenvolupat simptomatologia neurològica.	67
Taula 19. Factors de risc d'hiperlactacidèmia en el pacient sa exposat a l'HIV i a fàrmacs antiretrovirals. Variables clíniques i analítiques.	69
Taula 20. Exposició a fàrmacs antiretrovirals i risc d'hiperlactacidèmia en la cohort de nens sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals.	70
Taula 21. Característiques principals dels treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en pacients pediàtrics infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral.	75
Taula 22. Característiques principals dels treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en nounats sans exposats a antiretrovirals durant la gestació, part i/o període neonatal.	79

Índex de figures

Figura 1. Representació esquemàtica de la mitocòndria, on s'esdevenen les principals vies metabòliques per a l'obtenció d'energia en la cèl.lula.	18
Figura 2. Representació esquemàtica en la mitocòndria dels principals mecanismes (en vermell) que duen a un acúmulo d'àcid làctic quan queda bloquejada la fosforilació oxidativa, ja sigui per la toxicitat associada a l'ús de NRTIs o per altres causes.	24
Figura 3. Algoritme de validació i inclusió en l'estudi de les determinacions plasmàtiques d'àcid làctic.	53
Figura 4. Algoritme que resumeix la validació i inclusió de les determinacions plasmàtiques d'àcid làctic en la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV.	57
Figura 5. Detall de l'evolució de la hiperlactacidèmia asimptomàtica i dels tractaments antiretrovirals rebuts pel Cas 10 .	60
Figura 6. Detall de l'evolució dels nivells plasmàtics d'àcid làctic en les 3 pacients que han desenvolupat simptomatologia neurològica i de la cohort de nens sans exposats a l'HIV i fàrmacs antiretrovirals.	68

