

Discussió

En el darrer decenni, l'aparició de nous fàrmacs i famílies d'antiretrovirals i el seu ús en règims combinats tipus TARGA han permès controlar la replicació de l'HIV i convertir la infecció per aquest virus en una patologia de curs crònic en aquells pacients que disposen de tractament de forma regular. Tot i que l'experiència amb teràpia TARGA en pacients pediàtrics és encara escassa, sobretot al comparar-la amb la que existeix en pacients adults, diversos autors han ja reportat l'èxit de les teràpies combinades d'antiretrovirals en la reducció de la morbiditat i la mortalitat associades a la infecció per l'HIV i la SIDA en nens (*Luzuriaga et al, 2000; Faye et al, 2002; Sanchez et al, 2003; Resino et al, 2004*), amb resultats equivalents als de la **Cohort 1**. A la conclusió de l'estudi que es discuteix, cap dels nens ha desenvolupat, *de novo*, simptomatologia definitiva de SIDA, el 90% dels pacients es troben en la Categoria Immunològica 1 (*Centers for Disease Control and Prevention, 1994*), o sigui, amb recomptes percentuals normals de limfòcits CD4, i gairebé en dos de cada tres, la càrrega viral plasmàtica per a l'HIV (RNA-HIV) roman indetectable.

Paral·lelament, la profilaxi amb antiretrovirals durant l'embaràs (un règim TARGA en la majoria dels casos), el part i el període neonatal, la cesària electiva i la lactància artificial exclusiva han permès disminuir dramàticament la transmissió vertical de l'HIV. Les sèries més recents xifren aquesta taxa per sota del 2% (*Mofenson LM, 2003; Thorne et al, 2004*), igual com passa en la **Cohort 2** (una nena infectada de 146 fills de mare seropositiva, taxa de transmissió vertical de 0.7%).

Els anàlegs de nucleòssids inhibidors de la transcriptasa inversa (NRTIs) foren els primers fàrmacs antiretrovirals que es van desenvolupar i, avui en dia, han esdevingut l'eix de qualsevol teràpia TARGA. Les recomanacions actuals inclouen almenys dos NRTIs en qualsevol combinació d'antiretrovirals d'inici, en totes les edats i circumstàncies (*Public Health Service Task Force, 2004; Sharland et al, 2004*).

Els NRTIs actuen inhibint la transcriptasa inversa de l'HIV, un enzim bàsic per a la replicació viral. A la vegada, mostren afinitat per la DNA polimerasa γ , que

s'encarrega, en la cèl.lula eucariota, de la replicació del DNA mitocondrial. La deplecció de DNA mitocondrial associada a l'ús crònic d'NRTIs i la disminució en la producció d'energia que se'n deriva formen, probablement, el substrate patogènic principal de la majoria de processos patològics que s'han atribuït als NRTIs.

La determinació plasmàtica d'LA, el principal marcador d'alteració en el metabolisme energètic mitocondrial, mostra una gran variabilitat fisiològica i una baixa especificitat. Diverses circumstàncies en el moment de la venopunció poden causar falses hiperLA: l'èstasi venosa secundària al torniquet, l'activitat física prèvia, l'absència de dejú o el processament inadequat de la mostra sanguínia en són alguns exemples. Aquest fet adquireix especial importància en una població com la descrita, amb pacients en edat infantil o escolar en la **Cohort 1** i lactants en la **Cohort 2**.

Els criteris de validació i inclusió de les determinacions d'LA utilitzats en aquest estudi (les estrictes condicions d'obtenció i processament de la mostra sanguínia exigides i la determinació concomitant dels nivells d'alaninèmia) han minimitzat el risc d'incloure-hi falses hiperLA. De fet, els valors d'LA exclosos per alaninèmies normals han estat més baixos que els valors d'hiperLA atribuïda a afectació mitocondrial secundària a antiretrovirals en ambdues **Cohorts**. A més, en la **Cohort 1**, les falses hiperLA s'han normalitzat, en tots els casos, en la següent determinació.

D'altra banda, els valors obtinguts s'han comparat als valors de referència del laboratori de l'Hospital Sant Joan de Déu (*Artuch et al, 1995*) en la **Cohort 1** i amb determinacions plasmàtiques d'LA obtingudes de nens sans a qui se'ls havia practicat una anàlisi sanguínia pre-quirúrgica en la **Cohort 2**, el que reforça la validesa de les troballes obtingudes. Més enllà d'aquestes consideracions, els nivells plasmàtics d'LA objectivats en alguns pacients en ambdues cohorts (*i.e.* pics d'LA de 4.9 mmol/L en la **Cohort 1** o de 10.1 mmol/L en la **Cohort 2**, a tall d'exemple) són difícilment atribuïbles a una venopunció dificultosa o a un processament inadequat de la mostra sanguínia.

Cohort 1. Pacients pediàtrics infectats per l'HIV

La ubiqüitat de les mitocòndries, presents en la majoria de cèl.lules humanes, fa que el ventall de síndromes clíniques que s'han descrit associades a la disfunció mitocondrial per NRTIs sigui molt ampli. La síndrome de l'acidosi làctica n'és l'efecte advers més greu, amb una incidència al voltant de 4 casos per mil pacients infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral i any, i una mortalitat per sobre del 50%.

Recentment, s'han comunicat casos d'hiperLA simptomàtica més lleu i de millor pronòstic en pacients adults, amb incidències entre 8 i 15 casos per 1000 pacients i any.

En l'edat pediàtrica, tan sols s'han descrit tres casos de síndrome de l'acidosi làctica en malalts infectats per l'HIV (*Church et al, 2001 i 2002; Rosso et al, 2003; Rey et al, 2003*), dos dels quals van evolucionar a l'èxitus. En la **Cohort 1**, cap dels pacients ha desenvolupat símptomes compatibles amb hiperLA, si bé diversos nens presenten altres patologies que estudis recents han relacionat amb la toxicitat per fàrmacs antiretrovirals, com ara la síndrome de lipodistròfia o l'osteopènia. Així doncs, la hiperLA secundària a l'ús de NRTIs en l'edat pediàtrica amb simptomatologia acompanyant seria també un fenomen infreqüent.

La densitat d'incidència d'hiperLA asimptomàtica en la **Cohort 1** ha estat de 8.8 episodis per 100 pacients pediàtrics infectats per l'HIV-any i, globalment, ha afectat al 22% dels nens inclosos en la sèrie. Aquestes xifres són diferents de les comunicades pels altres dos treballs que han estudiat els nivells plasmàtics d'LA en pacients pediàtrics infectats per l'HIV (*Giaquinto et al, 2001; Desai et al, 2003*); la grandària relativament petita de les mostres i els diferents criteris d'inclusió a l'hora de validar les determinacions plasmàtiques d'LA poden explicar aquestes diferències. Tanmateix, en les sèries de pacients adults, la taxa de prevalença d'hiperLA asimptomàtica es situa al voltant del 20%, i és molt semblant a la objectivada en la **Cohort 1**.

Com en els treballs de *Giaquinto* i *Desai*, els nivells plasmàtics màxims d'LA en els diferents episodis d'hiperLA asimptomàtica no han arribat, en cap cas, a 5 mmol/L (mitjana 2.61 mmol/L; rang de 1.9 a 4.9 mmol/L).

Taula 21. Característiques principals dels treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en pacients pediàtrics infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral.

Referència	n	HiperLA (mmol/L)		Prevalença d'hiperLA	Associacions definides
		Definició	Pic		
<i>Giaquinto et al, 2001</i>	36	> 2.5	-	8%	-
<i>Desai et al, 2003</i>	127	> 2	4.4	32%	Tractament amb NRTIs Tractament amb IPs Càrrega viral indetectable
<i>Noguera et al, 2003</i>	91	>1.88 (< 6 anys) >1.77 (≥ 6 anys)	4.9	22%	Inici precoç del tractament antiretroviral Temps acumulat més curt de tractament antiretroviral

Tot i no haver-se produït cap cas d'hiperLA simptomàtica ni de síndrome de l'acidosi làctica, s'ha constatat una correlació negativa entre els nivells plasmàtics d'LA i els valors de pH ($p = 0.044$), el que era esperable si es té en compte que l'LA es comporta, en el medi intern, com un àcid dèbil.

D'altra banda, igual com passa en els pacients adults, la hiperLA asimptomàtica en la sèrie estudiada no s'ha acompanyat d'afectació hepàtica a nivell analític, mesurada mitjançant les determinacions en plasma d'aspartat aminotransferasa i alanina aminotransferasa.

L'evolució de la hiperLA asimptomàtica en el pacient pediàtric infectat per l'HIV no sembla diferent de la del pacient adult: crònica i compensada fins a la normalització dels nivells plasmàtics d'LA al cap d'uns mesos, sense necessitat de cap intervenció terapèutica ni de cap canvi en el règim de fàrmacs antiretrovirals. El perquè la majoria de pacients mostren aquesta evolució i només alguns desenvolupen simptomatologia és encara una incògnita. En la **Cohort 1**, tots els episodis observats d'hiperLA s'han autolimitat en el temps (excepte en el **Cas 10**), amb una durada mediana de 6 mesos (rang de 3 a 25 mesos). De fet, un temps acumulat més curt de tractament antiretroviral total s'ha associat, de forma significativa, a un major risc de desenvolupar hiperLA asimptomàtica, el que recolza la hipòtesi de l'existència d'un període d'adaptació a la toxicitat per NRTIs. A més, els pacients amb un temps acumulat major de tractament antiretroviral han estat rebent, en la majoria de casos, monoteràpia amb zidovudina o biteràpia amb NRTIs durant anys i de forma esglaonada, el que els hauria permès superar còmodament aquest procés adaptatiu, mentre els altres sovint han rebut una combinació TARGA des del primer dia de tractament.

El reduït nombre de pacients inclosos ha estat un entrebanc a l'hora d'intentar associar l'ús de certs antiretrovirals amb el desenvolupament d'hiperLA. Tanmateix, l'especificitat entre l'ús de fàrmacs com la didanosina o l'estavudina i la hiperLA es dona sobretot quan apareix simptomatologia clínica, el que no s'ha esdevingut en l'estudi presentat. En qualsevol cas, en la majoria d'episodis d'hiperLA, el pacient estava rebent un règim tipus TARGA que incloïa NRTIs (dos o tres NRTIs, en 16 de 20 episodis), i d'aquests, dos dels més utilitzats foren l'estavudina (13 de 20 episodis) i la didanosina (8 de 20 episodis), com es descriu en la literatura.

D'altra banda, s'ha constatat una associació entre l'ús de nelfinavir i el desenvolupament d'hiperLA asimptomàtica ($p = 0.029$). El nelfinavir fou un dels

primers inhibidors de la proteasa que es va poder utilitzar en l'edat pediàtrica i, per tant, és dels que més informació se'n té pel que fa a característiques farmacològiques i seguretat del seu ús en nens. A banda de les diarrees que freqüentment provoca al principi del tractament, és un fàrmac ben tolerat en comparació als altres IPs sorgits a la segona meitat dels 90 (ritonavir o indinavir), es pot administrar en forma de pols disolta amb menjars líquids, se'n poden determinar nivells plasmàtics i mostra un perfil favorable pel que fa al desenvolupament de resistències, si es compara amb els NNRTIs. D'acord amb les recomanacions internacionals (*Public Health Service Task Force, 2004; Sharland et al, 2004*) i per les raons comentades, el nelfinavir és un dels fàrmacs que més s'ha utilitzat en les combinacions tipus TARGA d'inici de lactants o pacients en edat infantil en qui el temps acumulat de tractament era més curt i l'inici de teràpia antiretroviral més precoç. En pacients més experimentats, en canvi, les possibilitats terapèutiques eren més àmplies, ja fos amb règims TARGA basats en IPs o basats en NNRTIs. Aquest factor de confusió pot explicar la associació descrita que, de fet, perd la significació al realitzar la regressió logística. Cal no oblidar, però, que altres autors també han objectivat una associació entre l'ús d'IPs i el desenvolupament d'hiperLA (*Desai et al, 2003; Huynh et al, 2004*), per a la qual no es disposa encara d'una explicació fisiopatològica.

Crida també l'atenció que quatre dels episodis d'hiperLA es produïssin en pacients que no estaven rebent cap tractament antiretroviral. En dos dels casos (**Cas 6** i **Cas 9**, dos nens), els pacients havien interromput la teràpia uns mesos abans, i la hiperLA podria atribuir-se a certa toxicitat residual. Els altres dos episodis, però, es produeixen en una pacient mai exposada a fàrmacs antiretrovirals (**Cas 15**). Alguns autors han comunicat troballes semblants en pacients adults mai tractats (*Moyle et al, 2002*) i s'ha atribuït toxicitat mitocondrial a l'HIV (*Shikuma et al, 2001; Côté et al, 2002*) i a la resposta inflamatòria que aquest genera en l'hoste (*Jacotot et al, 2000; Raidel et al, 2002*); així doncs, el propi HIV en el **Cas 15** i el rebrot en la càrrega viral plasmàtica (RNA-HIV) després de la interrupció terapèutica en els **Casos 6 i 9** podria haver jugat un paper en les hiperLA detectades.

Desai et al relacionen una bona resposta virològica al tractament antiretroviral combinat (càrrega viral RNA-HIV <400 còpies/mL) amb el desenvolupament d'hiperLA asimptomàtica en la seva sèrie de pacients pediàtrics i suggereixen, arrel d'això, que els nivells plasmàtics d'LA podrien utilitzar-se com a marcador de bona adherència al tractament; això permetria diferenciar entre els pacients mal complidors i els que desenvolupen resistències quan l'evolució clínica, virològica o immunològica no fos

l'adequada, sobretot en entorns amb pocs recursos en què algunes tècniques més cares (*i.e.* els tests de resistències) no estan a l'abast. En la **Cohort 1**, cap de les variables clíniques, immunològiques i virològiques estudiades s'ha relacionat amb el desenvolupament d'hiperLA, tot i que cal recordar que una adherència insuficient al tractament antiretroviral ha estat un dels criteris d'exclusió utilitzats.

L'alta incidència d'hiperLA detectada en la nostra sèrie no justificaria la determinació rutinària dels nivells plasmàtics d'LA, tenint en compte que aquesta no s'ha acompanyat de simptomatologia en cap cas ni ha dut tampoc a cap canvi d'estratègia terapèutica. Tanmateix, l'escassa experiència de què es disposa en el pacient pediàtric i la possible repercussió futura en el desenvolupament psico-somàtic dels nens, d'aquestes o d'altres alteracions metabòliques aconsellen, en la nostra opinió, un seguiment clínic-analític proper dels pacients pediàtrics infectats per l'HIV des del punt de vista del metabolisme mitocondrial.

Cohort 2. Pacients sans nascuts de mare infectada per l'HIV

Si bé l'existència de toxicitat mitocondrial associada a l'ús de NRTIs en pacients infectats per l'HIV i les seves diverses expressions clíniques han quedat sobradament demostrats en els darrers anys i són motiu d'estudi arreu, existeix certa controvèrsia sobre la possibilitat que aquesta toxicitat afecti també a nounats sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals durant la gestació. En aquest sentit, diversos estudis retrospectius poblacionals, bàsicament americans (*Bulterys et al, 2000; Lindegren et al, 2000; Dominguez et al, 2000; The Perinatal Safety review working group, 2000; Petra Study Team, 2002*), han rebutjat les troballes de la Cohort Francesa, que ha objectivat una incidència més alta de l'esperada de simptomatologia neurològica relacionada amb una disfunció mitocondrial en una sèrie molt gran de nounats sans fills de mare infectada per l'HIV (*Blanche et al, 1999; Landreau-Mascaro et al, 2002; Barret et al, 2003*).

Es pot afirmar que els beneficis que han proporcionat els tractaments antiretrovirals en la gestant seropositiva pel que fa al risc de transmissió vertical de l'HIV superen, de llarg, la potencial toxicitat que se'ls ha associat fins ara, i el seu ús, a dia d'avui, segueix estant plenament justificat. Tot i això, l'experiència acumulada amb l'ús d'aquests agents durant l'embaràs és encara escassa, sobretot pel que fa als règims tipus TARGA, el que ens obliga a seguir estudiant els efectes de l'exposició als

antiretrovirals durant un període fonamental del desenvolupament d'aquests pacients, altrament sans.

En aquesta sèrie, la meitat dels pacients estudiats han desenvolupat hiperLA en algun moment del seguiment durant el primer any de vida. Aquesta xifra és inferior a la reportada per les dues altres sèries publicades de nounats sans exposats a l'HIV i antiretrovirals en qui s'han estudiat els nivells plasmàtics d'LA (*Giaquinto et al, 2001; Alimenti et al, 2003*). Com en la **Cohort 1**, els criteris més estrictes d'inclusió de les mostres utilitzats estudi poden explicar, almenys en part, aquesta diferència. De fet, *Giaquinto et al* no aporten cap informació sobre la tècnica d'extracció sanguínia utilitzada, mentre que *Alimenti et al* fan servir un protocol d'extracció semblant al de l'estudi que es discuteix, però no determinen l'alaninèmia en aquelles mostres amb hiperLA. En tots dos estudis, la mostra de pacients és més petita, el seguiment s'allarga només fins al mig any de vida i no utilitzen cap població control.

Ambdós autors objectiven una tendència cap a la normalització progressiva dels nivells plasmàtics de LA amb l'edat que mostra una significació estadística en l'estudi que es discuteix.

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.

Referència	n	Definició d'hiperLA	Prevalença d'hiperLA	Associacions definides
<i>Giaquinto et al, 2001</i>	20	>2.5 mmol/L	85%	-
<i>Alimenti et al, 2003</i>	38	>2.1 mmol/L ≥5 mmol/L	92% 26%	-
<i>Noguera et al, 2004</i>	141	>2.44 mmol/L >5 mmol/L	52% 8%	Ús gestacional de didanosina

Com en la **Cohort 1**, s'ha identificat una correlació negativa, ja esperada, entre els nivells plasmàtics de LA i els valors de pH; d'altra banda, els pacients amb hiperLA no han mostrat hipertransaminasèmia, suggerint que l'afectació hepàtica tampoc és comú en els pacients sans exposats a l'HIV i antiretrovirals durant la gestació i període neonatal que desenvolupen hiperLA.

Cal remarcar l'alta prevalença de pacients amb nivells plasmàtics de LA per sobre de 5 mmol/L en algun moment de l'estudi (8%), la majoria dels quals han romàs asimptomàtics, com ja havien comunicat *Alimenti et al*, amb una taxa encara superior

(26%). Tot i que s'han observat també aquests valors d'hiperLA en pacients adults asimptomàtics, de forma excepcional (*Moyle et al, 2002*), aquest sol ser el llindar utilitzat per alguns experts per a considerar un canvi en l'actitud terapèutica (*John et al, 2002*) o per a definir l'episodi com síndrome de l'acidosi làctica (*Brinkman, 2000*). D'acord amb les troballes descrites, aquest valor llindar dels nivells d'LA plasmàtic no és útil en la població de pacients sans exposats temporalment a l'HIV i als antiretrovirals.

Crida l'atenció que la meitat dels nens en la **Cohort 2** presentin hiperLA, tenint en compte que només han estat temporalment exposats als antiretrovirals. De fet, les determinacions plasmàtiques d'LA s'inicien, en l'estudi presentat, coincidint amb la finalització de la profilaxi neonatal amb zidovudina oral. Aquesta taxa de prevalença és molt més alta que la de la majoria de sèries de pacients adults i que la de les altres sèries amb malalts pediàtrics infectats per l'HIV, inclosa la de la **Cohort 1**, en què el protocol d'obtenció i processament de la mostra sanguínia ha estat el mateix. Cal recordar que els pacients infectats per l'HIV estan exposats als antiretrovirals de forma crònica, sovint durant anys. A més, en la **Cohort 1**, un inici precoç de la teràpia antiretroviral ha estat un dels factors de risc identificats per a desenvolupar hiperLA asimptomàtica.

En les malalties mitocondrials genètiques de debut precoç, els primers símptomes solen afectar als teixit nerviós i muscular, perquè són els que més depenen del correcte funcionament de la fosforilació oxidativa mitocondrial. En gairebé tots els casos publicats de toxicitat mitocondrial secundària a NRTIs en nens per sota dels 5 anys, infectats per l'HIV o no, descrits fins ara (*Blanche et al, 1999; Church et al, 2001 i 2002; Barret et al, 2003*), el quadre clínic ha estat fonamentalment neurològic, incloses les 3 pacients identificades en l'estudi que presentem.

A partir d'aquestes dades, hom pot hipotetitzar que els elevats requeriments energètics d'un organisme en desenvolupament poden fer-lo més susceptible a la toxicitat per antiretrovirals, sobretot en etapes tan precoces com la fetal o la neonatal. Això és preocupant per dues raons. D'una banda, es desconeix el potencial d'aquesta toxicitat a mig i llarg termini, sobretot pel que fa al desenvolupament neuropsicològic dels pacients no infectats però exposats a l'HIV i als antiretrovirals. De l'altra, en els pocs nens que adquireixin la infecció per l'HIV per transmissió vertical, les recomanacions actuals aconsellen un inici precoç i agressiu de teràpia TARGA i, per tant, l'efecte perjudicial d'aquests tractaments pot ser encara més gran.

En la literatura, hi ha tres casos reportats de símptomes compatibles amb hiperLA simptomàtica en nounats sans durant el període neonatal de profilaxi amb zidovudina, que en tots els casos mostren una bona evolució a l'aturar el tractament (*Scalfaro et al, 1998; Alimenti et al, 2003*). En la **Cohort 2**, no hi ha hagut cap problema de tolerància al règim profilàctic neonatal, en la majoria dels casos amb zidovudina, que han completat tots els pacients de la sèrie. Val a dir, però, que els símptomes inicials d'aquest quadre solen ser lleus i inespecífics (irritabilitat, nàusees i vòmits, distensió abdominal...), especialment en el lactant, i que és possible que hagin passat desapercebuts o que hagin estat orientats erròniament des del punt de vista diagnòstic, autolimitant-se posteriorment.

Com ja s'ha comentat, en l'adult infectat per l'HIV, la toxicitat mitocondrial secundària a l'ús de NRTIs s'ha relacionat amb distintes patologies, com ara la miopatia, la pancreatitis, la neuropatia perifèrica, l'osteopènia o la síndrome de lipodistròfia. En el nen, però, la majoria dels pocs casos comunicats descriuen simptomatologia neurològica.

En aquest sentit, l'experiència que aporta la Cohort Francesa (*Enquête Périnatale Française*) és de gran ajuda (*Barret et al, 2003*). En una sèrie que inclou a 4426 nounats sans (dels quals 2644 han estat exposats a antiretrovirals), identifiquen a 28 pacients amb símptomes neurològics en qui les proves complementàries realitzades permeten atribuir el quadre clínic a una disfunció mitocondrial, ja sigui en la Categoria **A** (patologia mitocondrial establerta, n = 7) o en la Categoria **B** (possible disfunció mitocondrial, n = 14); set pacients més estan pendants de resultats en el moment de publicar l'estudi. Les tres pacients amb simptomatologia neurològica i hiperLA persistent en la sèrie presentada quedarien incloses en la Categoria **B** (simptomatologia compatible, amb hiperLA persistent o troballes histològiques menors). Cal emfatitzar la benignitat dels símptomes i la seva evolució observats en les tres nenes, que van desaconsellar la realització d'estudis diagnòstics més complexos, cars i sovint agressius.

Els dos factors de risc que identifiquen els autors francesos (l'exposició a antiretrovirals i l'exposició a un règim farmacològic combinat *versus* la monoteràpia amb zidovudina) suggereixen fortament una relació causa-efecte entre l'ús d'antiretrovirals i la simptomatologia neurològica. A més, tant en la Cohort Francesa (1.1%) com en l'estudi que es discuteix (2.1%), de potència limitada per la grandària

de la mostra, la taxa de prevalença per a patologia mitocondrial és molt més alta que l'observada en la població general en sèries recents: 1 cas per cada 10000 nounats vius (*Uusimaa et al, 2000; Darin et al, 2001*).

Els diversos estudis analitzats fins al moment i les troballes que comuniquen, tant bioquímiques com clíniques, suggereixen fortament l'existència d'una afectació del metabolisme mitocondrial secundària a l'exposició a NRTIs en l'embaràs i període neonatal en nens sans fills de mare infectada per l'HIV. Estudis recents en cèl·lules de placenta i cordó umbilical de gestants infectades per l'HIV (*Shiramizu et al, 2003; Divi et al, 2004*), i en sang perifèrica de pacients exposats a antiretrovirals (*Poirier et al, 2003*), demostren nivells significativament més baixos de DNA mitocondrial en aquests teixits quan els comparem a pacients control, el que confirma aquesta patologia, també des del punt de vista genètic.

Igual com passa en la **Cohort 1**, l'escassa experiència de què es disposa pel que fa a la toxicitat derivada de l'ús d'antiretrovirals en nounats sans nascuts de mare infectada per l'HIV aconsella un seguiment proper d'aquests pacients, sobretot des del punt de vista del desenvolupament neuropsicològic durant la infància. En aquest contexte, la determinació periòdica de l'LA plasmàtic pot jugar un paper. En els pacients que presenten simptomatologia, els nivells d'LA podrien tenir una utilitat diagnòstica i ser vàlids també per al seguiment clínic-analític.

En l'estudi presentat, tan sols l'ús gestacional de didanosina es relaciona amb el risc de desenvolupar hiperLA. Es tracta, però, d'una sèrie petita de pacients i és probable que la toxicitat mitocondrial en el fetus i en el nounat sigui resultat de l'efecte additiu, o fins i tot sinèrgic, de diversos NRTIs, com ja han observat alguns autors en pacients adults infectats per l'HIV (*Walker et al, 2002*). De fet, d'entre les pacients que desenvolupen simptomatologia neurològica, tan sols una havia estat exposada a didanosina i dos dels pacients amb hiperLA asimptomàtica només havien estat exposats a NRTIs en el període neonatal, com ja han comunicat altres autors (*Alimenti et al, 2003*). És indubtable que un grup control de pacients sans exposats a l'HIV però no a fàrmacs antiretrovirals durant l'embaràs i període neonatal hagués reforçat la validesa de les troballes descrites; sortosament, aquest grup no és a l'abast en el nostre entorn.

En la gestant infectada per l'HIV, es recomana evitar, si és possible, la combinació d'estavudina més didanosina (*Bristol-Myers Squibb Company, 2001*), ja que s'han

comunicat varis casos de síndrome de l'acidosi làctica en el tercer trimestre coincidint amb l'ús d'aquests fàrmacs. L'associació objectivada entre l'ús de didanosina i la hiperLA en el nouat sa exposat a antiretrovirals reforça aquesta recomanació.

Finalment, cal remarcar el lligam detectat entre l'hàbit tabàquic de la mare durant l'embaràs i el desenvolupament d'hiperLA en el seu fill ($p = 0.050$). Tot i que aquesta associació perd la significació al realitzar la regressió logística, cal no oblidar que el tabac és capaç d'alterar *per se* el metabolisme mitocondrial, com s'ha demostrat sobretot en estudis relacionats amb l'aterosclerosi i la malaltia coronària (*Knight-Lozano et al, 2002*). Treballs recents en models animals han demostrat que, tant el teixit placentari (*Bouhours-Nouet et al, 2005*) com el fetus (*Yang et al, 2004*), són susceptibles també de patir aquesta toxicitat. En la **Cohort 2**, l'hàbit tabàquic matern pot haver contribuït al desenvolupament d'hiperLA en alguns dels pacients. Caldrien més estudis per a definir aquesta toxicitat i per a veure com interaccionen l'exposició al tabac i als antiretrovirals en aquests pacients.

Estudis futurs

Les troballes bioquímiques descrites recolzen l'existència d'una alteració del metabolisme energètic mitocondrial secundària a l'exposició a fàrmacs antiretrovirals en l'edat pediàtrica. Tanmateix, l'LA és només un marcador indirecte i inespecífic del funcionalisme mitocondrial. Seria interessant realitzar tests més específics, com ara estudis sobre el funcionalisme de la cadena respiratòria mitocondrial o sobre l'estrés oxidatiu, en especial en aquells pacients amb xifres més elevades d'àcid làctic o en els que desenvolupen simptomatologia clínica.

D'altra banda, d'uns anys ençà, s'està utilitzant la quantificació de DNA mitocondrial en diversos teixits com a marcador de toxicitat per fàrmacs NRTIs en pacients adults infectats per l'HIV. Aquesta tècnica, encara no desenvolupada en el pacient pediàtric, permet obtenir un marcador directe i específic d'alteració de la replicació del material genètic propi de la mitocòndria i, d'acord amb els primers treballs publicats, podria jugar un paper prometedori en l'estudi de la toxicitat associada a l'ús d'NRTIs.

En qualsevol cas, és obligat un seguiment clínic perllongat dels pacients inclosos en ambdues Cohorts. Es desconeix encara la potencial repercussió, a llarg termini, de

la toxicitat associada a l'ús d'antiretrovirals en el pacient pediàtric; des d'aquest punt de vista, preocupa especialment el desenvolupament neurològic dels pacients sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals durant l'embaràs i el període neonatal. Desconeixem també si la determinació dels nivells plasmàtics d'LA o alguna altra tècnica diagnòstica poden esdevenir un marcador diagnòstic, evolutiu o pronòstic d'alguna de les patologies associades a l'ús de NRTIs en pacients en edat pediàtrica en un futur.

Finalment, és necessari definir la història natural, en el nen, de les altres entitats patològiques de tipus metabòlic que s'han associat a l'ús d'antiretrovirals en pacients adults infectats per l'HIV. Algunes d'elles (la síndrome de lipodistròfia, les dislipidèmies o l'osteopènia) s'han relacionat també amb la toxicitat mitocondrial derivada de l'ús de NRTIs i és possible que algun dels estudis de laboratori esmentats sigui útil en el maneig clínic dels pacients que les pateixen.

Conclusions

1. La densitat d'incidència d'hiperlactacidèmia en la Cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV ha estat de 8.8 episodis per 100 pacients-any.
2. La taxa de prevalença d'hiperlactacidèmia en la Cohort de pacients sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals durant l'embaràs, part i/o període neonatal, seguits fins a l'any de vida, ha estat del 52%.
3. Manifestacions clíniques associades a la hiperlactacidèmia:
 - En la Cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV, els episodis d'hiperlactacidèmia no s'han acompanyat de simptomatologia en cap cas.
 - En la Cohort de pacients sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals durant l'embaràs, part i/o període neonatal, la hiperlactacidèmia s'ha acompanyat de símptomes en tres pacients de sexe femení (taxa de prevalença del 2.1%). En tots els casos, la síndrome clínica s'ha iniciat abans dels mig any de vida i ha consistit en un retràs lleu del desenvolupament psicomotor, que s'ha autolimitat de forma espontània en uns mesos.
4. En ambdues Cohorts, l'evolució dels nivells plasmàtics d'àcid làctic ha estat cap a la normalització progressiva, de forma espontània i en uns mesos, en la majoria dels casos. Factors de risc per al desenvolupament d'hiperlactacidèmia:
 - En la Cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV, tan sols un inici més precoç del primer tractament antiretroviral i un temps acumulat més curt de tractament antiretroviral han estat identificats com a factors de risc per a desenvolupar hiperlactacidèmia.

- En la Cohort de pacients sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals durant l'embaràs, part i/o període neonatal, només l'ús gestacional de didanosina s'ha identificat com a factor de risc per a desenvolupar hiperlactacidèmia durant el primer any de vida.
5. En la Cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV, l'evolució clínica, immunològica o virològica no s'han relacionat en cap cas amb la susceptibilitat individual per a desenvolupar hiperlactacidèmia.
 6. L'escassa i benigna repercussió clínica dels episodis d'hiperlactacidèmia i el fet que no hagin provocat canvis en l'estratègia terapèutica en cap dels pacients estudiats no justifiquen la determinació rutinària dels nivells plasmàtics d'LA en cap de les dues Cohorts de pacients.