

## **Introducció**

### **1. Generalitats**

El 5 de juny de 1981 es van donar a conèixer cinc casos de pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* en pacients homosexuals, que també presentaven altres infeccions oportunistes infreqüents i que tenien recomptes anormals de les subpoblacions limfocitàries (*MMRW, 1981*). Aquest fou el primer article a descriure el binomi infecció per l'HIV – SIDA, terme que no es va utilitzar fins a un any després. Al desembre de 1982 es publicaven 4 casos de SIDA en lactants, que l'haurien adquirit per transmissió vertical (*MMRW, 1982*). El virus fou aïllat per primera vegada al maig de 1983 (*Barre-Sinoussi et al, 1983*). Ningú podia imaginar aleshores la magnitud que hauria adquirit l'epidèmia per l'HIV 20 anys més tard.

En el 4<sup>art</sup> Informe sobre l'Epidèmia Mundial de SIDA, publicat per ONUSIDA al desembre de 2004, el nombre estimat d'infectats per l'HIV arreu del món es situa en 38 milions de persones, amb més de 2 milions d'afectats menors de 15 anys (*UNAIDS /04.45E, 2004*). La gran majoria d'aquests malalts viuen al Tercer Món. Es calcula que, durant l'any 2003, s'haurien produït al voltant de 5 milions de noves infeccions, de les quals 630 mil serien en malalts pediàtrics; l'any amb major nombre de noves infeccions des que es coneix la malaltia. L'epidèmia per l'HIV, també durant el 2003, hauria causat gairebé 3 milions de morts arreu del món, el que elevaria el nombre de defuncions a més de 20 milions des dels primers casos a l'any 1981.

Lluny d'estabilitzar-se, les taxes d'infecció segueixen creixent a l'Àfrica Subsahariana, mentre nous focus d'epidèmia avancen de forma alarmant a d'altres regions: Àsia i l'Europa de l'Est. El contacte heterosexual ha esdevingut la principal via de transmissió de l'HIV, tot i que la gran majoria de pacients pediàtrics s'infecten per transmissió vertical. Les dones entre 15 i 49 anys ja representen la meitat de la població mundial infectada per l'HIV, el que ha augmentat la discriminació que patien per raons de sexe en molts països subdesenvolupats. Actualment, es calcula que l'1%

de la població mundial entre 15 i 49 anys està infectada per l'HIV. D'altra banda, el nombre d'orfes per culpa de la SIDA arriba ja als 12 milions de menors, i segueix creixent.

A Europa Occidental, igual com passa a la resta de països desenvolupats, els esforços realitzats en prevenció i la introducció de noves famílies i fàrmacs antiretrovirals no han aconseguit frenar l'epidèmia com s'esperava. El nombre estimat d'infectats a l'Europa Occidental s'eleva a 600 mil persones, un 0.3% de la població entre 15 i 49 anys segons les darreres estimacions. Mentre que la majoria de persones infectades són homes al voltant dels 40 anys, usuaris o ex-usuaris de drogues per via parenteral, els nous grups de risc inclouen als homes que practiquen sexe amb homes, les prostitutes, els presos i els immigrants, i el contagi per via sexual s'ha convertit en el més prevalent. La població infectada per l'HIV en edat pediàtrica es situa al voltant del 6000 pacients. A més, la davallada en el nombre de nous casos de SIDA associada als règims d'antiretrovirals tipus TARGA ha disminuït la conscienciació social respecte al risc que comporta la infecció per l'HIV, *relaxant* les mesures preventives que tant han costat d'introduir en la població.

Tot i els avenços aconseguits, sobretot en els camps de la prevenció i del desenvolupament de fàrmacs antiretrovirals eficaços, l'epidèmia per l'HIV segueix creixent. Es necessita una resposta contra la SIDA a nivell mundial, ordenada i eficaç, amb més recursos econòmics més ben aprofitats, millors programes de prevenció, desestigmatització de la malaltia, conscienciació de la importància de l'epidèmia, sobretot entre les classes governants, i accés universal a fàrmacs antiretrovirals de baix cost (*Sepkowitz, 2001*).

## **2. La infecció per l'HIV en el nen**

L'HIV tipus 1 pertany a la família dels retrovirus (*Retroviridae*) i es compon d'una cadena única d'RNA, que conté tots els gens necessaris per a la síntesi de les proteïnes que permetran la replicació viral. Des d'un punt de vista patogènic, la proteïna de membrana *gp120* permet l'adhesió del virus als limfòcits CD4; posteriorment, la fusió del limfòcit amb l'HIV es produeix a través de la proteïna *gp41* i, aleshores, l'HIV és capaç d'introduir el seu genoma en el citoplasma de l'hoste, on el RNA viral es transcriu a una doble cadena de DNA mitjançant la transcriptasa inversa, una altra proteïna de l'HIV. El *provirus* s'integra en el DNA nuclear i aprofita la

maquinària cel.lular per a sintetitzar noves proteïnes virals que s'ensamblaran per a formar nous virus, procés en el que juga un paper clau la proteasa viral *p10*. La sortida de les noves partícules virals a través de la membrana cel.lular del limfòcit CD4 tanca el cicle.

La principal via de transmissió per l'HIV en la població pediàtrica és la transmissió vertical. Tot i que la primoinfecció pot produir-se durant la gestació o a través de la lactància materna, en els països desenvolupats, tres de cada quatre nens s'infecten durant el part. Alguns factors de risc identificats per a la transmissió vertical de l'HIV són el part vaginal, la ruptura de membranes durant més de 4 hores, l'ús de drogues intravenoses durant l'embaràs, la prematuritat i el baix pes al naixement i el grau de control de la infecció materna durant la gestació (limfòcits CD4 baixos, càrrega viral per a l'HIV alta i malaltia avançada associen un major risc de transmissió vertical).

En els pacients infectats per transmissió vertical, la infecció aguda per l'HIV no sol associar la síndrome retroviral aguda que es produeix en el 60% de primoinfeccions en adults. L'HIV es replica en els limfòcits CD4 i destrueix progressivament la funció immunològica del pacient. En el nen, en què el sistema immunitari no està encara desenvolupat, la immunosupressió es produeix més ràpidament i l'evolució a SIDA, també, coincidint amb xifres altes de virèmia en plasma durant els primers anys de vida, en contrast amb el que succeix en la primoinfecció en el pacient adult.

Tot i que, clàssicament, s'han definit dos patrons evolutius per a la infecció per l'HIV de transmissió vertical: els progressors ràpids (20%) i els progressors lents (80%), seran les manifestacions clíniques durant els primers mesos de vida les que determinaran el pronòstic evolutiu a curt termini de cada pacient. Així, el retràs en el desenvolupament pondo-estatural, l'encefalopatia associada a l'HIV o la pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* són predictors de progressió ràpida, mentre que la parotiditis o la pneumònia intersticial limfoidea es relacionen amb una evolució més lenta. Els marcadors pronòstics més utilitzats actualment són la càrrega viral de l'HIV (nivell plasmàtic de còpies de l'RNA de l'HIV) i els recomptes de limfòcits CD4. Alguns autors han definit un tercer grup de pacients: els progressors molt lents (<5%), nens que romanen llarg temps (més de 10 anys) sense simptomatologia, amb recomptes normals de limfòcits CD4 i càrregues virals plasmàtiques baixes per a l'HIV, sense necessitat de tractament antiretroviral.

Els primers símptomes de la infecció per l'HIV de transmissió vertical solen ser inespecífics i d'evolució perllongada: limfadenopaties, hepato-esplenomegàlia, infeccions bacterianes recurrents, aftes orals, muguet, una corba de creixement patològica, diarrea crònica o recurrent... La parotiditis crònica, la pneumònia intersticial limfoidea o l'afectació precoç del desenvolupament neurològic, sovint irreversible, són característiques de la infecció per l'HIV en el nen. Les infeccions oportunistes, igual com en l'adult, apareixen amb graus d'immunosupressió greus i, al tractar-se en la majoria de casos de primoinfeccions, solen tenir pitjor evolució que en l'adult. La pneumònia per *Pneumocystis jirovecii* n'és un exemple claríssim.

Actualment, en la majoria de casos, el diagnòstic d'infecció per l'HIV de transmissió vertical es realitza en les primeres setmanes de vida: el genoma viral (DNA o RNA de l'HIV per tècniques de PCR) es detecta en el 93% de nounats infectats a l'edat de 15 dies; la sensibilitat i especificitat d'aquest test augmenten al 96% i 99% al mes de vida (Dunn et al, 1995). La precocitat en el diagnòstic permet, si s'escau, l'inici de teràpia TARGA en la fase aguda de la infecció. En el pacient major de 18 mesos, una serologia positiva per a l'HIV per tècnica d'ELISA confirmada per *Western blot* o immunofluorescència seran suficients per a establir el diagnòstic.

*Les darreres Classificacions Clínica i Immunològica de la infecció per l'HIV en l'edat pediàtrica es van publicar al 1994 (Centers for Disease Control and Prevention, 1994) i es poden consultar en l'Apèndix 1 i l'Apèndix 2, respectivament. En l'Apèndix 3 s'hi enumeren les principals famílies de fàrmacs antiretrovirals i les seves característiques principals, amb especial èmfasi en aquells l'ús dels quals està autoritzat en l'edat pediàtrica.*

### **3. Tractaments antiretrovirals en l'edat pediàtrica**

Els règims combinats de fàrmacs antiretrovirals, anomenats TARGA, han aconseguit convertir la infecció per l'HIV en una patologia de curs crònic, amb un descens dramàtic de la morbiditat i la mortalitat associades a SIDA i de les infeccions oportunistes, en aquells malalts que en disposen de forma regular (Steinbrook, 2001).

Tot i que la patogènesi de la infecció per l'HIV i els principis virològics i immunològics que guien l'ús de fàrmacs antiretrovirals en el tractament de la infecció per l'HIV són comuns per a totes les persones infectades, hi ha certes consideracions

que cal tenir en compte en els pacients en edat pediàtrica (*Public Health Service Task Force, 2004*):

- La majoria de nens s'infecten per transmissió vertical.
- La majoria de nens infectats per transmissió vertical s'exposen a zidovudina o a d'altres antiretrovirals durant la gestació, en el part i/o en el període neonatal.
- Calen tests virològics específics per a l'HIV si es vol arribar a un diagnòstic cert d'infecció per l'HIV per transmissió vertical abans del 18 mesos de vida.
- Existeixen diferències en les manifestacions clíniques i virològiques de la infecció per l'HIV per transmissió vertical degudes a la immaduresa del sistema immunològic.
- Existeixen diferències relacionades amb l'edat en els valors de normalitat de certs marcadors immunològics, per exemple, els limfòcits CD4.
- Existeixen diferències en els paràmetres farmacocinètics dels fàrmacs antiretrovirals, en relació a l'edat i la maduració dels òrgans encarregats del seu metabolisme.
- Existeixen diferències pel que fa a l'adherència als tractaments antiretrovirals dels malalts infectats per l'HIV en edat pediàtrica (lactants, nens o adolescents). És bàsic aconseguir fàrmacs amb característiques organolèptiques agradables, en preparacions adequades a l'edat pediàtrica, i règims d'administració entenedors, que minimitzin l'impacte del tractament sobre la qualitat de vida dels pacients i les seves famílies.
- La monitorització i modificacions en els tractaments antiretrovirals en els pacients pediàtrics es basen en l'evolució clínica, la càrrega viral i el recompte de limfòcits CD4 (en percentatge o en xifres absolutes).
- L'ús per a l'edat pediàtrica de la majoria de fàrmacs antiretrovirals es sustenta en l'eficàcia que aquests han demostrat en assaigs clínics en adults i en dades de farmacocinètica i seguretat d'assaigs clínics en fases I i II en nens.
- Cal evitar *tancar-se portes* per a possibles futures opcions terapèutiques, sobretot pel que fa a l'aparició de resistències creuades entre fàrmacs.
- És essencial el seguiment estret del desenvolupament somàtic i neuropsicològic del pacient pediàtric infectat per l'HIV, amb la intenció d'identificar precoçment manifestacions clíniques de la malaltia o de la toxicitat dels fàrmacs antiretrovirals.

*Les següents recomanacions sobre quan iniciar teràpia antiretroviral en el pacient pediàtric infectat per l'HIV i sobre els diferents fàrmacs a utilitzar es basen en les darreres versions de les Guies de Tractament Americanes i Europees (Public Health Service Task Force, 2004; Sharland et al, 2004). Aquests dos texts són molt semblants en les seves conclusions més importants, tot i no ser idèntics. En el pacient major de 12 anys, s'aconsella utilitzar les Guies de Tractament per a la Població Adulta i Adolescent (Public Health Service Task Force, 2004).*

### **3.1 Teràpia antiretroviral en el pacient infectat per l'HIV menor de 12 mesos**

L'evolució natural de la infecció per l'HIV, clínica i immunològica, en el lactant infectat per transmissió vertical pot ser molt ràpida: el 15% de pacients desenvoluparan criteris diagnòstics de SIDA o moriran en el primer any de vida; de la mateixa manera, el 50% i el 20% de malalts infectats presentaran graus moderats (limfòcits CD4 entre 15% i 25%) o greus (limfòcits CD4 <15%) d'immunosupressió abans dels 12 mesos, respectivament, si no reben cap tractament antiretroviral (Gray et al, 2001; Dunn, 2003). Per desgràcia, no es disposa de cap marcador de risc de progressió útil en edats tan precoces. La càrrega viral plasmàtica de l'HIV és molt alta en els lactants infectats per transmissió vertical: al voltant de 200 mil còpies/ml de mitjana durant el primer any, però no s'ha pogut definir cap llindar que identifiqui els pacients amb risc de ràpida progressió clínico-immunològica (Mayaux et al, 1996). D'altra banda, alguns pacients desenvolupen infeccions oportunistes fins i tot amb nivells normals de limfòcits CD4 (Dunn, 2003).

La ràpida i agressiva progressió de la infecció per l'HIV en el lactant que l'ha adquirit per transmissió vertical fa que la majoria d'experts recolzin l'inici precoç de teràpia TARGA, sigui quina sigui la situació clínica, immunològica o virològica del pacient. De fet, diversos estudis han demostrat la utilitat de la teràpia TARGA d'inici precoç en la supressió mantinguda de la replicació viral i en la recuperació clínico-immunològica d'aquests nens (Luzuriaga et al, 1997 i 2000; Hainaut et al, 2000; Faye et al, 2002).

### 3.2 Teràpia antiretroviral en el pacient infectat per l'HIV major d'un any

Els primers assaigs clínics amb monoteràpia (zidovudina, lamivudina, didanosina o estavudina) en malalts pediàtrics ja varen demostrar una millora significativa dels pacients tant des del punt de vista clínic (creixement i desenvolupament neurològic) com dels paràmetres virològics i immunològics (McKinney *et al*, 1991; Butler *et al*, 1991; Lewis *et al*, 1996; Kline *et al*, 1998). Posteriorment, els estudis amb biteràpia (zidovudina i lamivudina, zidovudina i didanosina) obtingueren encara millors resultats (McKinney *et al*, 1998; Paediatric European Network for Treatment of AIDS, 1998) que, a la vegada, s'han vist superats a l'introduir els inhibidors de la proteasa en els règims d'antiretrovirals de pacients en edat pediàtrica (Luzuriaga *et al*, 1997; Nachman *et al*, 2000; Yogev *et al*, 2002). Igual com ha passat en els adults, en els darrers anys, l'ús de teràpia TARGA i el desenvolupament de nous fàrmacs i de noves famílies de fàrmacs antiretrovirals ha dut a una reducció espectacular de la mortalitat i la morbiditat associades a la infecció per l'HIV en l'edat pediàtrica (Watson *et al*, 1999; Sanchez *et al*, 2003; Gibb *et al*, 2003; Resino *et al*, 2004).

El risc de progressió de malaltia associada a la infecció per l'HIV cau a partir dels 12 mesos de vida (Gray *et al*, 2001). A la vegada, existeixen marcadors de risc de progressió que s'han demostrat útils en la població pediàtrica major d'un any: la càrrega viral superior a 100 mil còpies/ml de RNA-HIV (Mofenson *et al*, 1997; Palumbo *et al*, 1998), la caiguda de la xifra de limfòcits CD4 per sota del 15% (Categoria Immunològica 3) o el desenvolupament de símptomes clínics definitoris de SIDA (els inclosos en la Categoria Clínica C). Tot plegat ha permès l'ús d'estratègies terapèutiques conservadores en el maneig del pacient pediàtric infectat per l'HIV, igual com s'ha fet amb els malalts adults, amb la intenció de minimitzar l'impacte dels tractaments en el qualitat de vida i la toxicitat que comporta el seu ús a llarg termini.

**Taula 1.** Recomanacions per a l'inici de teràpia antiretroviral en pacients pediàtrics infectats per l'HIV majors d'un any de vida.

Categoria Clínica <b>C</b> , o bé, Categoria Immunològica <b>3</b>	Iniciar tractament TARGA
Categories Clíniques <b>A</b> o <b>B</b> , o bé, Categoria Immunològica <b>2</b> (*), o bé, Càrrega Viral <b>&gt;100-250 mil còpies</b> RNA-HIV/mL	Valorar inici de tractament TARGA
Categoria Clínica <b>A</b> i Categoria Immunològica <b>1</b>	Diferir tractament TARGA

(\*) En pacients menors de 4 anys, amb alt risc encara de patir encefalopatia, alguns experts aconsellen iniciar tractament amb xifres de limfòcits CD4 <20%.

### 3.3 Règims terapèutics recomanats en el pacient pediàtric infectat per l'HIV

En totes les edats, es recomana iniciar el tractament antiretroviral amb teràpia combinada tipus TARGA, amb un mínim de tres fàrmacs. L'objectiu del tractament serà sempre aconseguir la màxima supressió de la replicació viral, arribant a xifres indetectables si és possible, alhora que es preserva o millora la funció immunològica i la situació clínica, i es minimitza l'efecte tòxic dels fàrmacs.

En els nounats en tractament amb zidovudina profilàctica en què es confirmi la infecció per l'HIV de transmissió vertical, s'haurà de canviar a un règim combinat de forma immediata, en què podrà incloure-s'hi, o no, la zidovudina. En tots els pacients, és recomanable obtenir un perfil de resistències del virus als diferents antiretrovirals abans d'iniciar el tractament.

**Taula 2.** 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.

#### Guies de Tractament Americanes (Public Health Service Task Force, 2004)

<b>Dos fàrmacs NRTIs...</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zidovudina + Lamivudina</li> <li>• Zidovudina + Didanosina</li> <li>• Estavudina + Lamivudina</li> </ul>	més	<b>... un IP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir / ritonavir</li> <li>• Nelfinavir</li> <li>• Ritonavir</li> </ul>
		<b>... un NNRTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Efavirenz en &gt; 3 anys</li> <li>• Nevirapina en &lt; 3 anys, o si són incapaços d'empassar una càpsula</li> </ul>

#### Guies de Tractament Europees (Sharland et al, 2004)

<b>Dos fàrmacs NRTIs...</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zidovudina + Lamivudina</li> <li>• Zidovudina + Didanosina</li> <li>• Lamivudina + Didanosina</li> <li>• Abacavir + Lamivudina</li> </ul>	més	<b>... un IP</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lopinavir / ritonavir</li> <li>• Nelfinavir</li> </ul>
		<b>... un NNRTI</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Nevirapina en &lt; 3 anys</li> <li>• Nevirapina o efavirenz en &gt; 3 anys.</li> </ul>

**Nota:** Alguns estudis han demostrat l'eficàcia i seguretat del tractament combinat amb 1 o 2 NRTIs, efavirenz o nevirapina i nelfinavir (Starr et al, 1999; Wiznia et al, 2000). La teràpia d'inici amb 4 fàrmacs (dos NRTIs + efavirenz o nevirapina + nelfinavir) pot ser útil en casos seleccionats, especialment en lactants infectats per transmissió vertical amb càrregues virals molt altes o ràpida progressió clínica o immunològica.



Els canvis de règim antiretroviral es justifiquen gairebé sempre per una de les següents causes:

- Fracàs del règim pautat inicialment amb evidència de progressió de malaltia, ja sigui per paràmetres clínics, virològics o immunològics.
- Toxicitat o intolerància al règim pautat inicialment.
- Evidència científica que demostrï millors resultats amb una nova combinació de fàrmacs.

Òbviament, la tria d'un nou règim antiretroviral vindrà sempre condicionada pel motiu que hi hagi dut. En el cas de toxicitat o intolerància, serà preceptiu no utilitzar fàrmacs amb efectes secundaris semblants als que han causat el problema clínic. En el cas de progressió de la malaltia, és molt important intentar determinar el paper que el grau d'adherència al tractament ha jugat en la mala evolució del pacient i, sovint, serà necessari fer un test de resistències de l'HIV als fàrmacs antiretrovirals, per a tenir el màxim d'informació possible abans de canviar el règim TARGA.

En qualsevol cas, el nou règim terapèutic es basarà en les mateixes recomanacions que s'apliquen per a la teràpia d'inici i, en la majoria de casos, inclourà un mínim de dos NRTIs combinats amb un o més dels següents fàrmacs: un NNRTI, un IP o, excepcionalment, amb tenofovir, enfuvirtide o altres nous fàrmacs antiretrovirals, sovint en condicions d'ús compassiu o en el context d'un assaig clínic en el pacient pediàtric.

#### **4. La transmissió vertical de l'HIV**

Al febrer de 1994, els resultats del Protocol 076 del Pediatric AIDS Clinical Trial Group demostraren que la profilaxi amb zidovudina de la gestant infectada per l'HIV (durant l'embaràs i en el part) i del nounat fins a les 6 setmanes de vida, reduïa la transmissió vertical del virus en un 70% (*Connor et al, 1994*). Posteriorment, es recomanà el cribratge de la infecció per l'HIV de forma universal en totes les gestants. Durant la segona meitat dels anys 90, tant la cesària electiva (*The International Perinatal HIV Group, 1999*) com l'ús exclusiu de lactància artificial (*Leroy et al, 1998*) s'han mostrat útils com a mesures preventives per a reduir la transmissió perinatal de l'HIV. Les darreres dades, en països desenvolupats, ja xifren la taxa de transmissió vertical de l'HIV per sota del 2% i molts experts ho consideren un dels èxits més

importants assolits d'ençà de l'inici de l'epidèmia (*Gottlieb MS, 2001; Mofenson LM, 2003; Thorne et al, 2004*).

En l'actualitat, la monoteràpia amb zidovudina (o amb qualsevol altre fàrmac antiretroviral) està proscriu en el maneig del pacient infectat per l'HIV. El règim TARGA més utilitzat en el pacient adult combina dos NRTIs amb un IP o un NNRTI (*Public Health Service Task Force, 2004*), i l'embaràs no ha de ser una barrera per a què la gestant infectada per l'HIV rebi el millor tractament possible per a la seva malaltia. En qualsevol cas, sí cal tenir en compte algunes circumstàncies especials:

- Els canvis fisiològics associats a la gestació poden requerir canvis en les dosis o posologia d'alguns fàrmacs.
- Els potencials efectes secundaris d'alguns antiretrovirals en la gestant.
- Els potencials efectes secundaris, a curt i llarg termini, d'alguns antiretrovirals en el fetus i en el nouat.

Les dades sobre la seguretat de l'ús durant la gestació dels diferents fàrmacs antiretrovirals de què es disposa són escasses, sobretot pel que fa a les combinacions de tres o més drogues. L'efavirenz (*De Santis et al, 2002; Fundaro et al, 2002*) i la hidroxiurea (*Woo et al, 2003*) han mostrat teratogènia en models animals, i el seu ús en la gestant està contraindicat. No està clar encara si la infecció per l'HIV i/o l'ús d'antiretrovirals durant l'embaràs augmenten el risc de prematuritat. Altres patologies associades a l'ús d'alguns antiretrovirals concrets són susceptibles d'aparèixer en l'embarassada infectada per l'HIV, de vegades amb major freqüència i/o gravetat degut als canvis fisiològics que es produeixen en l'organisme de la gestant: la toxicitat hepàtica – rash cutani per nevirapina (*Esteban et al, 2001*), la intolerància als hidrats de carboni que s'associa als IPs (*Food and Drug Administration, 1997*) o l'afectació mitocondrial per NRTIs (*Brinkman et al, 1998*) en són alguns exemples. En qualsevol cas, el benefici obtingut de l'ús d'antiretrovirals durant la gestació en la prevenció de la transmissió vertical de l'HIV és enorme i supera, de llarg, la potencial toxicitat que fins ara se'ls ha associat, tant en la mare com en el fetus.

Avui en dia, les recomanacions per a l'ús d'antiretrovirals en la dona embarassada infectada per l'HIV són semblants a les de la resta d'adults, tenint sempre en compte les potencials toxicitats ja comentades (*Public Health Service Task Force, 2004*):

- En la dona que no està rebent tractament, es recomana iniciar un règim TARGA que inclogui zidovudina a partir del 2on trimestre quan ho indiquin criteris clínics o immunològics o si la càrrega viral és superior a 1000 còpies/mL de RNA-HIV. Les

gestants amb càrregues per sota de les 1000 còpies/mL i bon estat clínic i immunològic representen l'única situació clínica en què la monoteràpia amb zidovudina o la biteràpia amb dos NRTIs, amb intenció profilàctica, estan justificades avui en dia.

- En la dona que està rebent tractament abans de l'embaràs, es recomana que segueixi el mateix règim terapèutic, intentant incloure-hi la zidovudina, si és possible. Si l'embaràs s'identifica durant el 1er trimestre, pot estar justificada la interrupció transitòria dels antiretrovirals fins a la setmana 12-14 de gestació, per a intentar minimitzar l'efecte de l'exposició als fàrmacs en el fetus durant el període d'organogènesi.

En tots els casos, s'aconsella l'ús de zidovudina endovenosa durant el part i, en el nou-nat fins a les 6 setmanes de vida (2 mg per kg de pes /6h), per via oral. En mares no controlades o en les que es diagnostica la infecció en el moment del part, estaria justificat l'ús de lamivudina i/o nevirapina, en diverses pautes terapèutiques, tant en el moment del part com en el nou-nat.

## **5. La mitocòndria**

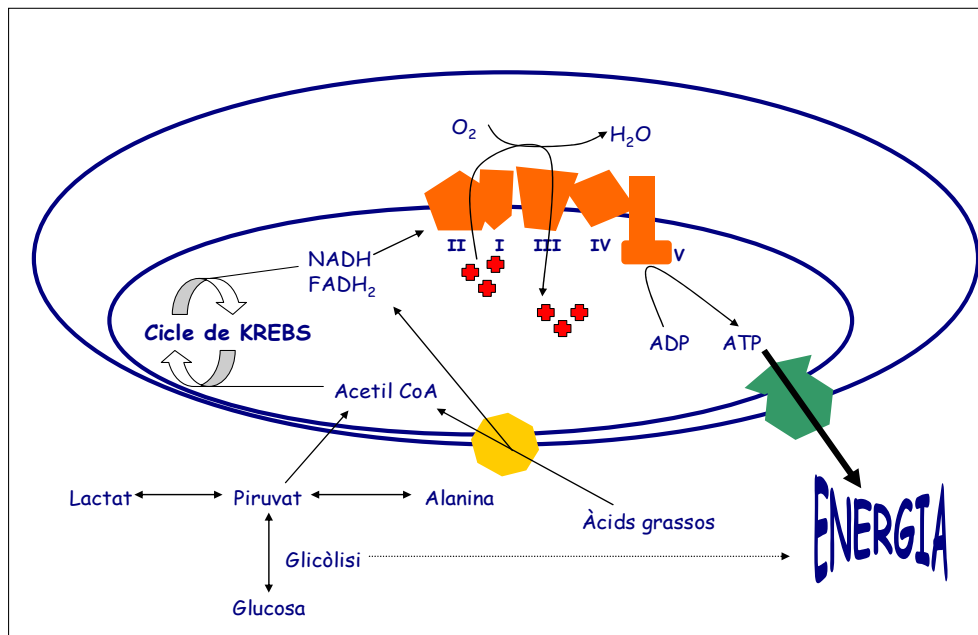
Les mitocòndries són organel·les subcel·lulars que estan presents en totes les cèl·lules de l'organisme excepte els eritròcits. Es componen d'una membrana externa, una d'interna, l'espai intermembranes i la matriu mitocondrial, per dins de la membrana interna. El seu nombre, morfologia i posició en el citoplasma varien d'acord a les necessitats energètiques de cada cèl·lula i, tot i participar en múltiples processos biològics bàsics per a la cèl·lula eucariota, una de les seves funcions principals és l'obtenció d'energia mitjançant la fosforilació oxidativa, que utilitza oxigen per a oxidar molècules de *fuel* i convertir-les en ATP, el vertader combustible cel·lular, com ja fou descrit en la segona meitat del segle XX (*Reid et al, 1966*).

El sistema de la fosforilació oxidativa es compon dels quatre complexos enzimàtics de la cadena respiratòria mitocondrial (complexos I-IV) i de la sintetasa d'ATP o complex V. Són també necessaris dos portadors d'electrons: la ubiquinona (o coenzim Q10) i el citocrom C. Totes aquestes proteïnes es troben immerses en la doble capa lipídica de la membrana interna mitocondrial. Finalment, hi ha un complex proteïc encarregat de l'intercanvi de l'ATP resultant, que és expulsat cap al

citoplasma, a canvi d'ADP citosòlic, que entra a la mitocòndria on s'incorporarà de nou al darrer pas de la fosforilació oxidativa (proteïna translocadora ATP/ADP).

De forma molt simple, la fosforilació oxidativa es compon de dos processos bioquímics coordinats (**Figura 1**). D'una banda, electrons provinents del NADH (nicotinamida adenina dinucleòtid reduït) i del FADH<sub>2</sub> (flavina adenina dinucleòtid reduït) s'incorporen als complexos de la cadena respiratòria mitocondrial i s'integren, juntament amb l'oxigen, en un seguit de reaccions d'oxidació-reducció que culminen en la formació d'aigua. De l'altra, l'energia alliberada per aquests electrons permet que els complexos I, III i IV bombegin protons de la matriu mitocondrial a l'espai intermembranes; el gradient electroquímic (150 mV) que generen aquests protons al tornar a la matriu mitocondrial és aprofitat pel complex V per a fosforilar molècules d'ADP a molècules d'ATP.

**Figura 1.** Representació esquemàtica de la mitocòndria, on s'esdevenen les principals vies metabòliques per a l'obtenció d'energia en la cèl.lula.



Prèviament, cal que la nostra *matèria prima* energètica: els sucres (glucosa), els greixos (àcids grassos) i, en menor mesura, les proteïnes (aminoàcids), siguin sotmesos a un seguit de reaccions bioquímiques fins a transformar-se sobretot en acetil-coenzimA (acetilCoA), substrate principal del cicle de Krebs, que s'esdevé en la matriu mitocondrial i que generarà NADH i FADH<sub>2</sub>.

Amb l'excepció del complex II, que es codifica enterament a partir de DNA nuclear, la resta de subunitats proteïques que formen la cadena respiratòria mitocondrial depenen alhora del DNA nuclear i del DNA mitocondrial. El DNA mitocondrial és una cadena circular de DNA, amb un total de 16569 parells de bases i que codifica per a 22 molècules d'RNA de transferència, dues molècules d'RNA ribossomal i 13 subunitats proteïques pertanyents al sistema de la fosforilació oxidativa: 37 gens en total (*Anderson et al, 1981*). En qualsevol cas, el DNA mitocondrial és només semiautònom ja que el DNA nuclear és responsable del 95% de proteïnes de la mitocòndria i, de fet, la DNA polimerasa  $\gamma$ , codificada en el DNA nuclear, és imprescindible per a la replicació del DNA mitocondrial (*Taanman, 1999*).

Existeixen varies diferències entre el DNA nuclear i el DNA mitocondrial:

- El DNA mitocondrial és d'herència materna, ja que s'obté directament de les mitocòndries del citoplasma de l'oòcit i l'esperma només hi contribueix en el 0.1%.
- Tant en la mitosi com en la meiosi, el DNA mitocondrial no es recombina, simplement es replica, i això permet que *sobrevisquin* molècules de DNA mitocondrial amb mutacions que, en ocasions, poden ser letals. Com que cada cèl.lula conté centenars de mitocòndries i cada mitocòndria té de 2 a 10 molècules de DNA mitocondrial, quan una cèl.lula es divideix, tant les molècules de DNA mitocondrial *wild-type* com les que contenen mutacions es distribueixen a l'atzar entre les dues cèl.lules filles. Aquest procés s'anomena heteroplàsmia.
- El DNA mitocondrial no té introns, no té mecanismes de reparació efectius i no té histones. A més, les mitocòndries es repliquen més sovint que el nucli i el DNA mitocondrial està contínuament exposat als radicals d'oxigen de la cadena respiratòria mitocondrial.
- La gravetat d'una malfunció cel.lular deguda a una mutació en el DNA mitocondrial dependrà de la naturalesa pròpia de la mutació i de la proporció de molècules de DNA mitocondrial portadores de la mutació que hi hagi en cada cèl.lula. Així, una mutació del DNA mitocondrial durà a una malfunció cel.lular només si s'assoleix un llindar concret de molècules afectades i, per tant, la producció d'energia cau per sota del límit que aquella cèl.lula necessita per a desenvolupar normalment la seva funció: això s'anomena l'efecte llindar.

Tot plegat fa al DNA mitocondrial molt vulnerable a qualsevol mutació, genètica o adquirida (*Brinkman et al, 1998; Lewis et al, 2001*). Si tenim en compte que la DNA

polimerasa  $\gamma$  és el principal enzim regulador de la replicació del DNA mitocondrial, és lògic pensar que qualsevol tòxic que actuï sobre la DNA polimerasa  $\gamma$  causarà un descens en la replicació del DNA mitocondrial i una caiguda en la producció mitocondrial d'energia. Secundàriament, es produirà també un acúmulo de radicals lliures de l'oxigen, d'alta capacitat tòxica, i s'alteraran altres vies metabòliques de la mitocòndria que poden resultar danyoses per a la cèl.lula, per exemple, a través de l'activació de mecanismes d'apoptosi cel.lular, que s'han relacionat amb la funció mitocondrial (Castedo et al, 2003; Polster et al, 2004).

### **5.1 ¿Com estudiar la funció mitocondrial?**

Confirmar o descartar patologia mitocondrial sovint requereix complexos procediments diagnòstics: bioquímics, genètics i histològics. En patologia mitocondrial congènita, l'estudi histològic del múscul estriat és bàsic per al diagnòstic: són típiques les fibres *ragged-red* amb tinció tricròmica de Gomori, que tradueixen la proliferació de mitocòndries anormals amb inclusions paracrístalines en l'espai subsarcolèmic. D'altra banda, l'anàlisi enzimàtic, polarogràfic o per espectroscòpia del teixit afectat pot ajudar a identificar en quin punt de la cadena respiratòria mitocondrial es localitza el defecte, facilitant així l'estudi de genètica molecular, bàsic per al consell genètic.

Els exàmens complementaris comentats són costosos i sovint requereixen la realització de tècniques cruentes, com ara la biòpsia muscular. Un bon cribatge dels malalts que presenten simptomatologia compatible amb disfunció mitocondrial abans d'iniciar aquests complexos protocols diagnòstics és bàsic per a minimitzar els falsos negatius d'una banda, i per a estalviar diners i patiments a pacients en qui no estan indicats, de l'altra (Artuch et al, 1998).

Els estudis bioquímics inicials que s'encarreguen d'aquest cribatge detecten, en diversos líquids biològics, l'acúmulo de certs metabòlits implicats en el metabolisme energètic, ja sigui en condicions basals (lactat o àcid làctic [LA], piruvat, *ratio* LA / piruvat, cossos cetònics, aminoàcids i carnitina en sang; LA, piruvat i aminoàcids en líquid cefaloraquídi) o a través de proves dinàmiques (exercici, sobrecàrrega de glucosa o estudis del consum d'oxigen en limfòcits mitjançant polarografia ).

## **5.2 Àcid làctic i alanina**

L'àcid làctic (LA) és el marcador principal d'alteració en el metabolisme energètic mitocondrial. En les encefalomiopaties congènites s'observa una elevació dels nivells sanguinis d'LA i de la *ratio* LA / piruvat en repòs, que augmenta de forma molt significativa després d'un exercici físic. En lactants amb afectació del sistema nerviós central, també és típic trobar nivells elevats d'LA en el líquid cefaloraquídi (*Leonard et al, 2000*). D'altra banda, es detecta LA elevat en altres patologies metabòliques congènites (acidèmies orgàniques, defectes del cicle de la urea o del metabolisme dels hidrats de carboni) o, de forma secundària, en situacions de sèpsia, hipòxia tissular, hepatopatia o exercici intens. En qualsevol cas, cal recordar també que uns nivells plasmàtics normals d'LA no descarten una disfunció del metabolisme energètic mitocondrial.

Malauradament, l'LA és un marcador bioquímic inespecífic, i això és especialment cert en l'edat pediàtrica, ja que una obtenció difícil de la mostra sanguínia (ús perllongat del torniquet, venopunció molt difícil, plor intens durant l'extracció) o un processament inadequat d'aquesta poden provocar LA falsament elevats (*Chariot et al, 1994; Andersen et al, 2003*). Malgrat aquests entrebancs, diversos autors han estat capaços de validar la determinació d'LA en sang i la capacitat diagnòstico-pronòstica d'aquest en l'edat pediàtrica (*Artuch et al, 1995*), fins i tot en l'època neonatal (*Nielsen et al, 1994; Kinoshita et al, 1995*).

El piruvat i l'alanina són metabòlits que normalment estan en equilibri amb l'LA en la cèl.lula i que només es troben elevats quan la hiperLA s'esdevé per una disfunció mitocondrial crònica. Així doncs, l'obtenció de valors normals de piruvat o alanina en la mateixa mostra sanguínia en què s'ha determinat l'LA pot ajudar a diferenciar aquells casos en què la hiperLA es deu a l'*estrés* metabòlic puntual que genera l'extracció de sang o a un processament deficient de la mostra (*Artuch et al, 1998*).

## **6. Mecanisme d'acció dels anàlegs de nucleòssids inhibidors de la transcriptasa inversa (NRTIs): les DNA polimerases**

En la síntesi del DNA, la doble cadena d'àcid nucleic es trenca per acció d'uns enzims anomenats helicases. Cadascuna de les dues seqüències de polinucleòtids

resultants d'aquesta ruptura servirà de *motlle* per a la síntesi d'una nova seqüència complementària de polinucleòtids, generant dues cadenes de DNA idèntiques a l'original. Aquest procés es du a terme mitjançant la formació d'un enllaç éster entre el grup 3'-hidroxil del nucleòtid de la seqüència *motlle* i el grup 5'-fosfat de cadascun dels nucleòtids (nucleòssids trifosforilats: dATP, dCTP, dGTP i dTTP, precursors de l'adenina, la citosina, la guanina i la timina, respectivament) que formaran la nova seqüència. Els enzims encarregats de catalitzar la formació d'una nova cadena de DNA a partir de dos seqüències *motlle* són les DNA polimerases.

En les cèl.lules eucariotes s'han identificat 5 DNA polimerases diferents (DNA polimerasa  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ ,  $\delta$  i  $\epsilon$ ); totes utilitzen una cadena de DNA com a *motlle*. De forma molt general, les DNA polimerases  $\alpha$  i  $\delta$  s'encarreguen de la replicació del DNA en el cicle cel.lular, mentre que les DNA polimerases  $\beta$  i  $\epsilon$  tenen funcions de reparació. La DNA polimerasa  $\gamma$  és l'única que juga un paper en la replicació del DNA mitocondrial.

El genoma de l'HIV codifica per a la transcriptasa inversa, un tipus de DNA polimerasa que utilitza la cadena de RNA viral com a *motlle* i és capaç de convertir-la en una doble cadena de DNA, que s'integrarà al material genètic de l'hoste, per a aprofitar-ne els mecanismes de transcripció i síntesi proteïca i permetre així la replicació viral.

Totes les DNA polimerases utilitzen el dNTP (qualsevol nucleòssid trifosforilat) com a substrate. Així, modificacions en el dNTP poden alterar el funcionament de les DNA polimerases. S'ha observat que els 2',3'-dideoxi anàlegs del dNTP (anomenats també ddNTP), als quals els manca el grup hidroxil en la posició 3', aturen la síntesi de la nova cadena d'àcid nucleïc quan són utilitzats per les DNA polimerases. També són capaços d'inhibir la replicació de l'HIV a l'aturar la transcriptasa inversa: aquest és el mecanisme bioquímic en què es basa l'eficàcia terapèutica dels anàlegs de nucleòssids inhibidors de la transcriptasa inversa (NRTIs).

Tots els NRTIs a l'abast a l'actualitat són dideoxinucleòssids que seran fosforilats per quinases de l'hoste, a nivell intracel.lular, i convertits en ddNTP. S'ha estudiat l'efecte de cadascun dels NRTIs de què es disposa en les DNA polimerases humanes (**Taula 3**). No sembla que els NRTIs afectin la funció de les DNA polimerases  $\alpha$ ,  $\delta$  i  $\epsilon$ . Estudis *in vitro* sí han demostrat inhibició de la DNA polimerasa  $\beta$ , però es desconeix encara si això té cap rellevància clínica (White AJ, 2001). Malauradament, sí és sabut



que la inhibició de la DNA polimerasa  $\gamma$  per part dels NRTIs afecta a la replicació del DNA mitocondrial i, secundàriament, les funcions que les mitocòndries desenvolupen en les cèl.lules humanes.

**Taula 3.** Interacció entre els diversos fàrmacs antiretrovirals NRTIs i les DNA polimerases humanes (adaptat de Brinkman et al, 1998).

	DNA polimerases humanes				
	$\alpha$	$\beta$	$\gamma$	$\delta$	$\epsilon$
<b>Zidovudina</b> (Huang et al, 1992)	-	+	+	-	-
<b>Lamivudina</b> (Hart et al, 1992)	-	+	+/-	-	-
<b>Estavudina</b> (Huang et al, 1992)	-	+	+	-	-
<b>Zalcitabina</b> (Cherrington et al, 1994)	-	+	+	-	-
<b>Didanosina</b> (Faulds et al, 1992)	-	+	+	-	-
<b>Emtricitabina</b> (Painter et al, 1995)			-		
<b>Abacavir</b> (Daluge et al, 1997)	-	+	+	-	-
<b>Tenofovir</b> (Birkus et al, 2002)	-		-	-	-

(+) Interacció inhibidòria demostrada; (+/-) Interacció demostrada, no inhibidòria;  
 (-) Interacció no demostrada

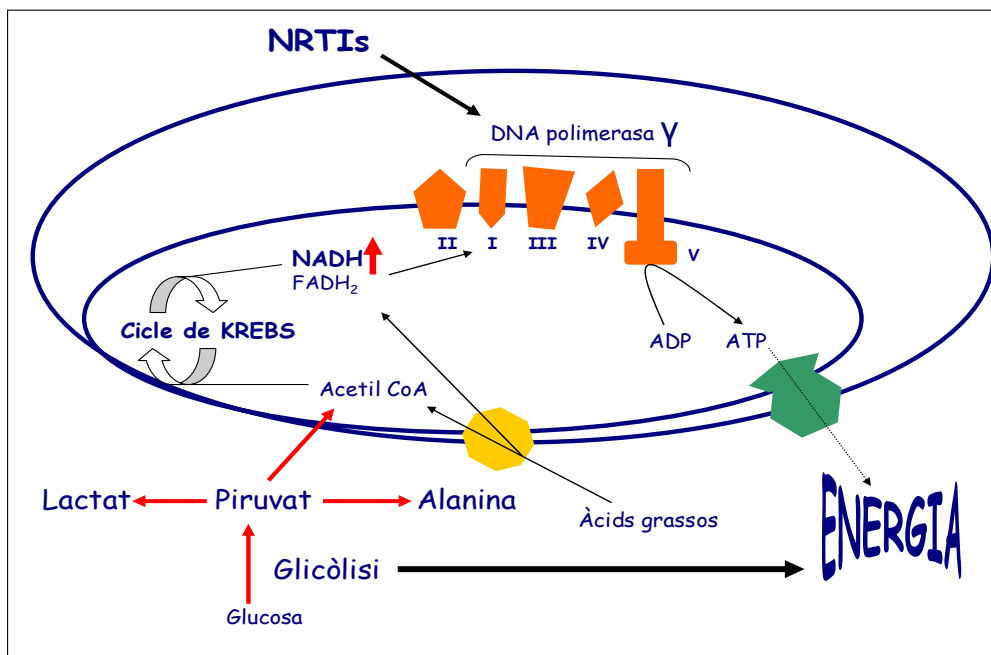
Diversos estudis *in vitro* en cultius de línies cel.lulars humanes (cèl.lules limfoblàstiques T, cèl.lules pancreàtiques, cèl.lules de nervi perifèric o cèl.lules de múscul esquelètic) han observat concentracions anormalment baixes de DNA mitocondrial, canvis morfològics en les mitocòndries, acúmuls intracel.lulars de greixos o un augment en la producció d'LA, després d'exposar-los a concentracions diferents de diversos NRTIs; en molts casos, aquesta toxicitat comprometia la capacitat de creixement i replicació cel.lular (Chen et al, 1989 i 1991; Medina et al, 1994; Benbrik et al, 1997; Lewis et al, 1998).

D'altra banda, alguns treballs en models animals han identificat signes clínics i bioquímics inequívocs de toxicitat mitocondrial en fetus d'una espècie de simi (*Erythrocebus patas*) exposats durant la gestació a zidovudina o a combinacions de NRTIs (Ewings et al, 2000; Olivero et al, 2002; Gerschenson et al, 2000 i 2004).

En la toxicitat per NRTIs, la malfunció de la fosforilació oxidativa du a l'elevació dels nivells plasmàtics d'LA fonamentalment per alteracions en l'estat *redox* intracel.lular i, especialment, per la disminució en la *ratio* NAD<sup>+</sup>/ NADH, que empeny l'equilibri entre l'LA i el piruvat, el seu precursor, en direcció a l'LA, augmentant-ne la concentració intracel.lular (**Figura 2**). També hi juguen un paper menor l'estrés oxidatiu que es produeix secundàriament o l'activació de mecanismes d'apoptosi cel.lular. D'altra banda, la responsabilitat de generar ATP recau enterament en la glicòlisi; aquesta via metabòlica es produeix en el citoplasma en condicions anaeròbies

i el seu metabolit final n'és l'àcid pirúvic (2 molècules per cada molècula de glucosa), que s'acumula al no poder transformar-se en acetilCoA i entrar en el cicle de Krebs. La glicòlisi anaeròbia és, energèticament, molt més pobra que la fosforilació oxidativa (2 molècules d'ATP *versus* 38 molècules d'ATP per cada molècula de glucosa) i du a un consum molt més ràpid de la glucosa intracel.lular.

**Figura 2.** Representació esquemàtica en la mitocondria 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.



El piruvat és una molècula tòxica per a la cèl.lula que es transforma ràpidament en LA i, en situació de cronicitat, en alanina. L'LA difon de seguida a l'espai extracel.lular, alliberant així a la cèl.lula de la sobrecàrrega d'àcid pirúvic (Madias N, 1986). Posteriorment, si l'aclariment hepàtic i renal de l'LA plasmàtic és insuficient, el seu acúmulo pot dur a una situació d'acidosi metabòlica làctica que, eventualment, pot provocar simptomatologia clínica (Dagan et al, 2002).

Tot i que sembla clar que la inhibició de la DNA polimerasa γ per part dels NRTIs juga un paper clau en la toxicitat mitocondrial que se'ls ha associat, queden encara molts dubtes per resoldre en aquesta entitat des del punt de vista fisiopatològic: el procés que du de la deplecció de DNA mitocondrial a la disfunció cel.lular, els teixits responsables de generar l'acúmulo plasmàtic de LA (per un excés de producció i/o per un aclariment ineficaç) o l'efecte tòxic sobre la mitocondria que, colateralment, puguin

causar el propi HIV o alguns NRTIs per altres vies metabòliques, en són alguns exemples (*Ogedegbe et al, 2003*). Així, s'ha demostrat, *in vitro*, que la zidovudina té un efecte inhibidor específic d'alguns enzims del cicle de Krebs i de la cadena respiratòria mitocondrial (*Pan-Zhou et al, 2000*), a la vegada que és capaç de frenar la proteïna translocadora ATP/ADP (*Barile et al, 1997; Moyle G, 2000*).

Diversos treballs suggereixen la possibilitat de que l'HIV, *per se*, sigui capaç d'alterar la funció mitocondrial. S'han identificat nivells baixos de DNA mitocondrial, alteracions ultraestructurals en les mitocòndries o dèficits en la funció d'alguns enzims de la cadena respiratòria en el teixit nerviós, muscular, adipós o en sang perifèrica de malalts infectats per l'HIV mai exposats als tractaments antiretrovirals (*Morgello et al, 1995; Shikuma et al, 2001; Côté et al, 2002*); de fet, algunes de les patologies associades a toxicitat mitocondrial per NRTIs també s'han descrit en pacients no tractats: la miopatia o la neuropatia perifèrica en són dos exemples (*Chariot et al, 1995; Wulff et al, 2000*). D'altra banda, estudis en models animals han identificat diverses proteïnes virals (*i.e.* TAT, proteïna viral R -vpr-, o la proteasa de l'HIV ) i citokines generades per la resposta inflamatòria i immunològica a l'HIV (TNF- $\alpha$  o interferon- $\alpha$ ) capaces d'alterar la funció mitocondrial, causant simptomatologia clínica en alguns casos (*Cossarizza et al, 1995; Jacotot et al, 2000; Nie et al, 2002; Raidel et al, 2002*). Hom pot hipotetitzar que el dany causat a la mitocòndria pel propi HIV, i la resposta immunològica que aquest genera, poden fer-la més vulnerable a la toxicitat per NRTIs (*White AJ, 2001*).

## **7. Patologia congènita de la cadena respiratòria mitocondrial**

Les malalties congènites que afecten al DNA mitocondrial o al DNA nuclear que codifica per a proteïnes de la cadena respiratòria mitocondrial duen a una disfunció de la fosforilació oxidativa i, per tant, a una caiguda en la síntesi d'ATP, entre d'altres mecanismes patogènics. Com que les mitocòndries són ubíques, qualsevol teixit pot veure's afectat per una malfunció mitocondrial; de fet s'han descrit mitocondriopaties per a gairebé tots els òrgans i sistemes (**Taula 4**), i sovint aquestes mostren una afectació multisistèmica. D'altra banda, l'efecte lliandar, l'heteroplàsmia i les diferències en les necessitats energètiques entre dos òrgans expliquen que dues cèl.lules en teixits diferents i amb la mateixa mutació l'expressin fenotípicament de forma molt distinta; aquesta és també la causa de què trobem formes oligosimptomàtiques i, fins i

tot, portadors asimptomàtics d'algunes patologies de la cadena respiratòria mitocondrial.

**Taula 4.** Manifestacions clíniques de la patologia congènita de la cadena respiratòria mitocondrial.

Patologia	Manifestacions clíniques
<b>Neurològica</b>	Neuropatia perifèrica, encefalopatia, demència, convulsions
<b>Muscular</b>	Hipotonia, debilitat muscular, intolerància a l'exercici
<b>Cardíaca</b>	Miocardiopatia, trastorns del ritme
<b>Endocrina</b>	Diabetes <i>mellitus</i>
<b>Gastrointestinal</b>	Pseudo-obstrucció colònica, disfunció del pàncrees exocrí, pancreatitis, hepatomegàlia, esteatosi, insuficiència hepàtica, acidosi làctica
<b>Renal</b>	Disfunció tubular proximal no selectiva
<b>Hematològica</b>	Anèmia, trombopènia, pancitopènia
<b>Psiquiàtrica</b>	Depressió
<b>Altres</b>	Lipomes múltiples, fatiga, ceguesa, sordesa

Els teixits amb majors requeriments energètics (cor, cervell, múscul esquelètic, retina, túbuls renals i glàndules endocrines) són els més susceptibles de patir mitocondriopaties congènites (Wallace, 1992) i, de fet, el sistema nerviós central i el múscul esquelètic es veuen afectats en la majoria d'elles; és per això que també se les anomena encefalomiopaties mitocondrials. Tot i que la heterogeneïtat clínica és la norma en la patologia mitocondrial congènita, les troballes més habituals en aquest tipus de malalties són: l'afectació neurològica (retràs psicomotor, convulsions i trastorns de la conducta), les alteracions de la substància blanca i el tronc de l'encèfal en la ressonància magnètica i la hiperLA persistent (Valanne et al, 1998; DiMauro et al, 1999). Dos estudis escandinaus recents estimen la prevalença d'encefalomiopatia mitocondrial en un cas per cada 10000 nens (Uusimaa et al, 2000; Darin et al, 2001).

Malauradament, no es disposa encara de cap mesura terapèutica efectiva per a la majoria de malalties mitocondrials d'origen congènit. En alguns pacients amb fenotips clínics lleus, el tractament amb l'enzim deficitari ha obtingut millores parcials de la simptomatologia, com ara en el dèficit primari d'ubiquinona (Artuch et al, 1995). En la resta de casos, els tractaments s'han limitat a l'administració indiscriminada de vitamines, cofactors o altres antioxidants (carnitina, ubiquinona, riboflavina, tiamina, ascorbat, tocoferol, dicloroacetat o succinat) sense massa èxit, a banda de les mesures de suport o, quan s'escau, paliatives (Morris et al, 1996; DiMauro et al, 2003).

## **8. Patologia adquirida de la cadena respiratòria mitocondrial**

Tòxics com l'alcohol o el tabac han demostrat ser capaços de produir patologia mitocondrial adquirida (*Johns DR, 1996; Knight-Lozano et al, 2002*), fins i tot en el teixit placentari (*Bouhours-Nouet et al, 2005*) o en el fetus (*Yang et al, 2004*), en models animals. També diversos anàlegs de nucleòssids utilitzats amb intenció terapèutica en l'ésser humà, a banda dels NRTIs, són tòxics mitocondrials, com ara la citarabina, la ribavirina, la vidarabina o l'aciclovir. Tenint en compte que tots ells frenen o aturen la síntesi de DNA mitocondrial, el ventall de síndromes clíniques que poden provocar és equiparable al de les malalties mitocondrials d'origen congènit.

La toxicitat mitocondrial associada a l'ús de NRTIs es coneix des de l'any 1990, en què *Dalakas et al* descriuen un grup de malalts infectats per l'HIV i en tractament crònic amb zidovudina que presenten miopatia i troballes histològiques pròpies d'una citopatia mitocondrial, reversibles a l'aturar el tractament (*Amaudo et al, 1991*). Des d'aleshores, un ampli ventall de símptomes i signes en malalts infectats per l'HIV i en tractament amb NRTIs s'han relacionat amb disfunció mitocondrial: neuropatia perifèrica (*Simpson et al, 1995*), afectació de línies germinals (*White et al, 2001*), pancreatitis (*Nguyen et al, 1995*), miocardiopatia (*Domanski et al, 1995; Dagan et al, 2000*), toxicitat renal (*Kahn et al, 1999; James et al, 2004*), osteopènia (*Carr et al, 2001*), pell seca i paroníquia (*Ward et al, 2002*), anèmia i neutropènia (*McLeod et al, 1992*), i la síndrome de lipodistròfia, dislipidèmies i diabetes *mellitus* (*Carr et al, 2001 i 2002*).

En qualsevol cas, la síndrome de l'acidosi làctica és, sens dubte, la manifestació clínica més greu de la toxicitat mitocondrial per NRTIs. De forma ocasional, s'han descrit també episodis d'acidosi làctica en relació a l'ús de fenformina, metformina o alcohol (*Cossarizza et al, 2004*).

## **9. Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en adults infectats per l'HIV**

Els primers casos d'acidosi làctica secundària al tractament amb NRTIs foren descrits a principis de la dècada dels 90 (*Lai et al, 1991; Freiman et al, 1993; Chattha et al, 1993*). Es tractava d'una patologia d'evolució gairebé sempre fulminant, caracteritzada per acidosi làctica i esteatosi hepàtica i que es donava en malalts

infectats per l'HIV i que havien estat exposats de forma crònica a zidovudina o didanosina. Se la va anomenar **síndrome de l'acidosi làctica**.

Estudis posteriors en grans sèries han demostrat l'alta prevalença d'**hiperLA asimptomàtica** en pacients adults exposats a NRTIs; les característiques bàsiques d'aquests treballs queden recollides en la **Taula 5**. Hom ha assumit que aquestes dues situacions clíniques són els extrems d'una mateixa patologia. La descripció recent per diversos autors (*Gerard et al, 2000; Lonergan et al, 2000; Mokrzycki et al, 2000; Coghlan et al, 2001; Lozano et al, 2001; Falco et al, 2002*) de grups de malalts amb hiperLA, símptomes més lleus i evolució clínica benigna després d'interrompre el tractament amb NRTIs recolza aquesta relació; aquesta darrera situació patològica s'ha anomenat **hiperLA simptomàtica**.

**Taula 5.** Característiques principals dels diversos treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en pacients adults infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral.

Referència	n	Definició d'hiperLA	Prevalença d'hiperLA	Associacions definides
<i>Vrouenraets et al, 2001</i>	223	> 2 mmol/L	22%	Tractament amb estavudina
<i>Boubaker et al, 2001</i>	880	> 2.3 mmol/L	8.3%	Tractament amb estavudina Tractament amb didanosina Tractament amb zidovudina o lamivudina, protector Lipoatròfia perifèrica Nivells més alts de glicèmia, colesterol, triglicèrids i urats
<i>Carr et al, 2001</i>	221	> 2 mmol/L	20%	Tractament amb estavudina Tractament amb didanosina Osteopènia i osteoporosi
<i>John et al, 2001</i>	349	> 2.5 mmol/L > 3.5 mmol/L	18.3% 5.7%	Tractament amb estavudina
<i>Moyle et al, 2002</i>	1239	≥ 2.5 mmol/L	8.7%	Tractament amb didanosina Tractament amb abacavir, protector Nivells més alts de glicèmia i alanina aminotransferasa
<i>Huynh et al, 2004</i>	848	> 2.1 mmol/L	21%	Tractament amb estavudina Tractament amb ritonavir
<i>Montaner et al, 2003 i 2004</i>	331	> 2.1 mmol/L >3 mmol/L	21% 8%	Tractament amb estavudina Tractament amb hidroxiurea

Així doncs, la hiperLA en pacients infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral es defineix com l'elevació dels nivells d'LA en sang atribuïble al tractament amb NRTIs, en absència d'una situació d'hipòxia i/o hipoperfusió tissular en el moment del diagnòstic. Si tenim en compte que d'altres patologies en malalts infectats per l'HIV poden debutar de forma similar (insuficiència hepàtica no relacionada amb NRTIs, intoxicació alcohòlica, teràpies amb biguanides o patologia maligna subjacent), la

hiperLA en aquest grup de pacients ha de ser sempre un diagnòstic d'exclusió (*Ogedegbe et al, 2003*).

Les estimacions de la incidència per a la síndrome de l'acidosi làctica varien entre 1.2 (*Fortgang et al, 1995*) i 4-5 casos per mil pacients i any (*John et al, 2001; Moyle et al, 2002*), tot i que les xifres més baixes poden estar esbiaixades per haver-se calculat en un moment en què la monoteràpia amb un sol NRTI era el tractament estàndard per als malalts infectats per l'HIV. Si afegim els casos d'hiperlactacidèmia simptomàtica reversible, la incidència augmenta de 8 (*Gerard et al, 2000*) a 14.5 casos per mil pacients i any (*Lonergan et al, 2000*). En qualsevol cas, sí sembla clar que la incidència d'aquesta patologia va en augment, i les causes podrien ser-ne diverses: la intensificació de la teràpia antiretroviral (utilitzant alhora dos o, fins i tot, tres NRTIs), l'ús de NRTIs més tòxics o la major sensibilització dels professionals de la salut per a la detecció dels símptomes inicials, sovint inespecífics, d'aquesta patologia (*Brinkman, 2001*).

Pel que fa a la prevalença de la hiperLA asimptomàtica, les xifres són molt variables i van del 6 al 22% de malalts infectats per l'HIV, segons la sèrie (veure **Taula 5**). Això pot ser degut a les diferents definicions bioquímiques d'hiperLA utilitzades.

### **9.1 Manifestacions clíniques i evolució natural**

La hiperLA, des del punt de vista bioquímic, sol iniciar-se al cap de pocs mesos d'haver començat un règim TARGA en què s'hi inclou un NRTI. Després d'un any en tractament, els nivells de LA s'estabilitzen i tendeixen, de forma espontània i sense necessitat d'aturar el tractament amb NRTIs, cap a la normalitat en la gran majoria de casos (*John et al, 2001; Boffito et al, 2002*). L'explicació fisiopatològica per a aquest fenomen adaptatiu de l'organisme a la toxicitat mitocondrial dels NRTIs és encara desconeguda (*John et al, 2002*), i també ho és el perquè alguns malalts desenvolupen una síndrome clínica tan greu com l'acidosi làctica a partir de la mateixa situació basal. Hom ha hipotetitzat que deficiències en els mecanismes bioquímics subjacents a aquest fenomen adaptatiu, congènites o adquirides, podrien ser la causa d'aquesta evolució fulminant (*Brinkman et al, 1998*). També la intoxicació alcohòlica, la patologia infecciosa concomitant o l'addició de nous fàrmacs als tractaments podrien desencadenar els episodis aguts simptomàtics (*Moyle G, 2002*).

En la gran majoria de casos (>85%), el pacient amb hiperLA roman asimptomàtic i amb nivells d'LA per sota dels 5 mmol/L. D'entre les tres entitats clíniques tractades, la hiperLA asimptomàtica és la que menys especificitat mostra respecte l'ús de NRTIs. L'estudi de *Moyle et al (2002)* demostra hiperLA en un 2% de malalts mai tractats amb antiretrovirals, *versus* una prevalença del 8.7% en malalts infectats per l'HIV i en tractament amb NRTIs. Aquestes troballes poden ser degudes a la baixa especificitat de la determinació dels nivells d'LA en sang, a l'afectació del metabolisme mitocondrial pel propi virus o a la presència d'altres patologies, lligades també a la infecció per l'HIV i capaces de provocar hiperLA.

D'altra banda, la troballa casual d'un nivell elevat d'LA en un malalt asimptomàtic és mal predictor de nous episodis, simptomàtics o no, en un futur: només es detecta hiperLA subclínica de forma recidivant en el 39% de malalts, mentre que tan sols el 5% de pacients amb hiperLA asimptomàtica detectada desenvoluparan formes greus d'hiperLA, simptomàtiques o amb valors de LA > 5 mmol/L (*Moyle et al, 2002*).

En alguns casos, la hiperLA provoca símptomes moderats, que podrien ser els precursors del desenvolupament de la síndrome de l'acidosi làctica. Igual com passa en la hiperLA asimptomàtica, el temps d'exposició a NRTIs quan s'esdevenen els primers símptomes es situa entre els 6 i els 12 mesos en la majoria dels casos (*Bissuel et al, 1994; Ogedegbe et al, 2003*). Hi ha un pròdroms inicial, de 2-4 setmanes, amb símptomes lleus i inespecífics: malestar general, cansament, nàusees i vòmits, dolor abdominal inespecífic o distensió abdominal que no solen ser causa de consulta o que es diagnostiquen de forma incorrecta (*Coghlan et al, 2001*). Sovint hi ha un procés infecció lleu intercurrent (quadre catarral, infecció d'orina...), a qui hom ha atribuït el paper de *desencadenant* d'una situació d'hiperLA latent (*Moyle et al, 2002*). L'antecedent de pèrdua de pes és també freqüent i, darrerament, s'han descrit pacients amb afectació del nivell de consciència en el debut clínic.

En la majoria de casos, la hiperLA simptomàtica no s'acompanya ni d'acidosi metabòlica ni de disfunció hepàtica, tot i que l'esteatosi hepàtica sí és una constant en aquesta entitat i s'explica per una reducció en la  $\beta$ -oxidació i posterior acúmulo dels àcids grassos, també precursors de l'acetil-CoA, en els hepatòcits (*Brinkman et al, 1998*), com es descriu en la majoria de pacients amb hiperLA simptomàtica en què s'ha realitzat biòpsia hepàtica (*Falco et al, 2002*). L'afectació extrahepàtica és excepcional, tot i que en alguns autors han reportat troballes anatomo-patològiques pròpies de disfunció mitocondrial en biòpsies musculars. Tant l'evolució clínic com el



pronòstic, sempre i quan s'aturi el tractament amb antiretrovirals, són bons i diverses sèries han descrit supervivències properes al 100% dels malalts (*Gerard et al, 2000; Lonergan et al, 2000; Boubaker et al, 2001; Lozano et al, 2001*).

No hi ha una definició bioquímica estàndard per a la síndrome de l'acidosis làctica. Els límits superiors de normalitat per als nivells d'LA en sang venosa per a la població adulta es situen entre 2.1 i 2.4 mmol/L, segons el laboratori. Alguns autors recolzen el binomi d'hiperLA > 5 mmol/L més bicarbonat sèric < 20 mmol/L (*Brinkman, 2000*), mentre que d'altres estan a favor de definir acidosis làctica quan el pH cau per sota de 7.3 (*Schambelan et al, 2002*); cap de les dues opcions s'ha mostrat útil per a discriminar entre malalts amb episodis potencialment letals de forma immediata i aquells amb formes més lleus d'hiperLA simptomàtica. Fins i tot, es descriuen casos d'LA superiors a 5 mmol/L en pacients asimptomàtics (*Moyle et al, 2002*).

En qualsevol cas, la síndrome de l'acidosis làctica sempre associa acidosis metabòlica i afectació hepàtica, que pot manifestar-se com a elevació de les transaminasses, hepatomegàlia o, fins i tot, insuficiència hepàtica des del debut clínic. En general, el nivell de transaminassèmia no es relaciona amb el grau d'afectació hepàtica ni amb el pronòstic evolutiu (*Coghlan et al, 2001; Moyle, 2002*). L'afectació extrahepàtica, amb patologies que també s'expliquen per disfunció mitocondrial, és exclusiva d'aquest tipus de presentació de la hiperLA, tot i que aquestes també són infreqüents: la pancreatitis aguda, la miopatia o la neuropatia sensitiva (*Verma et al, 1999; Sarner et al, 2002; HIV Neuromuscular Syndrome Study Group, 2004*) són les més prevalents. La hiperLA i l'acidosis làctica acompanyant progressen ràpidament, amb taquipnea (patró respiratori de Kussmaul), empitjorament de l'estat general i fallada multiorgànica en hores o dies.

El seu pronòstic és molt dolent i, en la meitat de pacients (*Falco et al, 2002*), du a l'èxitus en pocs dies, malgrat la interrupció precoç del tractament i la instauració de teràpies de suport. Les causes de la mort solen ser una fallada multiorgànica o les complicacions de la insuficiència hepàtica (*Hofstede et al, 2000*). Alguns autors han descrit una relació lineal entre els nivells d'LA (sobretot si són superiors a 10 mmol/l) i el risc de mortalitat (*Falco et al, 2002; Claessens et al, 2003*).

Tant la hiperLA simptomàtica com la síndrome de l'acidosis làctica mostren una gran especificitat respecte a l'exposició a NRTIs; a diferència del que passa amb la

hiperLA asimptomàtica, no se n'han descrit casos en malalts mai exposats a tractaments antiretrovirals.

**Taula 6.** 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).

	<b>HiperLA asimptomàtica</b>	<b>HiperLA simptomàtica</b>	<b>Síndrome de l'acidosi làctica</b>
<b>Incidència</b>	6-22% de pacients	8-15 casos per 1000 pacients i any	4-5 casos per 1000 pacients i any
<b>Nivells de LA</b>	2-5 mmol/L	Normalment <5 mmol/L	Normalment >5 mmol/L
<b>Acidosi metabòlica</b>	No	No	Sí
<b>Alteracions hepàtiques</b>	Rares	Esteatosi	Severes
<b>Afectació extrahepàtica</b>	No	Rara	Freqüent
<b>Evolució clínica</b>	Benigna	Lleu / moderada	Greu
<b>Pronòstic</b>	Excel.lent	Habitualment bo	Mortalitat > 50%

## 9.2 Factors de risc per al desenvolupament d'hiperlactacidèmia

Tot i que s'han descrit casos d'hiperLA simptomàtica i síndrome de l'acidosi làctica en relació a gairebé tots els NRTIs existents, els fàrmacs que més freqüentment s'han associat a simptomatologia clínica són l'estavudina (*Mokrzycki et al, 2000; John et al, 2001; Falco et al, 2002*) i la didanosina (*Moyle et al, 2002*), seguits de la zidovudina (*Chariot et al, 1999*); la combinació estavudina més didanosina seria la de major risc (*Boubaker et al, 2001; Falco et al, 2002*), tot i que aquestes conclusions deriven sempre d'estudis observacionals. De la mateixa manera, el tenofovir, l'emtricitabina, la lamivudina i l'abacavir es consideren fàrmacs segurs pel que fa al desenvolupament d'hiperLA (*Ogedegbe et al, 2003*); de fet, alguns autors han demostrat una reducció en els nivells plasmàtics d'LA al canviar l'estavudina per abacavir (*Saint-Marc et al, 1999; ESS40010 –TARHEEL- Study Team, 2004*).

L'ús concomitant de NRTIs amb ribavirina o hidroxiurea (*Kakuda et al, 2001*) també afavoriria el desenvolupament d'hiperLA simptomàtica. Altres factors de risc no demostrats són el sexe femení, el sobrepès, l'alcoholisme, la diabetes *mellitus*, alteracions en la funció renal i les hepatitis cròniques per virus hepatotrops (*John et al, 2001*).

Altres patologies que s'han relacionat amb disfunció mitocondrial secundària a l'ús de NRTIs sí semblen més específiques d'alguns fàrmacs concrets:

- Neuropatia perifèrica: zalcitabina i estavudina > didanosina (*Simpson et al, 1995*).
- Miopatia: zidovudina (*Dalakas et al, 1990; Gold et al, 1990*).
- Pancreatitis: didanosina > estavudina (*Nguyen et al, 1995*).
- Toxicitat medul·lar: zidovudina > zalcitabina i didanosina (*McLeod et al, 1992*).
- Retinopatia: didanosina (*Whitcup et al, 1992; Cobo et al, 1996*).

### **9.3 Maneig de la hiperlactacidèmia en el pacient infectat per l'HIV i en tractament antiretroviral**

En el maneig de la hiperLA en el malalt infectat per l'HIV i en tractament antiretroviral, és bàsica la prevenció. Mentre sigui possible, cal evitar aquells fàrmacs antiretrovirals i, sobretot, les combinacions d'aquests que han demostrat un major risc de desenvolupar hiperLA simptomàtica. A la vegada, s'haurà de tenir cura amb altres agents terapèutics amb capacitat tòxica a nivell mitocondrial, com ara la ribavirina per al tractament de l'hepatitis per VHC (*Moreno et al, 2004*), freqüent en molts pacients infectats per l'HIV.

En el dia a dia, és molt important mantenir un alt índex de sospita clínica per a detectar precoçment els símptomes inicials d'hiperLA o d'acidosi làctica, molt inespecífics. El pacient ha d'estar assabentat dels signes i símptomes d'alarma, sobretot en els primers 12 mesos de tractament. Malauradament, encara no es disposa d'un test diagnòstic ràpid, barat i fiable, que ens permeti fer un cribratge en tots els pacients en tractament amb NRTIs per a identificar aquells amb alt risc de desenvolupar acidosi làctica.

Un cop la hiperLA esdevé simptomàtica, l'única mesura terapèutica que s'ha demostrat útil és la retirada immediata del tractament antiretroviral (*Cossarizza et al, 2004*). En els casos més greus, les mesures de suport cardíoc-respiratori són obligades, tot i que sovint l'evolució és fatal. Igual com amb la patologia mitocondrial congènita, s'ha intentat l'ús de cofactors i/o suplementes vitamínics de forma anecdòtica (*Fouty et al, 1998; Luzzati et al, 1999; Shaer et al, 2000; Arici et al, 2001; Moretti et al, 2002; Claessens et al, 2003*); en una revisió recent de casos de síndrome de l'acidosi làctica (*Falco et al, 2002*), l'ús de tractament específic amb cofactors era l'única variable que

associava una menor mortalitat en l'anàlisi multivariant. Tot i que no es disposa encara d'una base científica que permeti recomanar-los de forma sistemàtica en aquesta entitat clínica, la seva inoqüitat i la manca d'altres possibilitats terapèutiques aconsellen administrar-los empíricament.

En aquells pacients que s'han recuperat d'un episodi d'hiperLA simptomàtica i en què hi ha casos descrits de recurrència al reiniciar el tractament antiretroviral amb NRTIs (*Brinkman et al, 1999*), molts autors recomanen un període d'interrupció terapèutica o un règim TARGA sense NRTIs. Com ja s'ha comentat, en el cas que calgui utilitzar un NRTI, el tenofovir, l'abacavir, la lamivudina i l'emtricitabina serien els més segurs des del punt de vista de toxicitat mitocondrial, tant pel que fa a l'experiència clínica que se'n té com a les dades obtingudes *in vitro* (*Moyle et al, 2002; Lonergan et al, 2003; ESS40010 –TARHEEL- Study Team, 2004*).

La troballa casual d'hiperLA en pacients asimptomàtics no té cap valor predictiu per al desenvolupament de simptomatologia i no hauria de motivar cap canvi en l'estratègia terapèutica si els nivells d'LA no són superiors a 5 mmol/L (*John et al, 2002*) o 10 mmol/L (*Schambelan et al, 2002*), segons els autors. En qualsevol cas, hom considera prudent fer un seguiment clínic i bioquímic proper d'aquells pacients amb nivells plasmàtics elevats de LA, però per sota dels 5 mmol/L. D'altres experts recomanen no monitoritzar rutinàriament els nivells sanguinis d'LA en pacients tractats amb NRTIs si no hi ha símptomes suggerents de patologia mitocondrial (*Brinkman K, 2001*).

## **10. Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en gestants infectades per l'HIV**

Diversos casos de síndrome de l'acidosi làctica, alguns d'ells d'evolució fatal, durant el tercer trimestre en gestants infectades per l'HIV han estat reportats, sobretot en mares en tractament amb estavudina i lamivudina (*Luzzati et al, 1999*) i estavudina i didanosina (*Sarner et al, 2002; Mandelbrot et al, 2003*); de fet, es recomana evitar aquesta darrera combinació d'antiretrovirals en la gestant infectada per l'HIV (*Bristol-Myers Squibb Company, 2001*). En l'embarassada, els símptomes inicials, inespecífics, poden atribuir-se fàcilment a d'altres patologies pròpies de la gestació (pre-eclàmpsia o amenaça de part preterme), així com les troballes analítiques, que sovint són compatibles amb esteatosi hepàtica aguda gravídica. Així doncs, és també

molt important un alt grau de sospita clínica. El maneig terapèutic i el pronòstic vital de la pacient són idèntics que en la resta de casos, i sovint es realitza una cesària urgent per a minimitzar el risc d'acidosi fetal, quan el grau de maduració del fetus ho permet.

El dèficit de riboflavina (precursor d'alguns cofactors necessaris per a la fosforilació oxidativa) o alteracions en l'oxidació mitocondrial dels àcids grassos, situacions metabòliques pròpies de la gestació, podrien predisposar a la toxicitat mitocondrial per NRTIs (*Vir et al, 1981; Grimbert et al, 1993; Sanchez et al, 1999*), tot i que no s'ha pogut demostrar que l'embaràs sigui un factor de risc per a desenvolupar la síndrome de l'acidosi làctica.

### **11. Toxicitat mitocondrial per NRTIs en l'edat pediàtrica**

L'experiència acumulada sobre toxicitat mitocondrial per NRTIs i, en general, sobre toxicitat per fàrmacs antiretrovirals en l'edat pediàtrica és encara molt escassa. La majoria d'aquests fàrmacs són molt nous -la zidovudina fou l'únic antiretroviral de què es disposava fins als primers anys de la dècada dels 90- i, malauradament, els nens i adolescents infectats per l'HIV que tenen a l'abast els règims terapèutics adequats de forma permanent no arriba al 10% de la població infectada en edat pediàtrica al Món (*UNAIDS /04.45E, 2004*).

En qualsevol cas, sí s'estan descrivint en els darrers anys complicacions metabòliques probablement secundàries als tractaments antiretrovirals en malalts infectats per l'HIV en edat pediàtrica (*Leonard et al, 2003*). L'origen fisiopatològic d'aquestes entitats no està encara clar, com tampoc el paper que hi pot jugar la toxicitat mitocondrial per NRTIs, tenint en compte la ubiqüitat de les mitocòndries i l'important rol que desenvolupen en la funció normal de la cèl.lula. Cal no oblidar tampoc que el malalt pediàtric està exposat a aquests fàrmacs des d'èpoques molt precoces de la seva vida, en les que el seu organisme està en ple desenvolupament. Per tant, les manifestacions clíniques d'aquesta toxicitat poden ser diferents a les de l'adult, tant des del punt de vista qualitatiu com en la seva gravetat, i no es pot descartar que deixin seqüeles pel fet d'incidir en un organisme en formació. Així, patologies com el retard en el creixement o l'afectació neurològica per toxicitat mitocondrial semblen exclusives dels pacients infectats per l'HIV en edat pediàtrica (*Leonard et al, 2003*). D'altra banda, el tractament antiretroviral combinat és, avui en dia, l'única opció terapèutica vàlida per als malalts infectats per l'HIV. Fins que es

desenvolupin noves teràpies efectives, els pacients pediàtrics seran els que més temps estaran exposats als antiretrovirals i, per tant, a les toxicitats que se'n deriven.

La **síndrome de lipodistròfia** s'ha definit en nens amb idèntiques característiques morfològiques que en pacients adults: lipoatròfia de cara i extremitats, lipohipertròfia central i síndrome mixta, amb una incidència al voltant del 25% (*Amaya et al, 2002; Bockhorst et al, 2003*). A banda del factor estètic, de gran importància en la població adolescent, en què disminueix l'adherència al tractament (*Wedekind et al, 2001*), la lipodistròfia també és factor de risc per a malaltia coronària i diabetes, alhora que disminueix la qualitat de vida i dificulta les relacions sexuals.

La **dislipidèmia** (elevació de colesterol total, colesterol LDL i triglicèrids, amb disminució dels nivells de colesterol HDL), descrita aïlladament o conjunta amb la síndrome de lipodistròfia, sembla associar-se a l'ús d'IPs (*Carr et al, 1999; Purnell et al, 2000*), tot i que alguns estudis també l'han relacionada amb els NRTIs (*Kakuda et al, 1999; Galli et al, 1999*). Els pocs estudis de prevalença de dislipidèmia en nens parlen de xifres al voltant del 15%, tant per a hipercolesterolèmia com per a hipertrigliceridèmia (*Jaquet et al, 2000; Farley et al, 2003*). És també un factor de risc demostrat per a coronariopatia precoç i pancreatitis en adults infectats per l'HIV.

Igual com passa amb la dislipidèmia, la **resistència a la insulina** s'ha associat sobretot a l'ús d'IPs (*Walli et al, 1998*), tot i que un estudi demostrà una prevalença del 17% en malalts exposats a NRTIs i mai tractats amb IPs (*Thiebaut et al, 1999*). *Bockhorst et al (2003)* descriuen l'afectació d'un terç de la seva sèrie de 26 malalts pediàtrics infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral.

L'**osteopènia** (*t* score entre -1 i -2.5 en la densitometria òssia) i l'**osteoporosi** (*t* score menor a -2.5) s'han relacionat de forma clara amb els tractaments TARGA en la població adulta infectada per l'HIV. Les prevalences que trobem en la literatura són molt variables, però tots els estudis coincideixen en què els malalts romanen asimptomàtics d'aquesta condició; les fractures patològiques són excepcionals. Un estudi australià relaciona l'afectació de la densitat mineral òssia amb la hiperLA, suggerint un origen mitocondrial d'aquesta patologia (*Carr et al, 2001*), tot i que altres estudis l'associen a l'ús d'IPs (*Tebas et al, 2000*). En nens, l'estudi de la mineralització òssia es complica perquè el *turnover* normal varia molt en funció de l'edat, el sexe i l'estadi puberal. Algun autor ha descrit una menor densitat mineral òssia en pacients pediàtrics en tractament amb TARGA respecte a controls sans (*Mora*

et al, 2004). És bàsic estudiar l'efecte dels antiretrovirals en el metabolisme ossi del pacient pediàtric, ja que l'os adult es forma durant la infància i l'adolescència i les conseqüències d'una osteopènia tan precoç poden ser devastadores.

La infecció per l'HIV en la infància causa, *per se*, un **retràs en el desenvolupament pondo-estatural** ja des d'etapes molt precoces de la vida (Laue et al, 1990; Bobat et al, 2001). Tot i que s'ha demostrat que les teràpies TARGA milloren les corbes de creixement de pes i talla, sobretot en malalts no tractats (Verweel et al, 2002), no hi ha encara estudis longitudinals a llarg termini sobre la talla final d'adults infectats per l'HIV que hagin rebut antiretrovirals des de la infància, variable en la que l'afectació de la densitat mineral òssia i la hiperLA podrien jugar un paper important (Hayes et al, 2004).

### 11.1 Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en malalts pediàtrics infectats per l'HIV

Els dos únics estudis publicats fins al moment sobre hiperLA en malalts pediàtrics infectats per l'HIV es resumeixen en la **Taula 7**. Només un dels pacients en el grup de Desai et al va presentar simptomatologia: dolor abdominal lleu, nàusees i vòmits, que es van resoldre amb la interrupció temporal del tractament. Aquest autor suggereix també que els nivells d'LA podrien utilitzar-se com a marcador indirecte de bona adherència al tractament, ja que en la seva sèrie, la hiperLA s'associa amb valors indetectables de càrrega viral per a l'HIV. No presenten altres novetats respecte als nombrosos estudis realitzats en adults.

**Taula 7.** Característiques principals dels dos treballs que han estudiat la hiperlactacidèmia asimptomàtica en pacients pediàtrics infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral.

Referència	n	Definició d'hiperLA	Prevalença d'hiperLA	Associacions definides
Giaquinto et al, 2001	36	> 2.5 mmol/L	8%	-
Desai et al, 2003	127	> 2 mmol/L	32%	Tractament amb NRTIs Tractament amb IPs Càrrega viral indetectable

D'altra banda, només s'han publicat tres casos d'acidosi làctica simptomàtica en malalts pediàtrics infectats per l'HIV i en tractament antiretroviral crònic:

- (Church et al, 2001 i 2002) Lactant de sexe masculí i 18 mesos de vida, en tractament amb zidovudina, didanosina i nelfinavir des dels 3 mesos arrel del diagnòstic d'infecció per l'HIV de transmissió vertical i pneumònia per *Pneumocystis jirovecii*, amb bones respostes virològica i immunològica. Presenta regressió en el desenvolupament psicomotor, amb espasticitat, signes analítics de disfunció hepato-renal i acidosi làctica marcada (LA 7.1 mmol/L), que el du a una fallada cardio-respiratòria. S'atura el tractament antiretroviral i s'instauren mesures de suport, observant-se una resposta clínica lenta però favorable. Es reinstaura tractament antiretroviral amb ritonavir, nelfinavir i efavirenz, amb bona resposta virològica. En la microscopia electrònica del múscul esquelètic s'observaren atròfia generalitzada, desestructuració de les fibres musculars i mitocòndries desorganitzades. Tant l'estudi de l'activitat enzimàtica de diversos components de la cadena respiratòria mitocondrial com la quantificació del DNA mitocondrial per tècnica de *Southern blot* mostraren valors inferiors als dels controls sans. Totes aquestes troballes (estructurals, enzimàtiques i genètiques) s'havien normalitzat en la biòpsia muscular realitzada al cap d'uns mesos d'aturar els NRTIs.
- (Rosso et al, 2003) Noia de 17 anys amb infecció per l'HIV de transmissió vertical, diagnosticada als 4 anys de vida. En estadiatge CDC C3 i fallada virològica per virus multiresistent, després d'haver provat molts règims diferents d'antiretrovirals. Cinc mesos abans de l'ingrés, inicia teràpia de rescat amb didanosina, estavudina, tenofovir, amprenavir i ritonavir, sense resposta (2% de limfòcits CD4 i càrrega viral de 980000 còpies/mL després de 4 mesos de tractament). Consulta per febre, mal de cap i vòmits; també es queixa de debilitat muscular, dísnea i parestèsies. Inicialment ja es detecta acidosi làctica (pH 7.23 amb LA de 13.4 mmol/L) i s'atura el tractament antiretroviral. La malalta mostra un ràpid empitjorament neurològic en 24 hores: parestèsies generalitzades, arreflèxia i debilitat marcada, amb insuficiència respiratòria progressiva. Es realitza punció lumbar, que és normal. Malgrat l'ús de teràpies de suport, es produeix un empitjorament cardíoc-respiratori fulminant i la pacient és èxitus a les 48 hores de l'ingrés. Darrerament, s'han aportat casos d'acidosi làctica greu associada a l'estavudina, amb debilitat muscular ràpidament progressiva i insuficiència respiratòria greu en malalts adults infectats per l'HIV (Wooltorton, 2002), imitant la síndrome de Guillain-Barré.
- (Rey et al, 2003) Nena de 5 anys que consulta per dolor abdominal i taquipnea de 12 hores d'evolució, en el curs d'un tractament oral amb cefixima per una infecció d'orina. Diagnosticada 24 mesos abans d'infecció per l'HIV de transmissió vertical



Arrel del diagnòstic d'ambdós pares, i en tractament amb estavudina, didanosina i ritonavir des d'aleshores, amb bona resposta virològica i immunològica. A l'ingrés ja presenta acidosi làctica (pH 7.27 i LA 13.6 mmol/L), amb signes analítics d'afectació hepàtica i pancreàtica. Ràpida evolució de la hiperlactacidèmia (21.2 mmol/L), amb fallada multiorgànica i èxitus en poques hores malgrat les teràpies de suport i tractament empíric amb L-carnitina, riboflavina i tiamina.

### **11.2 Hiperlactacidèmia i acidosi làctica en lactants sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals durant la gestació i el període neonatal**

Demostrar la toxicitat d'un fàrmac durant la gestació no és fàcil, especialment si els símptomes que se'n deriven són infreqüents i poc específics (*Koren et al, 1998*). El pas transplacentari de la zidovudina i altres NRTIs ha quedat palès en varis estudis en models animals (*Patterson et al, 1997*).

L'ús d'antiretrovirals en les gestants infectades per l'HIV, juntament amb les altres mesures preventives ja comentades, han aconseguit reduir de forma dramàtica la transmissió vertical de l'HIV (*Connor et al, 1994*). Tot i que grans estudis longitudinals (*Culnane et al, 1999; European Collaborative Study, 2003*) tranquil·litzen respecte a la seguretat de l'exposició a antiretrovirals per al desenvolupament a curt i mig termini d'aquests nens, altrament sans, no hi ha encara l'experiència suficient i calen seguiments prospectius a llarg termini que estableixin, de forma fefaent, els efectes tòxics dels antiretrovirals en el fetus, les conseqüències clíniques que se'n deriven i els règims terapèutics més adequats en cada embarassada.

Arrel de la publicació, al 1999, de vuit casos de possible disfunció mitocondrial en nens sans exposats durant la gestació a l'HIV i antiretrovirals que presentaven símptomes neurològics (*Blanche et al, 1999*), diversos estudis poblacionals retrospectius americans han analitzat la possible implicació d'una malfunció en el metabolisme mitocondrial en la morbimortalitat en grans cohorts de nens sans fills de mare infectada per l'HIV i exposats a antiretrovirals durant l'embaràs i el període neonatal; tots els autors coincideixen en què no hi ha indicis suficients per a atribuir a una disfunció mitocondrial cap dels símptomes o de les morts analitzades (*Bulterys et al, 2000; Lindegren et al, 2000; Dominguez et al, 2000; The Perinatal Safety Review Working Group, 2000*). La majoria d'aquests nens, però, han estat només exposats a monoteràpia amb zidovudina. Un treball posterior, en una cohort africana, ha arribat a

les mateixes conclusions en pacients exposats a zidovudina i lamivudina durant la gestació (*Petra Study Team, 2002*). Tot i això, la simptomatologia neurològica pròpia d'una malfunció mitocondrial, congènita o adquirida, en edats precoces de la vida és inespecífica i pot confondre's amb la d'altres situacions clíniques més prevalents: prematuritat, pèrdua del benestar fetal, addicció materna a drogues, infecció congènita per *Cytomegalovirus* o, fins i tot, un ambient socio-familiar desfavorable.

Els treballs que millor han estudiat la possible toxicitat mitocondrial associada a l'exposició perinatal a NRTIs en nens sans fills de mare infectada per l'HIV corresponen a la Cohort Pediàtrica Francesa (*Enquête Périnatale Française*). Aquest és un estudi epidemiològic prospectiu que analitza la transmissió vertical de l'HIV a nivell nacional. En un article publicat al 2003 (*Barret et al, 2003*), s'analitzen els símptomes neurològics compatibles amb disfunció mitocondrial en una cohort de 4426 nens sans nascuts de mare infectada per l'HIV, dels quals 2644 havien estat exposats a fàrmacs antiretrovirals durant l'embaràs i/o el període neonatal. A aquells pacients en què els símptomes o les troballes complementàries inicials suggereixen fortament una citopatia mitocondrial, se'ls estudia des del punt de vista bioquímic (mesures repetides d'LA en sang i activitats enzimàtiques de la cadena respiratòria mitocondrial), histopatològic (biòpsia de múscul esquelètic) i per neuroimatge (ressonància magnètica cerebral) i els distribueixen en 2 categories: **A.** patologia mitocondrial establerta, simptomatologia compatible amb troballes enzimàtiques o histològiques inequívocues i **B.** possible disfunció mitocondrial, simptomatologia compatible, amb hiperLA persistent o troballes histològiques menors; de forma similar a com es fa per a catalogar la patologia mitocondrial congènita (*Wallace DC, 1999; Haas RH, 2000*).

*Barret et al* identifiquen a 7 nens amb patologia mitocondrial establerta (categoria **A**), tots exposats a NRTIs durant l'embaràs (3 nens a zidovudina, 4 nens a zidovudina i lamivudina). Aquests malalts presentaven un quadre clínic similar, d'inici abans dels 18 mesos, amb simptomatologia neurològica (retràs psicomotor i convulsions) i hiperLA persistent. En la neuroimatge, les lesions d'hipersenyal en la substància blanca supratentorial eren les predominants, tot i que també era freqüent l'afectació dels nuclis de la base i del tronc encefàlic. Els estudis enzimàtics mostraren dèficits en les activitats enzimàtiques dels complexos I, III i IV de la cadena respiratòria mitocondrial i les biòpsies de múscul esquelètic evidenciaren fibres *ragged red* i acúmuls de mitocòndries al subsarcolemma, amb d'altres troballes menors compatibles amb patologia mitocondrial (fibres nervioses desmielinitzades o endoteli engruixit amb

mitocòndries anormals). Dos dels nens evolucionaren a l'èxitus. D'altra banda, també descriuen a 14 nens amb possible disfunció mitocondrial (categoria **B**), les mares dels quals també havien rebut antiretrovirals durant l'embaràs. Crida l'atenció que, en una cohort tan gran, cap dels pacients amb patologia mitocondrial pertanyés al grup de nens no exposats a antiretrovirals durant la gestació ( $p < 0.002$ ). L'altre factor de risc que els autors identifiquen per al desenvolupament de patologia mitocondrial és l'exposició a una combinació d'antiretrovirals *versus* l'ús de zidovudina en monoteràpia ( $p = 0.046$ ).

El grup francès també reporta, en la mateixa cohort, un major risc de primera convulsió febril en aquells nens que han estat exposats a antiretrovirals durant l'època perinatal (incidència acumulada de 13 episodis per cada 1000 nens fins als 18 mesos *versus* només 6 episodis per cada 1000 nens en nens no exposats a NRTIs;  $p = 0.0198$ ), sense observar diferències entre els exposats a zidovudina i els exposats a combinacions d'antiretrovirals (Landreau-Mascaro *et al*, 2002). La incidència acumulada de primera convulsió febril fins als 18 mesos en la població general s'estima en 9.3 episodis per cada 1000 nens (Van Den Berg *et al*, 1969).

Els dos únics estudis que han analitzat els nivells d'LA de forma sistemàtica en una cohort de nens sans exposats a antiretrovirals es resumeixen en la **Taula 8**. En ambdós, els valors d'LA mostren una tendència cap a la normalització amb l'edat.

**Taula 8.** 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.

Referència	n	Definició d'hiperLA	Prevalença d'hiperLA	Associacions definides
Giaquinto <i>et al</i> , 2001	20	>2.5 mmol/l	85%	-
Alimenti <i>et al</i> , 2003	38	>2.1 mmol/l ≥5 mmol/l	92% 26%	-

L'estudi d'Alimenti *et al* inclou només a nens exposats a TARGA durant l'embaràs i els segueix fins als 6 mesos de vida. Dos dels nounats amb LA  $\geq 5$  mmol/L als 15 dies de vida presentaren vòmits i irritabilitat; es va aturar la profilaxi amb zidovudina i els símptomes es van resoldre en dues setmanes. Cap dels altres pacients va desenvolupar simptomatologia.

S'ha publicat també una cas de síndrome de l'acidosi làctica en un nounat sa de sexe femení, exposat durant l'embaràs, el part i l'època neonatal precoç a zidovudina.

Aquesta pacient va desenvolupar, de forma sobtada, una acidosi làctica (LA de 14 mmol/L) amb respiració de Kussmaul als 9 dies de vida, que es va autolimitar en poques hores a l'aturar el tractament antiretroviral (*Scalfaro et al, 1998*).

## ***Hipòtesi de treball***

En els darrers anys, el millor coneixement de la patogènia de la infecció per l'HIV i el desenvolupament de nous fàrmacs i famílies d'antiretrovirals ha permès fer grans avenços en el maneig de l'epidèmia per l'HIV. Mercès a les combinacions d'antiretrovirals tipus TARGA, la infecció per l'HIV ha esdevingut una patologia de curs crònic, i ha millorat enormement la qualitat i l'esperança de vida dels pacients infectats. D'altra banda, l'ús d'antiretrovirals durant l'embaràs, el part i el període neonatal i la cesària electiva han reduït la taxa de transmissió vertical de la infecció per l'HIV, de tal manera que diverses sèries en el món desenvolupat s'acosten al 0% de nounats infectats.

Tot i que cada cop disposem de més famílies de fàrmacs, els anàlegs de nucleòssids inhibidors de la transcriptasa inversa segueixen sent la base de qualsevol tractament antiretroviral. Totes les combinacions tipus TARGA d'inici inclouen, almenys, dos fàrmacs d'aquesta família. Aquests fàrmacs actuen per inhibició de la transcriptasa inversa de l'HIV, una DNA polimerasa bàsica per a integrar el genoma víric en la cèl.lula hoste. També són capaços, però, d'inhibir la DNA polimerasa  $\gamma$ ; aquest enzim està present en gairebé totes les cèl.lules eucariotes i és el responsable de la replicació del DNA mitocondrial. Les mitocòndries són les organel·les cel·lulars encarregades de la producció d'energia a partir de nutrients i oxigen. Quan s'esdevé una alteració en el metabolisme energètic mitocondrial, de l'origen que sigui, es produeix un dèficit en la producció d'energia que pot dur a una malfunció cel·lular i, en darrer terme, a la mort de la cèl.lula.

Paral·lelament a la millora de la morbiditat i la mortalitat associades a la infecció per l'HIV, han sorgit noves patologies en aquests malalts degudes a l'ús crònic d'antiretrovirals i a la toxicitat que se'n deriva. Moltes d'aquestes noves entitats clíniques s'han relacionat, directament o indirecta, a la toxicitat mitocondrial per anàlegs de nucleòssids inhibidors de la transcriptasa inversa, com ara la síndrome de la lipodistròfia, la pancreatitis, la neuropatia perifèrica, la miopatia, l'osteopènia o la toxicitat hematològica.

L'evolució agressiva de la infecció per l'HIV en el pacient pediàtric infectat per transmissió vertical aconsella una instauració precoç de règims terapèutics tipus TARGA en la majoria dels casos. L'exposició a la toxicitat derivada d'aquests fàrmacs

sovint es perllongarà durant anys en el pacient pediàtric i, a més, incidirà en un moment clau del seu desenvolupament somàtic i neuropsicològic.

La dramàtica disminució en la taxa de transmissió vertical de l'HIV i la millora de l'esperança i de la qualitat de vida de les dones infectades en edat fèrtil ha fet que moltes d'elles s'animin a ser mares. Així doncs, en els darrers anys, la xifra de nounats sans nascuts de mare infectada per l'HIV va en augment. Cal no oblidar que tots aquests pacients han estat exposats a fàrmacs antiretrovirals durant l'embaràs i el període neonatal, dues èpoques claus per al desenvolupament de la persona.

L'acidosi làctica fulminant és probablement la patologia més greu que s'ha descrit en relació a l'ús d'anàlegs de nucleòssids inhibidors de la transcriptasa inversa. L'espectre bioquímic i clínic de l'elevació plasmàtica dels nivells d'LA en pacients infectats per l'HIV és, però, molt més ampli. La prevalença d'hiperLA asimptomàtica arriba al 25% en algunes sèries i, darrerament, s'han descrit casos d'hiperLA simptomàtica més lleu i d'evolució més benigna, sempre en cohorts de pacients adults.

Fins ara, la literatura al voltant de la hiperlactacidèmia associada a l'ús d'antiretrovirals en l'edat pediàtrica és molt escassa. És important definir les característiques d'aquesta nova patologia en el pacient pediàtric, infectat per l'HIV o no, però exposat a fàrmacs antiretrovirals; més enllà d'això, esdevé fonamental realitzar un seguiment a llarg termini d'aquests nens que ens permeti esclarir l'impacte real de la toxicitat associada als antiretrovirals en l'organisme en desenvolupament d'aquests pacients.

A partir de les dades comentades prèviament, s'estableix la següent hipòtesi de treball.

**L'exposició crònica a teràpies antiretrovirals a què estan sotmesos els pacients pediàtrics infectats per l'HIV, d'una banda, i els nounats sans fills de mare infectada per l'HIV durant l'embaràs, el part i el període neonatal, de l'altra, implica una potencial afectació del metabolisme mitocondrial d'aquests pacients, que es manifestarà amb una elevació dels nivells plasmàtics d'àcid làctic, en comparació a controls sans i, eventualment, amb simptomatologia clínica.**

## **Objectius**

1. Determinar la incidència d'hiperlactacidèmia en una cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV.
2. Determinar la prevalença d'hiperlactacidèmia en una cohort de lactants sans, fills de mare infectada per l'HIV i exposats a fàrmacs antiretrovirals durant l'embaràs, part i/o el període neonatal.
3. Estudiar les manifestacions clíniques associades a la hiperlactacidèmia en les dues cohorts de pacients.
4. Establir els factors de risc per al desenvolupament d'hiperlactacidèmia i l'evolució natural dels nivells plasmàtics d'àcid làctic en les dues cohorts de pacients.
5. Avaluar la implicació de l'evolució clínica, immunològica i virològica de la infecció per l'HIV en la susceptibilitat individual per a desenvolupar hiperlactacidèmia en la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV.
6. Determinar la utilitat de la determinació rutinària dels nivells plasmàtics d'àcid làctic com a marcador de toxicitat mitocondrial secundària a l'ús d'antiretrovirals en les dues cohorts de pacients.