

Resultats

Cohort 1. Pacients pediàtrics infectats per l'HIV

El grup de pacients en edat pediàtrica infectats per l'HIV que es controlen habitualment en el nostre Hospital es compona de 96 nens. D'acord amb els criteris d'exclusió descrits, no s'inclouen en l'estudi a 5 pacients: 4 noies adolescents amb mala adherència al tractament antiretroviral i un lactant de sexe masculí amb una cardiopatia congènita simptomàtica. Així doncs, la cohort final es compona de 91 pacients.

Taula 9. Característiques principals de la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV en el moment de la inclusió en l'estudi.

Sexe femení, núm. de pacients (%) Edat, mitjana ± DE; mediana (rang)	51 (56) 8a ± 4a3m 8a (1m - 17a8m)	
Mecanisme de transmissió		
Vertical, núm. de pacients (%)	85 (94)	
Parenteral, núm. de pacients (%)	4 (4)	
Sexual, núm. de pacients (%)	1 (1)	
Desconegut, núm. de pacients (%)	1 (1)	
Co-infecció pel VHC, núm. de pacients (%)	7 (8)	
Co-infecció pel VHB, núm. de pacients (%)	1 (1)	
Categoria clínica CDC		
Categoria N, núm. de pacients (%)	5 (6)	
Categoria A, núm. de pacients (%)	25 (27)	
Categoria B, núm. de pacients (%)	34 (37)	
Categoria C, núm. de pacients (%)	27 (30)	
Edat d'inici de tractament antiretroviral, mitjana ± DE; mediana (rang) Temps acumulat de tractament antiretroviral, mitjana ± DE; mediana (rang)	3a10m ± 3a6m 2a10m (1m – 13a) 3a11m ± 3a 3a8m (1m – 9a10m)	
	(a la inclusió)	(a la conclusió)
CV RNA-HIV (log₁₀ còpies/mL), mitjana ± DE (rang)	2.3 ± 2.1 (0-5.9)	1.3 ± 1.7 (0-5.3)
CV RNA-HIV <20 còpies/mL, núm. de pacients (%)	35 (38%)	53 (58%)
Recompte percentual limfòcits CD4, mitjana ± DE (rang)	28% ± 11% (3-62%)	44% ± 13% (11-75%)
Categoria immunològica CDC		
Categoria 1, núm. de pacients (%)	55 (60%)	82 (90%)
Categoria 2, núm. de pacients (%)	25 (28%)	6 (7%)
Categoria 3, núm. de pacients (%)	11 (12%)	3 (3%)

CV, càrrega viral; DE, desviació estàndard

Al llarg del període d'estudi, cap dels pacients ha referit simptomatologia compatible amb hiperLA que no s'expliqués per altres processos intercurrents, habitualment quadres gripals, gastroenteritis infeccioses o infeccions respiratòries (de vies altes i pneumònies). No hi ha hagut cap cas de síndrome de l'acidosis làctica. En el seguiment clínic habitual, cap dels pacients ha desenvolupat *de novo* simptomatologia definitiva de SIDA (Categoria Clínica C; *Centers for Disease Control and Prevention, 1994*). Un pacient de sexe masculí i 11 mesos de vida ha estat èxitus per complicacions de la seva cardiopatia congènita.

L'evolució immunològica i virològica global de la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV durant el període d'estudi ha estat bona, amb un augment en els recomptes percentuals de limfòcits CD4 (recompte percentual mitjà de limfòcits CD4 al principi de l'estudi del 28% *versus* 44% al final de l'estudi; *t* de Student per a dades aparellades, $p < 0.0001$) i una millora en el control de la replicació de l'HIV (càrrega viral RNA-HIV al principi de l'estudi de 2.3 log₁₀ còpies/mL *versus* 1.3 log₁₀ còpies/mL; *t* de Student per a dades aparellades, $p < 0.0001$).

Taula 10. Característiques principals dels tractaments antiretrovirals en la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV, a la inclusió i a la conclusió de l'estudi.

	(a la inclusió)	(a la conclusió)
En tractament TARGA, núm. de pacients (%)	78 (86)	75 (82)
Biteràpia amb NRTIs, núm. de pacients (%)	6 (6)	2 (3)
Sense tractament ARV, núm. de pacients (%)	7 (8)	14 (15)
Tipus de règims TARGA:		
Només NRTIs, núm. de pacients (%)	0 (0)	4 (5)
NRTIs + IPs, núm. de pacients (%)	39 (50)	28 (37)
NRTIs + NNRTIs, núm. de pacients (%)	16 (21)	27 (36)
NRTIs + IPs + NNRTIs, núm. de pacients (%)	22 (28)	14 (19)
Altres combinacions, núm. de pacients (%)	1 (1)	2 (3)
Amb 3 NRTIs, núm. de pacients (%)	5 (7)	11 (15)
Amb 2 NRTIs, núm. de pacients (%)	61 (78)	50 (67)
Amb un sol NRTI, núm. de pacients (%)	11 (14)	13 (17)
Sense NRTIs, núm. de pacients (%)	1 (1)	1 (1)

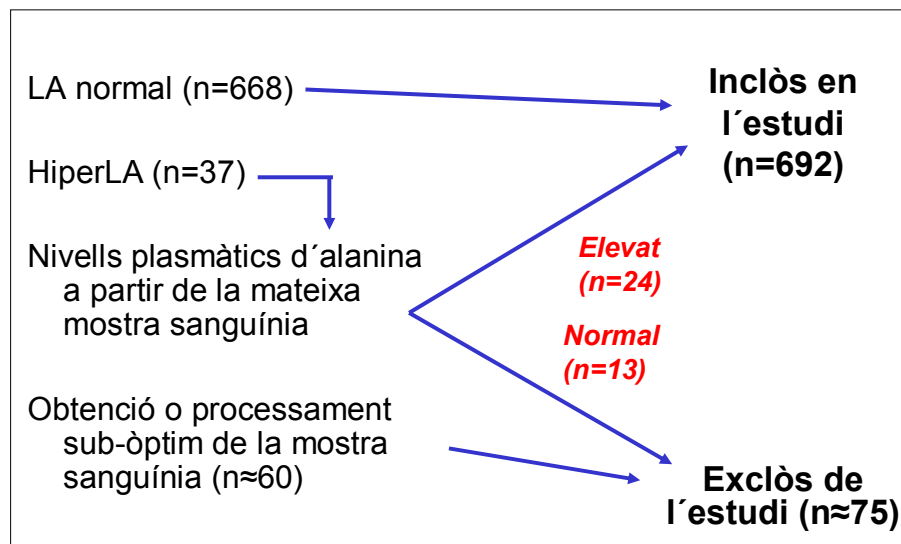
Pel que fa als règims terapèutics d'antiretrovirals, no s'ha modificat la pauta de tractament en cap pacient per sospita clínica de toxicitat mitocondrial o hiperLA en els resultats analítics. En 17 malalts, l'aparició de dislipidèmies en els controls analítics o de signes clínics compatibles amb la síndrome de lipodistròfia ha dut a recanviar els inhibidors de la proteasa del règim TARGA, habitualment per un inhibidor de la

transcriptasa inversa no anàleg de nucleòssids. En aquest temps, 10 pacients han interromput el tractament antiretroviral, habitualment per efectes secundaris relacionats amb la síndrome de lipodistròfia o per desig familiar o del propi pacient.

Des del mes d'abril de 2000 i fins al mes de setembre de 2004, s'han realitzat un total de 705 determinacions plasmàtiques d'LA vàlides pel que fa a les condicions d'extracció sanguínia i processament de la mostra descrites (mitjana de 8 determinacions per pacient, rang: 1-14 determinacions). La mitjana / mediana de temps de seguiment clínic-analític de la nostra cohort han estat de 3a3m / 3a4m (desviació estàndard: 11m; rang: de 4m a 4a6m).

En aquest temps hem objectivat 37 episodis d'hiperLA en 25 pacients pediàtrics infectats per l'HIV. En 13 d'aquests episodis, els nivells plasmàtics d'alanina obtinguts de la mateixa mostra sanguínia han estat normals, pel que s'han considerat elevacions puntuals d'LA degudes a l'estrès de l'extracció sanguínia i han estat exclosos de l'estudi.

Figura 4. Algorisme que resumeix la validació i inclusió de les determinacions plasmàtiques d'àcid làctic en la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV.



Així doncs, la densitat d'incidència d'hiperLA asimptomàtica en la nostra cohort ha estat de 8.8 episodis per 100 pacients pediàtrics infectats per l'HIV-any (incidència acumulada de 5.9 episodis per 100 pacients pediàtrics infectats per l'HIV per any). El 22% dels pacients de la nostra cohort han desenvolupat hiperLA

asimptomàtica; tots ells han adquirit la infecció per l'HIV per transmissió vertical i cap d'ells està co-infectat pel VHC o pel VHB.

Taula 11. Característiques principals dels episodis d'hiperlactacidèmia observats en la cohort de pacients pediàtrics infectats per l'HIV.

Cas	Episodi	Edat (anys)	Categ. clínica CDC	Règim ARV	Durada de l'episodi (mesos)	Pic plasmàtic de LA (mmol/L)
1/F	1	6a8m	B	ZDV – 3TC – EFV	3	2.05
2/M	2	2a8m	C	ZDV – 3TC – ABC – NFV	13	2.8
3/F	3	8a1m	C	ddl – d4T - NFV	3	2.26
4/F	4	9a9m	A	d4T – NFV - NVP	3	1.79
5/M	5	5a8m	N	d4T – ddl – LPV/r	2	2
6/M	6	2a2m	B	d4T – 3TC – ddl - NFV (cap)	5	2.16
	7	3a1m			6	2.36
7/F	8	3a	A	d4T – ddl – NFV - NVP	12	2.43
8/F	9	12a3m	B	d4T – LPV/r - NVP	12	2.36
9/M	10	9a1m	A	d4T – 3TC - EFV (cap)	17	2.4
	11	10a7m			9	2.7
10/F	12	3a10m	C	ddi – d4T – ABC – LPV/r	42	4.9
11/F	13	9a2m	B	3TC – d4T – LPV/r	3	2
12/M	14	9a3m	A	3TC – ABC - NFV	1	2.45
13/F	15	6a7m	C	ZDV – 3TC - NFV	7	3.7
14/F	16	1a3m	B	ZDV – 3TC – ABC - NVP	3	2.34
15/F	17	10a8m	B	(cap)	2	2.2
	18	11a3m			17	1.9
16/M	19	1a3m	C	d4T – 3TC – ABC – LPV/r	25	3.4
17/F	20	6a8m	B	d4T – EFV – IDV - RTV	2	2.6
18/F	21	3a5m	C	d4T – ddl – ABC - NFV	19	2.76
19/F	22	2a3m	B	ddl – ZDV - NFV	1	2.27
	23	3a			11	3.7
20/M	24	2a3m	N	ddl – d4T – NFV - NVP	19	3.27

F, sexe femení; M, sexe masculí

Quatre dels episodis d'hiperLA asimptomàtica detectats corresponen a pacients que no rebien cap fàrmac antiretroviral en el moment de la determinació. El **Cas 15** correspon a una pacient de 14 anys mai tractada amb fàrmacs antiretrovirals, que s'ha mantingut sempre asimptomàtica, amb recomptes normals de limfòcits CD4 i

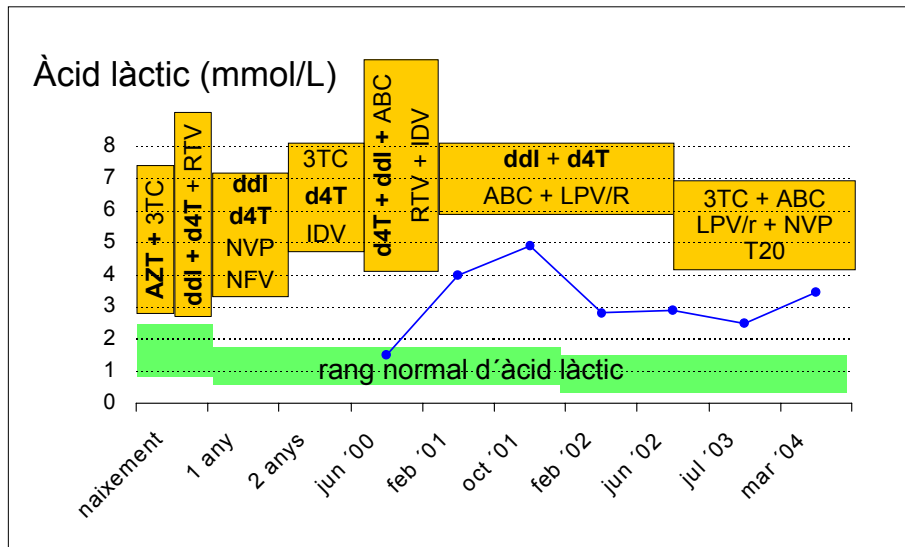
càrregues virals acceptablement controlades. Els **Casos 6 i 9** corresponen a dos pacients que havien interromput el tractament TARGA 9 i 11 mesos abans de la determinació d'hiperLA, respectivament.

En tots els altres episodis d'hiperLA (n = 20), els pacients estaven en tractament amb règims TARGA que incloïen un fàrmac NRTI (n = 4), dos fàrmacs NRTIs (n = 10) o tres fàrmacs NRTIs (n = 6). Els NRTIs més utilitzats foren: l'estavudina (n = 13), la lamivudina (n = 10), la didanosina (n = 8), l'abacavir (n = 6) i la zidovudina (n = 5). En 7 dels casos d'hiperLA asimptomàtica detectats el pacient rebia la combinació estavudina més didanosina.

Al final de l'estudi, tots els pacients en qui s'havia detectat un o més episodis d'hiperLA asimptomàtica tenien un recompte percentual de limfòcits CD4 dintre la Categoria 1 dels CDC (>25% de limfòcits CD4; *Centers for Disease Control and Prevention, 1994*), excepte el **Cas 12** (limfòcits CD4 del 25%). D'altra banda, el 65% (13 de 20 pacients) mostraven càrrega viral RNA-HIV indetectable i, en els 7 restants, aquesta oscil.lava entre 1.7 i 4.7 log₁₀ còpies/mL.

L'evolució natural de la hiperLA detectada en aquests pacients ha estat cap a la resolució espontània en tots els casos. L'única excepció n'és el **Cas 10**, una nena infectada per transmissió vertical, afecta d'una encefalopatia associada a la infecció per l'HIV i en tractament antiretroviral des dels 3 mesos de vida. Es tracta d'una pacient multitractada que ha desenvolupat diverses complicacions que es poden atribuir, almenys parcialment, als tractaments antiretrovirals, entre les que destaquen signes clínics compatibles amb acúmul de greix central, hipercolesterolèmia i hipertrigliceridèmia, una osteopènia subclínica i una hiperlactacidèmia asimptomàtica mantinguda des dels 4 anys de vida. En l'actualitat té 7 anys i manté una immunitat normal i una càrrega viral indetectable amb un règim terapèutic *mega*-TARGA, consistent en 3TC, ABC, LPV/r, NVP i T-20.

Figura 5. Detall de l'evolució de la hiperlactacidèmia asimptomàtica i dels tractaments antiretrovirals rebuts pel Cas 10.



En l'anàlisi de les diferències en les variables clíniques entre els pacients infectats per l'HIV que han desenvolupat hiperLA asimptomàtica i els que no l'han desenvolupat, l'inici de qualsevol tractament antiretroviral és més precoç i el temps acumulat de tractament antiretroviral és més curt en els pacients amb hiperLA, de forma estadísticament significativa. A l'estudiar les variables analítiques, només els valors de pH són significativament més baixos en el grup de pacients que desenvolupa hiperLA.

L'anàlisi dels fàrmacs antiretrovirals que els pacients rebien al llarg de l'estudi identifica l'inici de teràpia antiretroviral amb un règim TARGA, el tractament amb un règim TARGA que inclogui tres fàrmacs NRTIs, l'ús de nelfinavir i l'ús d'un règim TARGA que utilitzi inhibidors de la proteasa com a factors de risc per a desenvolupar hiperLA asimptomàtica. L'ús dels altres fàrmacs antiretrovirals no s'associa amb hiperLA, ni en l'anàlisi de cada fàrmac de forma individual, per famílies d'antiretrovirals o per tipus de règims TARGA.

Taula 12. Característiques clíniques i analítiques diferencials entre els pacients que desenvolupen hiperlactacidèmia asimptomàtica i els que no la desenvolupen.

Característica	HiperLA		P
	Sí (n = 20)	No (n = 71)	
Sexe femení, núm. de pacients (%)	13 (65)	38 (53)	NS
Categoria clínica CDC			NS
Categoria N, núm. de pacients (%)	2 (10)	3 (4)	
Categoria A, núm. de pacients (%)	5 (25)	20 (28)	
Categoria B, núm. de pacients (%)	8 (40)	26 (37)	
Categoria C, núm. de pacients (%)	5 (25)	22 (31)	
Edat a l'inici del tractament ARV, mesos (mitjana ± DE)	16 ± 22	55 ± 42	<0.0001
Temps acumulat de tractament ARV, mesos (mitjana ± DE)	50 ± 28	89 ± 36	<0.0001
Àcid làctic, mmol/L (mitjana ± DE)	2.62 ± 0.72	1.26 ± 0.34	<0.0001
pH (mitjana ± DE)	7.34 ± 0.04	7.36 ± 0.03	0.044
Recompte percentual de limfòcits CD4 (mitjana ± DE)	31 ± 12	33 ± 12	NS
Càrrega viral RNA-HIV, log ₁₀ còpies/mL (mitjana ± DE)	1.79 ± 2.1	1.72 ± 1.8	NS
Aspartat aminotransferasa*, UI/L (mitjana ± DE)	34 ± 13	30 ± 17	NS
Alanina aminotransferasa*, UI/L (mitjana ± DE)	24 ± 11	26 ± 25	NS

(*) Exclosos els pacients co-infectats pel VHC o pel VHB
NS, no significatiu; DE, desviació estàndard

Tanmateix, en l'anàlisi per regressió logística (ajustada per sexe, categoria clínica del CDC, tractaments antiretrovirals, recompte percentual de limfòcits CD4 i càrrega viral RNA-HIV), tan sols l'inici precoç de tractament antiretroviral (*odds ratio* 0.958 per cada mes de vida; interval de confiança del 95%: 0.925-0.992; *P* = 0.0106) i el temps acumulat més curt de tractament antiretroviral (*odds ratio* 0.955 per cada mes de tractament antiretroviral; interval de confiança del 95%: 0.922-0.988; *P* = 0.0056) mantenen una associació estadísticament significativa amb el desenvolupament d'hiperLA. Així doncs, tant l'inici precoç com un temps acumulat més curt de tractament antiretroviral es confirmen com a factors de risc per a desenvolupar hiperLA asimptomàtica en el pacient pediàtric infectat per l'HIV i en tractament antiretroviral, en la Cohort d'aquest estudi.

Taula 13. Tractament antiretroviral i risc d' hiperlactacidèmia (després d'excloure els pacients que no rebien cap tractament).

Fàrmacs antiretrovirals	Odds ratio	Interval de confiança del 95%	P
Inici teràpia ARV amb règim TARGA	2.88	1.01-8.30	0.046
Fàrmacs NRTIs			
Amb un NRTI	0.71	0.19-2.60	NS
Amb dos NRTIs	1		
Amb tres NRTIs	3.86	1.08-13.81	0.041
Zidovudina	2.57	0.71-9.27	NS
Lamivudina	1.03	0.38-2.84	NS
Estavudina	0.66	0.22-1.95	NS
Didanosina	1.10	0.39-3.09	NS
Abacavir	1.75	0.56-5.50	NS
Estavudina + didanosina	1.10	0.38-3.19	NS
Zidovudina + didanosina	3.16	0.19-52.95	NS
Fàrmacs IP			
Lopinavir / ritonavir	2.19	0.68-7.06	NS
Nelfinavir	3.69	1.27-10.76	0.029
Altres IPs	0.35	0.04-2.97	NS
Fàrmacs NNRTI			
Efavirenz	0.29	0.08-1.10	NS
Nevirapina	1.75	0.56-5.50	NS
Tipus de règims TARGA			
Només NRTIs	1		
Amb IPs	6.72	1.77-25.39	0.005
Amb NNRTIs	0.61	0.22-1.67	NS
Amb IPs i NNRTIs	2.73	0.81-9.18	NS

NS, no significatiu

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

Durant el període d'estudi, des del gener de 2000 fins al març de 2004, s'han controlat a 146 nounats de mare infectada per l'HIV exposats a fàrmacs antiretrovirals durant l'embaràs, part i/o període neonatal. D'acord amb els criteris d'exclusió descrits, no s'han inclòs en l'estudi a 5 pacients per les següents raons: infecció per l'HIV de transmissió vertical (n = 1, taxa de transmissió vertical de la cohort: 0.7%), cardiopatia congènita (n = 2) i gran prematuritat (n = 2, dos pacients nascuts a les 28 i 29 setmanes d'edat gestacional, respectivament). La cohort final es compon de 141 pacients, nascuts de 134 mares infectades per l'HIV (set parelles de bessons).

Taula 14. Característiques gestacionals, clíniques i analítiques, de les mares infectades per l'HIV.

Característica	
Edat materna (anys), mitjana ± DE (rang)	31 ± 5.3 (17-42)
Co-infecció materna per VHC, núm. mares (%)	56 (42)
Co-infecció materna per VHB, núm. mares (%)	5 (4)
Ús de tòxics durant la gestació, núm. mares (%)	54 (40)
Tabac	44 (33)
Metadona	16 (12)
Heroïna	7 (5)
Cocaïna	4 (3)
Alcohol	4 (3)
Altres	5 (4)
Ús de ≥ 2 tòxics	15 (11)
ARV durant la gestació, núm. mares (%)	
Cap tractament	7 (5)
Zidovudina	11 (8)
TARGA	116 (87)
Limfòcits CD4 prepart (cèl.lules/mm ³), mitjana ± DE (rang)	543 ± 263 (78-1690)
Càrrega viral RNA-HIV prepart (log ₁₀ còpies/mL), mitjana ± DE (rang)	0.82 ± 1.52 (0-5)
Tipus de part, núm. mares (%)	
Vaginal	16 (12)
Cesària urgent	13 (10)
Cesària electiva	105 (78)
ARV intrapart, núm. mares (%)	
Cap tractament	8 (6)
Zidovudina	120 (90)
Zidovudina + nevirapina	6 (4)

DE, desviació estàndard

Taula 15. Característiques clíniques dels pacients inclosos en l'estudi, al naixement.

Característica	
Sexe femení, núm. de pacients (%)	70 (50)
Score d'Apgar <8 al minut i/o als 5 minuts de vida, núm. de pacients (%)	6 (4)
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE (rang)	37.1 ± 1.4 (31-40)
Pes (g), mitjana ± DE (rang)	2804 ± 461 (1570-4020)
Talla (cm), mitjana ± DE (rang)	47.4 ± 2.2 (40-52)
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE (rang)	33.3 ± 1.5 (29-36)

DE, desviació estàndard

Els règims terapèutics tipus TARGA més utilitzats durant l'embaràs han estat zidovudina més lamivudina (n = 71) i estavudina més lamivudina (n = 35), bé amb nevirapina (n = 60) o amb nelfinavir (n = 46). Deu mares han rebut estavudina més didanosina i 9 mares, zidovudina més didanosina. Altres fàrmacs utilitzats han estat el lopinavir / ritonavir (n = 13) i l'indinavir (n = 14). El diagnòstic de la infecció per l'HIV materna s'ha realitzat en l'època perinatal en 7 de les mares, que no han pres, per tant, cap tractament ARV durant la gestació.

Taula 16. Temps d'exposició (en setmanes) als diferents fàrmacs anàlegs de nucleòsids, durant l'embaràs i el període neonatal.

Fàrmacs NRTIs	n	Mitjana	Mediana	DE	Rang
Zidovudina	95	26.9	30	11.2	2-41
Lamivudina	108	29.6	35.4	10.1	2-40
Estavudina	48	28.5	36	12.4	1-40
Didanosina	24	26.9	32.6	12.4	2-40
Exposició acumulada durant l'embaràs	134	58.5	72	22.4	4-113
Exposició acumulada pre- i post-natal	141	61	77.6	25.7	6-119

DE, desviació estàndard

Nota: alguns dels pacients estan exposats a >2 NRTIs per canvis en els règims TARGA durant l'embaràs

Gairebé totes les mares han rebut fàrmacs antiretrovirals intra-part, excepte 6 de les pacients diagnosticades en l'època perinatal i dues mares en què el temps transcorregut entre els primers símptomes de treball de part i l'expulsiu fou inferior a 60 minuts, evolucionant a un part vaginal en ambdós casos. Tots els nounats han completat el règim terapèutic profilàctic amb zidovudina oral; cinc nens nascuts de

mare diagnosticada de la infecció per l'HIV en l'època perinatal s'han tractat també amb lamivudina i nevirapina durant el mateix període.

La taxa de transmissió vertical pel VHC ha estat del 15% (9 pacients de 60 nounats fills de mare co-infectada). Cap dels 5 pacients exposats al VHB s'ha infectat per aquest virus.

Al llarg de l'estudi, s'han realitzat un total de 564 determinacions d'LA en els pacients inclosos en l'estudi (141 nens, una determinació d'LA a les 6 setmanes, als 3 mesos, als 6 mesos i als 12 mesos de vida). D'aquestes, 191 determinacions s'han exclòs de l'estudi per no complir amb les condicions exigides d'extracció i processament de la mostra sanguínia. Posteriorment, 27 determinacions d'hiperLA han estat igualment excloses de l'estudi al coincidir amb nivells plasmàtics normals d'alanina obtinguts de la mateixa mostra sanguínia i ser considerades, per tant, elevacions puntuals d'LA relacionades amb l'estrés de la venopunció. Les determinacions excloses per alaninèmies normals han mostrat valors plasmàtics d'LA més baixos que aquelles incloses en l'estudi (valor mitjà de 3.37 mmol/L *versus* 4.01 mmol/L; *t* de Student, *p* = 0.028).

Taula 17. Determinacions plasmàtiques d'àcid làctic en els pacients sans exposats a l'HIV i ARV i en els controls no exposats, a diferents edats.

Determinacions plasmàtiques de LA		Edat			
		6s	3m	6m	12m
No exposats a l'HIV i als ARV	Excloses per condicions sub-òptimes en l'extracció i/o processament de la mostra	53	44	36	31
	Excloses per alaninèmies normals	5	8	7	7
Exposats a l'HIV i als ARV	Inclòs en l'estudi	83	89	98	103
	HiperLA, núm. mostres (%)	38 (46)	36 (40)	14 (14)	21 (20)
	HiperLA >5 mmol/L, número	4	7	2	0
	Pic plasmàtic d'hiperLA (mmol/L)	8.06	10.1	7.28	4.1
	LA mitjà ± DE (mmol/L)	2.87±0.6	2.75±1.6	1.82±1.0	1.75±0.8
No exposats	LA mitjà ± DE (mmol/L)	1.61±0.4	1.49±0.5	1.39±0.4	1.24±0.4
	<i>n</i>	159	160	158	160
<i>p</i>		< 0.0001			

DE, desviació estàndard

Els nivells plasmàtics d'LA obtinguts dels nens exposats a l'HIV i a fàrmacs ARV han estat més alts que els dels pacients controls a totes les edats ($p < 0.0001$) i tendeixen, de forma espontània, cap a la normalització amb l'edat, de forma estadísticament significativa (veure **Figura 6**).

El **52% (73 de 141) dels pacients exposats a l'HIV i a fàrmacs ARV han presentat almenys una determinació d'hiperLA** al llarg de l'estudi, dels quals 52 nens havien normalitzat de forma espontània la lactacidèmia als 12 mesos de vida, mentre que 21 (29%) mantenien nivells elevats d'LA a l'any d'edat. En aquest darrer grup de pacients, el seguiment analític ha constatat hiperLA persistent amb hiperalaninèmia als 2 anys de vida en 3 dels nens (rang: 2.17-2.81 mmol/L).

En onze pacients (8%), alguna de les determinacions plasmàtiques d'LA ha superat els 5 mmol/L, als 3 mesos de vida en la majoria dels casos.

La gran majoria dels pacients que han desenvolupat hiperLA han estat exposats a un règim TARGA durant l'embaràs i a la profilaxi amb zidovudina, durant el part (via endovenosa) i en el període neonatal (via oral). Tanmateix, les mares de 6 dels pacients amb hiperLA van prendre tan sols zidovudina durant la gestació i hi ha dos nens que només han estat exposats a zidovudina, lamivudina i nevirapina en el període neonatal (pics plasmàtics d'LA de 2.48 i 5.58 mmol/L als 3 mesos de vida que es normalitzen en els controls posteriors), ja que les seves mares es van diagnosticar de la infecció per l'HIV en l'època perinatal.

L'adherència i tolerància al règim neonatal de zidovudina oral (2 mg per kg de pes /6h, fins a les 6 setmanes de vida) han estat bones en tots els pacients inclosos en l'estudi, sense que hagi calgut aturar el tractament abans en cap cas per efectes secundaris atribuïbles a la medicació. Cap pacient ha desenvolupat simptomatologia compatible amb la síndrome d'acidosis làctica.

Tres nenes han presentat símptomes neurològics lleus i hiperLA persistent durant el primer any de vida (taxa de prevalença del 2.1%, interval de confiança del 95%: 0-4.3%). Es tracta, en tots els casos, de pacients nascudes de mares amb bona adherència al tractament antiretroviral durant la gestació, càrrega viral RNA-HIV indetectable i recomptes normals de limfòcits CD4, que pareixen per cesària electiva i amb score d'Apgar correcte i exploració física normal al naixement. L'evolució clínica espontània ha estat bona en les 3 pacients, amb resolució dels quadres clínics i de la

hiperLA en pocs mesos; en l'actualitat, tenen entre 4 i 5 anys d'edat i presenten un desenvolupament psicomotor i pondo-estatural normals per a l'edat.

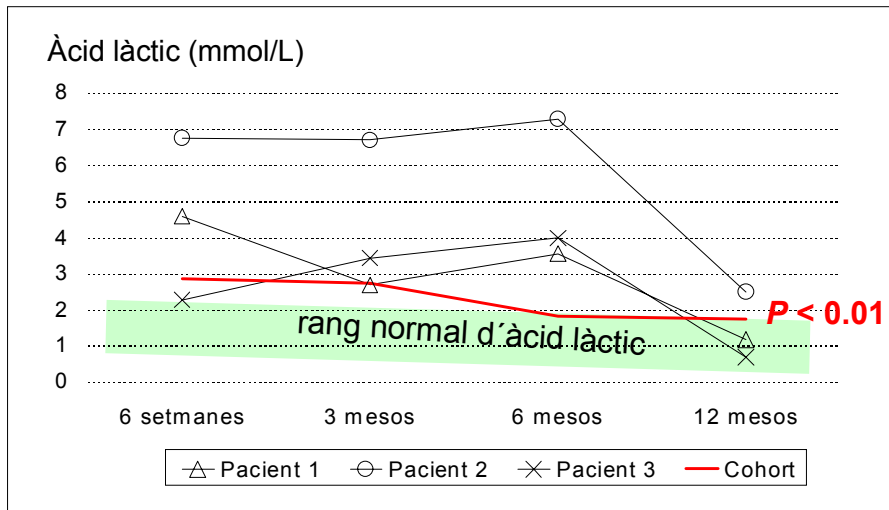
Taula 18. Característiques clíniques principals i dades sobre l'exposició a tòxics de les 3 pacients que han desenvolupat simptomatologia neurològica.

Pacient	Durant l'embaràs		Al naixement			ARV en el període neonatal
	Edat mare (anys)	Règim TARGA	ARV	Edat gestacional (setmanes)	Pes (kg)	
1	34	ddl – d4T – NFV (tot l'embaràs)	ZDV EV	37	3.2	ZDV
2	32	ZDV – 3TC – NVP (des del 5è mes d'embaràs)	ZDV EV	38	2.9	ZDV
3	37	3TC – d4T – NVP (tot l'embaràs)	ZDV EV	37	1.6	ZDV

EV, endovenosa

- **Pacient 1.** Nena de 2 mesos que presenta hipotonia axial lleu i mal control cefàlic, que es resolen després de 3 mesos de tractament amb estimulació precoç. Ecografia transfontanel·lar i fons d'ull normals.
- **Pacient 2.** Nena de 2 mesos que presenta a l'exploració física persistència dels reflexes arcaïcs, hipotonia axial i espasticitat a les extremitats, signes clínics que remeten de forma espontània al mig any de vida. Es realitzen ecografia transfontanel·lar, funduscòpia i electroencefalograma, que són normals. Mare fumadora habitual (10 cigarretes al dia) i bevedora ocasional durant l'embaràs, diagnosticada de la infecció per l'HIV al 5è mes de gestació, quan inicia també tractament ansiolític amb benzodiazepines.
- **Pacient 3.** Nena amb un retràs greu del creixement intra-uterí harmònic al naixement (per sota del percentil 3) que, als 6 mesos, és incapaç de mantenir una sedestació autònoma, amb mal control cefàlic, espasticitat a les extremitats superiors i polzes inclosos, signes clínics que milloren progressivament amb estimulació precoç fins a desaparèixer als 12 mesos. Paral·lelament, presenta una millora progressiva de la corba de creixement pondo-estatural fins a assolir valors dintre del rang normal en les mesures antropomètriques habituals (pes, talla i perímetre cranial). Ecografia transfontanel·lar i fons d'ull normals. La mare, gran fumadora durant l'embaràs (40 cigarretes al dia), havia patit una neuritis d'extremitats inferiors en el segon trimestre de gestació que condicionà una coixera.

Figura 6. Detall de l'evolució dels nivells plasmàtics d'àcid làctic en les 3 pacients que han desenvolupat simptomatologia neurològica i de la cohort de nens sans exposats a l'HIV i fàrmacs antiretrovirals.



En l'anàlisi estadística, tan sols l'ús matern de tabac durant l'embaràs s'identifica com a factor de risc d'hiperLA durant el primer any de vida en el lactant exposat a l'HIV i a fàrmacs antiretrovirals. Cap de la resta de variables maternes i neonatals estudiades associen un major risc de desenvolupar hiperLA. D'altra banda, el grup de pacients que presenten hiperLA mostra un valor mitjà de pH significativament més baix en els diversos controls realitzats durant el seguiment clínic-analític fins a l'any de vida.

Pel que fa als tractaments antiretrovirals als quals han estat exposats els pacients durant l'embaràs, part i període neonatal, només l'ús gestacional de didanosina associa un major risc de desenvolupar hiperLA durant el primer any de vida. La resta de fàrmacs antiretrovirals no es relacionen amb hiperLA en cap cas, ni en l'anàlisi de cada fàrmac de forma individual, per famílies d'antiretrovirals o per tipus de règims TARGA.

Taula 19. Factors de risc d'hiperlactacidèmia en el pacient sa exposat a l'HIV i a fàrmacs antiretrovirals. Variables clíniques i analítiques.

Característica	HiperLA		P
	Sí (n = 73)	No (n = 68)	
Edat materna (anys), mitjana ± DE	31.6 ± 5.1	30.7 ± 5.5	NS
Limfòcits CD4 pre-part (cèl.lules/mm ³), mitjana ± DE	544 ± 307	541 ± 221	NS
Càrrega viral RNA-HIV pre-part (log ₁₀ còpies/mL), mitjana ± DE	0.82 ± 1.56	0.81 ± 1.49	NS
Al naixement:			
Edat gestacional (setmanes), mitjana ± DE	37.1 ± 1.5	37.2 ± 1.4	NS
Pes (kg), mitjana ± DE	2.8 ± 0.5	2.8 ± 0.4	NS
Talla (cm), mitjana ± DE	47.4 ± 2.4	47.5 ± 2.1	NS
Perímetre cranial (cm), mitjana ± DE	33.3 ± 1.6	33.4 ± 1.4	NS
Al llarg del seguiment (valor mitjà en cadascun dels pacients):			
Àcid làctic, mmol/L (mitjana ± DE)	2.74 ± 0.95	1.67 ± 0.54	<0.0001
pH (mitjana ± DE)	7.35 ± 3.5	7.36 ± 3.91	0.021
Aspartat aminotransferasa*, UI/L (mitjana ± DE)	36.1 ± 10.5	34.9 ± 5.5	NS
Alanina aminotransferasa*, UI/L (mitjana ± DE)	24.5 ± 11.6	25.1 ± 7.3	NS
	Odds ratio (interval de confiança del 95%)		P
Co-infecció materna per VHC	0.997 (0.504-1.972)		NS
Co-infecció materna per VHB	0.222 (0.024-2.04)		NS
Tòxics durant la gestació	1.479 (0.745-2.936)		NS
Tabac	2.068 (0.993-4.308)		0.050
Metadona	0.527 (0.181-1.54)		NS
Heroïna	0.942 (0.184-4.836)		NS
Cocaïna	0.93 (0.127-6.79)		NS
Ús de ≥ 2 tòxics	2 (0.647-6.185)		NS
Part per cesària electiva	1.173 (0.517-2.657)		NS
Sexe femení	0.171 (0.019-1.508)		NS
Puntuació d'Apgar <8 al minut i/o als 5 minuts de vida	0.443 (0.106-1.846)		NS
Transmissió vertical del VHC	1.221 (0.68-2.367)		NS

(*) Exclosos els pacients co-infectats pel VHC o pel VHB

NS, no significatiu; DE, desviació estàndard

Taula 20. Exposició a fàrmacs antiretrovirals i risc d'hiperlactacidèmia en la cohort de nens sans exposats a l'HIV i als antiretrovirals.

Fàrmacs antiretrovirals	Odds ratio	Interval de confiança del 95%	P
Durant l'embaràs			
Règim TARGA	1.401	0.518-3.788	NS
Amb zidovudina	0.976	0.483-1.976	NS
Amb lamivudina	1.188	0.544-2.591	NS
Amb didanosina	2.645	1.021-6.854	0.04
Amb estavudina	0.697	0.346-1.402	NS
Estavudina + didanosina	1.433	0.386-5.314	NS
Estavudina + lamivudina	0.843	0.392-1.812	NS
Zidovudina + lamivudina	0.917	0.474-1.776	NS
Zidovudina + didanosina	1.94	0.466-8.086	NS
Règim TARGA amb IPs	0.985	0.507-1.912	NS
Amb nelfinavir	1.728	0.845-3.537	NS
Amb indinavir	0.482	0.153-1.519	NS
Amb lopinavir / ritonavir	0.551	0.171-1.777	NS
Règim TARGA amb nevirapina	1.584	0.808-3.107	NS
Tractament ARV intrapart			
Monoteràpia amb zidovudina	2.625	0.861-7.997	NS
Tractament ARV neonatal			
Monoteràpia amb zidovudina	0.932	0.319-2.726	NS
Temps d'exposició als fàrmacs NRTIs (setmanes), mitjana ± DE	HiperLA		P
	Sí (n = 73)	No (n = 68)	
Zidovudina gestacional	18.3 ± 15.9	18 ± 15.5	NS
Zidovudina total	24.2 ± 16	24.1 ± 15.6	NS
Lamivudina	23.1 ± 15.1	22.3 ± 15.7	NS
Estavudina	9.5 ± 15.6	9.9 ± 15.2	NS
Didanosina	6.3 ± 12.9	2.7 ± 9.1	0.061
Temps acumulat d'exposició a NRTIs durant l'embaràs	59.2 ± 22.9	57.7 ± 22.1	NS
Temps acumulat d'exposició a NRTIs total	63.2 ± 24.9	59.3 ± 25.6	NS

NS, no significatiu; DE, desviació estàndard

D'altra banda, cap de les variables estudiades associa un major risc de desenvolupar alguna determinació d'LA superior a 5 mmol/L al llarg de l'estudi, al comparar aquests pacients (n = 11) amb la resta de la cohort.

En l'anàlisi per regressió logística (ajustada per les variables maternes, puerperals i dels pacients de la cohort, l'ús de tòxics durant l'embaràs i els tractaments antiretrovirals utilitzats), es ratifica l'associació entre l'ús gestacional de didanosina i el desenvolupament d'hiperLA (*odds ratio* 1.049 per cada setmana de tractament matern; interval de confiança del 95% 1.009-1.090; $P = 0.0167$). Tot i que es confirma una major tendència a patir hiperLA entre els fills de mare fumadores durant l'embaràs, aquesta relació perd la significació estadística (*odds ratio* 2.715 en els fills de mares fumadores durant la gestació; interval de confiança del 95% 0.957-4.474; $P = 0.0634$). Així doncs, l'ús gestacional de didanosina és l'únic factor de risc per a desenvolupar hiperLA entre els pacients sans exposats a l'HIV i antiretrovirals identificat en l'estudi presentat.