



ORIGINAL

Exposición a antirretrovirales y toxicidad mitocondrial en una cohorte de niños no infectados hijos de madres VIH positivas

M. Fernández Ibieta^{a,*}, J.M. Bellón Cano^b, J.T. Ramos Amador^a, M.I. González-Tomé^c, S. Guillén Martín^a, M. Navarro Gómez^d, M.I. de José^e, J. Beceiro^f, E. Iglesias^a, L. Prieto^a, M.J. Santos^g, N. Martínez Guardia^g, M.A. Roa^h y J. Regidorⁱ

^aServicio de Pediatría, Hospital Universitario de Getafe, Madrid, España

^bServicio de Medicina Preventiva, Unidad de Estadística, Hospital General Gregorio Marañón, Madrid, España

^cServicio de Pediatría, Unidad de Inmunodeficiencias, Hospital Doce de Octubre, Madrid, España

^dServicio de Pediatría, Unidad de Infecciosas, Hospital General Universitario Gregorio Marañón, Madrid, España

^eServicio de Pediatría, Unidad de Infecciosas, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

^fServicio de Pediatría, Hospital Universitario Príncipe de Asturias, Alcalá de Henares, Madrid, España

^gServicio de Pediatría, Unidad de Neonatología, Hospital Severo Ochoa, Leganés, Madrid, España

^hServicio de Pediatría, Hospital de Móstoles, Madrid, España

ⁱServicio de Pediatría, Hospital Fundación Alcorcón, Madrid, España

Recibido el 26 de julio de 2009; aceptado el 2 de febrero de 2010

PALABRAS CLAVE

Hiperlactacidemia;
Hipertransaminase-
mia;
Hiperamilasemia;
VIH;
Transmisión vertical

Resumen

Introducción: En el presente trabajo, pretendemos definir el porcentaje de lactantes, hijos de madre VIH+, pertenecientes a la cohorte prospectiva madrileña Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España y expuestos a tratamiento antirretroviral intraútero y perinatal, que presentan hiperlactacidemia u otros marcadores de posible daño mitocondrial, como hipertransaminasemia, o hiperamilasemia, durante los 3 primeros meses de vida, así como establecer una correlación entre los fármacos usados y el porcentaje de lactantes con dichos efectos adversos.

Métodos: Se realizó el análisis de las analíticas disponibles de 623 niños no infectados nacidos en el periodo 2000–2005, fijándose los límites para hiperlactacidemia, hipertransaminasemia e hiperamilasemia de las tablas de toxicidad pediátrica para ensayos relativos al VIH (tablas ACTG), de manera global y para cada fármaco usado durante la gestación.

Resultados: Los porcentajes de niños con hiperlactacidemia a los 0,5, 1,5 y 3 meses fueron del 48, 51,4 y 43%, de entre los lactantes con analítica disponible el porcentaje de niños con elevación de GOT a los 0,5, 1,5 y 3 meses fue del 13,2, 10,4 y de 17,2%.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mfndezibieta@hotmail.com (M. Fernández Ibieta).

Respectivamente, la proporción de lactantes con elevación de GPT fue del 3,3, 3,4 y 5%. No se encontró hiperamilasemia en ningún niño en el análisis de los 15 días de vida. La proporción de niños con hiperamilasemia a las 6 semanas y a los 3 meses fue de 0,6 y 2,6%. No hubo diferencias significativas al realizar la comparación de los porcentajes de hiperlactacidemia, hipertransaminasemia o hiperamilasemia según el fármaco usado intraútero.

Conclusiones: Hemos encontrado un alto porcentaje de lactantes expuestos a tratamiento antirretroviral intraútero con hiperlactacidemia, acorde con los resultados de otras series, sin que se haya comunicado morbimortalidad asociada a este fenómeno y no hemos podido asociar mayor prevalencia de hiperlactacidemia, hipertransaminasemia o hiperamilasemia a ninguno de los fármacos usados en la gestación.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Hyperlactataemia;
Hypertransaminasae-
mia;
Hyperamylasaemia;
HIV;
Mother-to-Child
Transmission

In-utero Antiretroviral exposure and mitochondrial toxicity in a cohort of uninfected infants born to HIV-1-infected women

Abstract

Introduction: In this study, we attempt to find out the percentage of uninfected infants born to HIV-infected women and exposed in-utero and perinatally to Antiretroviral Treatment (ART) that show high lactate levels, or any other mitochondrial damage markers (such as hypertransaminasaemia or hyperamylasaemia), during the first three months of age. We shall also establish whether certain drugs used in-utero are associated with higher lactate, transaminase or amylase levels.

Methods: We analysed the available data from 623 uninfected infants born in the Spanish FIPSE cohort that were born in the period 2000–2005. The normal values for lactate, transaminases and amylase were set according to AIDS Clinical Groups Trials toxicity tables for infants.

Results: The percentages of children with high lactate levels at 0.5; 1.5 and 3 months of age were 48%, 51.4% and 43% among those infants with available data. Respectively, the percentages of children with high AST values were 13.2; 10.4 and 17.2%. The values for high ALT were 3.3%; 3.4% and 5%. The percentages for hyperamylasaemia were 0%; 0.6% and 2.6%. We found no significant difference among the drugs used in utero for the four analysed biochemical markers along the first three months of age.

Conclusions: We have found a high proportion of hyperlactataemia among infants exposed in-utero to ART, as shown in other cohorts of similar characteristics. No morbidity or mortality was communicated to the cohort analysis group. No ART drug among those used in-utero was statistically associated with a higher proportion of high lactate levels in these infants.

© 2009 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Los efectos beneficiosos del tratamiento antirretroviral (TAR) durante la gestación, junto a otras medidas como la realización de cesárea programada en casos seleccionados, han reducido la transmisión vertical (TV) del virus de la inmunodeficiencia humana hasta cifras cercanas al 1% en los países occidentales¹⁻³. Sin embargo, la preocupación actual concierne la toxicidad del TAR en la gestante, el feto y el RN⁴⁻⁶. Hay suficiente evidencia para definir efectos adversos del TAR como daño del ADN mitocondrial y la producción de otros efectos metabólicos como colestasis hepática, pancreatitis, lipodistrofia, dislipemias, resistencia insulínica y disminución de la densidad mineral ósea, además de efectos hematológicos como citopenias⁴⁻⁶. El propio virus VIH puede producir daño mitocondrial, produciendo niveles aumentados de citoquinas proinflamatorias, como el factor de necrosis tumoral α , que podrían inhibir la función mitocondrial y promover la apoptosis tumoral. Además,

proteínas virulentas del virus han demostrado in vitro producir daño mitocondrial y apoptosis⁷⁻¹¹.

Los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos pueden producir daño mitocondrial inhibiendo la enzima polimerasa gamma, fundamental en la replicación del ADN mitocondrial. Ello conlleva una disminución del ADN mitocondrial⁸⁻¹⁰. In vitro, el orden de poder de inhibición de los fármacos es el siguiente: zalcitabina >>> didanosina > estavudina > zidovudina >>> tenofovir = emtricitabina = abacavir⁸. Este parece ser el mecanismo más importante y más estudiado, en relación con el aumento del ácido láctico, asociado o no a alteraciones hepáticas. La hiperlactacidemia y otras determinaciones bioquímicas como la hipertransaminasemia, serían entonces los marcadores de daño mitocondrial. La toxicidad mitocondrial es la causa más importante de miopatía, neuropatía, lipoatrofia y acidosis láctica inducida por los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos. Sin embargo, no parece estar tan clara la asociación con otras manifestaciones

clínicas tales como la pancreatitis o la mielodipresión⁸⁻¹¹. La hiperlactacidemia se define como la presencia de cifras mayores a 2,5 mmol/l, aunque las manifestaciones clínicas suelen estar ausentes si las cifras de lactato no superan los 5 mmol/l¹⁰. La hiperlactacidemia transitoria en niños expuestos a TAR en las primeras semanas de vida está bien definida en varios pequeños estudios, alcanzando cifras de hasta el 90% de los lactantes estudiados en algunos de ellos^{10,11}. La clínica, si aparece, es inespecífica: astenia, pérdida de peso, náuseas, mialgias, disnea y otros. Puede encontrarse aumento moderado de las transaminasas y de las enzimas musculares, hipoalbuminemia, hiperglucemia, descenso del bicarbonato y en algunos casos, acidosis. En el estudio perinatal francés se describieron grupos de niños expuestos perinatalmente a inhibidores de la transcriptasa inversa análogos a los nucleósidos, que presentaban síntomas neurológicos, así como alteraciones bioquímicas y signos histológicos de disfunción mitocondrial (incidencia del 0,3% a los 18 meses de vida). En ese estudio, 8 niños expuestos perinatalmente a zidovudina, o zidovudina más lamivudina, presentaron signos de daño mitocondrial, 2 de los cuales fallecieron como consecuencia de dicho fenómeno^{12,13}. Sin embargo, en otras series amplias, tanto europeas como africanas y americanas, que incluyen datos de más de 20.000 lactantes expuestos a TAR intraútero, no se han definido efectos adversos tan graves, ni mortalidad secundaria a ese fenómeno¹⁴⁻²¹.

En el presente trabajo, pretendemos definir el porcentaje de lactantes, hijos de madre VIH+, pertenecientes a la cohorte prospectiva madrileña Fundación para la Investigación y la Prevención del SIDA en España (FIPSE) y expuestos a TAR intraútero y perinatal, que presentan hiperlactacidemia u otros marcadores de posible daño mitocondrial, como hipertransaminasemia o hiperamilasemia, durante los 3 primeros meses de vida, así como establecer una correlación entre los fármacos usados y el porcentaje de lactantes con dichos efectos adversos.

Métodos

Población de estudio. La base FIPSE

La cohorte FIPSE, proyecto 36531/05, se inició en el año 2000 con el objetivo de seguir prospectivamente a gestantes infectadas por el VIH y a sus hijos hasta la edad de 3 años, para determinar la tasa de TV dentro de la cohorte y para evaluar los efectos adversos y malformaciones congénitas del tratamiento antirretroviral tanto en la madre como en el feto, el RN y el lactante. La base constaba, cuando se realizó el análisis, de datos de 623 niños no infectados nacidos en el periodo 2000-2005 (desde el inicio de la base en mayo de 2000 hasta diciembre de 2005, eliminándose del análisis los 9 niños que resultaron infectados), recogidos en 8 hospitales de la Comunidad de Madrid (Hospital 12 de Octubre, Hospital La Paz, Hospital Gregorio Marañón, Hospital Universitario de Getafe, Hospital Severo Ochoa, Hospital de Móstoles, Hospital Príncipe de Asturias y Hospital Fundación Alcorcón). Se incluyeron en la base a las gestantes VIH positivas identificadas antes de la gestación, durante la misma o en las 48 h posteriores al parto. Ningún lactante tomó lactancia materna.

Variables

En el seguimiento de los niños se realiza una exploración física detallada, se registran las características antropométricas, el tratamiento recibido y los datos clínicos y analíticos correspondientes a cada visita. Se recogen datos bioquímicos (perfil bioquímico general y hepatorrenal) al nacimiento 0,5; 1,5 y 3 meses. Se consideró parto prematuro si presentaba <37 semanas de gestación. La anemia materna se definió, siempre según las tablas de toxicidad de los ACTG²², como una cifra de Hb en el tercer trimestre igual o inferior a 9,5 g/dl. Se consideró madre adicta a drogas a las consumidoras de cocaína, heroína y/o metadona. Los valores límite para los distintos parámetros bioquímicos se establecieron según las tablas arriba mencionadas²² (a efectos prácticos, se consideró hiperlactacidemia a un valor superior a 2,5 mmol/l; hipertransaminasemia a un valor superior a 50 mU/ml, tanto para la ASAT (GOT) como para la ALAT (GPT) e hiperamilasemia a valores superiores a 160 mU/ml.). No se analizaron los valores de lipasa por estar este valor recogido de manera muy irregular. Se realizó el análisis de los datos bioquímicos tomados a las 2 semanas de vida, a las 6 semanas de vida y a los 3 meses de edad. No se consideraron los análisis realizadas en las primeras 48 h de vida por varias razones: en primer lugar, los valores neonatales de transaminasas y otros parámetros metabólicos suelen estar elevados y en segundo lugar, factores como el sufrimiento fetal pueden alterar los parámetros de funcionalidad mitocondrial, en las primeras horas de vida. No se han publicado los valores de GGT ya que este valor no indica tanto daño hepático como colestasis, fenómeno muy común y fisiológico en las primeras semanas de vida. Para el análisis de proporciones generales, se consideraron los 623 niños no infectados arriba mencionados, aunque no siempre se dispuso de muestras de este total, por lo que en cada análisis se indica el número de muestras disponibles. Para el análisis fármaco a fármaco, solo se escogieron los lactantes no prematuros y no expuestos intraútero a drogas de abuso.

Análisis estadístico

Las variables categóricas se expresaron como frecuencias y porcentajes mientras que las variables numéricas se presentan como medias, medianas, desviación típica y rango intercuartílico. Se compararon las variables categóricas usando el test χ^2 y χ^2 de tendencia lineal o el test exacto de Fischer cuando fue apropiado. Todos los valores de p son bilaterales y se consideró estadísticamente significativo $p < 0,05$. Los IC se fijaron al 95%. Para el análisis de los datos se empleó el programa SPSS (Chicago, IL) para Windows, versión 15.0.

Resultados

Características generales

Las características globales de la base, tanto las características basales de las madres como de los niños se indican en las tablas 1 y 2. La tasa de TV fue de 1,42 (IC95%: 0,71-2,68). La tasa de prematuridad fue de 22,5% (IC95%: 19,3-25,9). La tasa de niños con CIR fue del 26,8% (IC 23,4-30,5). La tasa

Tabla 1 Características de las madres de la población estudiada

Características	n	%
n.º madres	623	
Edad (mediana, RIQ)	32 (28–35)	
Etnia		
Blanca	486	78,0
Subsahariana	81	13,0
Latina	42	6,7
Norteafricana	9	1,4
Otros	5	0,8
Uso drogas		
Sí	117	18,8
No	498	79,9
Desconocido	8	1,3
Estadío madres		
A	284	45,6
B	92	14,7
C	98	15,7
Desconocido	149	23,9
Carga viral indetectable		
Sí	314	50,4
No	122	19,6
Desconocido	187	30,0
Tratamiento Madre		
No Tratamiento	55	8,8
Monoterapia	10	1,6
Biterapia	20	3,2
TARGA (Tratamiento antirretroviral de gran actividad)	494	79,3
TARGA sin IP (inhibidores de la proteasa)	187	30,0
Sin AZT	53	8,5
Con AZT	134	21,5
TARGA con IP	307	49,3
Sin AZT	78	12,5
Con AZT	229	36,7
Desconocido	44	7,1

Características basales de las madres del estudio: Descripción breve de las características de las gestantes. AZT: zidovudina; IP: inhibidores de la proteasa; RIQ: rango intercuartil; TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad.

Tabla 2 Características basales de los niños del estudio

Características	n	%
n.º niños	623	
Sexo		
Varón	325	52,2
Mujer	318	47,8
Vía del parto		
Cesárea	411	65,9
Programada	340	54,5
Urgente	71	11,4
Vaginal	191	30,6
Eutócico	171	27,4
Instrumental	20	3,2
Desconocido	21	3,4
Pares de gemelos	12	
Edad gestacional		
Media (DE)	37,6 (0,6)	
Mediana (RIQ)	38 (37–39)	
Prematuros	140	23,5
Peso al nacimiento		
Media (DE)	2766 (\pm 590)	
Mediana (RIQ)	2815 (2430–3157)	
Peso al nacimiento		
> 2500	439	70,5
< 2500	161	25,8
1500–2500	142	22,8
< 1500	19	3
Desconocido	23	3,7
Tratamiento de RN		
AZT	567	90,8
AZT+3TC	17	2,8
AZT+NVP	8	1,3
AZT+3TC+NVP	32	5,1
Síndrome abstinencia		
Sí	95	15,3
No	520	83,5
Desconocido	8	1,3
Transfusión	14	2,1

Características basales de los niños del estudio. AZT: zidovudina; NVP: nevirapina; RIQ: rango intercuartil; 3TC: lamivudina.

entre la población de niños no prematuros fue de 19,8% (IC95% 16,3–23,8).

Acido láctico

Los porcentajes de niños con hiperlactacidemia a los 0,5, 1,5 y 3 meses fueron del 48, 51,4 y 43%, de entre los lactantes con analítica disponible (tabla 3). No hubo diferencias significativas en el porcentaje de lactantes con hiperlactacidemia al dividirlos entre expuestos a AZT

intraútero o no, en los análisis de los 3 primeros meses de vida. Tampoco hubo diferencias significativas en el análisis de fármacos antirretrovirales, es decir, no se encontró ninguna tendencia a la hiperlactacidemia con el empleo de ningún antirretroviral en concreto, en ninguno de los análisis a los 15 días de vida, mes y medio y 3 meses, con la excepción del análisis del empleo de 2 fármacos: abacavir, donde se observa más proporción de hiperlactacidemia en los expuestos, en el análisis del mes y medio de vida (73,7 vs. 47,6%, $p=0,03$) y a los 3 meses (70,6 vs. 39,6%,

Tabla 3 Proporción de lactantes con elevación de parámetros bioquímicos

Parámetro	0,5 meses	1,5 meses	3 meses
Acido Láctico	132/275 (48%)	145/282 (51,4%)	117/269 (43,5%)
GOT	55/416 (13,2%)	43/415 (10,4%)	71/412 (17,2%)
GPT	14/422 (3,3%)	14/417 (3,4%)	21/422 (5%)
Amilasa	0/296 (0%)	2/323 (0,6%)	8/306 (2,6%)

Tabla 4 Porcentajes de hiperlactacidemia en lactantes según el fármaco empleado intraútero

Fármaco	0,5 meses	3 meses
AZT		
Sí	64/134 (47,8%)	51/127 (40,2%)
No	22/51 (43,1%)	24/49 (49%)
p	0,34	0,31
3TC		
Sí	71/148 (48%)	59/141 (41,8%)
No	15/37 (40,5%)	16/35 (45,7%)
p	0,33	0,70
D4T		
Sí	19/37 (51,4%)	14/36 (38,9%)
No	65/145 (44,8%)	59/137 (43,1%)
p	0,58	0,71
DDI		
Sí	7/30 (23,3%)	11/27 (40,7%)
No	79/154 (51,3%)	62/146 (45,2%)
p	p < 0,01	1
ABC		
Sí	10/18 (55,6%)	12/17 (70,6%)
No	75/166 (45,2%)	63/159 (39,6%)
p	0,46	0,02
EFV		
Sí	4/9 (44,4%)	3/9 (33,3%)
No	81/175 (46,3%)	71/166 (42,8%)
p	1	0,73
NVP		
Sí	32/56 (57%)	27/57 (47,4%)
No	55/131 (42%)	48/119 (40,3%)
p	0,08	0,42
RTV		
Sí	2/9 (22,2%)	2/5 (40%)
No	85/177 (48%)	73/272 (42,4%)
p	0,17	1
NFV		
Sí	28/70 (40%)	23/65 (35,4%)
No	58/115 (50,4%)	52/111 (46,8%)
p	0,17	0,16
IDV		
Sí	4/9 (44,4%)	5/8 (62,5%)
No	83/179 (46,4%)	70/169 (41,4%)
p	1	0,28

Tabla 4 (continuación)

Fármaco	0,5 meses	3 meses
SAQ		
Sí	5/10 (50%)	3/7 (42,9%)
No	82/94 (46,6%)	72/170 (42,4)
p	1	1
KAL		
Sí	9/18 (50%)	7/21 (33,3%)
No	76/165 (46,1%)	67/154 (45,3%)
p	0,81	0,48
TNV		
Sí	8/14 (57,1%)	4/17 (23,5%)
No	76/169 (45%)	69/157 (43,9%)
p	0,41	0,12
Proporción de niños con hiperlactacidemia a los 0,5 meses de vida y a los 3 meses, según el fármaco usado en la gestación. ABC: abacavir; AZT: zidovudina; DDI: didanosina; D4T: estavudina; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; KAL: kaletra; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SAQ: saquinavir; 3TC: lamivudina; TNF: tenofovir.		

p=0,02). Asimismo, existe menor porcentaje de hiperlactacidemia en los que usaron ddl (23,3 vs. 51,3, p<0,01) en el análisis a los 0,5 meses. Los resultados del análisis a los 0,5–3 meses se exponen en [tabla 4](#).

Transaminasas

El porcentaje de niños con elevación de GOT a los 0,5, 1,5 y 3 meses fue del 13,2, 10,4 y de 17,2%. Respectivamente, la proporción de lactantes con elevación de GPT fue del 3,3, 3,4 y 5%. Ver [tabla 4](#) (valores de GOT y GPT a los 0,5–3 meses). Respecto al tipo de fármaco, no se han encontrado diferencias significativas respecto a la proporción de lactantes con hipertransaminasemias según el tipo de fármaco empleado durante la gestación ([tablas 5 y 6](#)).

Amilasa

No se encontró hiperamilasemia en ningún niño en el análisis de los 15 días de vida. La proporción de niños con hiperamilasemia a las 6 semanas y a los 3 meses fue de 0,6 y 2,6%. No hubo diferencias significativas al realizar la comparación de los porcentajes según el fármaco usado intraútero, en ninguno de los análisis de los controles a los 0,5, 1,5 y 3 meses. Se exponen en [tabla 7](#) solo los valores del análisis de los 3 meses de vida.

Tabla 5 Porcentajes de hipertransaminemia (GOT) en lactantes según el fármaco empleado intraútero

Fármaco	0,5 meses	3 meses
AZT		
Sí	24/181 (13,3%)	30/188 (16%)
No	7/83 (8,4%)	16/79 (20,3%)
p	0,31	0,48
3TC		
Sí	27/211 (12,8%)	36/217 (16,6%)
No	4/53 (7,5%)	10/50 (20%)
p	0,35	0,54
D4T		
Sí	6/55 (10,9%)	10/60 (16,7%)
No	25/206 (12,1%)	36/205 (17,6%)
p	1	1
DDI		
Sí	1/39 (2,6%)	4/37 (10,8%)
No	30/223 (13,5%)	42/229 (18,3%)
p	0,06	0,35
ABC		
Sí	2/33 (6,1%)	5/30 (16,7%)
No	29/230 (12,6%)	41/238 (17,2%)
p	0,39	1
EFV		
Sí	0/13 (0%)	2/17 (11,8%)
No	32/251 (12,7%)	44/251 (17,5%)
p	0,38	0,74
NVP		
Sí	10/83 (12%)	17/88 (19,3%)
No	22/182 (12,1%)	29/180 (16,1%)
p	1	0,60
RTV		
Sí	1/13 (7,7%)	3/14 (21,4%)
No	30/252 (11,9%)	43/255 (16,9%)
p	1	0,71
NFV		
Sí	17/10 (16,8%)	20/105 (19%)
No	14/162 (8,6%)	26/161 (16,1%)
p	0,06	0,62
IDV		
Sí	2/17 (11,8%)	2/18 (11,1%)
No	30/251 (12%)	44/253 (17,4%)
p	1	0,74
SAQ		
Sí	1/11 (9,1%)	1/11 (9,1%)
No	30/254 (11,8%)	45/258 (17,4%)
p	1	0,69
KAL		
Sí	2/26 (7,7%)	2/22 (9,1%)
No	29/236 (12,3%)	44/245 (18%)
p	0,75	0,38
TNV		

Tabla 5 (continuación)

Fármaco	0,5 meses	3 meses
Sí	2/20 (10%)	2/20 (10%)
No	30/242 (12,4%)	44/246 (17,9%)
p	1	0,54

Proporción de niños con hipertransaminasemia (GOT) a los 0,5 meses de vida y a los 3 meses, según el fármaco usado en la gestación. ABC: abacavir; AZT: zidovudina; DDI: didanosina; D4T: estavudina; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; KAL: kaletra; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SAQ: saquinavir; 3TC: lamivudina; TNF: tenofovir.

Discusión

Los estudios publicados acerca de la toxicidad mitocondrial asociada al TAR en niños expuestos intraútero muestran resultados muy dispares¹⁰⁻²¹. La mayor parte de estos trabajos no asocian una toxicidad clínicamente relevante, a excepción del estudio publicado desde la cohorte perinatal francesa, donde se observaron casos con clínica significativa incluso en lactantes no infectados de 18 meses de edad expuestos intraútero y perinatalmente e incluso 2 casos fatales de acidosis láctica secundaria a toxicidad mitocondrial¹². Muchos de los trabajos publicados no muestran resultados ajustados al abuso de drogas durante la gestación, la presencia de prematuridad, el estado inmunoviológico de la madre o el fármaco usado. En este estudio pretendíamos analizar la toxicidad mitocondrial de manera general y de cada fármaco por separado, para detectar diferencias entre los distintos fármacos que se emplean actualmente durante la gestación para prevenir la TV del VIH.

Hemos encontrado un alto porcentaje de hiperlactacidemia entre los lactantes menores de 3 meses de la cohorte FIPSE, sin que se halla notificado a la base morbimortalidad asociada. Los porcentajes de hiperlactacidemia, entre los lactantes de los que se dispone de datos analíticos, oscilan entre el 48% (a los 15 días de vida) y el 51% (al mes y medio de vida). Debido a la estructura de recogida de datos en la base, en la que no se solicitó bioquímica más allá de los 3 meses, no se ha podido conocer la evolución de estos porcentajes. La prevalencia de hiperlactacidemia en lactantes expuestos intraútero ha sido descrita hasta en el 92% de los tratados¹⁰, por lo que existen autores que afirman que la presencia aislada de hiperlactacidemia asintomática no es un marcador precoz de acidosis láctica, por lo que se debería de considerar no solicitar esta prueba en este tipo de cohortes, siempre que el lactante se encontrara asintomático¹⁹. Por otra parte, se ha demostrado que estos valores pueden permanecer elevados hasta más allá de los 6-18 meses en un porcentaje pequeño de lactantes (0,26%)¹², por lo que existe también controversia respecto a la indicación de seguir la evolución de estas hiperlactacidemias y de su significado a largo plazo. En el análisis fármaco a fármaco, no hemos objetivado diferencias significativas en la prevalencia de hiperlactacidemia en los lactantes según el fármaco empleado por la gestante, con la excepción del abacavir, hecho que contrasta con la consabida escasa toxicidad mitocondrial de este ITIAN⁸. Estos casos no asociaron clínica de acidosis láctica. En otras

Tabla 6 Porcentajes de hipertransaminasemia (GPT) en lactantes según el fármaco empleado intraútero

Fármaco	0,5 meses	3 meses
AZT		
Sí	5/186 (2,7%)	9/192 (4,7%)
No	4/85 (4,7%)	5/81 (6,2%)
p	0,47	0,56
3TC		
Sí	8/217 (3,7%)	12/221 (5,4%)
No	1/54 (1,9%)	2/52 (3,8%)
p	0,69	1
D4T		
Sí	3/56 (5,4%)	3/60 (5%)
No	6/212 (2,8%)	11/210 (5,2%)
p	0,4	1
DDI		
Sí	2/40 (5%)	1/38 (2,6%)
No	7/229 (3,1%)	13/233 (5,6%)
p	0,63	0,7
ABC		
Sí	1/33 (3,0%)	0/30 (0%)
No	8/237 (3,4%)	14/243 (5,8%)
p	1	0,37
EFV		
Sí	0/14 (0%)	1/17 (5,9%)
No	9/256 (3,5%)	13/256 (5,1%)
p	1	0,6
NVP		
Sí	3/86 (3,5%)	5/90 (5,6%)
No	6/185 (3,2%)	9/184 (4,9%)
p	1	0,78
RTV		
Sí	0/13 (0%)	0/14 (0%)
No	9/259 (3,5%)	14/261 (5,4%)
p	1	1
NFV		
Sí	5/104	7/106 (6,6%)
No	4/166 (2,4%)	7/166 (4,2%)
p	0,31	0,41
IDV		
Sí	0/17 (0%)	0/18 (0%)
No	9/257 (3,5%)	14/259 (5,4%)
p	1	0,61
SAQ		
Sí	0/11 (0%)	0/11 (0%)
No	9/261 (3,4%)	14/264 (5,3%)
p	1	1
KAL		
Sí	1/27 (3,7%)	1/24 (4,2%)
No	8/242 (3,3%)	13/248 (5,2%)
p	1	1

Tabla 6 (continuación)

Fármaco	0,5 meses	3 meses
TNV		
Sí	0/21 (0%)	0/21 (0%)
No	9/247 (3,6%)	14/250 (5,6%)
p	1	0,61
Proporción de niños con hipertransaminasemia (GPT) a los 0,5 meses de vida y a los 3 meses, según el fármaco usado en la gestación. ABC: abacavir; AZT: zidovudina; DDI: didanosina; D4T: estavudina; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; KAL: kaletra; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SAQ: saquinavir; 3TC: lamivudina; TNF: tenofovir.		

series se ha descrito mayor proporción de hiperlactacidemia en los expuestos a didanosina intraútero, pero en nuestra base objetivamos precisamente menor porcentaje de hiperlactacidemia entre los expuestos a ddl, aunque solamente en el análisis de los 15 días de vida. Es probable que el pequeño tamaño del grupo (n=30) de los expuestos justifique este hallazgo no esperado.

Respecto a la elevación de las transaminasas, no encontramos casos significativos de esteatosis hepática ni esteatohepatitis secundaria a toxicidad mitocondrial, ni tampoco hemos hallado ningún fármaco usado intraútero que asocie mayor proporción de hipertransaminasemia en el lactante a lo largo de sus 3 primeros meses de vida. La prevalencia de hipertransaminasemia (para GOT o GPT) oscila en nuestra cohorte entre el 3-17%, según hemos comentado, valores que se sitúan en el rango descrito por otras cohortes (6-30%)²³⁻²⁵. En un estudio realizado en 152 niños y adolescentes infectados, se encontró un porcentaje de toxicidad hepática del 19,7%, de grado 1 en todos ellos y de los cuales la mitad presentó esteatohepatitis demostrada ecográficamente. Todos ellos recibían TARGA²⁶. En otro estudio realizado en Madrid entre 222 adultos infectados por VIH que recibían TAR, el porcentaje de hipertransaminasemia fue del 9% y las variables más fuertemente asociadas fueron la coinfección por VHC, el abuso de alcohol y la edad²⁵.

La presencia de pancreatitis en niños no infectados con VIH, pero expuestos a TAR perinatal para prevención de la TV ha sido descrita aisladamente como manifestación de daño mitocondrial, aunque la pancreatitis ocurre más habitualmente en niños contagiados por el VIH y sometidos a TAR, hasta en un 24% en algunas series^{27,28}. En este estudio no hemos encontrado ninguna pancreatitis que hubiera sido comunicada a la base, si bien se encontraron 8 casos aislados de elevación de amilasa (sin elevación significativa de lipasa y sin manifestaciones clínicas).

En este estudio no hemos podido obtener las cifras de la bioquímica más allá de los 3 meses de vida, por el diseño previo de la base, en la que ya no se solicitaban datos bioquímicos a partir de esta edad y dado que el análisis, (aunque el diseño de la base es prospectivo), se ha hecho de manera retrospectiva. Hemos eliminado del análisis para cada fármaco a los niños prematuros y a los expuestos intraútero a sustancias de abuso, por ser los factores que más pueden influenciar el metabolismo mitocondrial basal y no hemos ajustado por características inmunoviroológicas de

Tabla 7 Porcentajes de hiperamilasemia en lactantes según el fármaco empleado intraútero

Fármaco	3 meses
AZT	
Sí	4/140 (2,9%)
No	2/58 (3,4%)
p	1
3TC	
Sí	6/162 (3,7%)
No	0/36 (0%)
p	0,59
D4T	
Sí	0/44 (0%)
No	6/151 (4%)
p	0,34
DDI	
Sí	2/31 (6,5%)
No	4/164 (2,4%)
p	0,24
ABC	
Sí	1/16 (6,3%)
No	5/181 (2,8%)
p	0,4
EFV	
Sí	0/12 (0%)
No	6/184 (3,3%)
p	1
NVP	
Sí	2/57 (3,5%)
No	4/141 (2,8%)
p	1
RTV	
Sí	0/8 (0%)
No	6/190 (3,2%)
p	1
NFV	
Sí	2/81 (2,5%)
No	4/117 (3,4%)
p	1
IDV	
Sí	0/15 (0%)
No	6/183 (3,3%)
p	1
SAQ	
Sí	0/9 (0%)
No	6/182 (3,2%)
p	1
KAL	
Sí	1/18 (5,6%)
No	5/178 (2,8%)

Tabla 7 (continuación)

Fármaco	3 meses
p	0,44
TNF	
Sí	0/18 (0%)
No	6/177 (3,4%)
p	1

Proporción de niños con hiperamilasemia a los 3 meses, según el fármaco usado en la gestación. ABC: abacavir; AZT: zidovudina; DDI: didanosina; D4T: estavudina; EFV: efavirenz; IDV: indinavir; KAL: kaletra; NFV: nelfinavir; NVP: nevirapina; RTV: ritonavir; SAQ: saquinavir; 3TC: lamivudina; TNF: tenofovir.

la madre, ni otras características de la gestación, ya que los grupos de tratamiento de cada fármaco, son ya de por sí, pequeños, y estratificar los grupos según estas variables produciría grupos de comparación demasiado pequeños.

En conclusión, hemos encontrado un alto porcentaje de lactantes expuestos a TAR intraútero con hiperlactacidemia, acorde con los resultados de otras series, sin que se halla comunicado morbilidad asociada a este fenómeno y no hemos podido asociar mayor prevalencia de hiperlactacidemia en los lactantes, a ningún fármaco de los usados en la gestación. Por otro lado, en nuestra base no hay evidencia de hepatitis o pancreatitis secundaria a fármacos o como expresión de daño mitocondrial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Warszawski J, Tubiana R, Le Chedenac J, Blanche S, Teglas JP, Dollfus C, et al. Mother-to-Child HIV transmisión despite antiretroviral therapy in the ANRS French Perinatal Cohort. *AIDS*. 2008;22:289-99.
- Thorne C, Patel D, Fiore S, Peckham C, Newell ML, European Collaborative Study. Mother-to-Child Transmission of HIV Infection in the Era of Highly Active Antiretroviral Therapy. *Clinical Infect Dis*. 2005;40:458-65.
- Fernandez-Ibieta M, Ramos Amador JT, Guillen-Martín S, González-Tomé MI, Navarro-Gomez M, Iglesias E, et al. ¿Por qué se infectan aún niños con el virus de la inmunodeficiencia humana en España? *An Pediatr (Barc)*. 2007;67:109-15.
- Taylor GP, Low-Beer N. Antiretroviral Therapy in Pregnancy: A Focus on Safety. *Drug Saf*. 2001;24:683-702.
- Thorne C, Newell ML. Safety of Agents Used to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV: is there any cause of concern? *Drug Saf*. 2007;30:203-13.
- Fernandez-Ibieta M, Ramos Amador JT, González Tomé M, Guillén-Martín S, Bellón Cano JM, Navarro Gomez MI, et al. Anemia y neutropenia en una cohorte de niños no infectados hijos de madres positivas para el virus de la inmunodeficiencia humana. *An Pediatr*. 2008;69:533-43.
- Kohler JJ, Lewis W. A Brief Overview of Mechanisms of Mitochondrial Toxicity From NRTIs. *Environ and molec Mutagen*. 2007;48:16-72.

8. Santos-Corraliza E, Fuertes-Martín A. Tratamiento antirretroviral y toxicidad mitocondrial. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:311–6.
9. Gerard Y, Mellés H, Yazdanpanah Y. Mitochondrial cytopathies associated with HIV infection. *Rev Neurol*. 2006;162:62–70.
10. Foster C, Lyall H. HIV and mitochondrial toxicity in children. *J Antimicrob Chemother*. 2008;61:8–12.
11. Leonard EG, McComsey GA. Metabolic complications of antiretroviral therapy in children. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22:77–84.
12. Blanche S, Tardieu M, Rustin P. Persistent mitochondrial dysfunction and Perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet*. 1999;354:1084–9.
13. Barret B, Tardieu M, Rustin P, Lacroix C, Chabrol B, Desguerre I, et al. Persistent Mitochondrial dysfunction in HIV-1-exposed but uninfected infants: clinical screening in a large prospective cohort. *AIDS*. 2003;17:1769–85.
14. Ciaranello AL, Seage GR, Freedberg KA, Weinstein MC, Lockan S, Walenski RP. Antiretroviral drugs for preventing mother-to-child transmission of HIV in sub-Saharan Africa: balancing efficacy and infant toxicity. *AIDS*. 2008;22:2359–69.
15. Ekouevi DK, Touré R, Becquet R, Viho I, Sakarovitch C, Rouet F, et al. Serum Lactate Levels in Infants Exposed Peripartum to Antiretroviral Agents to Prevent Mother-to-Child Transmission of HIV: Agence nationale de Recherche Sur le SIDA et les Hépatites Virales 1209 Study, Abidjan, Ivory Coast. *Pediatrics*. 2006;118:e1071–7.
16. WITS group. Nucleoside exposure in the children of HIV-infected women receiving antiretroviral drugs: absence of clear evidence for mitochondrial disease in children who died before 5 years of age in five United States cohorts. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2000;25:261–8.
17. Alimenti A, Burdge DR, Ogilvie GS, Money DM, Forbes JC. Lactic Acidemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants exposed to perinatal antiretroviral therapy. *Pediatr Infect Dis J*. 2002;22:782–9.
18. Venhoff N, Walker UA. Mitochondrial disease in the offspring as a result of antiretroviral therapy. *Expert Opin Drug Safety*. 2006;5:373–81.
19. Brinkman K. Management of hyperlactatemia: no need for routine lactate measurements. *AIDS*. 2001;15:795–7.
20. Noguera A, Fortuny C, Muñoz-Almagro C, Sanchez E, Vilaseca MA, Artuch R, et al. Hyperlactatemia in human immunodeficiency virus-uninfected infants who are exposed to antiretrovirals. *Pediatrics*. 2004;114:e598–603.
21. Giaquinto C, De Romeo A, Giacomet V, Rampon O, Ruga E, Burlina A, et al. Lactic acid levels in children perinatally treated with antiretroviral agents to prevent HIV transmission. *AIDS*. 2001;15:1074–5.
22. Regulatory Compliance Center (RCC). Therapeutic Research Program. Division of AIDS (DAIDS). Table for grading severity of pediatric adverse experiences. Disponible en : http://rcc.tech-res.com/DAIDS%20RCC%20Forms/toxicityTables_Pediatric_Under3MonthsAge_v02.pdf. Último acceso 20 mayo 2008.
23. Kontorinis N, Dieterich D. Hepatotoxicity of Antiretroviral therapy. *AIDS Rev*. 2003;5:36–43.
24. Nuñez M. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. *J Hepatol*. 2006;44(1 Suppl):S132–9.
25. Nuñez M, Lana R, Mendoza JL, Martín-Carbonero L, Soriano V. Risk factors for severe hepatic injury after introduction of highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2001;27:426–31.
26. Montes Gil AC, Lorenzetti R, Bergsten Mendes G, Moreno Morcillo A, Contrera Toro AA, Nolasco da Silva MC. Hepatotoxicity in HIV-infected children and adolescents on antiretroviral therapy Sao Paulo. *Med J*. 2007;125:205–9.
27. Dassapoulos T, Ehrenpreis ED. Acute pancreatitis in human immunodeficiency virus-infected patients: a review. *Am J Med*. 1999;107:78–84.
28. Koranyi KI, Brady MT, Stock K, Lucas P, Nahata MC. Pancreatitis in Children infected with human immunodeficiency virus. *Pediatr AIDS HIV Infect*. 1996;7:261–5.