

# Alteraciones del desarrollo neurológico en niños nacidos de madres con VIH\*

LAURA PATRICIA FIGUEROA-MEDRANO,<sup>a</sup> CARLOS ÁVILA-FIGUEROA<sup>b</sup>

## RESUMEN

El desarrollo neurológico es una parte fundamental en el sano crecimiento de un niño; sin embargo, existen factores que pueden detener su desarrollo y causar deterioro, entre ellos factores infecciosos y socioculturales. Los niños que nacen de una madre infectada con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en algunos casos adquieren la infección y, en otros, logran escapar de ella. Independientemente de su condición de infectados. Existe un subgrupo de niños que adicionalmente tiene exposición farmacológica *in útero* a los potentes anti-retrovirales usados por las madres infectadas durante la gestación. Se sabe que los niños infectados por el VIH tienen una amplia variedad de trastornos cognoscitivos y motores y, en la medida en que progresa la inmunodeficiencia, el riesgo de tener infecciones oportunistas a nivel cerebral aumenta. Está demostrado que aun los niños no infectados, pero nacidos de madres infectadas, no están exentos de presentar alteraciones cognoscitivas y motoras. Los diferentes problemas neurológicos que enfrentan los niños nacidos de madres infectadas por el VIH, no sólo se explican por la existencia de infecciones en el niño o la madre, sino por la presencia de factores adversos de tipo sociocultural, los cuales pueden afectar el desarrollo cerebral en grados diversos. Ante esta situación es importante que el médico reconozca en forma temprana las alteraciones neurológicas que se presentan, con el propósito de proporcionar un manejo oportuno e incluso para poder prevenir su evolución.

**PALABRAS GUÍA:** Desarrollo neurológico, niños, VIH.

## INTRODUCCIÓN

El desarrollo neurológico de un niño constituye un elemento fundamental dentro de su crecimiento armónico, el cual le permite hacer uso de habilidades intelectuales y psicomotoras dentro de la etapa infantil, las cuales le proporcionan las condiciones

necesarias para poder tener un óptimo desempeño en su vida futura. Sin embargo, el neurodesarrollo infantil se ve afectado por múltiples factores, entre ellos los de origen materno, perinatales, infecciosos y socioculturales que, en mayor o menor medida, ocasionan diferentes grados de deficiencia y

\* Este artículo forma parte del informe final de la investigación "ETS-VIH/SIDA y trastornos de personalidad en mujeres embarazadas y sus parejas. Detección y prevención de prácticas de riesgo". Realizada con el apoyo económico de la Secretaría de Salud, el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología, el Instituto Nacional de Perinatología, el Comité de Investigación de la Asociación Psicoanalítica Internacional, la Asociación Psicoanalítica Mexicana y la Universidad de la Ciudad de México. Registrada en el CONACYT con el número MO252-9911, en el INPer 212250 y en la APM 01-10 y 01-11.

<sup>a</sup> Infectóloga Pediatra, alumna de la Maestría en Ciencias Médicas, Sede: Instituto Nacional de Perinatología.

<sup>b</sup> Investigador Titular, Hospital Infantil de México Federico Gómez.

Correspondencia:

Dr. Carlos Ávila. Hospital Infantil de México Federico Gómez. Calle Dr. Márquez 162, Cuauhtémoc, México, D.F. C.P. 06720.

Recibido: 15 de diciembre de 2003.

Aceptado: 22 de julio de 2004.



que requieren de la intervención oportuna por parte del personal de salud especializado.<sup>1</sup>

Dentro de los agentes infecciosos que afectan el neurodesarrollo de un niño se encuentra el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), el cual altera el sistema inmunológico y tiene una especial afinidad por el sistema nervioso, donde ocasionará una serie de trastornos neurológicos.<sup>2-3</sup> Se ha observado que las alteraciones secundarias a la exposición al VIH no son sólo de carácter biológico, sino también de tipo social. La mayor parte de los niños no infectados, pero nacidos de una madre infectada, se ven afectados por la enfermedad materna y por las condiciones socioculturales y económicas que rodean esta compleja enfermedad, las cuales darán como resultado una serie de alteraciones en su desarrollo, que limitarán su óptimo desempeño.<sup>4-6</sup>

La infección por el VIH en mujeres en edad reproductiva tiene un enorme impacto en el grupo pediátrico, ya que la transmisión perinatal es la principal forma de transmisión del VIH en niños y representa más de 90% de los casos reportados en niños a nivel mundial.<sup>2,3</sup> Esta dramática situación ha cambiado en los últimos años gracias al avance en la prevención vertical, con lo cual se ha logrado una importante reducción en dicha transmisión, en alrededor de 70%. Hasta 1994, se consideraba que las mujeres embarazadas e infectadas por el VIH podían infectar a sus hijos hasta en 25%.<sup>7,8</sup> En la actualidad, con el uso de antirretrovirales en la etapa perinatal y la realización de la cesárea electiva, se ha reducido la probabilidad de que un niño nazca infectado a menos del 1%.<sup>9-11</sup> Más aún, se ha señalado la posibilidad de que en el futuro inmediato se logre erradicar la infección perinatal por VIH en países desarrollados de Europa, Estados Unidos y Canadá.<sup>12</sup>

No obstante estos logros en materia médica, en algunos países con pobre desarrollo económico y sociocultural de África y Latinoamérica (incluyendo a México) se siguen presentando casos de niños infectados por el VIH. Otro aspecto a considerar se refiere

al hecho de que aun cuando con la terapia preventiva se logre reducir al mínimo la probabilidad de una infección por VIH en el recién nacido, éste estaría expuesto a la enfermedad materna y a sus implicaciones sociales.<sup>4-5</sup> Un hallazgo que ha llamado recientemente la atención, señala el riesgo de tener alteraciones en el desarrollo neurológico de aquellos niños no infectados por VIH, pero expuestos a fármacos antirretrovirales en la etapa perinatal.<sup>13-16</sup>

Considerando la trascendencia del tema, en este artículo se revisan las alteraciones en el neurodesarrollo de aquellos niños nacidos de madres infectadas por el virus de inmunodeficiencia humana y se presentan los principales hallazgos que sobre el tema se han reportado en la literatura actual.

## **CATEGORÍAS DE EXPOSICIÓN Y RIESGO DE DAÑO NEUROLÓGICO**

Si bien es cierto que ser hijo de una madre infectada con el VIH implica un riesgo de adquirir la infección, no todos los niños que nacen de una mujer infectada adquieren el virus. Esto se traduce en riesgos de exposición a diversos factores y a una mayor o menor probabilidad de presentar alteraciones neurológicas.<sup>17,18</sup> Este riesgo se puede categorizar de la siguiente manera: a) niños infectados por el VIH materno, b) niños expuestos al VIH materno, pero no infectados (serorreversión), y c) niños expuestos a antirretrovirales en la etapa perinatal.

### **Niños infectados por el VIH materno**

Esta categoría se refiere a aquellos niños que adquirieron el VIH al exponerse a la infección materna (ya sea por vía intrauterina, durante el parto o por lactancia materna), siendo la exposición durante el parto la forma más frecuente de infección. La infección ocurre ya sea por el desconocimiento que tiene la madre de su estado de portadora de la infección durante la gestación, por una infección avanzada o por no utilizar terapias preventivas durante la etapa perinatal. En esta categoría están aquellos niños infectados, libres de síntomas por el VIH y también

libres de alteraciones neurológicas. Generalmente el periodo asintomático ocurre desde el nacimiento, hasta los primeros seis y doce meses de vida. Es excepcional encontrar un recién nacido infectado con el VIH y que presente manifestaciones de la infección en esta etapa de la vida.<sup>2,3</sup>

Por otra parte, están los niños infectados por el VIH, los cuales presentan síntomas de la enfermedad, como cuadros infecciosos repetitivos, hepatoesplenomegalia y diversas alteraciones en el desarrollo. No obstante, algunos niños inician con retraso psicomotor, aunado a retraso en el crecimiento corporal y otros presentan una regresión del desarrollo psicomotor previamente alcanzado.<sup>2-6</sup>

Los signos neurológicos y las alteraciones en el desarrollo de los niños se comportan como marcadores de la enfermedad por VIH, los cuales pueden preceder a otros signos clínicos de progresión de la enfermedad. La frecuencia con la cual se presentan las manifestaciones neurológicas en este grupos de pacientes es variable. Un estudio proveniente de una cohorte francesa de niños con infección perinatal por VIH reportó que 19% tenían afectado el Sistema Nervioso Central (SNC), mientras que el Estudio de Colaboración Europea reportó una frecuencia de signos neurológicos severos en niños infectados de 13%. Esta cifra se elevó hasta 31% en niños con diagnóstico de SIDA.<sup>5</sup>

En niños con infección por el VIH se han descrito alteraciones en las habilidades psicomotoras, de integración viso-motora, de percepción viso-espacial y, en menor grado, la existencia de afectación en las habilidades del lenguaje y en las mediciones verbales. Aquellos niños con deficiencias cognitivas tempranas y con retraso o deterioro motor tienen pérdida de otras funciones del desarrollo. En términos generales, los niños seropositivos tienen mayor grado de retraso en el desarrollo en comparación con niños controles seronegativos.<sup>4-6,19-23</sup>

También es importante señalar que los niños infectados y sintomáticos tienen mayor riesgo de presentar infecciones oportunistas que afectan al sistema nervioso central, como la meningitis bac-

teriana, la encefalitis viral, la toxoplasmosis cerebral, la criptococosis meníngea y la tuberculosis. Estos niños también tienen mayor riesgo de desarrollar neoplasias como el linfoma primario del SNC y la encefalopatía por el VIH.<sup>2,3,6</sup>

La encefalopatía se ha explicado como una infección primaria y persistente del SNC por el propio VIH. Su frecuencia de presentación se reporta de 15% a 23%, en niños infectados en el periodo perinatal. Es importante destacar lo difícil que resulta corroborar su diagnóstico quedando en muchas ocasiones como una sospecha clínica o un diagnóstico realizado por exclusión. Se ha propuesto que el índice de desarrollo cognoscitivo o motor, medido con la Escala del Desarrollo de Bayley, con una puntuación de más de dos desviaciones estándar por abajo del promedio (Índice < 69) representa un marcador temprano de la severidad con la que el SNC podría estar afectado por el VIH.<sup>6</sup>

Es indudable que el inicio oportuno de la terapia antirretroviral altamente activa con buena penetración al SNC, no sólo previene las alteraciones del desarrollo, sino que también evita la aparición de infecciones oportunistas a nivel cerebral, retrasa el desarrollo de inmunodeficiencia y mejora la calidad de vida.<sup>18</sup>

Un componente esencial de la atención de los niños infectados por VIH se refiere al monitoreo cuidadoso y de largo plazo del neurodesarrollo del niño. Un elemento principal en esta atención deberá incluir el diagnóstico temprano y certero de la presencia de encefalopatía. La identificación oportuna y confiable de los niños con alto riesgo de progresión de la enfermedad del SNC permitirá instituir una terapia antirretroviral específica y agresiva, antes del inicio de la encefalopatía, con la esperanza de prevenir los efectos devastadores que tendría esto para el cerebro.<sup>5</sup>

### **Niños expuestos al VIH materno, pero no infectados**

Dentro de este rubro se encuentran los niños quienes, aunque estuvieron expuestos al VIH



materno, no adquirieron la infección (ya sea por el uso de medidas preventivas por parte de la madre o porque ésta, aun siendo portadora, no presentaba factores de riesgo asociados que incrementaran la posibilidad de infectar a su hijo). Es importante mencionar que en promedio sólo 25% de los hijos de madres con VIH, sin ninguna medida preventiva, adquieren la infección y que con el uso oportuno de antirretrovirales y cesárea electiva, el porcentaje de transmisión se reduce a menos de 1%.

Se ha sugerido que la exposición *in útero* al VIH *per se*, no produce ninguna alteración neurológica (como retraso en el desarrollo motor) ni en el desarrollo cognoscitivo de niños no infectados por el VIH, sino que más bien son los factores socioculturales los que determinan el retraso en el desarrollo. Los niños serovertidos tienen ejecuciones similares en las evaluaciones del neurodesarrollo en comparación con aquellos niños nacidos de madres VIH negativas.<sup>24,25</sup> Incluso, algunos niños que serovertieron alcanzan puntajes más altos, debido a una atención más cuidadosa por haber estado en riesgo de adquirir una enfermedad. Sin embargo, no todos los niños que serovertieron presentan puntajes satisfactorios del desarrollo, aun cuando sean en apariencia niños sanos, lo cual puede estar condicionado por diversas causas. Algunos investigadores han observado que los niños que tienen un gran riesgo de infección por VIH a menudo tienen la presencia de otros factores psicosociales que contribuyen adversamente en su desarrollo cognoscitivo. Estos factores incluyen: el abuso de drogas durante la etapa prenatal; la falta de una atención prenatal apropiada (que puede estar asociada con peso bajo y prematurez); periodos repetidos de hospitalización; separación de la familia; cuidados erráticos en hogares con dinámica familiar alterada; y falta de interacción normal con los padres debido a la implementación de medidas dirigidas a prevenir la infección.<sup>4,5</sup>

### **Niños expuestos a antirretrovirales en la etapa perinatal**

En 1994, el protocolo ACTG 076 abrió la puerta para la prevención del VIH en niños

y, con ello, se amplió y diversificó la utilización de antirretrovirales en las mujeres embarazadas. Sin embargo, con el uso de estos medicamentos surgieron nuevos efectos colaterales en la madre y en el niño,<sup>26-32</sup> planteándose la posibilidad de alteraciones neurológicas en aquellos niños expuestos perinatalmente a antirretrovirales.

La inquietud inicial surgió de un grupo de investigadores de Francia, los cuales estudiaron una cohorte de 1,754 niños expuestos a antirretrovirales. Ellos observaron que ocho niños tuvieron una enfermedad neurológica severa, manifestada por crisis convulsivas y acidosis láctica compatible con daño mitocondrial y encontraron incluso que dos niños murieron.<sup>16</sup> Otros investigadores han evaluado el neurodesarrollo de niños no infectados expuestos perinatalmente a zidovudina, sin encontrar alteraciones en los índices de desarrollo cognoscitivo y motor.<sup>24,25</sup> Un grupo de investigadores italianos realizaron experimentos en animales de experimentación (ratones) expuestos a antirretrovirales durante la gestación y encontraron alteraciones en el desarrollo neurológico y en su comportamiento social.<sup>33-37</sup> Es importante mencionar que no hay una asociación clara y definitiva entre la afectación neurológica y la exposición a antirretrovirales. En general, se considera que el tiempo de seguimiento es aún limitado como para llegar a una conclusión definitiva sobre los riesgos de la exposición *in útero* a uno o más antirretrovirales. Esto enfatiza la importancia de realizar estudios de seguimiento neurológico para evaluar los efectos en niños con exposición *in útero* a medicamentos antirretrovirales.<sup>38,39</sup>

### **CONCLUSIONES**

En la actualidad se ha logrado un gran avance en la prevención de la infección perinatal por VIH, sin embargo, se siguen presentando en México casos de niños infectados por este virus. Las alteraciones del neurodesarrollo son diversas y se presentan principalmente en niños infectados por el VIH. No obstante, en niños que serovertieron el retraso en el desarrollo neurológico puede ser explicado por la

presencia de factores sociales en torno a la situación materna y familiar. Por esta razón, se requiere una identificación temprana y confiable de las alteraciones del neuro-

desarrollo en estos grupos de niños para proporcionar terapias destinadas a su prevención, manejo y así limitar al máximo cualquier daño cerebral.

## ABSTRACT

Neurological development is a fundamental part of a child's healthy growth, however, there are factors that can stop his development or that can cause deterioration, amongst them infectious and socio-cultural factors. In some cases, children that are born from a mother infected with the Human Immunodeficiency Virus (HIV) acquire the infection and in others they can escape it. Apart from the condition of their infection status, there is a subgroup of children that additionally have in uterus pharmacological exposure to antiretrovirals, used by their mothers during gestation. It is well known that children infected with HIV have a vast variety of cognitive and motor disturbances, and that as the immunodeficiency progresses, they have a risk of opportunistic infections at cerebral level. It has been demonstrated that even children without infection, but born from infected mothers are not exempt from presenting cognitive and motor disturbances. The different neurological problems that children born from HIV+ mothers present are not only explained by the child's or mother's infection, but by the presence of adverse factors, socio-cultural ones, that can affect cerebral development on different levels. Due to this situation it is important to recognize neurological alterations as early as possible with the aim of providing a timely management and even to prevent them.

**KEY WORDS:** *Neurological development, children, HIV.*

## REFERENCIAS

1. Needdlman R. Crecimiento y desarrollo. En: Behrman RE, Kliegman RM, Arvin AM. Tratado de pediatría de Nelson. Volumen I, 15ª ed., México: Mac Graw Hill-Interamericana; 1997.
2. Chadwick EG, Yoger R. Pediatric AIDS. *Pediatr Clin of North Am* 1995; 42: 969-92.
3. Nielsen K. Treating children for HIV and AIDS GMHC Treat Issues 1997; 11: 36-8. PMID: 11364655 [PubMed - indexed for MEDLINE].
4. Msellati P, Lepage P, Hitimana D, Van Goethem C, Van de Perre P, Dabis Francois. Neurodevelopmental testing of children born to human immunodeficiency virus type I seropositive and seronegative mothers: A prospective cohort study in Kigali, Rwanda. *Pediatrics* 1993; 92: 843-8.
5. Aylward EH, Butz AM, Hutton N, Joyner ML, Vogelhut JW. Cognitive and motor development in infants at risk for human immunodeficiency virus. *Am J Disease of Child* 1992; 146: 218-22.
6. Chase C, Ware J, Hittelman J, Blasini I, Smith R, Llorente A, et al. Early cognitive and motor development among infants born to women infected with human immunodeficiency virus. Women and Infants Transmission Study Group. *Pediatrics* 2000; 106: E25.
7. Connor EM, Sperling RS, Gelber R, Kiselev P, Scott G, O'Sullivan MJ, et al. Reduction of maternal-infant transmission of human immunodeficiency virus type 1 with zidovudine treatment. *N Engl J Med* 1994; 331: 1173-80.
8. Andiman WA. Medical management of the pregnant woman infected with HIV-1 and her child. *Sem Perinatol* 1998; 22: 72-86.



9. Mandelbrot L, Le Chenadec J, Berrebi A, Bongain A, Benifla JL, Delfraissy JF et al. Perinatal HIV-1 transmission-interaction between zidovudine prophylaxis and mode of delivery in the French perinatal cohort. *J Am Med Assoc* 1998; 280: 55-60.
10. Thorne C, Newell ML. Epidemiology of HIV infection in the newborn. *Ear Hum Develop* 2000; 58: 1-16.
11. Kind C, Rudin C, Siegrist C-A, Wyler CA, Biedermann K, Lauper U, et al. Prevention of vertical HIV transmission: additive protective effect of elective cesarean section and zidovudine prophylaxis. *AIDS* 1998; 12: 205-10.
12. Miller R. Anti-HIV therapy during pregnancy: Risk-benefit ratio. *Teratology* 2000; 62: 288-90.
13. Minkoff H, Augernbraun M. Antiretroviral therapy for pregnant women. *Am J Obstet Gynecol* 1997; 176: 478-89.
14. Brinkman K, Hadewych JM, Burger DM, Smetink JAM, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors: mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; 12: 1735-44.
15. Centers for Disease Control and Prevention: Public Health Service Task Force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 in the United States. *MMWR* 1998, 47 (R-R-2): 1-30.
16. Blanche S, Tardieu M, Rustin P, Slama A, Barret B, Firtion G, et al. Persistent mitochondrial dysfunction and perinatal exposure to antiretroviral nucleoside analogues. *Lancet* 1999; 354: 1084-9.
17. Public Health Service Task Force Recommendations for the use of Antiretroviral Drugs in Pregnant Women Infected with HIV-1 for Maternal Health and for Reducing Perinatal HIV-1 in the United States, August 30, 2002. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
18. Guidelines for use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. Working Group on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children. United States Agosto 8, 2001. Disponible en: <http://www.hivatis.org>.
19. Pearson DA, McGrath NM, Nozyce M, Nichols SL, Raskino C, Brouwers P, et al. Predicting HIV disease progression in children using measures of neuropsychological and neurological functioning. *Pediatrics* 2000; 106(6). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/106/6/e76>
20. Drotar D, Olness K, Wiznitzer M, Guay L, Marum L, Svilart G, et al. Neurodevelopmental outcomes of Ugandan infants with human immunodeficiency virus type 1 infection. *Pediatrics* 2000; 100(1). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/1/e5>.
21. Nozyce M, Hittelman, Muenz L, Durako S, Fischer ML, Willoughby. Effect of perinatally acquired human immunodeficiency virus infection on neurodevelopment in children during the first two years of life. *Pediatrics* 1994; 94: 891-3.
22. Coplan J, Contello KA, Cunningham CK, Weiner LB, Dye T, Roberge L, et al. Early language development in children exposed to or infected with human immunodeficiency virus. *Pediatrics* 1998; 102(1). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/102/1/e8>.
23. Raskino C, Pearson D, Baker CJ, Lifschitz MH, O'Donnell K, Mintz M, et al. Neurologic, neurocognitive, and brain growth outcomes in human immunodeficiency virus-infected children receiving different nucleoside antiretroviral regimens. *Pediatrics* 1999; 104(3). Disponible en: <http://www.pediatrics.org/cgi/content/full/104/3/e32>.
24. Culnane M, Fowler M, Lee SS, McSherry G, Brady M, O'Donnell K, et al. Lack of long-term effects of in utero exposure to zidovudine among uninfected children born to HIV-infected women. *JAMA* 1999; 281: 151-7.
25. Sperling RS, Shapiro DE, McSherry GD, Britto P, Cunningham BE, Culnane M. Safety of the maternal-infant zidovudine regimen utilized in the pediatric AIDS

- Clinical Trial Group 076 Study. *AIDS* 1998; 12: 1805-13.
26. Mofenson LM, Fowler MG. Interruption of materno-fetal transmission. *AIDS* 1999; 13(Suppl. A): S205-14.
  27. Taylor G, Lyall H, Mercey D, Smith R, et al. British HIV Association Guidelines for Prescribing Antirretroviral Therapy in Pregnancy (1998). *Sexually Transmitted Infections* (London) 1999; 75: 90-8.
  28. Reiff-Eldridge R, Heffner C, Ephross A, Tennis P, White A, Andrews E. Monitoring pregnancy outcomes after prenatal drug exposure through prospective pregnancy registries: A pharmaceutical commitment. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 182(1 Pt 1): 159-63.
  29. Shetty A, Maldonado Y. Preventing mother to child transmission of HIV-1: an international perspective. *NeoReviews* 2001; 2: E75-e82.
  30. Mofenson. Perinatal exposure to zidovudine- benefits and risks. *N Engl J Med* 2000; 343: 803-5.
  31. Cooper ER, Charurat M, Burns D, Blattner W, Hoff R. Trends in antirretroviral therapy and mother-infant transmission of HIV 1999. *J Acquired Immuno Deficiency Syndromes* 2000; 24: 45-7.
  32. Lorenzi P, Spicher VM, Laubereau B, Hirschel B, Kind C, Rudin C, et al. Antiretroviral therapies in pregnancy: maternal, fetal and neonatal effects. *AIDS* 1998; 12: F241-7.
  33. Venerosi A, Valanzano A, Alleva E. Effects of prenatal AZT+3TC treatment on open field behavior and responsiveness to scopolamine in adult mice. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 67: 511-17.
  34. Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Valanzano A, Puopolo M, Alleva E. Neurobehavioral effects of prenatal lamivudine (3TC) exposure in preweaning mice. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 365-73.
  35. Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Valanzano A, Puopolo M, Alleva E. Prenatal exposure to anti-HIV drugs, long-term neurobehavioral effects of lamivudine (3TC) in CD-1 mice. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22: 369-79.
  36. Calamandrei G, Venerosi A, Branchi I, Chiarotti F, Verdina A, Bucci F, et al. Effects of prenatal AZT on mouse neurobehavioral development and passive avoidance learning. *Neurotoxicol Teratol* 1999; 21: 29-40.
  37. Venerosi A, Valanzano A, Alleva E, Calamandrei G. Prenatal exposure to anti-HIV drugs: neurobehavioral effects of zidovudine (AZT) + lamivudine (3TC) treatment in mice. *Teratology* 2001; 63: 23-37.
  38. Lindergren M, Rhodes P, Gordon L, Fleming P. Drug safety during pregnancy and in infants. Lack of mortality related to mitochondrial dysfunction among perinatally HIV-exposed children in pediatric HIV surveillance. *Ann NY Acad Sci* 2000; 918: 222-35.
  39. Bulterys M, Nesheim S, Abrams EJ, Palumbo P, Farley J, et al. Lack of evidence of mitochondrial dysfunction in the offspring of HIV-infected women. Retrospective review of perinatal exposure to antiretroviral drugs in the Perinatal AIDS Collaborative Transmission Study. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 918: 212-21.

