

Tratamiento de la infección por VIH en el paciente con comorbilidad

José López-Aldeguer^a, Juan González-García^b, Ignacio Suárez-Lozano^c, Vicente Estrada Pérez^d, José Domingo Pedreira Andrade^e y Ferrán Segura Porta^f

^aUnidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe. Valencia. ^bUnidad de VIH. Servicio de Medicina Interna. Hospital La Paz. Madrid. ^cServicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Elena. Huelva. ^dServicio de Medicina Interna. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ^eServicio de Medicina Interna B. Complejo Hospitalario Juan Canalejo. La Coruña. ^fDirector del Programa Asistencial de Patología Infecciosa. Corporació Sanitària Parc Taulí. Sabadell. Barcelona. España.

Con frecuencia, los enfermos VIH+ presentan otros procesos concurrentes que condicionan el tratamiento antirretroviral (TARV). Estas modificaciones obedecen a interacciones medicamentosas, a toxicidad específica del tratamiento antirretroviral o a disfunciones del órgano enfermo que alteran el metabolismo de los antirretrovirales.

En caso de enfermedad oportunista, la tuberculosis o el linfoma/neoplasia de órgano sólido requieren ciertas consideraciones. Sólo en caso de inmunodepresión grave se iniciará simultáneamente tratamiento antituberculoso y antirretroviral. Si la cifra de CD4 es mayor de 350 células/μl el TARV se pospondrá hasta finalizar el de la tuberculosis. En caso de linfoma o tumor sólido, una vez conocidos los efectos adversos de la quimioterapia tras los primeros ciclos, se iniciará el TARV. El uso de opiáceos contraindica el inicio del tratamiento por la falta de adhesión, pero puede administrarse si el enfermo toma metadona. La coinfección con el virus de la hepatitis B o C modificará la medicación antirretroviral según el grado de insuficiencia hepatocelular o del tratamiento de estas infecciones. Alguna modificación del TARV consigue mejorar las alteraciones metabólicas o del aspecto del cuerpo. Sin embargo, la hiperlactacidemia requiere la modificación o retirada de los inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN). En caso de insuficiencia renal sólo los fármacos que se eliminan por esa vía requieren modificación de la dosis para evitar la toxicidad relacionada con una mayor exposición a los mismos o sus metabolitos. Y ante un cuadro intercurrente grave, la retirada del TARV durante un tiempo limitado no empeora el pronóstico de la infección por VIH.

Palabras clave: Infección VIH. Comorbilidad. Tratamiento antirretroviral.

Treatment of HIV infection in patients with comorbidity

HIV-positive patients often have concurrent diseases that may condition antiretroviral treatment. Changes may be due to interactions between medicines, specific toxicity of the antiretroviral treatment or malfunction of the diseased organ affecting the metabolism of the antiretrovirals. In cases of opportunist illness, Tuberculosis or Lymphoma/neoplasia of solid organ, certain points must be remembered. Only in case of severe immuno-depression will anti-Tuberculosis and anti-retroviral treatment be initiated simultaneously. If the CD4 figure is over 350, antiretroviral treatment must be postponed till after Tuberculosis. In case of Lymphoma or solid tumour, once the side-effects of chemotherapy after the first cycles are known, antiretroviral treatment will be started. The use of opiates counter-indicates the start of treatment because of lack of adherence, but can be given if the patient is taking methadone. Coinfection with the Hepatitis B or C virus will affect antiretroviral medication, depending on the degree of liver-cell failure and on how the Hepatitis is treated. Some change in the antiretroviral treatment may improve the metabolic disturbances or the appearance of the body. However, Hyperlactacidaemia requires modification or withdrawal of the nucleoside analogues. In case of renal failure only the drugs eliminated through this pathway need their dose adjusted so as to avoid the toxicity related to greater exposure to the drugs or their metabolites. Before a serious intercurrent picture, withdrawal of antiretroviral treatment for a limited period of times does not worsen the prognosis.

Key words: HIV infection. Comorbidity. Antiretroviral treatment.

Introducción

La supervivencia prolongada conseguida con la introducción del tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA) ha permitido que en los enfermos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) se pongan de manifiesto trastornos médicos distintos a las enfermedades oportunistas que inicialmente afectaban a este colectivo. Hasta fechas recientes las infecciones oportunistas representaban más

Correspondencia: Dr. J. López-Aldeguer.
Unidad de Enfermedades Infecciosas. Hospital Universitario La Fe.
Avda. Campanar, 21. 46009 Valencia. España.
Correo electrónico: jlopezal@medynet.com.

del 90% de la morbimortalidad de este colectivo; actualmente, la comorbilidad y los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral (TARV) son los que requieren mayor atención. Estos problemas, infecciosos o de otra naturaleza, se presentan de manera simultánea y su evolución puede verse modificada por la infección VIH o su tratamiento.

El objetivo de los autores es definir cuál debe ser el TARV en el enfermo VIH+ con una enfermedad grave concurrente (aunque dada la interacción medicamentosa del TARV en algunas ocasiones se hable también del tratamiento de la enfermedad concurrente). Nuestro interés es describir los fármacos y las dosis aconsejados para el tratamiento del VIH en un enfermo con otra enfermedad con el fin de que pueda servir de consulta fácil al facultativo que trata enfermos VIH+ o a cualquier profesional que requiera estos datos. Por razones de espacio no se van a comentar todas las entidades cuyo tratamiento interaccione con el TARV (tabla 1), ya que existen excelentes revisiones sobre estos temas a las que se remite al lector. Conviene afirmar además que no se encuentran estudios de series que respondan a numerosos de los interrogantes que se nos plantearon y algunas afirmaciones expresadas se basan en opiniones de expertos, al igual que en algunas guías terapéuticas. Por este motivo, deben revisarse estas recomendaciones cuando se disponga de más datos.

Enfermedades oportunistas relacionadas con la inmunodeficiencia

Tuberculosis

La tuberculosis es una infección muy prevalente en nuestro medio y el evento oportunista tipo C más frecuente en los enfermos VIH+ (el 40% de los casos de sida comunicados)¹.

Las rifamicinas (rifampicina [RFM] o rifabutina [RFB]) son fármacos de primera línea en el tratamiento de la enfermedad tuberculosa y en algunos esquemas terapéuticos de la infección tuberculosa latente. Se metabolizan por el sistema enzimático del citocromo P-450, induciendo la síntesis de algunas de sus isoenzimas. Tanto los inhibidores de la proteasa (IP) como los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN) se metabolizan igualmente por esta vía, produciendo cierto efecto inductor o represor de algunas isoenzimas, por lo que las interacciones medicamentosas son frecuentes modificando las concentraciones del fármaco.

El inicio simultáneo de ambos tratamientos puede condicionar, además de las interacciones farmacocinéticas, un mayor riesgo de efectos adversos y requerirá la toma de un gran número de comprimidos, lo cual facilitará la falta de adherencia al tratamiento. Por este motivo, se ha sugerido posponer el TARV en el enfermo con tuberculosis², pero la duración de esta demora no se ha definido. Teniendo en cuenta el riesgo de progresión de la infección por VIH y las tendencias a retrasar el TARV deberían considerarse los siguientes escenarios:

TABLA 1. Situaciones de comorbilidad en el paciente VIH+ que pueden requerir modificaciones del tratamiento antirretroviral

<i>Relacionadas con la infección VIH o la inmunodepresión</i>
Infecciones oportunistas
Tuberculosis o micobacteriosis sistémicas
Neoplasia
Linfomas no hodgkinianos
Enfermedad de Hodgkin
Sarcoma de Kaposi
Tumores sólidos
<i>Secundaria a otras infecciones o procesos concurrentes</i>
Adicción a opiáceos
Adicción activa
Tratamiento con metadona
Hepatopatías crónica/aguda
Enfermedades área psiquiátrica o neurológicas
Tratamiento anticonvulsivo
Problemas psiquiátricos
<i>Secundaria o relacionada con el TARV</i>
Alteraciones metabólicas
Dislipemias
Intolerancia a la glucosa/diabetes
Acidosis láctica
Alteraciones del aspecto del cuerpo
Lipoatrofia/lipoacumulación
<i>Miscelánea</i>
Insuficiencia renal
Alteraciones hematológicas
Tratamiento del dolor
Proceso agudo intercurrente

TARV: tratamiento antirretroviral; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

1. Enfermo con bajo riesgo de progresión ($CD4 > 350$ cél./ μ l) en el que debe tratarse la tuberculosis y una vez finalizado el tratamiento considerar el TARV.

2. Paciente con riesgo intermedio ($CD4$ entre 200 y 350 cél./ μ l), se debe demorar el TARV al menos 2 meses (mientras se administran 3 o 4 fármacos antituberculosos).

3. En el enfermo con riesgo elevado ($CD4 < 200$ cél./ μ l), en el que ambos tratamientos se iniciarán simultáneamente (pero se aconseja comprobar inicialmente tolerancia al tratamiento antituberculoso y retrasar 2-3 semanas el TARV).

Teniendo en cuenta las interacciones del tratamiento antituberculoso con el TARV (tabla 2), la prioridad de las opciones terapéuticas sería:

1. *Dos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) + 1 ITINN*. El efavirenz (EFV) es el ITINN con mayor experiencia en el uso combinado con RFM. La RFM reduce el 25-30% el área bajo la curva del EFV sin modificar éste los valores de RFM; la dosis de EFV podría elevarse en una proporción similar (se aconseja administrar 800 mg/día), aunque algunos autores no lo consideran necesario. La nevirapina (NVP) es el otro ITINN disponible en España. La RFM reduce el área bajo la curva de NVP hasta el 58%, por lo que hay autores que contraindican su uso. Sin embargo, dado que los niveles valle de NVP con RFM son muy superiores a la IC_{90} de la cepa silvestre de VIH, no procedería aumentar la dosis de fármaco; sin embargo, hay poca experiencia clínica que apoye esta actitud^{3,4} y existe el riesgo añadido

TABLA 2. Administración de antirretrovirales con rifampicina o rifabutina

Antirretroviral	Uso con rifampicina	Uso con rifabutina	Comentarios
Saquinavir (SQV)	Se puede usar si se incluye el RTV como potenciador	Se puede usar si se incluye el RTV como potenciador	La rifampicina (RFM) desciende los niveles de SQV por debajo de la IC ₅₀ . En caso de potenciar el SQV con RTV puede aceptarse esta combinación La dosis habitual de rifabutina (RFB) (300 mg/día o 2 o 3 veces a la semana) puede administrarse con SQV-SGC De cualquier modo hay pocos datos farmacocinéticos y poca experiencia clínica
Ritonavir (RTV)	Es probable que se pueda usar	Es probable que se pueda usar	La dosis de RFM será la habitual (600 mg/día o 2 o 3 veces por semana) cuando se administra con RTV aunque existen pocos datos y poca experiencia clínica Si se usa la combinación RTV-RFB se recomienda reducir la dosis de RFB a 150 mg 2 o 3 veces por semana
Indinavir (IDV)	No	Sí	Existe alguna experiencia favorable en el uso de la combinación de RFB con IDV, reduciendo la dosis de RFB (150 mg/día o 300 mg 2 o 3 veces por semana; IDV 1.000 mg 3 día)
Nelfinavir (NFV)	No	Sí	Existe alguna experiencia favorable en el uso de combinar RFB con NFV, reduciendo la dosis de RFB (150 mg/día o 300 mg 2 o 3 veces por semana; aumentar dosis NFV a 1.000 mg)
Lopinavir/ritonavir (LPV-RTV)	No	Sí	Reducir la dosis de RFB a 150 mg/día. Mantener dosis normal de LPV/RTV
Amprenavir (APV)	No	Sí	Teóricamente puede combinarse el APV con una dosis de reducida (150 mg/día) o normal (400 mg 2 o 3 veces por semana), pero no hay datos publicados de experiencias clínicas
Nevirapina (NVP)	Se puede usar	Sí	Existen pocos datos aunque favorables del uso de esta combinación sin ajuste de dosis; si se usa esta combinación debe hacerse con control y monitorización estrictos Según datos farmacocinéticos se puede usar la NVP con las dosis habituales de RFB (300 mg/día o 2 o 3 veces por semana). Pero hay pocas experiencias clínicas publicadas
Efavirenz (EFV)	Se puede usar	Se puede usar	La combinación de EFV (600 u 800 mg/día) con la dosis normal de RFM (600 mg/día o 2 o 3 veces por semana) se puede usar, aunque no hay muchos datos clínicos publicados El EFV puede administrarse con una dosis aumentada de RFB (450 mg o 600 mg/día, o 600 mg 2 o 3 veces por semana), aunque no hay datos clínicos publicados de esta combinación

de hepatotoxicidad de la combinación NVP + RFM: ambos fármacos son hepatotóxicos, pero no se ha descrito efecto sinérgico al administrarlos de forma simultánea.

Si al ITINN se le asocia RFB, la dosis de RFB debe aumentarse a 450-600 mg/día sin modificar las dosificaciones de los antirretrovirales.

2. *Combinación de 3 ITIAN*. Se puede usar este esquema terapéutico si la carga viral no es muy alta (< 100.000 copias/ml) o el paciente no está severamente inmunodeprimido (CD4 > 100 cél./μl)⁵. No hay datos de tratamiento simultáneo de ambas infecciones usando esta combinación como TARGA, pero desde el punto de vista teórico parece un tratamiento cómodo y suficiente y puede facilitar el cumplimiento.

3. *IP + 2 ITIAN*. La administración simultánea de IP con RFM está contraindicada por el descenso de la C_{min} del IP. Tan sólo el nivel valle del ritonavir (RTV) queda por encima de la IC₉₀ y la RFM no reduce el área bajo la curva de RTV a niveles que contraindique su uso, pero la intolerancia digestiva puede dificultar este tratamiento, por lo que deberían plantearse otras posibilidades terapéuticas⁶.

En caso de que la única posibilidad terapéutica fuera un IP, debe considerarse el uso de RFB por sus menores interacciones. La dosis de RFB debe reducirse a 150 mg/día

o 300 mg/2 o 3 veces a la semana, mientras la dosificación del IP es variable (tabla 2). Habría que aumentar en un tercio la dosis si se utiliza nelfinavir (NFV) o indinavir (IDV) o no modificarla en caso de RTV, saquinavir (SQV), amprenavir (APV) o lopinavir (LPV). En cualquier caso se debe insistir en el correcto cumplimiento de ambos tratamientos y llevar un estricto seguimiento de los pacientes ya que la falta de adherencia al TARV convertirá en inadecuadas la dosis del tratamiento antituberculoso con riesgo de aparición de resistencias.

En opinión de los autores y por la experiencia acumulada, con el fin de facilitar la adherencia al tratamiento y reducir las interacciones, las opciones aconsejadas son 2 ITIAN + 1 ITINN o 3 ITIAN. Además, debe facilitarse el tratamiento observado directamente en colectivos con pobre adhesión al tratamiento.

Neoplasias

Las neoplasias con mayor prevalencia en el enfermo VIH+ son el linfoma no hodgkiniano, el sarcoma de Kaposi, la enfermedad de Hodgkin y los carcinomas de cérvix o canal anal. Se relacionan con la inmunodepresión y la acción patogénica de otros virus. Se están describiendo otras neoplasias (pulmón, tumores germinales, etc.) en relación con la mayor supervivencia o factores específicos de riesgo.

Al diseñar una pauta de TARV en un enfermo en tratamiento quimioterápico debe tenerse en cuenta que la toxicidad propia de algunos antirretrovirales (leucopenia con zidovudina [AZT], neuropatía con didanosina [ddI], zalcitabina [ddC] o estavudina [d4T], nefropatía con IDV y hepatotoxicidad con NVP) puede aumentar si existe una toxicidad similar de los citostáticos que se estén empleando. Además la vía metabólica de determinados antirretrovirales (IP e ITINN) es el sistema del citocromo P-450 y al inhibir/inducir algunas isoenzimas alterar el área bajo la curva de citostáticos que se metabolizan por esa vía (antraciclina, alcaloides de la vinca, ciclofosfamida, etopósido) causando efectos adversos graves⁷. Puesto que el primer ciclo de quimioterapia se asocia a las complicaciones más serias se debe iniciar el TARV tras el segundo ciclo, como recomienda GESIDA⁸.

El tratamiento citostático del sarcoma de Kaposi se efectúa con una antraciclina liposómica si las lesiones no desaparecen con TARGA⁹. Si se administra simultáneamente con el TARV, se vigilará de cerca la aparición de efectos adversos potenciados por las interacciones¹⁰. Durante el tratamiento de otras neoplasias (pulmón, tumores germinales, etc.) se seguirán los mismos principios a la hora de instaurar el TARV.

La quimioterapia y radioterapia pueden producir graves leucopenias y linfocitopenias CD4¹¹. Por ello, la respuesta al TARV se efectuará por la carga viral VIH. La cifra de CD4 (obtenida en el período de menor mielodepresión) se utilizará para evaluar el riesgo de infecciones oportunistas (que puede estar aumentado por otras medicaciones como corticoides, etc.) e instaurar los tratamientos profilácticos que hubiere lugar.

Comorbilidad secundaria a infecciones o procesos concurrentes

Consumo de drogas o tratamiento sustitutivo

La drogadicción activa constituye una contraindicación para el uso de TARV por tratarse de una de las causas más frecuentes de falta de cumplimiento y fracaso del tratamiento. Mientras se corrige la adicción, debe primar la profilaxis de las enfermedades oportunistas¹².

Sin embargo, no hay ningún inconveniente en aconsejar e indicar el TARV si el paciente lleva tratamiento sustitutivo con metadona. También en este caso se tendrá en cuenta el efecto inductor (o represor) de algunos IP o ITINN sobre el citocromo P-450. El área bajo la curva de la metadona puede variar (disminuir o aumentar) al iniciarse el TARV, por lo que puede requerirse ajuste de dosis (en general aumento por síntomas de abstinencia). Semanalmente debe controlarse la adhesión y aparición de efectos adversos o síndrome de abstinencia. El ajuste de la dosis de metadona, alrededor del 20%, se efectuará entre los días 8 y 12 sin modificar el TARV¹².

Hepatopatías

Las enfermedades hepáticas constituyen las comorbilidades más importantes de la población VIH+, tanto por su elevada prevalencia como por las consecuencias respecto a la calidad de vida y supervivencia. La causa más frecuente de hepatopatía en

nuestro medio es la coinfección por el virus de la hepatitis C (VHC), que puede alcanzar hasta el 85% según el mecanismo de contagio¹³. Otros virus hepatotropos (hepatitis B, citomegalovirus) y el consumo de alcohol (que llega al 70%)¹⁴ pueden causarla en menor proporción. Además, la medicación antirretroviral puede producir o agravar una hepatopatía preexistente.

No hay datos que orienten hacia un TARV específico en función de la gravedad de la afectación hepática. Se ha comentado que los fármacos antirretrovirales pueden ser hepatotóxicos. Los ITIAN son los menos tóxicos (aunque la esteatosis hepática relacionada con la lactacidemia o la acidosis láctica es específica de esta familia de fármacos). Sin embargo, tanto los IP como los ITINN pueden producir elevaciones graves de las enzimas hepáticas. El RTV es el IP más hepatotóxico cuando se administra en dosis plenas como único IP^{6,15}; aunque su toxicidad es menor si se administra en minidosis como potenciador farmacocinético. En cuanto a los ITINN, prácticamente desde su introducción en la práctica clínica se sabe que la hepatitis era un efecto adverso frecuente de la NVP y se recomendaron controles frecuentes de las enzimas hepáticas al inicio del tratamiento, posteriormente cuestionados¹⁶. Se ha encontrado hepatotoxicidad grave en el 15,6% de los enfermos tratados con NVP y el 8% de los tratados con EFV. Esta toxicidad incide más en los enfermos con hepatitis crónica por VHC o VHB¹⁷. La descripción de evoluciones aceleradas de hepatitis/cirrosis y el consiguiente aumento de mortalidad parecen reclamar matizaciones del TARV en los enfermos con hepatopatía crónica¹⁸⁻²⁰. Aunque un dato optimista descrito por algunos autores es el efecto protector de los IP en la hepatitis crónica: a pesar de aumentar las transaminasas al inicio del TARV, las cifras disminuyen a valores inferiores a los basales, y pueden reducir la fibrosis y evolución a cirrosis²¹. Con el fin de controlar la reacción inicial, debe monitorizarse la función hepática en los primeros meses del TARV en enfermos con hepatopatía.

Desde el punto de vista de la individualización del TARV en los enfermos con hepatopatía, los escenarios posibles y su recomendación específica serían los que se analizan a continuación.

Hepatopatía crónica sin signos de insuficiencia hepatocelular

Esta es la condición más frecuente y la individualización del tratamiento se justifica por el riesgo de toxicidad añadida de los antirretrovirales. Las recomendaciones serían:

1. *Asociación de 3 ITIAN*. Dado que son los menos hepatotóxicos puede recomendarse una asociación de 3 ITIAN si la carga viral, CD4 y tratamiento previo no lo contraindican (recuérdese que no hay suficiente experiencia en enfermos gravemente inmunodeprimidos o con carga viral elevada y que además la historia previa de tratamientos subóptimos condiciona un fracaso precoz de las pautas de simplificación con ITIAN); sin embargo, debe vigilarse la aparición de síntomas de hiperlactacidemia en función de los ITIAN utilizados.

2. Si se va a administrar un IP como fármaco potente, deben valorarse NFV, IDV o amprenavir (APV). Se

evitará el RTV salvo que se use como potenciador farmacocinético.

3. Si se opta por un ITINN, el fármaco que se va a considerar sería el EFV por su menor hepatotoxicidad^{15,17}. En caso de intolerancia al EFV, recuérdese que la mayoría de los enfermos toleran la NVP sin ninguna reacción hepática.

Hepatopatía crónica con signos de insuficiencia hepatocelular

En pacientes VIH+ coinfectados por VHC o VHB es difícil evaluar la presencia de insuficiencia hepatocelular. Cuando el paciente tiene una cirrosis demostrada es posible sospechar un cierto grado de insuficiencia hepatocelular. El metabolismo de los fármacos que utilizan el sistema enzimático del citocromo P-450 está reducido en la cirrosis o insuficiencia hepática grave, pero no hay datos sobre los que fundamentar recomendaciones terapéuticas.

De los ITIAN sólo la AZT tiene un elevado metabolismo hepático, se acumula en caso de insuficiencia hepática y debe reducirse su dosis para controlar la posible toxicidad relacionada²²⁻²⁴; de los ITINN, el EFV puede administrarse en dosis plenas²⁵, mientras que de los IP puede administrarse SQV, NFV o APV ajustando la dosis y administrándolos 2 veces al día. Sin embargo, no hay datos sobre cuánto se debe "ajustar la dosis" en función de la insuficiencia hepática (Child-Pugh)²⁶⁻²⁸. En caso de descompensación hidrópica, encefalopatía u otra manifestación de insuficiencia hepática grave que aparezca durante un tratamiento, deben retirarse todos los fármacos hepatotóxicos y también el TARV mientras se recupera la insuficiencia y considerar no reintroducir el TARV o aconsejar un tratamiento con 3 ITIAN. Se debe vigilar el riesgo de hiperlactacidemia con cuadros más o menos graves dada la menor capacidad del hígado para metabolizar el ácido láctico.

Hepatitis aguda

Los pacientes VIH+ pueden presentar cuadros de hepatitis aguda tóxicos o por infección viral aguda. Cuando esto ocurre en un paciente en TARV lo habitual es suspenderlo (aunque no sea el causante de la hepatitis) y volver a reintroducirlo una vez superado el evento. En general, la mayoría de los pacientes podrán interrumpir el tratamiento y reintroducirlo sin problemas, evitando así por un lado una toxicidad que podría dificultar la resolución del cuadro agudo y, por otro, una exposición inadecuada a los fármacos que condicionara la aparición de resistencias. No obstante, este criterio no está basado en estudios clínicos y en cada caso deben sopesarse los riesgos de la interrupción del TARV. La experiencia del clínico responsable será en definitiva el criterio fundamental para actuar en este escenario.

Hepatitis crónica por VHB

En esta situación la individualización del TARV se debe, por una parte, al riesgo de hepatotoxicidad y, por otra, a que existen fármacos con actividad anti-VIH y anti-VHB como el interferón (IFN), la lamivudina (3TC) y tenofovir (TFV)^{29,30}.

Puesto que actualmente el tratamiento de la hepatitis B se efectúa en régimen de monoterapia, parece adecuado

recomendar la inclusión del 3TC en el TARV de los pacientes con hepatitis crónica por VHB en dosis anti-VIH. Si aparecen resistencias del VIH al 3TC, debe mantenerse si es efectivo para el VHB (en estas circunstancias puede reducirse la dosis de 3TC a 100 mg/día).

Si no se considerara conveniente tratar la hepatitis por VHB se debe reservar el 3TC, si las alternativas terapéuticas para el VIH lo permiten, para una situación más ventajosa de tratamiento de la hepatitis B (tratamiento combinado futuro o pretrasplante con el fin de evitar la infección por VHB del injerto).

Hepatitis crónica por VHC con criterios de tratamiento anti-VHC

La individualización del TARV en este caso no viene determinada por la existencia de fármacos con actividad antiviral combinada (aunque el pegINF ha demostrado cierta reducción de viremia VIH), ni por la toxicidad de los antirretrovirales en pacientes con hepatitis crónica C, sino porque la combinación de TARV y anti-VHC puede provocar interacciones farmacocinéticas y/o farmacodinámicas con riesgo potencial de incrementar la toxicidad o disminuir la actividad antiviral.

El IFN- α produce mielotoxicidad (neutropenia, trombopenia) y neurotoxicidad entre otros efectos adversos. Entre los TARV habrá que tener una vigilancia especial cuando se asocie con AZT (mielotoxicidad) o con EFV (toxicidad del sistema nervioso central), ya que los estudios de farmacovigilancia sobre estas asociaciones hasta el momento son insuficientes. La ribavirina es un análogo de nucleósido (guanosina) y puede producir anemia hemolítica como efecto adverso fundamental. Por lo tanto, su empleo con fármacos mielotóxicos (AZT) debe realizarse con una estrecha monitorización de la cifra de hemoglobina. La ribavirina disminuye *in vitro* la fosforilación de la AZT y d4T, pero el significado clínico de estas interacciones se desconoce; no se ha descrito disminución de la actividad anti-VIH (de AZT o d4T) por la interacción, pero el número de pacientes estudiados hasta la fecha es escaso. Posiblemente la ribavirina potencie la toxicidad de los ITIAN: se han descrito pancreatitis y casos de acidosis láctica sintomática en pacientes tratados simultáneamente con ddI³¹. No se conoce la prevalencia de este efecto, por lo que se recomienda prudencia cuando se asocian.

Comorbilidad secundaria al tratamiento antirretroviral

Alteraciones metabólicas y cambios en la distribución de la grasa

El TARGA ha puesto en evidencia a medio plazo ciertos cambios en el aspecto del cuerpo (lipodistrofia) y determinadas alteraciones metabólicas (hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, resistencia a insulina) cuyos mecanismos patogénicos exactos no se conocen, pero su causa está relacionada con el tratamiento y parece ser multifactorial. La sospecha inicial de que pudieran deberse o estar potenciados por los IP va cobrando fuerza³²⁻³⁴, al tiempo que se describen otras

TABLA 3. Actitudes terapéuticas ante la lipodistrofia y las alteraciones metabólicas

Entidad	Actitud	Comentarios
Hiperglucemia	Valorar la posibilidad de retirada del IP, dieta, ejercicio, metformina	Considerar la realización de una sobrecarga oral de glucosa en pacientes con síndrome metabólico o historia familiar de diabetes tipo 2
Hipercolesterolemia	Dieta ^a , ejercicio, fibra vegetal Estatinas (pravastatina)	Considerar la posibilidad de hiperlipemia ^b secundaria Analizar el riesgo cardiovascular según la escala de Framingham ^c Si riesgo > 20% a los 10 años, mantener LDL < 100 mg/dl
Hipertrigliceridemia	Considerar el efecto del RTV Restringir el consumo de alcohol Dieta, ejercicio Fibratos	Incremento del riesgo de pancreatitis si triglicéridos > 500 mg/dl
Síndrome metabólico ^d	Dieta, ejercicio Reducción de otros factores de riesgo cardiovascular	

^aReducción de aporte calórico si existe sobrepeso. Contenido de nutrientes: grasa 25-35%, con reducción de grasa saturada a menos del 7% del aporte calórico, hidratos de carbono, 50-60%, proteínas, 15%, fibra vegetal, 20-30 g/día.

^bDiabetes tipo 2, colestasis, hipotiroidismo, insuficiencia renal crónica, fármacos (progestágenos, esteroides anabólicos, corticosteroides).

^cJAMA 2001;285:2486-97.

^dSíndrome metabólico (definido según Adult Treatment Panel del National Cholesterol Education Program-III, USA): [3 de los siguientes]: Cintura > 102 cm en varones y 88 cm en mujeres, triglicéridos > 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl en varones o < 50 en mujeres, presión arterial > 130/85 mmHg, glucemia en ayunas > 110 mg/dl.

IP: inhibidores de la proteasa; LDL: lipoproteínas de baja densidad; RTV: ritonavir.

alteraciones, como reducción del ADN mitocondrial, causadas por los ITIAN, que pudiera ser el mecanismo común subyacente.

La importancia de estas alteraciones metabólicas radica en que constituyen un factor de riesgo vascular que en algunas series se empieza a vislumbrar³⁵ y, además, producen cambios estigmatizantes en el aspecto corporal. No existe un tratamiento definido para estas alteraciones. Una actitud terapéutica consistiría en modificar alguno de los fármacos que puedan causarlas. En este sentido se ha estudiado el cambio del IP bien por un ITINN o ITIAN (abacavir [ABC]), ya que parecen estar asociados en menor grado a las alteraciones metabólico-corporales. Se ha cuestionado el papel que pueden tener los análogos de la timidina (principalmente d4T) en la patogenia de la lipoatrofia.

El tratamiento de estas alteraciones se basa en medidas dietéticas, ejercicio físico y modificaciones del tratamiento medicamentoso (tabla 3). Dado que pensamos que estas alteraciones están relacionadas con el TARV la primera actitud del facultativo es modificar el/los fármaco/s responsables. Cualquier cambio de esquema terapéutico requiere fármacos cuya eficacia terapéutica (viroológica o inmunológica) sea suficiente para mantener inhibida la replicación viral. Partiendo de estas premisas, numerosos autores han evaluado la reversibilidad de las alteraciones metabólicas al cambiar el IP por ITINN o ITIAN. La mayoría de los estudios son observacionales y la falta de homogeneidad impide agrupar las series; además, en la evaluación de los cambios morfológicos se han empleado medidas subjetivas (opinión del enfermo o médico).

Hiperlipidemia (hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia)

En el enfermo con alteraciones lipídicas, el cambio del IP por NVP ha demostrado resultados variables: desde no modificar los valores iniciales a una reducción de triglicéridos (no de colesterol) o inducir un perfil lipídico

antiaterogénico en los tratados con NVP³⁶⁻³⁸. Los resultados del cambio del IP por EFV son igualmente variables: ausencia de cambios, descenso de triglicéridos o aumento de colesterol total o lipoproteína de alta densidad (HDL)³⁹⁻⁴¹. Sin embargo, cuando se cambia el IP por ABC parece haber mejoras, evidenciándose a las 4 semanas una reducción significativa de valores de colesterol total y triglicéridos y cierta tendencia a aumentar el colesterol de las HDL⁴².

No hay datos concluyentes para aconsejar unas características determinadas del TARV en los enfermos con hipertrigliceridemia o hipercolesterolemia, pero sí apuntar que el cambio del IP por uno de los fármacos anteriormente citados puede mejorar la alteración lipídica. Además, si junto al ejercicio físico y una dieta pobre en grasas e hidratos de carbono, se decide asociar un tratamiento hipolipemiente primario, cabe recordar que la mayoría de las estatinas se metabolizan por el sistema del citocromo P-450, por lo que deben modificarse algunas dosis de antirretrovirales. Los fibratos (p. ej., gemfibrocilo) y la pravastatina no se metabolizan por vía hepática.

Resistencia a la insulina

Los IP son los fármacos que desencadenan la resistencia a la insulina en algunos estudios²² y se ha demostrado una cierta reversibilidad al cambiar el IP por NVP, EFV o ABC^{43,44}.

Redistribución de la grasa

Las alteraciones del aspecto corporal (lipoacumulación o lipoatrofia) son muy prevalentes en los enfermos en TARGA^{32,33}. Prácticamente en casi todos los estudios anteriormente mencionados se ha evaluado el efecto del cambio del fármaco en la redistribución de la grasa y los resultados se han basado en observaciones subjetivas (opinión del médico o paciente). Pues bien, la reversibilidad observada en la redistribución de la grasa

es muy pobre en lo que respecta a la lipohipertrofia y nula en la recuperación de la lipoatrofia^{36,39,45,46}.

Patogénicamente, los IP parecen ser la causa desencadenante o aceleradora de las alteraciones metabólicas o los cambios del aspecto corporal, pero no está claro qué función desempeñan los ITIAN en su patogénesis. Los ITIAN forman parte de todos los tratamientos antirretrovirales y los resultados de algún estudio observacional han mostrado cierta correlación entre las alteraciones del aspecto del cuerpo y el tratamiento con d4T, lo que se explica por su toxicidad mitocondrial de este análogo de timidina⁴⁷. Sin embargo, en los resultados de dos series, una prospectiva y la otra retrospectiva, intentando correlacionar la aparición de lipodistrofia con algún fármaco concreto, sólo se llegó a demostrar cierta relación con el uso de IP y no con los ITIAN que componían el TARGA^{48,49}.

Aunque no hay datos definitivos respecto a qué medidas deben tomarse cuando se manifiesten alteraciones metabólicas o lipoatrofia-lipoacumulación en enfermos en TARV, procedería modificar los esquemas terapéuticos a combinaciones que no incluyeran IP o que contuvieran un ITIAN con menor toxicidad mitocondrial.

Acidosis láctica

La lactacidemia es otra alteración metabólica que se presenta en los enfermos en TARV. Inicialmente descrita como formas graves de acidosis láctica con esteatosis hepática, recientemente se han descrito formas leves o crónicas que cursan con fatigabilidad, náuseas, dolor abdominal, pérdida de peso, neuropatía, pancreatitis y una menor afectación hepática. Aunque no todos los estudios son concluyentes, estas alteraciones se han descrito en enfermos que llevaban tratamiento con ITIAN, mayoritariamente con d4T⁵⁰⁻⁵² y es más intensa según el número de ITIAN del tratamiento⁵³. Incluso algunas alteraciones metabólicas como hipertrigliceridemia o lipoatrofia se presentan con un componente bioquímico de lactacidemia crónica, posiblemente relacionados con la alteración mitocondrial inducida por los ITIAN.

En el caso de lactacidemia sintomática procede modificar el TARV a fármacos con poca toxicidad mitocondrial (AZT, 3TC, ABC, TNF) o instaurar tratamientos con IP y ITINN.

Otras comorbilidades

Insuficiencia renal

Las alteraciones renales (desde formas mínimas y asintomáticas hasta formas graves que pueden llegar a requerir hemodiálisis) no son raras en los enfermos VIH+ y es de esperar que la mayor supervivencia y las comorbilidades de riesgo (diabetes, etc.) aumente su prevalencia en el futuro.

Algunos fármacos antirretrovirales o sus metabolitos se eliminan por el riñón. En caso de insuficiencia renal la exposición a éste aumentará y con ello sus efectos adversos. En estos casos, al igual que con otros medicamentos, se ajustarán las dosis según el aclaramiento de creatinina. Es importante vigilar los síntomas relacionados con la toxicidad característica de cada fármaco cuando estemos ante un paciente con insuficiencia renal^{54,55}. Se analizan a continuación las

características de cada fármaco en el contexto de la familia a la que pertenece (tabla 4).

Inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

La forma activa de estos fármacos es la molécula trifosfatada que se encuentra en el espacio intracelular. Las concentraciones elevadas en plasma del fármaco o sus metabolitos serán los causantes de la toxicidad. Las dosis de cada fármaco, según función renal, se muestran en la tabla 3.

Zidovudina

El 15-20% de la AZT se excreta por el riñón sin modificar y el 60-70% en forma de un metabolito inactivo glucuronizado en el hígado. Se han descrito cuadros de acidosis láctica o rhabdomiólisis en enfermos en tratamiento con AZT. La semivida prolongada puede poner en evidencia toxicidad en médula ósea (anemia, leucopenia) o miopatía. La hemodiálisis no tiene efecto sobre la AZT.

Didanosina

Dado que una proporción muy elevada (50%) de la ddI se elimina por el riñón, los descensos no demasiado marcados (< 60 ml/min) del aclaramiento de creatinina pueden condicionar acumulaciones importantes y riesgo de pancreatitis, neuropatía, hepatitis o despigmentación retiniana. La hemodiálisis no influye en sus niveles, pero se aconseja administrar la dosis diaria tras la hemodiálisis.

Zalcitabina

El riesgo de acumulación de la ddC en caso de insuficiencia renal es muy elevado, ya que hasta el 75% de éste se elimina por el riñón sin modificación. El alargamiento de la semivida hasta más de 4 veces produce un riesgo grave de neuropatía, estomatitis o exantema.

Estavudina

También en el caso de la d4T se requiere ajuste de dosis en la afectación renal, ya que el 40% de la dosis se elimina por el riñón sin modificar. Los valores plasmáticos elevados en plasma pueden aumentar la toxicidad por neuropatía y posiblemente la toxicidad mitocondrial.

Lamivudina

La eliminación renal de este fármaco llega al 71% de la dosis administrada, por lo que su semivida aumenta hasta 4 veces en caso de insuficiencia renal. Es un fármaco con pocos efectos adversos, pero estos niveles pueden asociarse a pancreatitis, neuropatía o trastornos digestivos. La hemodiálisis puede eliminar parte del fármaco, por lo que debe administrarse tras la diálisis.

Abacavir

Se elimina por el riñón hasta el 20% sin modificar, pero la mayor parte de ésta se elimina como un metabolito formado en el hígado, por lo que no requiere ajuste de dosis.

Tenofovir

Aunque se trata de un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleótido (ITIAN), puesto que actúa

TABLA 4. Dosis de antirretrovirales en la insuficiencia renal

Fármaco	Función renal normal (ClCr > 80 ml/min)	Insuficiencia renal media (ClCr 50-80 ml/min)	Insuficiencia renal moderada (ClCr 10-50 ml/min)	Insuficiencia renal grave (ClCr < 10 ml/min)	Diálisis		Toxicidad
					Hemodiálisis	Peritoneal	
<i>ITIAN</i>							
Zidovudina (AZT)	300 mg/12 h	300 mg/12 h	100 mg/12 h	100 mg/12 h	200 mg/12 h	ND	Anemia, leucopenia, miopatía
Didanosina (ddI)	> 60 k	250 mg/día	250 mg/día	100 mg/día	100 mg/día	ND	Diarrea, pancreatitis, neuropatía
	< 60 k	125 mg/día	100 mg/día	75 mg/día	75 mg/día		
Zalcitabina (ddC)	0,75 mg/8 h	0,75 mg/12 h	0,75 mg/12 o 24 h	0,75 mg/día (o evitar)	0,75 mg/día (o evitar)	ND	Neuropatía, úlceras orales
<i>Estavudina (d4T)</i>							
> 60 k	40 mg/12 h	40 mg/12 h	20 mg/12 h	20 mg/día	20 mg/día	ND	Neuropatía
	< 60 k	30 mg/12 h	15 mg/12 h	15 mg/día	15 mg/día		
Lamivudina (3TC)	150 mg/12 h	150 mg/12 h	150 mg/día	150 mg (1 día), 50-100 mg/día	150 mg (1 día), y luego 50 mg/día	ND	Neuropatía, leucopenias
Abacavir (ABC)	300 mg/12 h	300 mg/12 h	300 mg/12 h	300 mg/12 h	300 mg/12 h	ND	
Tenofovir (TNF)	300 mg/día	300 mg/día	Evitar	Evitar	ND	ND	
<i>ITINN</i>							
Nevirapina (NVP)	200 mg/12 h	No hay modificación de dosis			Dosis normal	Dosis normal	Exantema, hepatitis
Efavirenz (EFV)	600 mg/día				Dosis normal	ND	Mareos, insomnio, cefalea, exantema
<i>IP</i>							
Saquinavir (NVP)	600 mg/8 h	No hay modificación de dosis			Dosis normal	ND	Gastrointestinal
Ritonavir (RTV)	600 mg/12 h				Dosis normal	Dosis normal	Gastrointestinal, hipertrigliceridemia
Indinavir (IDV)	800 mg/8 h				Dosis normal	ND	Litiasis renal, gastrointestinal
Nelfinavir (NFV)	750 mg/8 h				Dosis normal (tras diálisis)	ND	Diarrea, exantema
Amprenavir (APV)	1.200 mg/12 h				Dosis normal	ND	Gastrointestinal, exantema
Lopinavir/ritonavir (LPV-RTV)	400 mg/12 h				Dosis normal	ND	Gastrointestinal

ClCr: aclaramiento de creatinina; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINN: inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos; ND: no hay datos.

como un terminador de cadena, puede ser considerado en este apartado. La experiencia clínica con este fármaco en situaciones especiales es escasa, pero dada la nefrotoxicidad del adefovir (ADV), se debe recomendar mucha precaución (o contraindicar su uso) si el aclaramiento de creatinina es inferior a 60 ml/min. La administración simultánea con otros fármacos nefrotóxicos (aciclovir, valaciclovir, ganciclovir o cidofovir) puede aumentar la exposición al fármaco al interferir la eliminación renal. No existen datos respecto a hemodiálisis.

Inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos

El metabolismo de los ITINN se produce en el hígado, por lo que en caso de insuficiencia renal no se requieren ajustes de dosis (v. tabla 3).

Inhibidores de la proteasa

Los IP se metabolizan en el hígado por el sistema del citocromo P-450 por lo que en caso de alteración de la función renal no se requieren modificaciones de la dosis. Aunque los datos de la bibliografía son abundantes, algunas de las indicaciones de la tabla 3 son extrapolaciones a partir de algunos casos concretos publicados.

Proceso agudo intercurrente

Uno de los pilares del TARV, mantener el tratamiento con la máxima adherencia, incluso durante los procesos intercurrentes, se está modificando últimamente. En los estudios de interrupciones estructuradas del tratamiento o de tratamiento por pulsos semanales se ha comprobado que la interrupción terapéutica por un tiempo no prolongado no empeora la evolución de la infección por VIH.

En este sentido, ante la eventualidad de un cuadro intercurrente agudo (infeccioso o quirúrgico) no hay inconveniente en abandonar el TARV hasta que el cuadro tienda a controlarse. El único riesgo de progresión de la infección por VIH se produce cuando la situación de CD4 es muy comprometida (< 200 cél./ μ l o < 50 cél./ μ l) y la interrupción supera los 3 meses.

La idea de que el TARV no es una urgencia está detrás de esta actitud que lo que persigue es el establecimiento de períodos de descanso alternando con otros en los que el TARV se siga con el máximo cumplimiento para conseguir carga viral por debajo del umbral de detección.

Bibliografía

- Plan Nacional sobre el Sida. Ministerio de Sanidad y Consumo. Casos de sida notificados a 30 de junio de 2001. Casos de sida en adultos y adolescentes. Enfermedades indicativas de sida referidas en la notificación. Disponible en: <http://www.msc.es/sida/epidemiologia/home.htm> (fecha 15 enero 2001).
- Dean GL, Edwards SG, Ives NJ, Matthews G, Fox EF, Navaratne L, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected persons in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 2002;16:75-83.
- Ribera E, Pou L, Lopez RM, Crespo M, Falco V, Ocaña I, et al. Pharmacokinetic interaction between nevirapine and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;28:450-3.
- Dean GL, Back DJ, De Ruiter A. Effect of tuberculosis therapy on nevirapine trough plasma concentrations. *AIDS* 1999;13:2489.
- Pozniak AL, Miller R, Ormerod PL. The treatment of tuberculosis in HIV-infected persons. *AIDS* 1999;13:435-45.
- Moreno S, Podzamczar D, Blazquez R, Iribarren JA, Ferrer E, Reparaz J, et al. Treatment of tuberculosis in HIV-infected patients: safety and antiretroviral efficacy of the concomitant use of rifampin and nevirapine. *AIDS* 2001;15:1185-7.
- Ratner L, Lee J, Tang S, Redden D, Hamzeh F, Herndier B, et al. Chemotherapy for human immunodeficiency virus-associated non-Hodgkin's lymphoma in combination with highly active antiretroviral therapy. *J Clin Oncol* 2001;19:2171-8.
- Miralles P, Rubio C, Berenguer J, Ribera JM, Felipe C, Díaz Mediavilla J, et al. Recomendaciones de GESIDA/PETHEMA sobre diagnóstico y tratamiento de los linfomas en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 2002;18:225-36.
- Aboulafia DM. Regression of acquired immunodeficiency syndrome-related pulmonary Kaposi's sarcoma after highly active antiretroviral therapy. *Mayo Clin Proc* 1998;73:439-43.
- Miralles P, Podzamczar D, De la Calle M, Zarco C, Berenguer J, López-Aldeguer J, et al. Recomendaciones de GESIDA sobre diagnóstico y tratamiento del sarcoma de Kaposi y cáncer de cérvix uterino en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (en prensa).
- Heier HE. The influence of therapeutic irradiation of blood and peripheral lymph lymphocytes. *Lymphology* 1978;11:238-42.
- Clarke SM, Mulcahy FM. Antiretroviral therapy for drug users. *Int J STD AIDS* 2000;11:627-31.
- García Samaniego J, Enriquez A, Soriano V, Muñoz F. Prevalencia de anticuerpos frente al virus de la hepatitis C en sujetos VIH positivos de diferentes grupos de riesgo. *Med Clin (Barc)* 1992;99:357-8.
- Benhamou Y, Bochet M, Di Martino V, Charlotte F, Azria F, Coutellier A, et al. Liver fibrosis progression in human immunodeficiency virus and hepatitis C virus coinfecting patients. The Multivirc Group. *Hepatology* 1999;30:1054-8.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA* 2000;283:74-80.
- Martinez E, Blanco JL, Arnaiz JA, Perez-Cuevas JB, Muroff A, Cruceta A, et al. Hepatotoxicity in HIV-1-infected patients receiving nevirapine-containing antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:1261-8.
- Sulkowski MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis C and B infections. *Hepatology* 2002;35:182-9.
- Torriani FJ, Byrnes C, Asensi V, Carton JA, Maradona JA. A comparison of hepatotoxicity and response to potent antiretroviral therapy in HIV/HCV-infected and matched HIV-infected patients. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 (Abstract 575).
- Puoti M, Patroni A, Zanini B, Casari S, Zaltron S, Spinetti A, et al. Hepatitis viruses coinfections, antiretrovirals hepatotoxicity and risk of death in HIV-infected patients: prospective cohort study. 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2001 (Abstract 576).
- Zylberberg H, Pialoux G, Carnot F, Landau A, Brechot C, Pol S. Rapidly evolving hepatitis C virus-related cirrhosis in a human immunodeficiency virus-infected patient receiving triple antiretroviral therapy. *Clin Infect Dis* 1998;27:1255-8.
- Albrecht H. Hepatitis C and PI. *AIDS Clin Care* 2001;13:97.
- Moore KH, Raasch RH, Brouwer KL, Opheim K, Cheeseman SH, Eyster E, et al. Pharmacokinetics and bioavailability of zidovudine and its glucuronidated metabolite in patients with human immunodeficiency virus infection and hepatic disease. *Antimicrob Agents Chemother* 1995;39:2732-7.
- Johnson MA, Horak J, Breuel P. The pharmacokinetics of lamivudine in patients with impaired hepatic function. *Eur J Clin Pharmacol* 1998;54: 363-6.
- Schaad HJ, Petty BG, Grasel DM, Christofalo B, Raymond R, Stewart M. Pharmacokinetics and safety of a single dose of stavudine (d4T) in patients with severe hepatic impairment. *Antimicrob Agents Chemother* 1997;41: 2793-6.
- Fiske W, Beneder I, Brennan I, Davidson A, Gillette S, Joseph J, et al. Pharmacokinetics of efavirenz in subjects with chronic liver disease. Chicago, 6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 1999 (Abstract 367).
- Tachikawa N, Yoshizawa S, Kikuchi Y, Yasuoka A, Oka S. Saquinavir therapy in patients with the advanced HIV infection and liver cirrhosis. *Infect Dis (Jpn)* 1999;52:177-8.
- Khaliq Y, Gallicano K, Seguin I, Fyke K, Carignan G, Bulman D, et al. Single and multiple dose pharmacokinetics of nelfinavir and CYP2C19 activity in human immunodeficiency virus-infected patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 2000;50:108-15.
- Veronese L, Rautavaara J, Sadler BM, Gillotin C, Petite JP, Pilleband B, et al. Single-dose pharmacokinetics of amprenavir, a human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitor, in subjects with normal or impaired hepatic function. *Antimicrob Agents Chemother* 2000;44:821-6.
- Dore G, Cooper DA, Barrett C, Goh LE, Thakrar B, Atkins M. Dual efficacy of lamivudine treatment in HIV/Hepatitis B virus-coinfecting persons in a randomized controlled study (CAESAR). *J Infect Dis* 1999;180:607-13.
- Cooper D, Cheng A, Coakley D, Sayre J, Zhong L, Chen SS, et al. Anti-HBV activity of tenofovir disoproxil fumarate (TDF) in lamivudine (LAM) experienced HIV/HBV co-infected. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 124).
- Lafeuillade A, Hittinger G, Chadapaud S. Increased mitochondrial toxicity with ribavirin in HIV/HCV coinfection. *Lancet* 2001;357:280-1.
- Jain RG, Furfine ES, Pedneault L, White AJ, Lenhard JM. Metabolic complications associated with antiretroviral therapy. *Antiviral Research* 2001; 51:151-77.
- Shevitz A, Wanke CA, Falutz J, Kotler DP. Clinical perspectives on HIV-associated lipodystrophy syndrome: an update. *AIDS* 2001;15:1917-30.
- Nolan D, Mallal S. Getting to the HAART of insulin resistance. *AIDS* 2001;15:2037-41.
- Wall JL, David M, Fichtenbaum CJ. The risk of ischemic cardiovascular disease is significant in persons with HIV infection. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002 (Abstract 695).
- Ruiz L, Negro E, Domingo P, Paredes R, Francia E, Balague M, et al. Antiretroviral treatment simplification with nevirapine in protease inhibitor-experienced patients with HIV-associated lipodystrophy: 1-year prospective follow-up of a multicenter, randomized, controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001; 27:229-36.
- Carr A, Hudson J, Chuah J, Mallal S, Law M, Hoy J, et al. HIV protease inhibitor substitution in patients with lipodystrophy: a randomized, controlled, open-label, multicentre study. *AIDS* 2001;15:1811-22.
- Van der Valk M, Kastelein JJ, Murphy RL, Van Leth F, Katlama C, Horban A, et al. Nevirapine-containing antiretroviral therapy in HIV-1 infected patients results in an anti-atherogenic lipid profile. *AIDS* 2001;15:2407-14.
- Gharakhanian S, Salhi Y, Adda C, Vigoroux C, Capeau J, Rozembaum W. Identification of fat redistribution/metabolic abnormalities in a cohort treated by 2 NRTIs + 1 PI, and absence of significant modification following PI-substitution. San Francisco, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 46).
- Viciana P, Alarcón D, Martín P, Serrano P, López-Cortés LF, Cordero E, et al. Partial improvement of lipodystrophy after switching from HIV-1 protease inhibitors (PI) to efavirenz. San Francisco, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 48).
- Martinez E, Garcia-Viejo MA, Blanco JL, Bianchi L, Buira E, Conget I, et al. Impact of switching from human immunodeficiency virus type 1 protease inhibitors to efavirenz in successfully treated adults with lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2000;31:1266-73.
- Opravil M, Yerly S, Lazzarin A, Furrer HJ, Chave JP, Vernazza P, et al. Protease inhibitor class-sparing maintenance therapy with abacavir (ABC) + lamivudine (3TC) + zidovudine (ZDV) in patients with long-term suppression of HIV-1 RNA. San Francisco, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 457).
- Martinez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell JM. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999;13:805-10.
- Moyle GJ, Baldwin C, Dent N, Comets S, Gazzard BG. Management of protease inhibitor (PI)-associated lipodystrophy by substitution with efavirenz (EFV) in virologically controlled HIV-infected persons. San Francisco, 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999 (Abstract I-2064).
- Tebas P, Yarasheski K, Henry K, Kane E, Marin D, Simpson J, et al. Evolution of multiple metabolic parameters after the switch of protease inhibitors to nevirapine. Durban, XIII International AIDS Conference 2000 [Abstract Th PpB1485].
- Rozenbaum W, Molina JM, Delfraissy JF, Bentata M, De Truchis P, Antoun Z. Improvement of lipodystrophy in HIV-1 infected subjects switching from 2NRTI/PI to 2NRTI/abacavir (French substudy, CNA30017). San Francisco, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 47).
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizat-Martin I, Turaine JL. Reversibility of peripheral fat wasting (lipoatrophy) on stopping stavudine therapy. San Francisco, 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2000 (Abstract 52).
- Bogner JR, Vielhauer V, Beckmann RA, Michl G, Wille L, Salzberger B, et al. Stavudine versus zidovudine and the development of lipodystrophy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;27:237-44.
- Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, Perez-Cuevas JB, Blanco JL, Mallolas J, et al. Risk of lipodystrophy in HIV-infected patients treated with protease inhibitors: a retrospective cohort study. *Lancet* 2001;357:592-8.
- Boubaker K, Flepp M, Sudre P, Furrer H, Haensel A, Hirschel B, et al. Hyperlactatemia and antiretroviral therapy: the Swiss HIV cohort study. *Clin Infect Dis* 2001;33:1931-7.
- Delgado J, Harris M, Tesiorowski A, Montaner JSG. Symptomatic elevations of lactic acid and their response to treatment manipulation in human immunodeficiency virus-infected persons: a case series. *Clin Infect Dis* 2001;33:2072-4.
- John M, Moore CB, James IR, Nolan D, Upton RP, McKinnon EJ, et al. Chronic hyperlactatemia in HIV-infected patients taking antiretroviral therapy. *AIDS* 2001;15:717-23.
- Loneragan JT, Havlir D, Barber E, Mathews WC. Incidence of symptomatic hyperlactatemia in HIV-infected adults on NRTIs. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, 2002 (Abstract 35).
- Jayasekara D, Aweeka FT, Rodriguez R, Kalayjian RC, Humphreys MH, Gambertoglio JG. Antiviral therapy for HIV patients with renal insufficiency. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999;21:384-95.
- Izzedine H, Launay-Vacher V, Baumelou A, Deray G. An appraisal of antiretroviral drugs in hemodialysis. *Kidney Int* 2001;60:821-30.