



Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Etravirina en poblaciones especiales

Ignacio de los Santos Gil

Servicio de Medicina Interna-Infecciosas, Hospital Universitario de la Princesa, Madrid, España

RESUMEN

Palabras clave:
Etravirina
Coinfección
VIH

La elección del tratamiento antirretroviral en determinadas situaciones que denominamos comorbilidades exige conocer bien las interacciones, la farmacocinética y los efectos secundarios de los fármacos que pensamos emplear. La mayoría de los fármacos presentan riesgo en algunos procesos asociados o no a la infección por virus de la inmunodeficiencia humana y es de gran interés disponer de otros que solucionen estos problemas. La aparición de etravirina, nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido, va a permitir su uso en esos procesos con un menor riesgo de efectos secundarios y, por lo tanto, de empeorar la evolución y de posible abandono del tratamiento. Nos referimos a los pacientes coinfectados por los virus de las hepatitis B y/o C en situación activa, y a los pacientes con antecedentes de trastornos psiquiátricos o en tratamiento con fármacos psicotropos. También es importante el posible uso en mujeres en edad fértil, por el menor riesgo de teratogenicidad en caso de que se quedaran embarazadas durante el tratamiento. Y no podemos olvidar otros aspectos, como los pacientes con insuficiencia renal o la población de niños y adolescentes, que aunque menos estudiada ya se está comenzando a disponer de datos.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Etravirine in special populations

ABSTRACT

Keywords:
Etravirine
Coinfection
HIV

The choice of antiretroviral treatment in comorbidities requires thorough knowledge of the interactions, pharmacokinetics and adverse effects of the drug to be used. Most drugs carry some risk in certain processes associated or not with HIV infection and drugs that can be used in these situations are of great interest. The development of etravirine, a new non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor, will allow its use in these processes, with a lower risk of secondary effects and therefore of worsening the course of the disease and of treatment withdrawal. This is the case of patients coinfected with active hepatitis B and/or C virus and patients with a history of psychiatric disorders or receiving psychotropic drugs. The possible use of etravirine in women of fertile age is also of interest, due to the lower risk of teratogenicity if pregnancy occurs during treatment. Other collectives, such as patients with renal insufficiency or children and adolescents should not be forgotten; although these populations are less well studied, data are beginning to become available.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Dentro de la elección del tratamiento antirretroviral (TAR) hay situaciones clínicas que comportan modificaciones sustanciales en los esquemas habituales del tratamiento, bien por la existencia de comorbilidades que comportan un riesgo añadido de toxicidad del tratamiento, por el uso de tratamientos concomitantes que pueden provocar interacciones medicamentosas o bien por la existencia de situaciones fisiológicas que, como el embarazo, pueden provocar

modificaciones en la cinética de los fármacos antirretrovirales. El apartado de interacciones medicamentosas se trata en otro capítulo de esta publicación, por lo que aquí abordaremos el resto de situaciones.

Tratamiento antirretroviral en pacientes coinfectados por los virus de las hepatitis B y/o C

Hay múltiples causas que pueden producir enfermedad hepática en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Entre ellas se encuentran infecciones y tumores oportunistas, fármacos usados para el tratamiento de éstos, drogas, alcohol y, so-

Correo electrónico: isantosg@hotmail.com

bre todo, coinfección por los virus de las hepatitis. Además de todas estas causas, todas las clases o familias de antirretrovirales pueden también causar hepatotoxicidad^{1,2}.

El desarrollo de hepatotoxicidad en el curso del TAR no es infrecuente. Así, su incidencia entre 10.611 pacientes incluidos en 21 estudios de los ACTG (AIDS Clinical Trials Group) fue del 9% con una mortalidad atribuible del 2,5%. La presencia de hepatotoxicidad grave (grado 4) debe suponer la retirada del TAR.

Hepatotoxicidad por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos de primera generación (efavirenz y nevirapina)

La incidencia de hepatotoxicidad grave por inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) es muy variable, y en los distintos estudios oscila entre el 1 y el 20%. Se puede producir por 2 mecanismos diferentes: reacción de hipersensibilidad al fármaco, que suele aparecer de forma precoz y se puede acompañar de síntomas sistémicos y no sería dependiente de la dosis, y el segundo, debido al efecto tóxico directo del fármaco sobre el hepatocito, que aparecería de forma tardía durante el tratamiento prolongado y sería dependiente de la dosis. Hay que tener en cuenta que no es dependiente de la clase, por lo que en pacientes con hepatotoxicidad previa por ITINAN se podría usar otro ITINAN diferente. Se han identificado diversos factores de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad por ITINAN, como el tiempo de tratamiento, cifras de linfocitos CD4+ > 250 o 400 células/μl para mujeres y varones, respectivamente, la coinfección por virus de la hepatitis B (VHB)/virus de la hepatitis C (VHC), la elevación basal de transaminasas con independencia de la presencia o ausencia de coinfección por VHC y el consumo de drogas o alcohol. Además, la asociación de algunos antirretrovirales a ITINAN puede aumentar el riesgo de hepatotoxicidad, como la administración de nevirapina (NVP) con inhibidores de la proteasa (IP). En pacientes tratados con NVP se ha producido hepatotoxicidad grave que supone un riesgo para la vida, incluyendo hepatitis fulminante fatal. Las primeras 18 semanas de tratamiento son un período crítico, que requiere una monitorización estrecha. El riesgo de acontecimientos hepáticos es mayor en las primeras 6 semanas de tratamiento. Sin embargo, el riesgo continúa después de este período y la monitorización debería continuarse a intervalos frecuentes a lo largo del tratamiento³.

Hepatotoxicidad por inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos

La hepatotoxicidad por inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN) se puede producir fundamentalmente por 2 mecanismos: toxicidad mitocondrial, que es la causa más frecuente, o reacciones de hipersensibilidad. Todos los ITIAN pueden provocarla, aunque hay más casos asociados al uso de zidovudina, didanosina y estavudina que con lamivudina, tenofovir y abacavir. Los factores de riesgo son sexo femenino, embarazo, obesidad y exposición prolongada a ITIAN. La presencia de hepatopatía crónica puede ser un factor de riesgo para el desarrollo de hepatotoxicidad grave y/o acidosis láctica por ITIAN; por ello, es recomendable en estos pacientes mantener una vigilancia especial.

En caso de hepatotoxicidad no grave subclínica no estaría indicada su retirada, y se puede considerar la sustitución de los ITIAN usados por otros de menor potencial hepatotóxico. En pacientes con hepatotoxicidad grave o sintomática, especialmente si está asociada a acidosis láctica, se deberán retirar los ITIAN.

Hepatotoxicidad por inhibidores de la proteasa

Esta situación es relativamente frecuente y todos los IP pueden producirla, aunque con distinta frecuencia, ya que ritonavir a dosis plena es el más hepatotóxico. A pesar de esta elevada frecuencia, la

Tabla 1
Características demográficas de los pacientes coinfectados de los estudios DUET

Parámetro	ETR + RBO		Placebo + RBO	
	Coinfectados, % (n = 72)	No coinfectados, % (n = 494)	Coinfectados, % (n = 68)	No coinfectados, % (n = 496)
<i>Sexo</i>				
Varones	93	89	87	89
Raza	(n = 61)	(n = 442)	(n = 59)	(n = 443)
Caucásica	69	70	80	69
Negra	18	13	8	13
Hispanos	7	12	8	13

ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

mayoría de los pacientes, estén o no coinfectados por VHC/VHB, tolera adecuadamente el tratamiento con IP. Puede aparecer en cualquier momento del tratamiento y puede ser debida tanto al efecto tóxico directo del fármaco como a hepatitis por reconstitución inmune, o incluso más raramente a reacción de hipersensibilidad. En pacientes con hepatitis asintomática en los que se comprueba una elevación de las transaminasas grado 3 o 4 sobre la cifra basal y en cualquier caso de hepatitis sintomática se debe suspender el tratamiento con IP. La existencia de hepatotoxicidad por un IP no significa necesariamente una contraindicación para volver a prescribir otro fármaco de la misma familia, de modo que pacientes que la desarrollan pueden tolerar el tratamiento con otro IP diferente.

Coinfección por virus de la hepatitis B/virus de la hepatitis C y hepatotoxicidad por antirretrovirales

La hepatotoxicidad asociada al TAR es más frecuente en pacientes coinfectados por VHC/VHB, y con todos los tipos de antirretrovirales, aunque la mayoría de los pacientes toleran el TAR sin problemas y no hay evidencias para contraindicar ningún antirretroviral en ellos.

En pacientes con hepatitis crónica sin insuficiencia hepatocelular, los antirretrovirales se pueden utilizar a las dosis habituales. En cambio, en pacientes con insuficiencia hepatocelular se puede provocar una alteración en el metabolismo y la biodisponibilidad de los antirretrovirales que puede incrementar su toxicidad.

La experiencia del uso de etravirina (ETR) en pacientes con hepatitis crónica viene derivada de los estudios DUET-1 y 2, donde se comparó la actividad de ETR más el régimen de base optimizado (RBO) frente a placebo más RBO^{4,5} en más de 1.000 pacientes con carga viral de VIH > 5.000 copias/ml, pretratados, con mutaciones para no nucleósidos y para IP, aleatorizados a las 2 ramas de tratamiento y seguidos durante 48 semanas. Se incluyó a pacientes con VHC/VHB si estaban clínicamente estables, con cifras de transaminasas < 5 veces el límite superior de la normalidad y si durante el período de estudio no iban a requerir tratamiento para la coinfección por VHC.

Las características demográficas de estos pacientes se exponen en la tabla 1, y en la suma de los 2 estudios DUET en total se incluyó a 140 pacientes coinfectados, lo que supone más del 10% del total. Las características clínicas se exponen en la tabla 2⁶.

Se presentaron efectos adversos hepáticos en el 13% de los pacientes coinfectados que tomaron ETR frente al 9% de los pacientes coinfectados que tomaron placebo, pero las diferencias no fueron significativas. Si nos fijamos únicamente en los efectos adversos hepáticos relacionados con los fármacos, se observa que son el 6% para los pacientes coinfectados que tomaron ETR frente al 4% de los que tomaron placebo, y que el porcentaje de pacientes que interrumpieron el tratamiento por efectos adversos hepáticos fue similar y muy bajo en cualquier rama de tratamiento. Se presentó aumento de transaminasas grado 3-4 en aproximadamente el 10% de los pacientes en tratamiento con ETR y en el 6-7% de los tratados con placebo (tabla 3).

Las reacciones de hipersensibilidad relacionadas con el uso en general de ITINAN y que se acompañan de datos de hepatotoxicidad

Tabla 2

Características clínicas de los pacientes coinfecados de los estudios DUET

Parámetro	ETR+ RBO		Placebo + RBO	
	Coinfectados, % (n = 72)	No coinfecados, % (n = 494)	Coinfectados, % (n = 68)	No coinfecados, % (n = 496)
Mediana de duración de VIH en años (rango)	15 (2,6-23,4)	14 (2,7-25,5)	15 (7,9-25,3)	14 (4,7-26,3)
CDC categoría C (%)	67	56	59	59
Mediana de carga viral, \log_{10} copias/ml (rango)	4,8 (3,3-6,2)	4,8 (2,7-6,8)	4,9 (2,2-5,9)	4,8 (2,4-6,3)
Mediana de CD4, células/ μ l (rango)	92,5 (1-666)	119,5 (1-789)	101,5 (1-801)	121,5 (0-912)
CD4 < 50 células/ μ l (%)	32	36	37	33
Carga viral \geq 100.000 copias/ml, %	35	38	38	34

CDC: Centers for Disease Control and Prevention; ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

Tabla 3

Incidencia de efectos adversos (EA) hepáticos según el estatus de coinfeción

Parámetro	ETR + RBO		Placebo + RBO	
	Coinfectados, n (%) (n = 72)	No coinfecados, n (%) (n = 494)	Coinfectados, n (%) (n = 68)	No coinfecados, n (%) (n = 496)
Cualquier EA hepático	9 (13)	27 (5)	6 (9)	30 (6)
Cualquier EA hepático relacionado con fármaco	4 (6)	15 (3)	3 (4)	14 (3)
Cualquier EA grave	1 (1)	5 (1)	2 (3)	6 (1)
Interrupción permanente por EA hepático	1 (1)	4 (1)	2 (3)	2 (< 1)
Cualquier EA hepático grado 3 o 4	5 (7)	12 (2)	5 (7)	12 (2)
Grado 3 o 4 \uparrow ALT	8 (11)	12 (2)	5 (7)	7 (1)
Grado 3 o 4 \uparrow AST	7 (10)	11 (2)	4 (6)	7 (1)
Grado 3 o 4 hiperbilirrubinemia	4 (6)	6 (1)	1 (1)	2 (< 1)

ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

suelen ir asociadas a la aparición de exantema, sobre todo en pacientes coinfecados. Sin embargo, el uso de ETR no se asocia a mayor frecuencia de exantema en los pacientes coinfecados (fig. 1).

En conclusión, podemos decir que la incidencia de efectos adversos hepáticos con ETR es baja y similar a la incidencia con placebo, y que el número de pacientes coinfecados que tiene que abandonar el tratamiento por este motivo es también escaso.

Uso de etravirina en pacientes con enfermedades psiquiátricas

Las manifestaciones psiquiátricas en el paciente infectado por el VIH son muy frecuentes y pueden ser importantes debido a la com-

plejidad del estado biológico, psicológico y social del enfermo. La depresión se ha asociado a una mayor mortalidad en las mujeres seropositivas y en pacientes varones en estadios avanzados de la infección, y es la enfermedad psiquiátrica más común. Su prevalencia oscila entre un 4-22% en los pacientes varones y entre un 2-18% en las mujeres. La depresión se puede manifestar mediante síntomas vegetativos inespecíficos (fatiga, dolor, anorexia e insomnio) que pueden pasar desapercibidos en estadios avanzados de la infección y puede que no se diagnostiquen.

Otro cuadro importante es la manía, y entre un 1-2% de los pacientes manifiestan un episodio maníaco en la fase temprana de la infección y entre un 4-8% de los pacientes en estadio de sida. La psicosis es

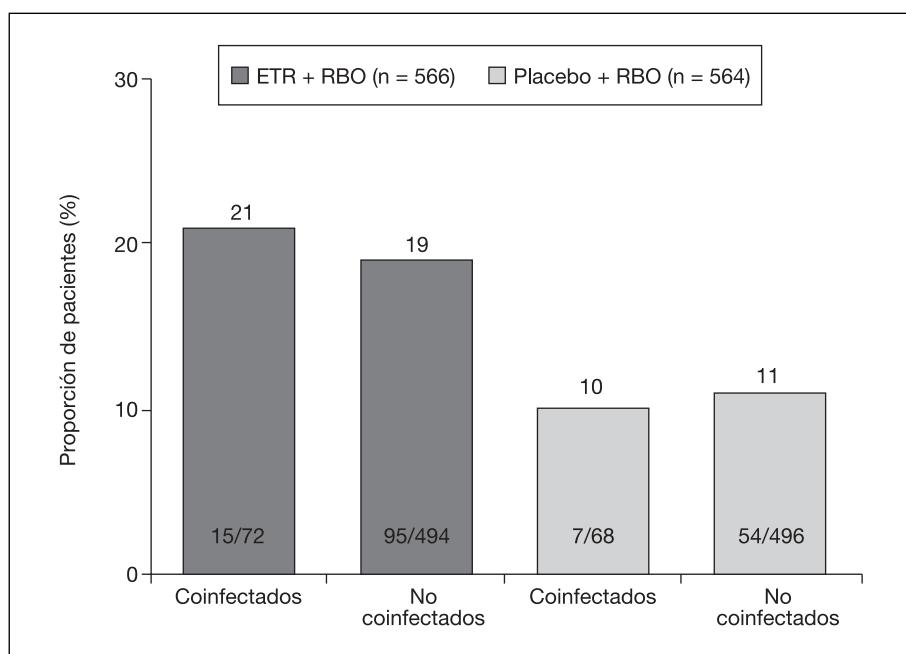


Figura 1. Incidencia de exantema según el estatus de coinfeción. ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

Tabla 4

Manifestaciones psiquiátricas en pacientes con infección por VIH

Enfermedad psiquiátrica	Prevalencia	
	Personas VIH+, % (n = 2.864)	Personas no VIH, % (n = 9.282)
Depresión mayor	36,0	16,6
Trastorno distímico	26,5	2,5
Trastorno por ansiedad generalizada	15,8	5,7
Trastorno de pánico	10,5	4,7
Trastorno por consumo de alcohol u otras drogas de abuso	50,1	27,8

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

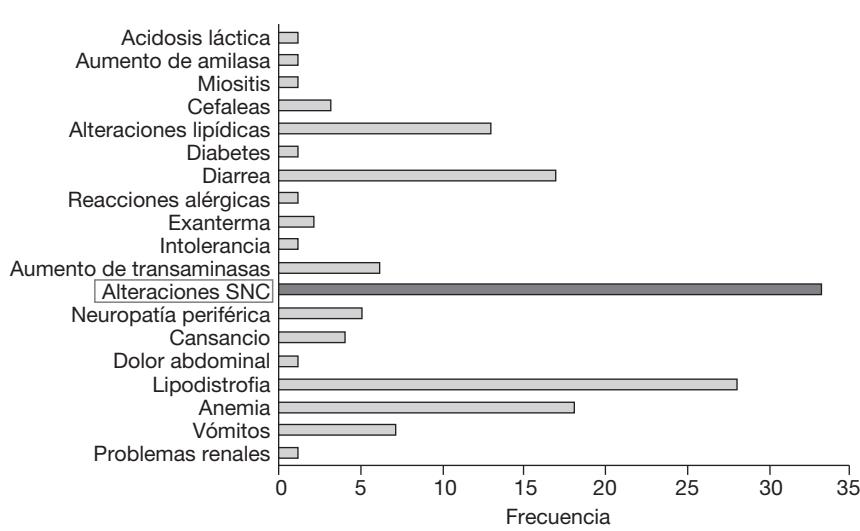
un trastorno poco frecuente en los pacientes seropositivos, pero se han descrito algunos casos en el contexto de algún TAR, como efavirenz (EFV) y ganciclovir. Se han notificado reacciones adversas psiquiátricas en pacientes tratados con EFV. Los pacientes con un historial previo de trastornos psiquiátricos parecen tener mayor riesgo de presentar estas reacciones adversas psiquiátricas graves. En particular, la depresión grave fue más frecuente en los pacientes con historial de depresión. También se han notificado casos de depresión grave, muerte por suicidio, delirios y comportamiento de tipo psicótico durante el período de poscomercialización. Se debe recomendar a los pacientes que consulten con su médico inmediatamente en el caso de que presenten síntomas como depresión grave, psicosis o ideas suicidas, para evaluar la posibilidad de que los síntomas puedan estar relacionados con el uso de EFV, y si es así, para determinar si los riesgos de continuar con la terapia superan los beneficios⁷. Otras manifestaciones psiquiátricas y sus frecuencias se describen en la tabla 4^{8,9}. Además, las manifestaciones psiquiátricas y las relacionadas con el sistema nervioso central asociadas al TAR son una de las causas más frecuentes de cambio de tratamiento (fig. 2)¹⁰.

Por todos estos motivos es muy importante seleccionar el TAR para pacientes con trastornos psiquiátricos. Los datos de los que se dispone con relación a ETR demuestran su buen perfil de efectos adversos psiquiátricos. En los estudios DUET-1 y 2 se incluyó a pacientes con historia previa de alteraciones psiquiátricas de cualquier tipo, de tal forma que el 46% de los pacientes aleatorizados a ETR tenía historia psiquiátrica y esto sucedía en el 44% de los pacientes aleatorizados a placebo. Además, en el período de cribado estaba tomando benzodiacepinas o hipnóticos el 21% de los pacientes en las 2

ramas de tratamiento, y el 20% estaba tomando antidepresivos. Esto demuestra que eran poblaciones tipo a la vista de las frecuencias antes mencionadas. Los efectos adversos psiquiátricos de cualquier tipo en los pacientes con historia de enfermedad psiquiátrica se presentaron en el 22% de los pacientes aleatorizados a ETR y en el 25% de los aleatorizados a placebo, sin diferencias estadísticamente significativas (fig. 3). Por lo tanto, la historia clínica previa de trastornos neuropsiquiátricos no constituye un factor predictor para presentar este tipo de trastorno tras el tratamiento con ETR. Además, el momento de mayor frecuencia de aparición de estos eventos fue en las primeras 4 semanas y luego fue disminuyendo¹¹, a diferencia de lo que sucede con otros fármacos, como EFV, en los que los efectos adversos psiquiátricos pueden aparecer hasta pasados 2 años del tratamiento y ser también en esos momentos motivo de abandono de éste. Igualmente, en los estudios en fase II de escalada de dosis¹² la frecuencia de aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos fue del 46,6% en las ramas de ETR y del 45,5% en la de placebo, siendo la mayoría de ellos de grado 1-2, y los más comunes fueron insomnio en el 8 y el 4,5%, depresión en el 4,6 y el 6,1% y trastornos del sueño en el 1,7 y el 3%, respectivamente.

Tratamiento antirretroviral en mujeres en edad fértil

El principio fundamental para el tratamiento de las mujeres en edad fértil o embarazadas consiste en que las decisiones terapéuticas deben basarse en su necesidad y elegibilidad para el TAR. Las circunstancias especiales del embarazo y la lactancia obligan a considerar aspectos adicionales acerca de la toxicidad para la madre y el niño, la selección de los fármacos y la prevención de la transmisión materno-infantil del VIH. Al seleccionar el TAR para mujeres en edad fértil se debe tener en cuenta que la mujer estará potencialmente expuesta a estos fármacos durante los primeros momentos del primer trimestre del embarazo, que corresponde al período de desarrollo de los órganos fetales, inclusive antes de reconocer que está embarazada. El medicamento que más preocupa es EFV, ya que se han observado importantes defectos congénitos del sistema nervioso central en monos expuestos intraútero a concentraciones similares a las que se observan en los humanos a una dosis terapéutica estándar. Entonces, se debe evitar este fármaco en las mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados para que no haya riesgo de teratogenicidad. Por ello, está etiquetado por la Food and Drug Administration (FDA) dentro de la categoría D para su uso en embarazadas.

**Figura 2.** Motivos de cambio de tratamiento por toxicidad en 140 episodios en pacientes controlados virológicamente. SNC: sistema nervioso central.

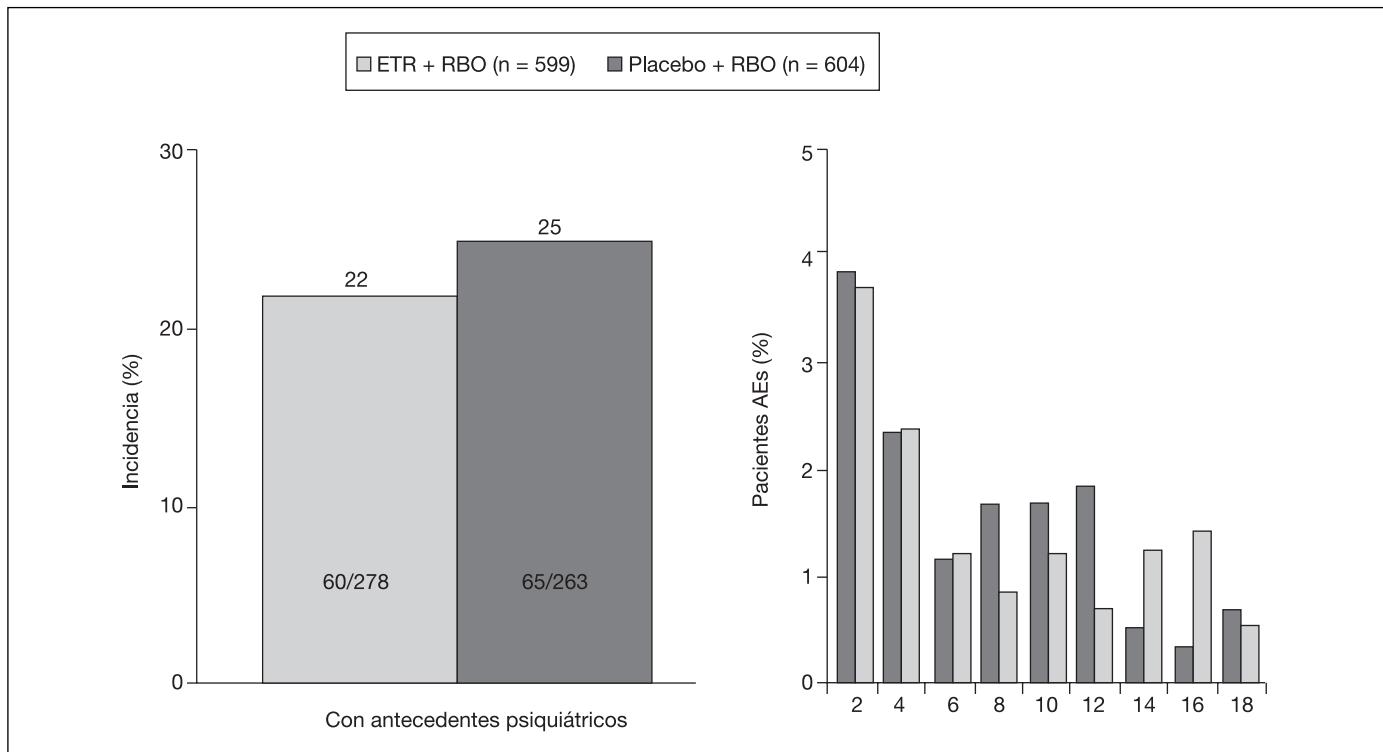


Figura 3. Incidencia de efectos adversos psiquiátricos en pacientes con historia previa y momento de aparición. ETR: etravirina; RBO: régimen de base optimizado.

La situación de ETR es diferente, ya que, aunque no hay estudios controlados en embarazadas, los estudios en animales han demostrado que no hay teratogenicidad en ratas y conejos a niveles de exposición equivalentes a los recomendados para situaciones clínicas en humanos¹³. Por ello, ETR se debería emplear en el embarazo si los posibles efectos beneficiosos justifican los posibles riesgos. La FDA la ha etiquetado dentro de la categoría B del embarazo.

No hay estudios acerca del paso de ETR a través de la placenta durante el embarazo, y únicamente hay 1 caso descrito en la bibliografía de uso de ETR en un embarazo por resistencia a otros antirretrovirales, en el que se determinaron valores plasmáticos del fármaco en la sangre de los cordones umbilicales de los gemelos que nacieron y se encontraron valores significativos, lo que demuestra el paso a través de la placenta¹⁴.

Uso de etravirina en pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética del fármaco en pacientes con insuficiencia renal. Menos del 1,2% del fármaco administrado se elimina por la orina, por lo que es de esperar que no haya cambios en su concentración en pacientes con insuficiencia renal, y debido a que circula unido a proteínas tampoco habrá cambios en su concentración en pacientes sometidos a hemodiálisis o diálisis peritoneal, ni tampoco se requiere ajuste de dosis en estas situaciones. Hasta la fecha sólo se ha comunicado 1 caso en el que se determinaban valores de ETR tras las sesiones de hemodiálisis y éstos eran similares en todas las determinaciones¹⁵.

Etravirina en niños y adolescentes

No hay recomendaciones para el uso de ETR en esta población. Se están realizando diversos estudios para obtener la indicación y actualmente hay un programa de uso compasivo con ETR en este tipo de población. Se ha realizado un ensayo clínico en niños ya tratados con antirretrovirales, que en el momento del estudio estaban siendo

tratados con lopinavir/ritonavir y tenían carga viral indetectable, a los que se les administró ETR en 2 dosis diferentes, incluyéndose 21 niños entre 6 y 17 años en cada dosis. Las dosis fueron 4 y 5,2 mg/kg cada 12 h y el tiempo de tratamiento 7 días, dándose una nueva dosis en la mañana del día 8, tras lo que se hicieron los niveles plasmáticos del fármaco. La conclusión es que la dosis que más se parece farmacocinéticamente a la de los adultos es la de 5 mg/kg cada 12 h¹⁶. En cuanto a la tolerabilidad, fue bastante buena, sin episodios de exantema en la dosis más alta. Actualmente, se está llevando a cabo la fase II de este estudio (PIANO trial –Pediatric trial with INTELENCE as an Active NNRTI Option).

Conflictos de intereses

El autor declara no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Rivero Román A, Pachón Díaz J, Pujol de la Llave E. Manual sobre el SIDA. En: Hepatotoxicidad por tratamiento antirretroviral y reacciones de hipersensibilidad. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas; 2007.
2. Núñez M, Soriano V. Hepatotoxicity of antiretrovirals: incidence, mechanisms and management. Drug Saf. 2005;28:53-66.
3. Ficha técnica de Viramune®.
4. Valdez Madruga J, Cahn P, Ginzstein B, Haubrich R, Lalezari J, Mills A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-1: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2007;370:29-48.
5. Lazzarin A, Campbell T, Clotet B, Johnson M, Katlama C, Moll A, et al. Efficacy and safety of TMC125 (etravirine) in treatment-experienced HIV-1-infected patients in DUET-2: 24-week results from a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. Lancet. 2007;370:39-48.
6. Clotet B, Katlama C, Lazzarin A, Janssen K, Kakuda TN, De Smedt G. Safety and tolerability of etravirine (ETR; TMC125) in hepatitis B and/or C co-infected patients in DUET-1 and DUET-2: pooled 48 week results. IX International Congress on Drug Therapy in HIV Infection. Glasgow. 2008. Abstract.
7. Ficha técnica de Sustiva®.
8. Bing EG, Burnam MA, Longshore D, Fleishman JA, Sherbourne CD, London AS, et al. Psychiatric disorders and drug use among human immunodeficiency virus-infected adults in the United States. Arch Gen Psychiatry. 2001;58:721-8.

9. Burnam MA, Bing EG, Morton SC, Sherbourne CD, Fleishman JA, London AS, et al. Use of mental health and substance abuse treatment services among adults with HIV in the United States. *Arch Gen Psychiatry*. 2001;58:729-36.
10. Lodwick RK, Smith CJ, Youle M, Lampe FC, Tyrer M, Bhagani S, et al. Stability of antiretroviral regimens in patients with viral suppression. *AIDS*. 2008;22:1039-46.
11. Katlama C, Campbell T, Schechter M, Peeters M, Bicer C, Sinha R, et al. Incidence and severity of nervous system and psychiatric events are similar with etravirine (TMC125, ETR) versus placebo: pooled 48-week data from the phase III DUET studies. XVII International AIDS Conference. México City. 2008. Póster TUPE0056.
12. Montaner J, Yeni P, Clumeck N, Fätkenheuer G, Gatell J, Hay P, et al. Safety, Tolerability and preliminary Efficacy of 48 weeks of Etravirine therapy in a phase IIb dose-ranging study involving treatment-experienced patients with HIV-1 infection. *Clin Infect Dis*. 2008;47:969-78.
13. Raoof A, Lachau-Durand S, Verbeeck J, Bailey J, Martens M. Etravirine has not effect on fetal development in rats and rabbits. XVII International AIDS Conference. México City. 2008. Poster TUPE0013.
14. Furco A, Gosrani B, Nicholas S, Williams A, Braithwaite W, Pozniak A, et al. Successful use of darunavir, etravirine, enfuvirtide and tenofovir/emtricitabine in pregnant woman with multiclass HIV resistance. *AIDS*. 2009;23:434-5.
15. Giguère P, La Porte C, Zhang G, Cameron B. Pharmacokinetics of darunavir, etravirine and raltegravir in an HIV-infected patient on haemodialysis. *AIDS*. 2009;23:740-2.
16. Königs C, Feiterna-Sperling C, Espósito S, Giaquinto C, Kakuda T, Sinha R, et al. Pharmacokinetics and dose selection of etravirine in HIV-infected children between 6 and 17 years, inclusive. 16th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Montréal, Canada. February 8-11, 2009. Póster.