

Actualización en el manejo de psicofármacos en pacientes VIH positivos

Jorge L. Zirulnik

*Psiquiatra de planta de la Unidad de Infectología y VIH, Hospital General de Agudos "J. A. Fernández", CABA
Coordinador de EPID-Equipo de Psicopatología de la Inmunodeficiencia de la Fundación PROSAM
Miembro de OAP (Organization of AIDS Psychiatrists)
E-mail: jorzirulnik@gmail.com*

Introducción

Los pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y su consecuencia, el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) constituyen un grupo más vulnerable a los desórdenes psiquiátricos en comparación con la población general. El diagnóstico temprano de esos trastornos, con el consiguiente potencial uso de psicofármacos, puede tornarse dificultoso en aquellos enfermos VIH positivos con marcado deterioro neurocognitivo; enfermedades mentales graves; dete-

rioro considerable de la calidad de vida; o pérdida de la adherencia al tratamiento antirretroviral (1).

En el presente artículo se efectúa una actualización sobre el manejo de psicofármacos en pacientes con enfermedad VIH/SIDA, sobre la base de una aproximación dimensional, más que nosológica. Para considerar el sustrato de aplicación de los psicofármacos elegidos, se clasificó a los desórdenes neuropsiquiátricos de esta población de la siguiente forma: depresión, ansiedad,

Resumen

En este artículo se realiza una revisión sobre el tema del manejo racional de psicofármacos en los pacientes con VIH/SIDA. Utilizamos una aproximación dimensional para establecer el sustrato clínico sobre el que se suelen aplicar los psicotrópicos en este setting. En el espectro estudiado, aparecen las manifestaciones clínicas más prevalentes, como la depresión, los estados de ansiedad, psicosis, delirium, y los síntomas neuropsiquiátricos cognitivos y conductuales asociados a la demencia por VIH, o el abuso-dependencia de sustancias. Se analizan las barreras más frecuentes para el uso de los psicofármacos, como el escaso cuerpo de evidencia de primer grado (A) que respalde la aplicación de los mismos; o las interacciones droga-droga con los fármacos antirretrovirales de mayor indicación. La educación psicofarmacológica continua y el trabajo interdisciplinario, son los articuladores imprescindibles para la asistencia responsable de estos pacientes.

Palabras clave: Psicofármacos - Drogas antirretrovirales - Interacciones droga - Droga -VIH-SIDA.

MANAGEMENT OF PSYCHOTROPIC DRUGS IN HIV-INFECTED PATIENTS

Abstract

Here we make a revision about the rational use of psychopharmacological drugs in HIV/AIDS patients. We revised the clinical use of psychotropic drugs in this setting. In the clinical spectrum, the most frequent clinical pictures are the depression, anxiety disorders, psychosis, delirium, and the cognitive and behavioral neuropsychiatric symptoms associated with the HIV/AIDS dementia and the substance abuse-dependence. Also, we analyzed the most important pharmacological interactions between psychotropic drugs and antiretrovirals. The medical education and the interdisciplinary work are the basic topics to an adequate clinical management of this kind of patients.

Key words: Psychotropics drugs - Antiretrovirals - Drug - Drug interactions - HIV-AIDS.

psicosis-delirium, manía, trastornos del sueño, complejo de síntomas psiquiátricos asociados al deterioro neurocognitivo y demencia por VIH y abuso de sustancias.

Antes de ingresar en cada una de las dimensiones enumeradas, debe quedar establecido que el manejo de los psicofármacos en estos pacientes requiere de cierta experiencia brindada por el trabajo interdisciplinario con los otros profesionales involucrados, fundamentalmente infectólogos, neurólogos y psicólogos. Incurcionar en un campo psicofarmacológico de frontera como es el *setting* VIH, en el que se presentan pacientes complejos, implica enfrentarse con frecuente superposición de comorbilidades como ansiedad vinculada con la enfermedad, infecciones oportunistas o tumores del SNC, hepatitis C, abuso de alcohol o uso de sustancias, toxicidad neuropsiquiátrica de los fármacos antirretrovirales, así como tener conocimiento de las potenciales interacciones farmacológicas entre los psicotrópicos y los anteriores (1, 2).

Depresión

Los antidepresivos (AD) son los psicofármacos más frecuentemente usados en pacientes VIH positivos (3, 4). Vitiello y colaboradores en un estudio sobre prevalencia de uso de psicofármacos en estos pacientes en los EEUU, los AD fueron las drogas psicotrópicas más usadas (20.9%) en una serie de 2864 pacientes, seguidos de los ansiolíticos (16.7%), los neurolépticos (4.7%) y los psicoestimulantes (3%) (3).

Desde el primer ensayo clínico aleatorizado (ECA)

con el tricíclico imipramina, realizado en la era pre-TAR-GA (terapia antirretroviral de gran actividad) por Rabkin y su grupo, en New York (5), otros AD también fueron ensayados en pacientes VIH positivos en estudios abiertos o con diseño de ECA. Entre estos se incluyen la fluoxetina, paroxetina, sertralina, y el citalopram, como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Mirtazapina y bupropión han sido utilizados en el grupo de los AD serotoninérgicos atípicos, o dopaminérgicos. Todos han mostrado una eficacia similar, con respuesta superior al 50%. En realidad, su diferente aplicación radica sobre todo en el perfil de seguridad (efectos adversos); o en las diferentes interacciones farmacológicas que cada uno tiene en relación a las drogas antirretrovirales (ARV), involucrando al sistema de metabolización común para ambos, como es el complejo enzimático citocromo P 450 hepático (CYP 450), en especial en sus senderos enzimáticos 2D6 y 3A4 (4-12). Un ejemplo práctico de esta cuestión, es la serie presentada por De Silva y sus colaboradores, en la que 5 pacientes VIH seropositivos, que recibían fluoxetina a la dosis de 40mg/día desarrollaron un síndrome serotoninérgico asociado a las interacciones farmacológicas entre ese ISRS y los antirretrovirales del grupo de los inhibidores de la proteasa (IP), o de los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa reversa (INNTR) (13). Entre los IP, el ritonavir, tanto en dosis plenas, como en niveles de *booster*, es un potente inhibidor del sistema enzimático citocromo P 450, con gran afectación 2D6 y 3A4, vías utilizadas por la fluoxetina y otros ISRS para metabolizarse (Ver Tabla 1).

Tabla 1. Interacción teórica entre AD/CYP/ARV.

ISRS/ nuevos AD	Inhibición CYP	Efecto sobre los niveles plasmáticos de ARV	Efecto sobre los niveles plasmáticos de AD
Fluoxetina/ norfluoxetina	Fuerte CYP 2D6 Débil CYP 3A4	Incrementan	Ninguno
Paroxetina	Fuerte CYP 2D6	Ninguno	Disminuyen
Sertralina	Débil CYP 2D6	Ninguno	Disminuyen
Citalopram	Ninguno	Ninguno	Ninguno
Trazodone	Desconocido	Ninguno	Incrementan
Venlafaxina	Débil	Desconocido	Desconocido
Desvenlafaxina	Muy débil	Desconocido	Desconocido
Mirtazapina	Muy débil	Desconocido	Desconocido
Escitalopram	No claro	Desconocido	Desconocido

Modificado de Yanofski J, Croarkin P (14).

En el último consenso de la *Organization of AIDS Psychiatrists* (OAP) sobre el uso de psicofármacos, dado a conocer en 2010, los AD de primera línea -es decir los más votados por los 159 psiquiatras consultados- fueron el citalopram y su derivado, el enantiómero escitalopram. Ambos se toleran bien, sobre todo en uso prolongado. También la desvenlafaxina XR, metabolito

activo de la venlafaxina, aparece con un futuro prometedor en el contexto VIH, por su muy débil impacto sobre el CYP 450 y por su titulación simple en un paso. Tanto la mirtazapina como el trazodone son útiles en los cuadros de depresión e insomnio, ambos con perfil de interacciones farmacológicas aceptables con los ARV (15, 16).

Ansiedad

En los pacientes VIH positivos son frecuentes los cuadros de ansiedad asociados al desajuste que provoca el cambio en el *status* serológico de reciente conocimiento, al deterioro inmunológico con la eventual aparición de una enfermedad oportunista o a la necesidad de comenzar con el tratamiento antiviral. Todos estos son eventos comunes en la vida de la persona que vive con VIH. La prevalencia del trastorno de ansiedad generalizada es mayor en sujetos VIH positivos que en la población general. En algunas series también resulta prevalente el trastorno por estrés postraumático.

Son escasos los estudios clínicos que han evaluado el uso de fármacos ansiolíticos en el contexto de la infección por VIH. Dos tercios de las medicaciones prescritas para la ansiedad en estos pacientes pertenecen a la familia de las benzodiacepinas. Se suele preferir el uso aquellas de vida media intermedia como el lorazepam o el clonazepam; el alprazolam se descarta por su potencial interacción tóxica con los antivirales, en especial con aquellos que se metabolizan por el sendero enzimático 3A4 del CYP 450. También son de uso frecuente los AD-ansiolíticos como escitalopram, trazodone o los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRSN), como la venlafaxina o su metabolito activo la desvenlafaxina. Los AD-ansiolíticos no inducen tolerancia, ni producen dependencia como las benzodiacepinas, pero su costo es mucho más elevado en los cursos prolongados de tratamiento (13-17).

Psicosis - Delirium

Las psicosis en los pacientes VIH positivos se clasifican en primarias, que incluyen la esquizofrenia y el trastorno esquizoafectivo, y secundarias, asociadas a la infección por el retrovirus. Lamentablemente, el uso de antipsicóticos (APS) en este contexto no ha sido tan bien estudiado como el que implica a los AD. A la falta de una evidencia clínica bien establecida, se agrega la mayor tendencia de los sujetos seropositivos para el VIH

al desarrollo de efectos extrapiramidales, debido a una menor oferta dopaminérgica secundaria al compromiso del SNC por el propio retrovirus (daño de los ganglios de la base). También debe considerarse como una barrera al uso de APS, al igual que en el caso de los AD, sus interacciones farmacológicas con los antirretrovirales, debido a su metabolismo común a través del sistema citocromo P450 y la potencial tendencia que presentan casi todos ellos a inducir hiperglucemia, hipercolesterolemia y aumento de peso, complicaciones que se agrupan bajo el nombre de síndrome metabólico (20, 21, 22).

Los modernos APS de segunda generación, como la risperidona, olanzapina, quetiapina, ziprasidona, sertindol y aripiprazol, parecen representar un significativo avance sobre los de primera generación como la clorpromazina y el haloperidol, en el tratamiento de las psicosis en pacientes VIH positivos, tanto primarias como de aparición *new onset*, debido a su mucho menor incidencia de fenómenos extrapiramidales. La paliperidona, metabolito de salida hepático de la risperidona, resulta un neuroléptico de segunda generación de prometedor futuro, debido a su muy débil procesamiento en el CYP 450 (21, 22, 23).

La clozapina, fármaco de gran efectividad antipsicótica y sin inducción "parkinsonoide", ha demostrado ser eficaz en estos pacientes en un estudio piloto realizado en nuestro país. Su uso extendido se compromete por su potencial toxicidad hematológica (agranulocitosis), y su capacidad para causar convulsiones, ortostatismo y aumento de peso (26).

El haloperidol tiene vigencia en el tratamiento de los cuadros de delirium, de aparición frecuente en los pacientes con enfermedad VIH/SIDA hospitalizados; fue el antipsicótico más elegido en la encuesta de la OAP para el tratamiento de este síndrome. Su uso se vería limitado por el efecto "parkinsonoide" que tiene sobre todo en estos enfermos, con una oferta dopaminérgica disminuida. Podría ser reemplazado por la risperidona, la olanzapina o la ziprasidona inyectables; o la quetiapina tanto en monoterapia, como en asociación con lorazepam, en administración parenteral (23, 24, 25, 27) (Ver Tabla 2).

Tabla 2. Perfil metabólico: antipsicóticos de segunda generación para uso en VIH con ARV.

SGAps	Dosis sugerida	CYP mtb	Primera elección	Observaciones	Evidencia
Clozapina	25-200mg	2D6/ 3 A4 2C8/ 1 A2		Hematotoxicidad Riesgo de convulsiones	CS/ CR
Risperidona	0.5-2mg	2D6/ 3 A4	+	Prolactinemia Parkinsonismo	CS/ CR
Paliperidona	3-6mg	---	++	Prolactinemia Parkinsonismo	
Olanzapina	2.5-10mg	2D6/ 1 A2	+	Aumento de peso MTB-sd	CR
Asenapina	5-10mg	3 A4	+		
Quetiapina	25-400mg	3 A4	+	Aumento de peso	CS/ CR
Aripiprazol	5-30mg	2D6/ 3 A4	+		CR
Ziprasidona	40-80mg	3 A4	+	QT Tox.	CS/ CR

Abreviaturas: PK: Parkinsonismo; CS: series de casos; CR: reporte de caso. Tomado de Zirulnik J. *Presentación en Challenges in HIV Treatments-Antiretroviral Options & Patient Differences Symposium*. Mexico City; Feb 20-21, 2015.

Manía

Los cuadros de manía en los pacientes con enfermedad VIH/SIDA son prevalentes y pueden acompañarse de mayor actividad sexual, incremento en la impulsividad o en el consumo de sustancias de abuso, con el consiguiente riesgo de incremento de la transmisión del retrovirus que eso conlleva. Pueden producirse en el contexto de una enfermedad bipolar coexistente; o bien de manera secundaria al uso de antivirales -como la zidovudina; o bien relacionarse con el daño del SNC producido por el mismo retrovirus o por agentes oportunistas. En ocasiones puede ser una manifestación prodrómica neuropsiquiátrica de la criptococosis meníngea (20, 28).

Entre los fármacos antimaníacos clásicos se incluyen el litio, el ácido valproico y la carbamazepina. El litio corre con la ventaja de su gran efectividad para los cuadros maníacos agudos, así como para el tratamiento de largo plazo; y en el contexto de la infección por VIH, por su perfil libre de interacciones con los ARV por su falta de metabolismo hepático. Su uso estaría limitado por su estrecha ventana terapéutica, y por causar eventos adversos que con frecuencia se superponen con síntomas atribuibles al VIH como náuseas, vómitos, diarrea, temblores, disfunción tiroidea y problemas renales en las dosis terapéuticas (15, 29).

El ácido valproico no parece tener un perfil de interacciones farmacológicas significativas con los ARV. El uso de este fármaco en pacientes VIH positivos se ha vinculado con aumento de la replicación viral, pero los resultados de los pocos estudios realizados hasta ahora son controversiales, y no se ha visto un impacto clínico significativo en las mediciones de la carga viral o en los niveles de linfocitos T CD4+ en aquellos pacientes que lo reciben. De todos modos, en una exhaustiva revisión de psicofarmacología y VIH publicada en el año 2008, se sugiere el monitoreo cercano de la carga viral y el nivel de CD4 de los pacientes que lo reciben (23). Podría agregarse, según nuestro criterio, que el ácido valproico debería evitarse en los pacientes VIH positivos con trastorno bipolar que no realizan tratamiento antirretroviral (23, 30, 31).

La carbamazepina mantiene complejas interacciones farmacológicas bidireccionales con los ARV a nivel del sistema citocromo P 450. Por un lado, el fármaco es un potente inductor de la vía 3A4, incrementando el metabolismo de los IP y de los INNTR. Por otro, el ritonavir -muy usado actualmente en los regímenes de terapia antiviral como potenciador de los IP- es un potente inhibidor de esa misma vía, incrementando la posibilidad de toxicidad inducida por la carbamazepina. De ese modo, el uso de esta droga se encuentra restringido en los pacientes VIH positivos. Requiere dosajes repetidos de sus niveles plasmáticos y monitoreo clínico estrecho para la detección de eventos adversos (32, 33).

Otro estabilizador en uso es el anticonvulsivante lamotrigina. Fue ensayado con éxito en pacientes VIH positivos para el tratamiento del dolor neuropático en 92 pacientes que recibían ARV. Interacciona con la com-

binación lopinavir-ritonavir, con el consiguiente descenso de los niveles de lamotrigina; su dosis debe ser cuidadosamente ajustada en los pacientes que reciben ese IP (34, 35).

Desórdenes del sueño

Los clínicos recurren con mucha frecuencia a las benzodiacepinas para tratar los trastornos del sueño. Los pacientes VIH positivos no son una excepción a esta conducta terapéutica. Alprazolam, midazolam y triazolam dependen para su metabolismo del complejo CYP 450 3A4. Potentes inhibidores de esa vía como el ritonavir, pueden disminuir el *clearance* de esas drogas hipnóticas y provocar hipersedación, hasta llegar a la muerte en algunos casos. Clonazepam y lorazepam pueden indicarse con los cuidados de su uso (4).

Agentes hipnóticos no-benzodiacepínicos como eszopiclona, zolpidem y zaleplón pueden usarse sin riesgo de caer en la dependencia o en sedación diurna; aunque la eszopiclona y el zaleplón también se metabolizan por el sistema enzimático 3A4, con los inconvenientes mencionados (4).

Como alternativa a estos fármacos puede ser útil el uso de AD-hipnóticos como el trazodone o la mirtazapina, aunque con un estricto control de las interacciones farmacológicas con los ARV. El primero se procesa por el sistema CYP-2D6/3A4, complicando su perfil de seguridad por las interacciones con el ritonavir y los INNTR. El segundo ha sido ensayado con éxito en pacientes VIH positivos y también se metaboliza por el CYP 450 hepático. La agomelatina no se ha ensayado aún en el contexto de la problemática de los pacientes VIH positivos (4, 7, 18, 36).

Síntomas psiquiátricos asociados al deterioro cognitivo y a la demencia por VIH

La invasión del SNC por el VIH conduce a una encefalopatía específica, en la era previa a la TARGA conocida como encefalopatía por VIH, y luego en el año 1986 como complejo SIDA-demencia. Ambas entidades son consideradas enfermedades marcadoras de SIDA. En la actualidad una nueva nosología consensuada la divide en 3 formas clínicas (criterios de Frascati): deterioro cognitivo asintomático, deterioro cognitivo leve a moderado asociado al VIH y demencia asociada al VIH (1).

Los síntomas psiquiátricos emergentes de las 2 últimas condiciones pueden agruparse en cognitivos y no cognitivos o conductuales. Entre los primeros sobresalen el déficit atencional, problemas con la memoria reciente, dificultades en la concentración y retardo psicomotor. Los no cognitivos más relevantes son: apatía, fatiga, irritabilidad/agresividad, agitación o psicosis -conocida como *HIV new onset psychosis* y manía (20).

Para el deterioro neurocognitivo, el tratamiento antirretroviral resulta la mejor opción. Desde la introducción de los regímenes HAART en 1996 -hoy en día nombrados como cART (*combined antirretroviral therapy*, por su sigla en inglés)- se observó un 50% de declina-

ción en la incidencia de demencia asociada al SIDA, en un estudio multicéntrico de cohortes realizado por el grupo de Sacktor (37). En la era HAART, la incidencia de demencia por VIH se redujo de 21.2 casos/1000 personas/año antes de su comienzo, a 10.5 casos/1000/año luego de su implementación y difusión -ver el artículo de Introducción a este número de Vertex. Drogas como la zidovudina (la primer droga ARV aprobada en 1986) o los inhibidores de la proteasa como la combinación lopinavir/ritonavir, han mostrado eficacia en el tratamiento de la encefalopatía por VIH. El grupo de Letendre ha realizado esfuerzos por mejorar la performance del tratamiento ARV dentro del cerebro, con el diseño de un *score* de penetración en el mismo para cada una de las drogas antirretrovirales. Esto ha dado lugar a una nueva perspectiva (*neuro-cART*) basada en la aplicación del llamado CPE (*CNS penetration effectiveness*, por su sigla en inglés) (38).

El inhibidor no competitivo del NMDA, memantina, aprobado por la FDA para su uso en enfermedad de Alzheimer o demencia vascular de grado moderado a grave, ha mostrado ser eficaz y seguro en los pacientes con deterioro cognitivo por VIH. Con su aplicación en el largo plazo, puede esperarse una cierta prevención/estabilización de la injuria neuronal inducida por la presencia del virus, o de sus proteínas en el cerebro; esto se ha objetivado en las evoluciones neuropsicológicas y en las curvas que muestra la resonancia magnética espectroscópica de los pacientes VIH positivos con daño neurológico (39, 40).

El ácido valproico se ha sugerido también como fármaco adyuvante en el tratamiento del deterioro cognitivo asociado con el VIH, aunque su uso queda supeditado a las condiciones enumeradas más arriba (41).

Síntomas no cognitivos o conductuales como la apatía y la fatiga, pueden responder al uso de psicoestimulantes como el metilfenidato, la dextroanfetamina o la pemolina, más que a los AD. Los 3 han sido ensayados en pacientes VIH positivos con buena respuesta. Frente a su elección, deben considerarse eventos adversos, potencial abuso y su metabolismo por el CYP 450 hepático (42, 43, 44).

Los síntomas neuropsiquiátricos conductuales expansivos asociados con la demencia por VIH, pueden tratarse eficazmente con APS atípicos como la risperidona o la quetiapina; estos son los elegidos en primera línea por los psiquiatras de la OAP. La manía secundaria puede manejarse con quetiapina, valproato, risperidona, olanzapina o aripiprazol, según las mismas recomendaciones de la OAP. Para el uso de estos fármacos, valen las mismas consideraciones descritas líneas arriba (11, 15).

Abuso de sustancias

Es muy frecuente la existencia de comorbilidades adictivas en los pacientes con infección VIH. Muchos de ellos, a su vez, se encuentran coinfectados con el virus de la hepatitis C, con el consiguiente daño hepático crónico. Aunque el alcohol es activo sobre el CYP 450, la ingestión aguda inhibe las vías 2D6 y 2C19, el consumo crónico induce 2E1 y 3A4, sin que se han registrado interacciones clínicamente significativas. El ARV abacavir se metaboliza por la vía de la alcohol deshidrogenasa, pero la interacción no ha mostrado ser clínicamente significativa. Los 2 problemas principales del abuso de alcohol en pacientes seropositivos para el VIH son la toxicidad hepática, en especial en los pacientes coinfectados con el virus C; y la pérdida de la adherencia al tratamiento antiviral que puede implicar. Muchos de estos pacientes, discontinúan las drogas antirretrovirales los fines de semana "para poder beber libremente" (45-48).

El uso de bupropión así como el de vareniciclina para la abstinencia nicotínica en los pacientes con VH se ha documentado en la literatura. Con el primero debe ajustar su dosis con la combinación de IP lopinavir/ritonavir, y ante cualquier otro uso del ritonavir en dosis *booster* (50, 51). La vareniciclina ha mostrado su utilidad, sin la emergencia de eventos adversos serios, en un estudio en el que se comparó su eficacia con la terapia de sustitución nicotínica, en pacientes VIH con y sin ARV; la droga exhibe un metabolismo mínimo y el 92% se elimina intacta en la orina (52, 53).

El fármaco *anti-craving* naltrexona, también ha mostrado ser de uso factible en sujetos VIH con abuso-dependencia de alcohol y opioides, sin hepatotoxicidad, ni alteración de los parámetros virales e inmunológicos relacionados con la efectividad del tratamiento HAART (54).

Conclusiones

El diseño de estrategias terapéuticas incluyendo psicofármacos en pacientes con infección por VIH resulta fascinante y complejo a la vez. La eventual combinación de abuso de sustancias, hepatitis C, enfermedad mental grave, coexistencia de drogas ARV, u otras comorbilidades, convierten el escenario de estos pacientes en un entramado de consideraciones para psiquiatras, neurólogos e infectólogos que se enfrentan con esta problemática. Resulta imprescindible, entonces, la educación médico-psiquiátrica continua de los profesionales intervinientes, dentro de un marco multidisciplinario de asistencia de esta clase de pacientes ■

Referencias bibliográficas

- Batista SM, Goforth HW, Cohen MA. Diagnosis of psychiatric disorders. In: Cohen MA, Goforth HW, Lux JZ, Cozza KL. Handbook of AIDS psychiatry. Oxford: Oxford University Press, Inc; 2010. p. 113-146.
- Fernandez F, Ruiz P. Psychiatric aspects of HIV/AIDS. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2006. p. 39-47.
- Vitiello B, Burnam MA, Bing EG, Beckman R, Shapiro MF. Use of psychiatric medications among HIV-infected patients in the United States. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 547-54.
- Thompson A, Silverman B, Dzeng L, Treisman G. Psychotropic medications and HIV. *Clin Infect Dis* 2006; 42: 1305-10.
- Rabkin JG, Rabkin R, Harrison W, Wagner G. Effect on imipramine on mood and enumerative measures of immune status in depressed patients with HIV illness. *Am J Psychiatry* 1994; 15: 516-23.
- Caballero J, Nahata MC. Use of selective serotonin-reuptake inhibitors in the treatment of depression in adults with HIV. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 141-5.
- Elliot AJ, Roy-Byrne PP. Mirtazapine for depression in patients with human immunodeficiency virus. *J Clin Psychopharmacol* 2000; 20: 265-7.
- Currier MB, Molina G, Kato M. A prospective trial of sustained-release bupropion for depression in HIV-seropositive and AIDS patients. *Psychosomatics* 2003; 44: 120-5.
- Tseng AL, Foisy M. Significant interactions with new antiretrovirals and psychiatric drugs. *Ann Pharmacother* 1999; 33: 461-73.
- Gallejo L, Barreiro P, López-Ibor JJ. Psychopharmacological Treatments in HIV patients under antiretroviral therapy. *AIDS Rev* 2012; 14: 101-11.
- Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacotherapy* 2013; 47: 75-89.
- Hemeryck A, Belpaire FM. Selective serotonin reuptake inhibitors and cytochrome P-450 mediated drug-drug interaction: an update. *Curr Drug Metab* 2002; 3: 13-37.
- DeSilva KE, Le Flore DB, Martson BJ, Rimland D. Serotonin syndrome in HIV-infected individuals receiving antiretroviral therapy and fluoxetine. *AIDS* 2001; 15: 1281-5.
- Yanofski J, Croarkin P. Choosing antidepressants for HIV/AIDS patients: insights on safety and side effects. *Psychiatry (Edgmont)* 2008; 5: 61-6.
- Freudenreich O, Goforth HW, Cozza KL, Mimiaga MJ, Safren SA, Bachmann G, et al. Psychiatric treatment of persons with HIV/AIDS: an HIV-psychiatry consensus survey of current practices. *Psychosomatics* 2010; 51: 480-8.
- Jann MW, Spratlin V, Momary K, Zhang H, Turner D, Penzak SR, et al. Lack of a pharmacokinetic drug-drug interaction with venlafaxine extended-release/indinavir and desvenlafaxine extended release. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68: 715-21.
- Sewell MC, Goggin KJ, Rabkin JG, Ferrando SJ, McElhiney MC, Evans S. Anxiety syndromes and symptoms among men with AIDS. *Psychosomatics* 2000; 41: 294-300.
- De Wit S, Cremers L, Hirsch D, Zulian C, Clumeck N, Kormoss N. Efficacy and safety of trazodone versus clonazepam in the treatment of HIV-positive subjects with adjustment disorders: a pilot study. *J Intern Med Res* 1999; 27: 223-32.
- Morrison MF, Petito JM, Ten Have T, Gettes DR, Chiappini MS, Weber AL, et al. Depressive and anxiety disorders in women with HIV infection. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 789-96.
- Owe-Larsson B, Säll L, Salamon E, Allgulander C. HIV infection and psychiatric illness. *African J Psychiatry* 2009; 12: 125-28.
- Hill L, Lee KC. Pharmacotherapy considerations in patients with HIV and psychiatric disorders: focus on antidepressants and antipsychotics. *Ann Pharmacother* 2013; 47: 75-89.
- Vergara-Rodríguez P, Vibhakkar S, Watts J. Metabolic syndrome and cardiovascular risk factors in the treatment of persons with human immunodeficiency virus and severe mental illness. *Pharmacol Ther* 2009; 124 (3): 269-78.
- Repetto MJ, Petito JM. Psychopharmacology in HIV patients. *Psychosomatic Med* 2008; 70: 585-92.
- Hriso E, Khun T, Masdeu JC, Grundman M. Extrapyramidal symptoms due to dopamine blocking in agents in patients with AIDS encephalopathy. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 1558-61.
- Dolder CR, Patterson TL, Jeste DV. HIV, psychosis and aging: past, present and future. *AIDS* 2004; 18 (suppl 1): S35-S42.
- Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mod Disord* 1999; 14: 128-31.
- Breitbart W, Marotta R, Platt MM, Weisman H, Derevenko M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996; 153 (2): 231-7.
- Naquimuli-Mpunqu E, Musisi S, Mpunqu SK, Katabira E. Primary mania vs HIV-related secondary mania in Uganda. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (8): 1349-54.
- Parenti DM, Simon GL, Scheib GL, Meyer WA 3rd, Szein MB, Paxton H, et al. Effect of lithium carbonate in HIV-infected patients with immune dysfunction. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1988; 1: 119-24.
- Maggi JD, Halman MH. The effect of divalproex sodium on viral load: a retrospective review of HIV-positive patients with manic syndromes. *Can J Psychiatry* 2001; 46: 359-62.
- Ances BM, Letendre S, Buzzell M, Marquie-Beck J, Lazaretto D, Marcotte TD, et al. Valproic acid does not affect markers of human immunodeficiency virus disease progression. *J Neurovirol* 2006; 12:403-6.
- Perez Martínez D, Siaz Díaz R, Toledo Heras M. Protease Inhibitor-induced carbamazepine toxicity. *Clinical Neuropharmacol* 2000;23:216-8.
- Hugen PW, Burger DM, Brinkman K, Hofstede HJ, Schuurman R, Koofmans PP, et al. Carbamazepine-indinavir interaction causes antiretroviral therapy failure. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 465-70.
- Simpson DM, McArthur JC, Olney R, Clifford D, So Y, Ross D, et al. Lamotrigine HIV Neuropathy Study Team. Lamotrigine for HIV-associated painful sensory neuropathies: a placebo-controlled trial. *Neurology* 2003; 60: 1508-14.
- van der Lee MJ, Dawood L, ter Hofstede HJ, de Graaff-Teulen MJ, van Ewijk-Beneken Kolner EW, Caliskan-Yassen N, et al. Lopinavir/ritonavir reduces lamotrigine plasma concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2006; 80: 159-68.
- Greenblatt DJ, von Moltke LL, Harmatz JS, Fogelman SM, Chen G, Graf JA, et al. Short-term exposure to low dose ritonavir impairs clearance and enhances adverse effects of trazodone. *J Clin Pharmacol* 2003; 43: 414-22.
- Sacktor N, Lyles RH, Skolasky R, Kleeberger C, Selnes OA, Miller EN, et al. HIV-associated neurologic disease incidence changes: Multicenter AIDS cohort study, 1990-1998. *Neurology* 2001; 56: 257-60.
- Letendre S, Marquie-Beck J, Caparelli E, Best B, Clifford D, Collier AC, et al. Validation of the CNS Penetration effectiveness rank for quantifying antiretroviral penetration into central nervous system. *Arch Neurol* 2008; 65: 65-70.
- Schifitto G, Navia BA, Yiannoutsos CT, Marra CM, Chang L, Ernst T, et al. Memantine and HIV-associated cognitive impairment: a neuropsychological and proton magnetic resonance spectroscopy study. *AIDS* 2007; 21: 1877-86.
- Zhao Y, Navia BA, Marra CM, Singer EJ, Chang L, Berger J, et al. Memantine for AIDS dementia complex: open-label report of ACTG 301. *HIV Clinical Trials* 2010; 11: 59-67.
- Schifitto G, Peterson DR, Zhong J, Ni H, Cruttenden K, Gough M, et al. Valproic acid adjunctive therapy for HIV-associated

- ciated cognitive impairment: a first report. *Neurology* 2006; 66: 919-21.
42. Fernandez F, Levy JK, Samley HR, Pirozzolo FJ, Lachar D, Crowley J, et al. Effects of methylphenidate in HIV-related depression: a comparative trial with desipramine. *Int J Psychiatry Med* 1995; 25: 53-67.
43. Wagner GJ, Rabkin JG, Rabkin R. Dextroamphetamine on depression and fatigue in men with HIV: a double blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2000; 61: 436-40.
44. Breibart W, Rosenfeld B, Kaim M, Funesti-Esch J. A randomized, double blind, placebo-controlled trial of psychostimulants for the treatment of fatigue in ambulatory patients with human immunodeficiency virus. *Arch Inter Med* 2001; 161: 411-20.
45. Wynn G, Gozza K, Zapor M, Wortmann G, Armstrong S. Antiretrovirals, part III: antiretrovirals and drugs of abuse. *Psychosomatics* 2005; 46: 79-87.
46. Kresina TF, Flexner CW, Sinclair J, Correia MA, Stapleton JT, Adeniyi-Jones S, Cargill V, et al. Alcohol use and HIV pharmacotherapy. *AIDS Res Hum Retroviruses* 2002; 18: 757-70.
47. Lowry F. HIV positive drinkers choose alcohol over ART [Internet]. Medscape Medical News; 2012. Available from: www.medscape.com.
48. Antoniou T, Tseng AL. Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1598-613.
49. Kumar S, Rao PS, Earla R, Kumar A. Drug-drug interactions between ant-retroviral therapies and drugs of abuse in HIV systems. *Expert opinions Drug Metab Toxicol* 2015; 11 (13): 343-55.
50. Park J, Vousden M, Brittain C, Mc Conn DJ, Iavarone L, Ascher J, Sutherland SM, Muir KT. Dose-related reduction in bupropion plasma concentration by ritonavir. *J Clin Pharmacology* 2010; 50 (10): 1180-7.
51. Hogeland GB, Swindelis S, Mc Nabb JC, Kashuba AD, Yee GC, Lindley CM. Lopinavir/ritonavir reduces bupropion concentrations in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther* 2007; 81 (1): 69-75.
52. Ferketich AK, Díaz P, Browning KK, Lu B, Koletar SI, Reynolds NR, Wewers ME. Safety of varenicline among smokers enrolled in the lung HIV study. *Nicotine Tob Res* 2013; 15 (1): 247-54.
53. CHAMPIX. Vareniciclina. Prospecto de referencia. Lab Pfizer SA.
54. Tetrault JM, Tate JP, McGinnis K, Goulet JL, Sullivan LE, Bryant K, Justice AC, Fiellin DA, For the Veterans Ageing Cohort Study Team. Hepatic safety and antiretroviral effectiveness in HIV-infected patients receiving naltrexone. *Alcohol Clin Exp Res* 2012; 36 (2): 318-24.