

## Capítulo 39

### OTROS EFECTOS ADVERSOS DEL TRATAMIENTO ANTIRRETROVIRAL

---

*Fernando Lozano de León-Naranjo, Juan Enrique Corzo Delgado y Eva M<sup>a</sup> León Jiménez*

#### INTRODUCCIÓN

Además de los trastornos morfológicos y metabólicos, de la toxicidad mitocondrial, del daño hepático y de las reacciones de hipersensibilidad, los fármacos antirretrovíricos pueden provocar otros muchos efectos adversos, que, aunque no sean tan frecuentes, llamativos o potencialmente graves como aquéllos, no dejan de tener importancia, pues suponen una fuente de molestias físicas y de angustia para los pacientes que los sufren. Además, favorecen a menudo el incumplimiento terapéutico, que tan serias consecuencias pueden acarrearles. Por ello, es necesario que el clínico conozca y sepa manejar tales efectos secundarios (manifestaciones cutáneo-mucosas, ginecomastia, disfunción sexual, hipertensión arterial sistémica, nefrolitiasis, trastornos neuropsíquicos, alteraciones gastrointestinales, etc.). Todos ellos, junto a una miscelánea de otros efectos menos frecuentes o anecdóticos, constituyen el motivo del presente capítulo y se revisan a continuación.

#### MANIFESTACIONES CUTÁNEO-MUCOSAS Y UNGUEALES

##### Efecto retinoide

Consiste en una o varias de las anomalías cutáneas, mucosas y ungueales que ocurren durante el tratamiento sistémico con fármacos retinoides (derivados sintéticos de la vitamina A), motivo por el que recibe esta denominación. Sus diversas manifestaciones clínicas (Tabla 1) son producidas con mucha frecuencia por indinavir (1-5), en menos ocasiones por amprenavir (4) y excepcionalmente por ritonavir (3) o saquinavir (5). En un ensayo clínico las presentaron el 43% de los pacientes tratados con indinavir y el 12% de los que recibieron amprenavir (4). La más frecuente de ellas es la queratitis (14-57%), seguida por la xerosis (14-40%), el eczema asteatósico (12-15%), la alopecia (7-13%), las alteraciones ungueales (5-12%) y la xerostomía (9%) (2,4). Recientemente, hemos observado algunos casos de blefaritis crónica y recurrente en pacientes tratados con indinavir (6), la cual, pese a ser una complicación muy frecuente de los retinoides orales, no había sido descrita hasta ahora en relación con los inhibidores de la proteasa (IP).

Estas anomalías suelen aparecer tras pocos meses de tratamiento y a menudo se presentan dos o más de forma simultánea. Su evolución suele ser crónica o recurrente (2-5) y se resuelven con la suspensión del fármaco causante (2,5), aunque ésta no es necesaria muchas veces, pues, salvo la alopecia, suelen mejorar con tratamientos tales como emolientes y corticoides tópicos (2). La paroniquia con enclavamiento ungueal, además de antisépticos y antibióticos, requiere a menudo tratamiento quirúrgico (4,5) y, cuando es recurrente o afecta a más de un dedo, exige la sustitución del fármaco responsable (5).

No se conoce aún la patogenia de este síndrome, pero se sospecha que se deba a una mayor concentración y/o actividad del ácido retinoico, que se producirían a través de la inhibición de la proteína citoplasmática fijadora del ácido retinoico de tipo 1 (CRABP-1), muy parecida estructuralmente a la región de la proteasa del VIH-1 donde actúan los IP (7), o mediante la inducción del gen que codifica la enzima retinal-deshidrogenada (RALDH) (8).

### **Hiperpigmentación**

Casi la totalidad de los casos de esta anomalía estética, que afecta con mucha mayor frecuencia a las uñas que a la piel y las mucosas, son causados por la zidovudina. Su presentación más característica es la melanoniquia longitudinal, banda oscura a lo largo de la lámina ungueal (9-11), que ahora es mucho menos frecuente que años atrás, cuando se utilizaban dosis más elevadas de zidovudina. Las formas transversal y difusa de melanoniquia son más raras, aunque se han descrito algunos casos relacionados con hidroxiaurea (12,13) y amprenavir (14). La melanoniquia suele desaparecer lentamente tras suspender la administración del fármaco causante (10).

### **Otros trastornos cutáneo-mucosos**

Aparte de las manifestaciones clínicas referidas con antelación y de las incluidas en el contexto de las reacciones de hipersensibilidad, que se comentan ampliamente en otro capítulo, los antirretrovíricos pueden ocasionar otros efectos adversos en la piel y las mucosas, los cuales se exponen en la Tabla 2.

### **GINECOMASTIA**

La ginecomastia auténtica se define como un aumento del tamaño de la mama en el varón debido a la proliferación de tejido glandular ductal y de estroma periductal. Esta entidad no debe confundirse, pues, con la lipomastia o acumulación de grasa mamaria, que constituye una de las alteraciones morfológicas integradas en el síndrome de lipodistrofia. La ginecomastia asociada al tratamiento antirretrovírico de gran actividad (TARGA) es una complicación emergente, cuya causa es desconocida (17-20). En efecto, aunque han sido involucrados en su producción diversos fármacos tales como indinavir, saquinavir, nelfinavir, ritonavir, estavudina y, sobre todo, efavirenz (17-20), no se ha podido demostrar hasta ahora una relación de causa-efecto con ninguno de ellos, lo cual resulta especialmente complicado en estos pacientes cuyo tratamiento

incluye diversos fármacos que pueden combinarse de múltiples formas posibles. Un estudio de casos y controles ha observado una mayor proporción de tratamientos (incluyendo los realizados con anterioridad) con nelfinavir, didanosina y, sobre todo, estavudina entre los pacientes que presentan ginecomastia que en los que no desarrollan ésta (20). Por último, el hecho de haberse observado casos de ginecomastia en pacientes cuyo TARGA incluía, además de los fármacos citados, otros como amprenavir, nevirapina, abacavir, e incluso adefovir, ha inducido a considerar que todos los antirretrovíricos pueden provocar ginecomastia y que ninguno de ellos en particular es un desencadenante específico de ésta (17,21).

No se ha objetivado ningún trastorno hormonal que pudiera causarla, pero, no obstante, se han postulado diversas hipótesis patogénicas. Una de ellas sostiene que los antirretrovíricos ejercen sobre los receptores mamarios de los estrógenos una acción similar a la de éstos (22); otra aboga porque se deba a toxicidad mitocondrial (20), y otra defiende que es una manifestación de la restauración inmune inducida por el TARGA que se produce por la mayor liberación de IL-2 e IL-6 que ocurre durante aquélla y que actúan en el tejido mamario incrementando la disponibilidad de los estrógenos (21).

En dos cohortes de pacientes con TARGA se ha observado ginecomastia en 2,8 y 5,1% de ellos (19-20), y en una de ellas se ha estimado una incidencia de 0,8 casos por 100 pacientes-año (19). Por lo general la ginecomastia aparece en pacientes muy experimentados terapéuticamente, y se presenta más a menudo de forma unilateral, tras un periodo comprendido entre pocas semanas y varios meses tras el inicio de un régimen de TARGA (17-20,22). Suele ser dolorosa con el roce y la presión (17-20) y a veces se palpa en la zona subareolar una masa bien delimitada, móvil y de consistencia firme (17-18,20). Para establecer su diagnóstico de certeza es necesaria la realización de una ecografía o una radiografía mamaria, que ponen de manifiesto un aumento del tejido glandular y ayudan a descartar otras causas de crecimiento mamario. En ciertos casos puede recurrirse también al estudio citológico del material obtenido mediante una punción-aspiración con aguja fina (18,22), el cual muestra hiperplasia epitelial del tejido glandular y un estroma circundante hipertrófico. Por supuesto, hay que descartar otras causas de ginecomastia tales como alcoholismo, cirrosis hepática, insuficiencia renal, endocrinopatías, tumores y fármacos (hormonas, espironolactona, antidepresivos tricíclicos, antineoplásicos, fenotiacinas, etc.)(17).

Pese a no interrumpir o cambiar el TARGA, la ginecomastia suele regresar espontáneamente al cabo de pocos meses (17). En otras ocasiones, la sustitución de alguno o varios de los componentes de aquél consigue su resolución, pero no siempre esta estrategia obtiene buenos resultados. En unos cuantos pacientes la aplicación tópica de un gel de dihidrotestosterona, que tiene un efecto anti-estrogénico, ha resultado ser eficaz (22)(B-III), y en algún otro se ha recurrido a la cirugía (18). Se desconoce el efecto de medicamentos tales como tamoxifeno y danazol que se utilizan en el tratamiento de la ginecomastia idiopática.

## DISFUNCIÓN SEXUAL

Es común entre varones con infección por el VIH sin tratamiento, especialmente en aquéllos en etapas avanzadas de la misma, habiéndose especulado que a su desarrollo contribuyen factores endocrinos, especialmente una menor producción de testosterona, neurológicos, psicológicos, infecciosos, etc. (23,24). Lejos de disminuir con el TARGA, esta anomalía parece haberse incrementado desde que se dispone de éste (25,26). Se ha observado una mayor frecuencia de disfunción sexual en pacientes tratados con indinavir (32,4%), efavirenz (28,6%), saquinavir (26,9%), nelfinavir (22,4%) y nevirapina (12,7%), que en los que no realizan TARGA (3,8%) (26). Sin embargo, aunque estos fármacos se asociaron con incrementos en la concentración de testosterona y 17  $\beta$ -estradiol, la disfunción sexual no se relacionó con alteraciones en los patrones hormonales sexuales (26). Estos datos son concordantes con los de un estudio multicéntrico europeo, el cual mostró que una mayor proporción de varones y mujeres tratados con IP presentaban disminución de la libido (40%) y de la potencia sexual (34%) que los pacientes que nunca los habían recibido (16% y 12%, respectivamente) (27). Otros investigadores han constatado la existencia de relación entre la disfunción sexual y el tratamiento con IP, particularmente con indinavir y ritonavir (28,29). En lo que respecta a la frecuencia individual de las distintas anomalías sexuales, un estudio transversal ha observado que las más frecuentes son: ausencia o disminución de la libido (89%), disfunción eréctil (86%), alteraciones del orgasmo (68%) y trastornos de la eyaculación (59%). Sin embargo, no se objetivaron en el mencionado estudio diferencias significativas entre los pacientes tratados con IP o sin ellos (30).

## OTRAS ALTERACIONES HORMONALES

El tratamiento antirretroviral parece influir en las concentraciones plasmáticas de testosterona y 17  $\beta$ -estradiol, pues se ha observado un incremento de ambas en pacientes con TARGA respecto a los valores que tenían antes de iniciar éste (31). Aunque en el estudio referido tanto los IP como los de la transcriptasa inversa no-análogos de nucleósidos (ITIAN) se asociaron con incrementos de las concentraciones de ambas hormonas; los primeros se relacionaron más estrechamente con la testosterona y los segundos con el 17  $\beta$ -estradiol (31). Se ha descrito cierto grado de inhibición del metabolismo de la testosterona por los IP (32), y dadas las interacciones de éstos con el sistema del citocromo P450, la inhibición de las rutas catabólicas de estas hormonas en el hígado, puede explicar, al menos en parte, las mayores concentraciones de ellas en el plasma de los pacientes tratados con tales fármacos.

## HIPERTENSIÓN ARTERIAL SISTÉMICA

En los pacientes con infección por el VIH que realizan TARGA la presencia de hipertensión arterial sistémica (HAS) tiene dos aspectos fundamentales a considerar: la aparición de HAS como efecto secundario del propio TARGA y las posibles interacciones farmacológicas entre los fármacos antirretrovíricos y los antihipertensivos, en el caso de que el paciente realice también un tratamiento hipotensor.

Uno de los principales efectos secundarios relacionados con el TARGA es el denominado síndrome dismetabólico o de lipodistrofia, que incluye la redistribución del tejido graso frecuentemente acompañada de resistencia a la insulina y anomalías en los lípidos séricos (hipercolesterolemia e hipertrigliceridemia) (7). Así como la redistribución de la grasa y la resistencia a la insulina han sido ampliamente evaluadas, hay pocos estudios que consideren la presencia de HAS como un componente más de este síndrome metabólico. En dos estudios de casos y controles realizados recientemente, en los pacientes con lipodistrofia asociada al TARGA se detectó HAS, tanto sistólica como diastólica, de forma significativamente más frecuente que en los controles sin lipodistrofia, relacionándose directamente la HAS con la propia lipodistrofia y las alteraciones lipídicas secundarias (33,34). La resistencia a la insulina inducida por los IP puede aumentar la actividad simpática y favorecer la retención de sodio, ambos factores son conocidos inductores de HAS (35). De esta forma la HAS se añadiría a las distintas alteraciones metabólicas inducidas por los IP, especialmente el síndrome de lipodistrofia y la hipertrigliceridemia. Además, la tendencia a la hipercoagulabilidad presente en algunos pacientes en tratamiento con TARGA, vinculada especialmente con diferentes factores patogénicos asociados a la presencia de lipodistrofia (elevación de fibrinógeno, dímero D y del inhibidor del activador del plasminógeno), podría participar en trombosis arteriales y/o venosas en territorio renal, a su vez causantes de HAS (35).

Por otra parte, la HAS se ha añadido a la lista de efectos secundarios directamente relacionados con los IP, fundamentalmente indinavir, ya que en algunos estudios de seguimiento clínico se ha detectado elevación significativa de la presión arterial en pacientes con dicho fármaco respecto a otros que no lo tomaban (36). También se han comunicado casos aislados de HAS secundaria a este mismo fármaco antirretrovírico en relación con diversas alteraciones renales secundarias al mismo, incluyendo atrofia renal, que no siempre remitieron al cambiar a otro IP (37,38).

La presencia de HAS junto con otros factores de riesgo vascular preexistentes o surgidos como consecuencia de la propia terapia antirretrovírica (tabaquismo, sedentarismo, diabetes, hiperlipemia, elevación de los niveles plasmáticos de homocisteína, etc.) pueden favorecer el desarrollo de aterosclerosis y, por tanto, aumentar de forma considerable el riesgo para la aparición de patología coronaria o vascular cerebral. Además, se ha comunicado la presencia de disfunción endotelial en pacientes con infección por el VIH (39,40), bien en relación directa con el propio virus (acción directa de citocinas sobre el endotelio vascular), bien mediada por algunos antirretrovíricos (se ha relacionado sobre todo con IP). Esta alteración endotelial incidiría fundamentalmente sobre el tono vasomotor, la permeabilidad vascular y la agregación plaquetaria favoreciendo el desarrollo de la aterosclerosis. En un estudio retrospectivo realizado en Alemania la incidencia anual de infarto agudo de miocardio tras el inicio del TARGA (incluyendo diferentes fármacos IP) se multiplicó por cuatro en relación con el periodo de tratamiento previo al TARGA (41). Es ampliamente conocido que el control de la HAS disminuye el riesgo de cardiopatía isquémica, de patología vascular cerebral y de desarrollar insuficiencia cardíaca. En estos pacientes se recomiendan medidas higiénico-dietéticas elementales como restricción de sodio en la dieta, disminución del consumo de alcohol y

modificación del estilo de vida, incluyendo la realización de ejercicio físico y una dieta adecuada (39). Si con todo ello no se consigue un adecuado control (cifras de tensión arterial inferiores a 140/90) debe considerarse el tratamiento farmacológico hipotensor, siguiendo las directrices generales del tratamiento de la HAS.

Es importante tener en cuenta la presencia de posibles interacciones farmacológicas entre los diferentes antirretrovíricos y los fármacos hipotensores, especialmente aquellos que son metabolizados por los citocromos hepáticos, vía común para el metabolismo de IP e inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos (ITINAN) (37,38). Los ITIAN son fármacos con escasas interacciones en este sentido, siendo especialmente seguros abacavir, lamivudina, estavudina y zidovudina. El uso concomitante de didanosina y diuréticos de asa o tiacidas puede aumentar el riesgo de hiperuricemia y pancreatitis. La asociación de hidralazina y zalcitabina puede incrementar el riesgo de neurotoxicidad por este último fármaco. Con los ITINAN hay que ser prudentes, especialmente con delavirdina, si se utilizan junto con calcioantagonistas (diltiazem y nifedipino), debiendo realizarse una monitorización de los efectos clínicos de estos últimos. El grupo de análogos de nucleótidos (adefovir, cidofovir y tenofovir) no presenta interacciones significativas con los diferentes hipotensores. Los IP constituyen el grupo con mayor número de interacciones debido a su metabolismo hepático a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6. Amprenavir, ritonavir y saquinavir no deben ser empleados junto con bepridil (nuevo antagonista del calcio no comercializado en nuestro país), y si se emplean junto con otros calcioantagonistas (diltiazem, nicardipino, nimodipino o nifedipino) se aconseja vigilar el efecto clínico de estos últimos. Indinavir y, sobre todo, ritonavir interaccionan con los calcioantagonistas y antiarrítmicos, estando contraindicado el uso de ritonavir con diferentes fármacos de este último grupo. Lopinavir, nelfinavir y saquinavir pueden incrementar los niveles séricos de los antagonistas del calcio no dihidropiridínicos, siendo necesario vigilar el efecto clínico de estos últimos. Los betabloqueantes pueden sumar sus potenciales efectos metabólicos secundarios (resistencia a la insulina, hiperglucemia, reducción del HDL-colesterol y elevación de triglicéridos) a los relacionados con el propio TARGA. Además, también son metabolizados a través de citocromos hepáticos (CYP2D6), habiéndose observado incrementos en las concentraciones de metoprolol, propranolol, pindolol y timolol en pacientes en tratamiento con ritonavir.

## ALTERACIONES RENALES

Diversos efectos secundarios renales se han comunicado en relación con indinavir, especialmente nefrolitiasis y cristaluria, siendo excepcionales los casos descritos en relación con otros fármacos antirretrovíricos. La nefrolitiasis sintomática aparece en el 4-12% de los pacientes en tratamiento con indinavir, pudiendo llegar a producir insuficiencia renal aguda mediante un mecanismo obstructivo, generalmente de grado moderado y reversible. (37,42,43). El tiempo transcurrido desde el inicio del tratamiento hasta el desarrollo de la litiasis sintomática oscila entre 6 y 50 semanas, con una mediana de 21 (43). Más de la mitad de los pacientes tratados con indinavir pueden presentar cristaluria asintomática, generalmente de forma discontinua durante el tra-

tamiento, a veces acompañada de ligero malestar en los flancos abdominales, que puede desaparecer con un adecuado aporte de fluidos (Figura 1), aunque en otras ocasiones es preciso suspender el fármaco (37). También se ha comunicado la producción de necrosis papilar secundaria a un episodio de nefrolitiasis por indinavir (44). Alrededor del 20% de indinavir es excretado sin metabolizar por la orina, dependiendo su solubilidad del pH y flujo urinarios (41,45). El desarrollo de cristaluria y nefrolitiasis se debe al depósito de cristales de monohidrato de indinavir en los túbulos renales, ya que resulta insoluble en el pH alcalino de la orina. Estos cristales constituyen la matriz del cálculo que suele ser radio lúcido, pudiéndose detectar habitualmente mediante ultrasonidos u otras técnicas de imagen.

Otras alteraciones renales descritas en relación con indinavir han sido la piuria persistente en relación con una nefritis intersticial o una lesión inflamatoria urotelial (42,46). La obstrucción intratubular masiva por los cristales depositados induce una inflamación intersticial o reacción de cuerpo extraño con formación de granulomas, que puede progresar hacia la fibrosis intersticial con atrofia renal e insuficiencia renal grave. La nefritis intersticial se manifiesta mediante una ligera elevación de la creatinina sérica junto con cilindros celulares en el sedimento, a veces existe también eosinofilia en sangre periférica o eosinofilia (46). La normalización de la función renal suele ocurrir tras la suspensión del fármaco. La inflamación urotelial se manifiesta por acúmulos de células del epitelio transicional detectables en el sedimento, que pueden proceder de diferentes localizaciones (cálices o pelvis renales, uréter, vejiga y uretra), debido a una reacción inflamatoria secundaria a la irritación producida por los propios cristales de indinavir (46).

El tratamiento concomitante con cotrimoxazol y aciclovir puede interactuar con indinavir a nivel del túbulo renal y favorecer la litogénesis (42). Además, el clima cálido, la coinfección por el virus de la hepatitis C y la hemofilia se han descrito como factores predisponentes para la nefrolitiasis por indinavir (45). Asimismo, los pacientes con alteración previa de la función renal o enfermedad hepática pueden tener incrementada la vida media de indinavir y, por tanto, presentan mayor riesgo de cristaluria y formación de cálculos (42). En un estudio se relacionó la presencia de diferentes alteraciones urológicas asociadas al tratamiento con indinavir con concentraciones séricas elevadas del mismo; en los pacientes que presentaron complicaciones, éstas desaparecían al disminuir la dosis diaria de indinavir (de 800 a 600 mg/día ) (47). En estudios de seguimiento clínico de un elevado número de pacientes en tratamiento con TARGA, indinavir resultó ser el único antirretrovírico relacionado con la aparición de nefrolitiasis, pero no, en cambio, con otras alteraciones renales (insuficiencia renal y proteinuria) (48).

De forma excepcional se ha descrito algún caso aislado de insuficiencia renal asociada a ritonavir (49,50), a veces cuando se ha asociado a saquinavir (51). No está claro el mecanismo de producción de dicho efecto adverso, si bien algunos pacientes tenían junto con la terapia TARGA otros factores potencialmente nefrotóxicos. También de forma aislada, se ha atribuido a algunos ITIAN (didanosina, estavudina) la producción de acidosis tubular renal y de hipofosfatemia secundarias (52,53). El uso de adefovir precisamente no ha sido autorizado por producir alteraciones renales (disfunción tubular

proximal del tipo síndrome de Fanconi con o sin insuficiencia renal asociada) hasta en el 35% de los pacientes tratados con él durante un año (37,42). Por último hay que tener en cuenta que el uso concomitante del TARGA con otros fármacos nefrotóxicos, como cidofovir y foscarnet, puede incrementar el riesgo de daño renal.

## EFFECTOS ADVERSOS GASTROINTESTINALES

Son los que con mayor frecuencia ocasionan los antirretrovíricos, y muy a menudo también los responsables del incumplimiento e, incluso, del abandono del TARGA. En efecto, diversos estudios de cohorte han revelado que los trastornos gastrointestinales constituyen el principal motivo de interrupción de aquél, tanto si es el régimen inicial (37-51% de los casos), como la segunda línea de tratamiento (14-37%) (54-56).

Varios ITIAN provocan náuseas con cierta frecuencia. Entre ellos, la mayor incidencia la alcanzan zidovudina (4-26 %) (57), abacavir, y didanosina (58), aunque con la nueva presentación de este último en forma de cápsulas gastro-resistentes este efecto adverso es menos frecuente.

Entre los IP, saquinavir produce en conjunto náuseas, vómitos, dolor abdominal, dispepsia y diarrea hasta en 20-25% de los pacientes (58), si bien la mayor parte de los casos son leves, transitorios, y no requieren la suspensión del fármaco. Los efectos adversos gastrointestinales (náuseas, vómitos y diarrea) eran extraordinariamente frecuentes cuando ritonavir se administraba en dosis terapéuticas (600 mg cada 12 horas), pues aquéllas suelen aparecer con dosis superiores a 400 mg al día. En la actualidad estos trastornos son mucho más raros, pues el uso casi exclusivo de ritonavir en pequeñas dosis (100-200 mg/12 horas), como potenciador de otros inhibidores de la proteasa, logra evitar su intolerancia gastrointestinal en una elevada proporción de casos.

Indinavir puede ocasionar reflujo gastroesofágico en alrededor del 3% de los pacientes, en los que debe obviarse la utilización de antiácidos tópicos, pues las sales que llevan se unen a indinavir e impiden su absorción, lo que no ocurre con los anti-H2 ni con los inhibidores de la bomba de protones. Se ha observado en algunos ensayos clínicos que con frecuencia amprenavir origina náuseas (38-73%), vómitos (29%) y diarrea (35-56%), aunque tales trastornos suelen desaparecer durante las dos primeras semanas y sólo obligan a la suspensión del fármaco en una proporción considerablemente menor de pacientes (11%) (58).

La diarrea, habitualmente transitoria y de moderada intensidad, es el efecto adverso más común (14-32%) de nelfinavir (59). Ello hace recomendable advertir a los pacientes que con él pueden presentar diarrea, que en la mayoría de las ocasiones ésta no requiere la suspensión del tratamiento, y que los anti-diarréicos comunes como la loperamida, e incluso, la administración de calcio por vía oral, suelen controlarla fácilmente (60).

La combinación de lopinavir con pequeñas dosis de ritonavir también puede causar con frecuencia trastornos gastrointestinales, tales como: diarrea (4-16%), náuseas (7-15%), dolor abdominal (4-8%), vómitos (2-5%) y dispepsia (2%) (61,62). No obstante, dichos efectos adversos suelen ser moderados y transitorios, por lo que sólo implican la interrupción del tratamiento en pocas ocasiones.

## TRASTORNOS NEUROPSÍQUICOS

Algunos fármacos antirretrovíricos pueden provocar diversas alteraciones neuropsíquicas, las cuales conviene distinguir de los síntomas del sistema nervioso central (SNC) causados por la propia infección por el VIH (63). Efavirenz y zidovudina, precisamente los dos de ellos que, en virtud de su mejor penetración a través de la barrera hematoencefálica, alcanzan mayores concentraciones tisulares en el SNC, originan importantes efectos adversos neuropsiquiátricos. De ambos, efavirenz es, con diferencia, el que presenta una mayor incidencia de aquéllos. El 52% de los pacientes de un ensayo clínico que fueron tratados con él experimentaron trastornos neuropsíquicos de diversa índole (64), pero tan sólo el 2,6 % de ellos hubo de suspender su administración. Las anomalías que con mayor frecuencia provoca este fármaco son: sueños vividos y pesadillas, somnolencia, confusión, estupor, dificultad de concentración, inestabilidad, insomnio, ansiedad y cefalea, pero también puede ocasionar ansiedad, euforia, agitación, alucinaciones, "despersonalización", depresión, e ideas suicidas (63,64), habiéndose comunicado recientemente que también puede inducir catatonía (65). Tales efectos adversos suelen aparecer al inicio del tratamiento y desaparecen con frecuencia en el transcurso de 2-4 semanas. La administración nocturna del fármaco disminuye la intensidad de dichas manifestaciones, pero ni el aumento progresivo de su dosis al principio del tratamiento ni el fraccionamiento de la misma han dado resultados. Su asociación con benzodiazepinas, haloperidol, antidepresivos o antihistamínicos ha propiciado una cierta mejoría en algunos casos. Un estudio reciente ha observado que los trastornos neuropsíquicos persistentes fueron tres veces más frecuentes en los pacientes que presentaban mayores concentraciones plasmáticas del fármaco, por lo que se ha recomendado la monitorización de dichas concentraciones cuando aparezcan aquéllos (66). En cualquier caso es importante destacar que los pacientes con antecedentes de depresión o de otras alteraciones mentales deben ser estrechamente vigilados al iniciar un tratamiento con efavirenz. Si las depresiones inducidas por éste son adecuadamente tratadas, no siempre es necesario suspender su administración. Recientemente se ha comunicado la aparición de sueños vividos en cuatro pacientes tratados con nevirapina (67), lo cual ha llevado a especular con que este trastorno, muy frecuente con efavirenz, pueda ser un efecto adverso de clase compartido por los ITINAN (67).

La zidovudina puede inducir confusión, agitación e insomnio en 5% de los pacientes (68) y, menos frecuentemente, manía y depresión (69). En la actualidad la incidencia de estos efectos adversos es menor que en la época anterior al TARGA, tal vez debido a que hoy día se usan dosis de zidovudina muy inferiores a las de entonces. Además, zidovudina puede provocar cefalea intensa, mialgias, y, en casos de sobredosis, convulsiones (70,71).

Se ha observado también cefalea en relación con lamivudina, estavudina, nevirapina, saquinavir, indinavir, ritonavir y amprenavir (72). Estos dos últimos pueden causar, además, parestesias periorales.

La neuropatía periférica, que al ser producida por un mecanismo de toxicidad mitocondrial se trata en profundidad en otro capítulo, es uno de los efectos adversos más frecuentes e importantes de los antirretrovíricos, fundamentalmente (10-24%) de

zalcitabina, didanosina y estavudina (58,73). Esta complicación es más frecuente en los pacientes con un recuento de linfocitos CD4+  $\leq 100$  cel/ $\mu$ L, en los que han sufrido neuropatía periférica con anterioridad, y en los que se tratan a la vez con otros fármacos neurotóxicos, son alcohólicos o tienen un déficit de vitamina B. El tratamiento de este efecto adverso suele ser poco eficaz, e incluye, además de la retirada del fármaco causante, analgésicos (ibuprofeno, capsaicina tópica, etc.), antidepresivos (amitriptilina), cuyos numerosos efectos indeseables pueden ser exacerbados por los inhibidores de la proteasa, y antiepilépticos (carbameceptina, gabapentina, etc.) (74,75).

## MISCELÁNEA

Se han comunicado casi una veintena de casos del denominado "hombro congelado o doloroso" (capsulitis adhesiva), atribuidos todos ellos al indinavir (76-78), excepto uno que se ha relacionado con nelfinavir (79). Esta complicación incapacitante, a menudo bilateral, puede aparecer tras un intervalo de semanas o meses después de haberse iniciado un régimen de TARGA, y, pese a continuarse con éste, suele regresar lentamente con la ayuda de medidas físicas y terapia sintomática. Un estudio multicéntrico europeo ha observado una asociación entre la presencia de artralgias y el tratamiento con ciertos IP como indinavir y la combinación saquinavir-ritonavir (78).

Se conocen también varios casos de ototoxicidad relacionados con diversos ITIAN (zalcitabina, didanosina, zidovudina, estavudina y lamivudina), bien de forma individual o con diversas combinaciones de ellos. A este trastorno de carácter neurosensorial, que es atribuido a toxicidad mitocondrial, parecen estar especialmente predispuestos los pacientes mayores de 45 años y los que presentan con antelación un déficit auditivo. Clínicamente se caracteriza por un cuadro de acúfenos y sordera bilateral, que no remite por completo tras la suspensión del fármaco desencadenante (80-82). Es posible también que los ITIAN favorezcan la aparición de convulsiones febriles en el periodo neonatal, pues se ha observado que los recién nacidos a los que se les administran tienen un riesgo significativamente mayor de padecerlas que los que no los reciben (83).

Otras presuntas complicaciones del TARGA han sido tan raras hasta el momento que deben ser consideradas como anecdóticas. Así, por ejemplo, solo se han descrito cuatro casos de bradiarritmias (tres de ellos relacionados con lopinavir y el otro con nelfinavir) (84-86), y un caso de cada una de las siguientes alteraciones: osteosclerosis, atribuida al efecto retinoide del indinavir (87), anemia intensa (lamivudina) (88), tendinitis de De Quervain (indinavir) (78) y retracción palmar de Dupuytren (indinavir) (78), etc.

Por último, se ha apuntado la posibilidad de que el TARGA constituya un factor desencadenante de crisis de anemia de células falciformes en pacientes que padezcan esta enfermedad (89), y algunos autores han especulado también sobre la existencia de una hipotética relación entre el síndrome del túnel carpiano y los IP (90,91), aunque otros la han rebatido al no hallar evidencias a su favor y al constatar que la prevalencia de esta anomalía neurológica es menor entre los pacientes con TARGA que en la población general (92).

Tabla 1. **Manifestaciones clínicas del efecto retinoide.**



Tabla 2. **Otros efectos adversos cutáneo-mucosos de los fármacos antirretrovíricos.**

Efecto adverso	Fármacos inductores
Reacción de hipersensibilidad	Nevirapina, efavirenz, abacavir, amprenavir
Estomatitis y úlceras bucales	Zalcitabina
Vasculitis leucocitoclástica (rara)	Zidovudina, didanosina, efavirenz, indinavir
Edema inflamatorio (raro) (15,16)	Lopinavir, ¿ritonavir?

## Bibliografía

1. Ward HA, Russo GG, Shrum J. Cutaneous manifestations of antiretroviral therapy. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46: 284-293.
2. Calista D, Boschini A. Cutaneous side effects induced by indinavir. *Eur J Dermatol* 2000; 10:292-6.
3. García-Silva J, Almagro M, Juega J, et al. Protease inhibitor-related paronychia, ingrown toenails, desquamative cheilitis and cutaneous xerosis. *AIDS* 2000; 14:1289-91.
4. Fetter A, Nacci P, Lenhard J, et al. Fat redistribution and retinoid-like symptoms are infrequent in NRTI-experienced subjects treated with amprenavir (abstract 18). En: 7th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, San Francisco, 30 January-2 February 2000. Alexandria, VA. Foundation for Retrovirology and Human Health, 2000.
5. García García MJ, Morano Amado LE, Allegue Rodríguez F, Miralles Álvarez C, Ocampo Hermita A. Paroniquia en pacientes infectados por el VIH tratados con indinavir. *Rev Clin Esp* 2001; 201: 455-458.
6. Lozano F, León EM, Mira JA, Corzo JE, Gómez-Mateos JM. Blepharitis: another retinoid-like manifestation associated to treatment with indinavir. *AIDS* (en prensa).
7. Carr A, Samaras K, Chisholou DJ, Cooper DA. Pathogenesis of HIV-1-protease inhibitor-associated peripheral lipodystrophy, hyperlipidaemia, and insulin resistance. *Lancet* 1998; 351;1881-3.
8. Toma E, Devost D, Chow Lan N, Bhat P. HIV-protease inhibitors alter retinoic acid síntesis. *AIDS* 2001; 15: 1979-1984.
9. Furth PA, Kazakis A. Nail pigmentation changes associated with azidothymidine (zidovudine). *Ann Intern Med* 1987; 107: 350.
10. Grau-Massanes M, Millán F, Febrer MI, et al. Pigmented nail bands and mucocutaneous pigmentation in HIV-positive patients treated with zidovudine. *J Am Acad Dermatol* 1990; 22: 687-688.
11. Cribier B, Mena ML, Rey D, et al. Nail changes in patients infected with human immunodeficiency virus: a prospective controlled study. *Arch Dermatol* 1998; 134: 1216-1220.
12. Joyner S, Lee D, Hay P, Lau R. Hydroxyurea-induced nail pigmentation in HIV patients. *HIV Med* 1999; 1: 40-42.
13. Laughon SK, Shinn LL, Nunley JR. Melanonychia and mucocutaneous hyperpigmentation due to hydroxyurea in an HIV-infected patient. *Int J Dermatol* 2000; 39: 928-931.
14. León EM, Lozano F, Corzo JE, Gómez-Mateos JM. Ungual alterations associated with amprenavir. *Nutr Metabol Dis HIV Infect* 2002; 1:25-29.
15. Lascaux AS, Lesprit P, Bertocchi M, Levy Y. Inflammatory oedema of the legs: a new side-effect of lopinavir. *AIDS* 2001; 819.
16. Eyer-Silva WA, Neves-Motta R, Pinto JFC, Morais de Sá CA. Inflammatory oedema associated with lopinavir-including HAART regimens in advanced HIV-1 infection: report of 3 cases. *AIDS* 2002; 16: 673-674.
17. Qazi N, Morlese J, King DM, Ahmad RS, Nelson M. Diagnosis and management of male breast enlargement in patients with HIV/AIDS. *AIDS Reader* 2000; 10:703-708.
18. Arranz Caso JA, De Miguel Prieto J, Casas E, Sanz J. Gynecomastia without lipodystrophy syndrome in HIV-infected men treated with efavirenz. *AIDS* 2001; 15: 1447-1448.

19. Piroth L, Grappin M, Petit JM, et al. Incidence of gynecomastia in men infected with HIV and treated with highly active antiretroviral therapy. *Scand J Infect Dis* 2001; 33: 559-560.
20. Paech V, Lorenzen T, Von Krosigk A, Graefe K, Stoehr A, Plettenberg A. Gynecomastia in HIV-infected men: association with effects of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16: 1193-1195.
21. Qazi NA, Morlese JF, King DM, Ahmad RS, Gazzard BG, Nelson MR. Gynecomastia without lipodystrophy in HIV-1-seropositive patients on efavirenz: an alternative hypothesis. *AIDS* 2002; 16: 506-507.
22. Benveniste O, Simon A, Herson S. Successful percutaneous dihydro-testosterone treatment of gynecomastia occurring during highly active antiretroviral therapy: four cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 33:891-893.
23. Colson AE, Sax PE. Sexual dysfunction and HIV infection. *AIDS Clin Care* 2000; 12:39-46.
24. Wagner G, Rabkin JG, Rabkin R. Illness stage, concurrent medications, and other correlates of low testosterone in men with HIV illness. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995; 8:204-207.
25. Martínez E, Collazos J, Mayo J. Sexual dysfunction with protease inhibitors. *Lancet* 1999; 353:810-811.
26. Collazos J, Mayo J, Martínez E, Ibarra S. Association between sexual disturbances and sexual hormones with specific antiretroviral drugs. *AIDS* 2002;16:1294-1295.
27. Schrooten W, Colebunders R, Youle M, et al. *AIDS* 2001; 25:1019-1023.
28. Sollima S, Osio M, Muscia F. Protease inhibitors and erectile dysfunction. *AIDS* 2001;15:2331-2333.
29. Colson AE, Sèller MJ, Sax PE, Pettus PT, Platt R, Choo PW. Male sexual dysfunction associated with antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30:27-32.
30. Lallemand F, Salhi Y, Linard F, Giami A, Rozembaum W. Sexual dysfunction in 156 ambulatory HIV-infected men receiving highly active antiretroviral therapy combinations with and without protease inhibitors. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002; 30 :187-90.
31. Collazos J, Martínez E, Mayo J, Ibarra S. Sexual hormones in HIV-infected patients: the influence of antiretroviral therapy. *AIDS* 2002; 16:934-6.
32. Inaba T, Fischer NE, Riddick DS, Stewart DJ, Hidaka T. HIV protease inhibitors saquinavir, indinavir and zidovudine: inhibition of CYP3A4-mediated metabolism of testosterone and benzoxazinorifamycin, KRM-1648, in human liver microsomes. *Toxicol Lett* 1997;93:215-219.
33. Sattler FR, Qian D, Louie S, et al. Elevated blood pressure in subjects with lipodystrophy. *AIDS* 2001;15:2001-2010.
34. Hadigan C, Meigs JB, Corcoran C, et al. Metabolic abnormalities and cardiovascular disease risk factors in adults with human immunodeficiency virus infection and lipodystrophy. *Clin Infect Dis* 2001; 32:130-139.
35. Barbaro G, Klatt E. HIV infection and cardiovascular system. *AIDS Rev* 2002;4: 93-103.
36. Hewitt RG, Thompson WM, Chu A, Hernandez F, Shelton MJ. Indinavir, not nelfinavir, is associated with systemic hypertension when compared to no protease inhibitor therapy. Abstracts of the 8th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; 2001, February 4-8; Chicago. Abstract 658.
37. Szczech LA. Hypertension and medication-related renal dysfunction in the HIV-infected patient. *Semin Nephrol* 2001;21:386-393.
38. Cattelan AM, Trevenzoli M, Naso A, Meneghetti F, Cadrobbi P. Severe hypertension and renal atrophy associated with indinavir. *Clin Infect Dis* 2000;30: 619-621.

39. San Martín MA. Lipodistrofia y repercusión cardiovascular. En: Polo Rodríguez R (editor). Manual de nutrición y sida. Madrid: Nilo Industria Gráfica SA, 2002; 606-625.
40. Stein JH, Klein MA, Bellehumeur JL, et al. Use of human immunodeficiency virus-1 protease inhibitors is associated with atherogenic lipoprotein changes and endothelial dysfunction. *Circulation* 2001;104:257-262.
41. Rickerts V, Brodt H, Staszewski S, Stille W. Incidence of myocardial infarctions in HIV-infected patients between 1983 and 1998: the Frankfurt HIV-cohort study. *Eur J Med Res* 2000;5:329-333.
42. Wali RK, Henrich WL. Recent developments in toxic nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2002;11:155-163.
43. Reiter WJ, Schon-Pernerstorfer H, Dorfinger K, Hofbauer J, Marberger M. Frequency of urolithiasis in individuals seropositive for human immunodeficiency virus treated with indinavir is higher than previously assumed. *J Urol* 1999;161:1082-1084.
44. Dieleman JP, van der Feltz M, Bangma CH, Stricker BH, van der Ende ME. Papillary necrosis associated with the HIV protease inhibitor indinavir. *Infection* 2001;29:232-233.
45. Olyaei AJ, deMattos AM, Bennet WM. Renal toxicity of protease inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9:473-476.
46. Kopp JB, Falloon J, Filie A, et al. Indinavir-associated interstitial nephritis and urothelial inflammation: clinical and cytologic findings. *Clin Infect Dis* 2002;99:1122-1128.
47. Dieleman JP, Gyssens IC, van der Ende ME, de Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentrations in HIV-infected patients. *AIDS* 1999;13:473-478.
48. Fellay J, Boubaker K, Lendergerber B, et al. Prevalence of adverse events associated with potent antiretroviral treatment: Swiss HIV cohort study. *Lancet* 2001;358:1322-1327.
49. Bochet MV, Jacquiaud C, Valantin MA, Katlama C, Deray G. Renal insufficiency induced by ritonavir in HIV-infected patients. *Am J Med* 1998;105:457.
50. Chugh S, Bird R, Alexander EA. Ritonavir and renal failure. *N Engl J Med* 1997; 336:138.
51. Witzke O, Plentz A, Schäfers RF, Reinhardt W, Heeman U, Philip T. Side-effects of ritonavir and its combinations with saquinavir with special regard to renal function. *AIDS* 1997;11:836-838.
52. Morris AAM, Baudouin SV, Snow MH. Renal tubular acidosis and hypophosphatemia after treatment with nucleoside reverse transcriptase inhibitors. *AIDS* 2001;15:140-141.
53. Crowther MA, Callaghan W, Hodsman AB, Mackie ID. Dideoxyinosine-associated nephrotoxicity. *AIDS* 1993;7:131-132.
54. Le Moing V, Chêne G, Leport C, et al. Impact of discontinuation of initial protease inhibitor therapy on further virological response in a cohort of human immunodeficiency virus-infected patients. *Clin Infect Dis* 2002;34:239-247.
55. Dieleman JP, Jambroes M, Gyssens IC, et al. Determinants of recurrent toxicity-driven switches of highly active antiretroviral therapy. The ATHENA cohort. *AIDS* 2002;16:737-745.
56. Bini T, Testa L, Chiesa E, et al. Outcome of a second-line protease inhibitor containing regimen in patients failing or intolerant of a first highly active antiretroviral therapy. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000;24:115-122.
57. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:192-7.

58. Max B and Sherer R. Management of the Adverse Effects of Antiretroviral Therapy and Medication Adherence. *Clin Infect Dis* 2000;30(Suppl 2):S96-116.
59. Powderly WG, Sension M, Conant M,. The efficacy of Viracept (nelfinavir mesylate) in pivotal phase II/III, double-blind, randomized controlled trials as monotherapy and in combination with D4T or AZT/3TC. In: Program and abstracts of the 4th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (Washington DC). Alexandria, VA: Foundation for Retrovirology and Human Health, 1997. Abstract 370.
60. Sherman DS, Fish DN. Management of protease inhibitor-associated diarrhea. *Clin Infect Dis* 2000; 30:908-914.
61. Johnson M, Beall G, Badley A. A phase III, randomized, double-blind trial of Kaletra™ (ABT-378/r) + stavudine (d4T) and lamivudine (3TC) vs. nelfinavir+ d4T/3TC. In: Program and abstract of 5th International Congress on Drug Therapy in HIV Infection, Glasgow, UK, October 22-26, 2000.
62. Walmsley S, Berstein B, King M, et al. Lopinavir-ritonavir versus nelfinavir for the initial treatment of HIV infection. *N Engl J Med* 2002; 346 (26):2039-2046.
63. Treisman GJ, Kaplin AI. Neurologic and psychiatric complications of antirretroviral agents. *AIDS* 2002;16:1201-1215.
64. Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima KT. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999;341:1865-1873.
65. Sabato S, Wesselingh S, Fuller A, Ray J, Mijch A. Efavirenz-induced catatonia. *AIDS* 2002;16:1841-1842.
66. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous systems side effects in HIV-1 infected patients. *AIDS* 2001,15:71-75.
67. Morlese JF, Qazi NA, Gazzard BG, Nelson MR. Nevirapine-induced neuropsychiatric complications, a class-effect of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors?. *AIDS* 2002;16:1840-1841.
68. Rachlis A, Fanning MM. Zidovudine toxicity. Clinical features and management. *Drug Safety* 1993,8:312-320.
69. O'Dowd MA, McKegney FP. Manic syndrome associated with zidovudine. *JAMA* 1988, 260:3587-3588.
70. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH. The toxicity of azidothymidine (AZT) in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. A double-blind, placebo-controlled trial. *N Engl J Med* 1987;317:192-7.
71. Hagler DN, Frame PT. Azidothymidine neurotoxicity. *Lancet* 1986,2:1392-1393.
72. Bacellar H, Munoz A, Miller EN. Temporal trends in the incidence of HIV-1-related neurologic diseases: Multicenter AIDS Cohort Study, 1985-1992. *Neurology* 1994,44:1892-1900.
73. Perry CM, Noble S. Didanosine: an updated review of its use in HIV infection. *Drugs* 1999; 58:1099-1135.
74. Simpson DM, Tagliati M. Nucleoside analogue-associated peripheral neuropathy in human immunodeficiency virus infection. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1995;9:153-161.

75. Shlay JC, Chaloner K, Max B. Acupuncture and amitriptyline for pain due to HIV-related peripheral neuropathy: a randomized controlled trial. Terry Beinr Community Programs for Clinical Research on AIDS. *JAMA* 1998; 280:1590-1595.
76. Peyriere H, Mauboussin JM, Rouanet I, Rouveroux P, Hillaire-Buys, Balmes P. Frozen shoulder in HIV patients treated with indinavir: report of three cases. *AIDS* 1999; 13: 2305-2306.
77. Grasland A, Ziza JM, Raguin C, Pouchot J, Vinceneux P. Adhesive capsulitis of shoulder and treatment with protease inhibitors in patients with human immunodeficiency virus infection: report of 8 cases. *J Rheumatol* 2000; 27: 2642-2646.
78. Florence E, Schrooten W, Verdonck K, Dreezen C, Colebunders R. Rheumatological complications associated with the use of indinavir and other protease inhibitors. *Ann Rheum Dis* 2002; 61:82-84.
79. De Witte S, Bonnet F, Bonarek M, et al. Adhesive capsulitis of the shoulder in an HIV patient treated with nelfinavir. *AIDS* 2002; 16: 1307-1308.
80. Simdon J, Watters D, Bartlett S, Connick E. Ototoxicity associated with use of nucleoside analog reverse transcriptase inhibitors: a report of 3 possible cases and review of the literature. *Clin Infect Dis* 2001; 32: 1623-1627.
81. Rey D, L'Héritier A, Lang JM. Severe ototoxicity in a health care worker who received postexposure prophylaxis with stavudine, lamivudine, and nevirapine after occupational exposure to HIV. *Clin Infect Dis* 2002; 34: 418-419.
82. Marra CM, Wechkin HA, Longstreth WT, et al. Hearing loss and antiretroviral therapy in patients with HIV-1. *Arch Neurol* 1997; 54: 407-410.
83. French Perinatal Cohort Study Group. Risk of early febrile seizure with perinatal exposure to nucleoside analogues. *Lancet* 2002; 359: 583-584.
84. Kikuchi Y, Genka I, Ishizaki A, Sunagawa K, Yasuoka A, Oka S. Serious bradyarrhythmia that was possibly induced by lopinavir-ritonavir in 2 patients with acquired immunodeficiency syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 488-490.
85. Jiménez FJ, Pinilla J, Repiso M, Labarga P. Bloqueo auriculoventricular completo en un paciente tratado con lopinavir/ritonavir. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002; 20:415-418.
86. Landovitz RJ, Sax PE. Symptomatic junctional bradycardia after treatment with nelfinavir. *Clin Infect Dis* 1999; 29: 449-450.
87. Begovac J, Bayer K, Krpan D, Kusec V. Osteosclerosis and periosteal new bone formation during indinavir therapy. *AIDS* 2002; 16: 803-804.
88. Weitzel T, Plettenberg A, Albrecht D, Lorenzen T, Stoehr A. Severe anemia as a newly recognized side-effect caused by lamivudine. *AIDS* 1999; 13: 2309-2310.
89. Lowe SH, Prins JM, van der Lelie J, Lange JMA. Does highly active antiretroviral therapy induce sickle cell crises?. *AIDS* 2002; 16:1572-1573.
90. Sclar G. Carpal tunnel syndrome in HIV-1 patients: a metabolic consequence of protease inhibitor use?. *AIDS* 2000; 14: 336-338.
91. Pascua Molina J. Carpal tunnel syndrome in a patient with lipodystrophy. *Nutr Metabol Dis HIV Infect* 2002; 1:33-35.
92. Asensio O, Arranz Caso JA, Rojas R. Carpal tunnel syndrome in HIV patients? *AIDS* 2002; 16: 948-950.