



**Efectos Secundarios**  
**del Tratamiento Antirretroviral**

***Dr. Ismael Escobar Rodríguez***

(FEA. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario  
Doce de Octubre. Madrid IMSALUD)

## [ INTRODUCCIÓN ]

En el actual contexto del manejo del paciente con infección por el VIH tratado con fármacos antirretrovirales, la no existencia de efectos adversos debidos a los mismos no puede ser considerado un objetivo realista. Los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral (TAR) se caracterizan por aparecer con una elevada frecuencia, tener una gravedad moderada-alta (necesitando, por tanto, de un manejo clínico complejo), afectar, algunos de ellos y de forma notable, a la adherencia al TAR y ser una de las principales causas de cambio justificado en la terapia de combinación antirretroviral prescrita en el paciente.

La capacidad potencial de los efectos adversos del TAR para afectar negativamente a la adherencia al TAR ha quedado evidenciada en diferentes estudios. Así, por ejemplo, el estudio PACTA permitió establecer que los efectos secundarios y el temor a que éstos aparecieran eran los principales obstáculos que manifestaban los pacientes para el cumplimiento del TAR prescrito.<sup>1</sup> Sin embargo, la capacidad de la toxicidad del TAR para afectar negativamente a la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) requiere estudios bien diseñados que permitan valorar y cuantificar este aspecto con las herramientas de medida de CVRS apropiadas; así por ejemplo, un reciente estudio ha evidenciado que la lipodistrofia, por sí misma, no parece afectar a la CVRS en el paciente HIV si no va acompañada de otros factores individuales relacionados con el paciente.<sup>2</sup>

Desde el punto de vista clínico, la gravedad de la patogenia de los efectos adversos al TAR (a medio y largo plazo) es una de las principales causas de suspensión y/o modificación del TAR en el paciente naive, tal y como queda establecido en los trabajos de Mocroft et al<sup>3</sup> en la que la toxicidad del TAR fue a causa del 58% de los cambios en una cohorte de 556 pacientes, porcentaje que alcanza el 64% en el trabajo de D'Arminio MA et al<sup>4</sup> en 862 pacientes. Un reciente trabajo español<sup>5</sup> que analiza una cohorte de 401 pacientes, encuentra que los efectos adversos aparecen como causa para suspender o modificar el TAR en un porcentaje del 46,2% para el tratamiento de inicio, 49,1% para el segundo tratamiento y 47,1% para el tercero. En esta cohorte, la toxicidad gastrointestinal fue la más frecuente (27,3%) seguida de las alteraciones metabólicas (18,7%).

Algún trabajo reciente ha analizado la evolución de las causas de ingresos hospitalarios del paciente HIV, encontrando que la toxicidad del TAR aparece, en la actualidad, como responsable de un 6,4 % de los mismos.<sup>6</sup>

La constatación de estas realidades es una de las principales razones que ha provocado que se haya pasado de una actitud terapéutica precoz a otra más conservadora en la decisión de iniciar el TAR<sup>7</sup> e implica la necesidad de que estos efectos adversos sean conocidos por todos los profesionales sanitarios implicados en la atención al paciente con infección VIH con el fin de poder prevenirlos, detectarlos de forma precoz y manejarlos adecuadamente. También resulta fundamental que el paciente conozca los efectos adversos potenciales del TAR con objeto de facilitar el consenso y compromiso necesarios antes de iniciar el primer TAR o cuando se deban realizar cambios por fracaso terapéutico. De esta manera el paciente puede participar en el reconocimiento precoz de los mismos y en su manejo, así como en la selección de los fármacos si tiene antecedentes personales que los contraindiquen y, por último, puede favorecerse la adherencia al TAR si el paciente conoce que algunos de los efectos secundarios son leves o moderados y transitorios. Para alcanzar estos objetivos es imprescindible la accesibilidad de los pacientes a los profesionales que los atienden, bien a través de visitas en las consultas externas o bien facilitando las consultas telefónicas.

El presente capítulo tiene como objetivo hacer una revisión sobre los efectos secundarios del tratamiento antirretroviral y su manejo clínico, agrupando las manifestaciones yatrogénicas del TAR por aparatos o sistemas. Se ha incluido un pequeño comentario inicial sobre la toxicidad mitocondrial como mecanismo de toxicidad final grupo-específico de los inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (ITIAN).

## [TOXICIDAD MITOCONDRIAL]

El daño mitocondrial aparece como mecanismo responsable final de la toxicidad de los ITIAN tras demostrarse la

capacidad de los mismos de inhibir la ADN polimerasa- $\gamma$ , enzima responsable de la replicación del ADN mitocondrial.<sup>8</sup> Esta hipótesis parece estar avalada por la similitud entre las manifestaciones clínicas de las enfermedades mitocondriales hereditarias y los efectos secundarios de los ITIAN (polineuropatía, pancreatitis, acidosis láctica etc). Por otro lado, un aspecto característico de este mecanismo tóxico es la capacidad de producir una inhibición eficaz de la ADN polimerasa- $\gamma$  en un compartimento tisular específico por cada ITIAN, lo que se traduce, clínicamente, en una especificidad de los efectos secundarios de cada ITIAN hacia los diferentes órganos y sistemas.

### [ALTERACIONES METABÓLICAS Y DE DISTRIBUCIÓN DE GRASA CORPORAL]

130

La etiopatogenia de las alteraciones metabólicas y de distribución de grasa corporal parece multifactorial, siendo el TAR condición necesaria pero no suficiente y existiendo efectos diferenciales para cada familia de antirretrovirales. Ambos efectos adversos han aparecido frecuentemente asociados, aunque no necesariamente tienen por que aparecer juntos y se desconoce cual es la exacta interrelación entre ambos.

Su importancia clínica radica, por un lado en su posible capacidad para incrementar el riesgo cardiovascular a largo plazo<sup>9</sup> y por otro en afectar, de forma negativa, a aspectos psicológicos y sociales de los pacientes que los sufren, sobre todo las alteraciones en la distribución de grasa corporal.<sup>10</sup> Recientemente han sido publicadas unas recomendaciones de consenso para el manejo de estas alteraciones metabólicas y de distribución de grasa corporal.<sup>11</sup> El tratamiento de estas alteraciones está basado en el ejercicio físico, medidas dietéticas y modificaciones del TAR, teniendo en cuenta que cualquier cambio en la terapia de combinación antirretroviral exige fármacos cuya efectividad permita mantener inhibida la replicación viral.

## Factores de riesgo

Aunque las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal fueron descritas inicialmente en pacientes tratados con inhibidores de proteasa (IP) y al poco de introducirse estos fármacos en la práctica clínica, hoy día está establecido que las alteraciones de la grasa corporal pueden aparecer también en pacientes que han sido tratados exclusivamente con ITIAN, sólo<sup>12</sup> o en combinación con un inhibidor de transcriptasa inversa no análogo (ITINAN)<sup>13</sup> aunque la inclusión de los IP en el tratamiento antirretroviral aumenta el riesgo de aparición de lipodistrofia y acelera su progresión.<sup>14</sup> La recuperación inmunológica podría jugar un papel ya que los pacientes con alteraciones de la grasa corporal suelen tener unos mejores resultados inmunológicos y virológicos que los pacientes sin cambios corporales.<sup>15</sup> No obstante, esta observación puede indicar una mayor exposición a los fármacos antirretrovirales y no factor de riesgo independiente ya que las alteraciones de la grasa corporal también se han documentado en pacientes con primoinfección, en los que se mantiene el número y la funcionalidad de los linfocitos CD4, y que han recibido tratamiento antirretroviral.<sup>16</sup>

La edad o el sexo femenino se han identificado como factores de riesgo,<sup>17</sup> sin embargo otros factores relacionados con el paciente o de tipo ambiental así como la relación de las alteraciones de la distribución de la grasa corporal con el síndrome de emaciación, conocido antes de la era del tratamiento antirretroviral de alta actividad, permanecen aún sin resolver.

## Alteraciones metabólicas

El diagnóstico y la monitorización de las alteraciones metabólicas está basado en inferir los criterios generales de manejo clínico a las características de la población infectada por el VIH. El diagnóstico de la dislipemia se basa en realizar un perfil lipoproteico (colesterol total, colesterol LDL, colesterol HDL y triglicéridos). El objetivo de la evaluación y tratamiento de la dislipemia ha de ser la prevención de la enfermedad aterosclerótica, que se define, desde un punto de vista práctico por la obtención de valores de colesterol LDL

por debajo de ciertos límites, tanto más bajos en relación con la existencia de enfermedad coronaria o riesgo equivalente de dicha enfermedad.

Si las concentraciones de triglicéridos son superiores a 500 mg/dL el objetivo prioritario del tratamiento de la dislipemia será prevenir la pancreatitis aguda mediante el descenso de los triglicéridos. Debe, además, descartarse la existencia de dislipemia secundaria a diabetes mellitus, hipotiroidismo, enfermedad obstructiva hepática, enfermedad renal crónica y fármacos que aumentan el colesterol LDL y disminuyen el colesterol HDL (corticosteroides, progestágenos y esteroides anabolizantes).

Las medidas generales para el tratamiento de las alteraciones metabólicas están basadas en adecuar la dieta a la alteración metabólica predominante, ejercicio aeróbico regular y recomendar activamente la abstención de fumar, al ser el hábito tabáquico un factor de riesgo cardiovascular susceptible de intervención. Si estas medidas generales no se pueden aplicar o son incapaces de mantener un buen control metabólico, será necesario recomendar tratamiento farmacológico.



En el caso de la dislipemia, lo primero es considerar la posibilidad de suspender los inhibidores de proteasa, si forman parte del TAR, siendo la sustitución del IP por nevirapina y abacavir la simplificación en la que se ha obtenido mejores resultados. Si la hipercolesterolemia es la alteración metabólica predominante, las estatinas deberían ser los fármacos de elección y, entre ellas, pravastatina, que no interacciona con el citocromo P-450, y atorvastatina que lo hace con su isoenzima 3A4 en mucha menor medida que las otras estatinas, debieran constituir el tratamiento de elección con objeto de evitar interacciones farmacológicas clínicamente relevantes con el TAR. En el caso de la hipertrigliceridemia, el tratamiento de elección son los fibratos, incluyendo gemfibrozil, fenofibrato o bezafibrato.

En el caso de la diabetes mellitus, no siempre es necesario considerar la retirada de los IP. La prescripción de tratamiento antidiabético específico en los pacientes infectados por el VIH debe contemplar los siguientes aspectos: grado de hiperglicemia con/sin síntomas o signos de insulinopenia y

presencia o no de cambios corporales y el tipo predominante de tales cambios.

El tratamiento con insulina se debe considerar en los pacientes con diabetes de debut, sobre todo si existe insulinoopenia. Si los cambios corporales no son aparentes y no existen datos de insulinoopenia, el tratamiento antidiabético puede orientarse a retrasar la absorción de glucosa en el intestino con fármacos tipo acarbosa, o bien a incrementar la secreción de insulina con sulfonilureas o repaglinide. Si el cambio corporal predominante es la lipoacumulación o si existe sobrepeso, la metformina es el tratamiento de elección. En el caso de la lipoatrofia, son necesarios más estudios para confirmar si el tratamiento con glitazonas tiene algún tipo de utilidad.

La hiperlactatemia es relativamente frecuente en pacientes tratados con ITIAN. Sin embargo, el efecto secundario grupo-específico más importante de los ITIAN es un cuadro de acidosis láctica y esteatosis hepática, de baja incidencia, pero que puede llegar a ser mortal sino se diagnostica con rapidez. La etiología probablemente sea secundaria a la toxicidad mitocondrial ya descrita de los ITIAN. El tratamiento consiste en retirar los ITIAN de la pauta antirretroviral, monitorizar los niveles de lactato, proporcionar soporte hidroelectrolítico junto con cofactores vitamínicos y antioxidantes. Para reiniciar el TAR, evitar incorporar ITIAN y si no fuera posible, al menos se recomienda no emplear zidovudina, didanosina o estavudina.

### **Alteraciones de la distribución de la grasa corporal**

Con el nombre de lipodistrofia se engloba un fenómeno de redistribución de la grasa corporal, con aumento de la grasa del tronco (intraabdominal, dorsocervical y mamaria) y disminución de la grasa subcutánea (cara y extremidades). Previo al empleo del TAR de alta actividad esta alteración era una entidad infrecuente asociada a defectos genéticos o a alteraciones inmunológicas.

El diagnóstico es clínico, basado en la presencia de cambios físicos compatibles, sin que existan métodos objetivos de

medida ni valores de referencia. El ejercicio físico y la intervención psicológica individualizada y específica parecen ser los caminos a seguir, mientras que la sustitución de fármacos antirretrovirales o el uso de fármacos con efectos metabólicos no están justificados con un nivel de evidencia aceptable.

### [TOXICIDAD CUTÁNEA]

Todos los grupos de antirretrovirales presentan, en mayor o menor medida, toxicidad a nivel cutáneo: Sequedad cutáneo-mucosa (zidovudina, didanosina y lamivudina), úlceras en mucosa oral (zalcitabina), hiperpigmentación cutánea (zidovudina), exantema (nevirapina, efavirenz y todos los IP), foliculitis, sequedad, descamación, prurito (nelfinavir, indinavir, ritonavir), alopecia (indinavir, ritonavir). La importancia clínica de la toxicidad cutánea es variable, desde trastornos fácilmente controlables con un mayor cuidado e hidratación de la piel, hasta manifestaciones clínicas graves que obligan a la suspensión del antirretroviral implicado. En este sentido, las reacciones adversas clínicamente más importantes son el exantema asociado a nevirapina y la reacción de hipersensibilidad a efavirenz.



### Exantema por nevirapina

Presenta una frecuencia del 19 % (grave en 6.9 % y en forma de síndrome de Stevens-Johnson en < 1 %). Aparece de forma temprana (en las primeras seis semanas de tratamiento) y su principal manifestación clínica es la aparición de un exantema eritematoso, difuso, maculo-papular en tronco, cara y extremidades.

Puede prevenirse mediante un inicio escalonado de dosis (200 mg/día las dos primeras semanas) y deben evitarse corticoides profilácticos. Es necesario diferenciar la gravedad del cuadro para orientar la decisión clínica: Si sólo existe eritema (con o sin prurito) debe mantenerse nevirapina y añadir un antihistamínico. Si aparece exantema macular o máculo-



papular eritematoso difuso y urticaria debe interrumpirse nevirapina de forma transitoria y reintroducir a 200 mg/día si la suspensión fuera superior a 7 días. En el caso de una forma exantemática grave debe suspenderse nevirapina de forma definitiva y no volver a reintroducir en el futuro.<sup>7</sup>

### Hipersensibilidad por abacavir.

Presenta una frecuencia del 3-4 % y a aparece asociada a varias muertes (con o sin re-exposición). Se manifiesta de forma temprana (en las primeras seis semanas, media 11 días) y tiene una evolución rápida. Hasta el momento no se han descrito, de forma concluyente, factores de riesgo ni marcadores específicos (salvo algún factor de riesgo genético asociado al haplotipo HLA).

Las manifestaciones clínicas son fiebre (80%), mialgias, síntomas respiratorios, (disnea, odinofagia, tos), síntomas gastrointestinales (nauseas, vómitos, diarreas) y exantema de gravedad variable.

Debe plantearse la suspensión del tratamiento o en el caso de que haya dudas, mantener el tratamiento 24 horas con vigilancia estrecha hasta diagnóstico diferencial. Si se decide la suspensión, debe ser definitiva y no debe volver a utilizarse, ya que los casos graves y las muertes están relacionadas con re-exposiciones. El tratamiento debe hacerse con corticoides y/o antihistamínicos y la información al paciente resulta de gran importancia, debiendo advertir, de forma rigurosa, que la aparición de fiebre, rash, tos y síntomas gastrointestinales debe ser motivo de contacto inmediato con la consulta médica.

### [TOXICIDAD DIGESTIVA]

La toxicidad digestiva del TAR se traduce fundamentalmente en pancreatitis, relacionada con el daño mitocondrial que producen los ITIAN y toxicidad gastrointestinal (nauseas, vómitos, diarrea).

### **Pancreatitis**

Asociada a los ITIAN (didanosina, estavudina). Generalmente es asintomática y cuando existen manifestaciones clínicas son en forma de dolor abdominal y diarrea. El manejo clínico se basa en suspender permanentemente la administración de los fármacos antirretrovirales implicados.

### **Toxicidad gastrointestinal**

Se traduce en náuseas, vómitos y diarrea. Constituyen efectos adversos característicos y muy frecuentes de todos los IP. La etiología es multifactorial y su manejo clínico se basa en informar al paciente (incorporando medidas no farmacológicas de tipo higiénico y dietético) junto con la utilización de antidiarreicos (loperamida, metamucil, fibra soluble) y antieméticos (metoclopramida, domperidona).



### **[TOXICIDAD HEPÁTICA]**

Los ITIAN son los fármacos menos hepatotóxicos (a pesar de que la acidosis láctica y esteatosis hepática son específicas de este grupo farmacológico). Los IP también pueden producir elevaciones graves de los enzimas hepáticos, por toxicidad directa o como una manifestación del síndrome de reconstitución inmune en coinfección con VHB y/o VHC. En cuanto a los ITINAN, la hepatotoxicidad es un efecto adverso frecuente de nevirapina y de efavirenz. Esta toxicidad hepática de los ITINAN parece ser más incidente cuando hay coinfección con otros virus hepatotropos (VHB, VHC).<sup>18</sup> El manejo clínico se basa en descartar otros factores causales (hepatitis virales, alcoholismo...), vigilancia estrecha con controles analíticos periódicos y si el aumento de transaminasas es mayor de 5 veces el valor límite de normalidad, considerar suspensión de tratamiento siendo obligado interrumpirlo si el aumento de transaminasas es mayor de 10 veces el valor límite de normalidad, existe clínica de hipersensibilidad o síntomas de fallo hepático o acidosis láctica.

## [TOXICIDAD SOBRE SISTEMA NERVIOSO Y MUSCULAR]

### Toxicidad neuropsíquica

Es el perfil de toxicidad característico de efavirenz. Aparece con una frecuencia del 20-25 % y es dosis-dependiente. Se manifiesta en las primeras semanas de tratamiento, siendo su etiología desconocida aunque parece estar relacionada con niveles plasmáticos de efavirenz superiores a  $> 4$  mg/mL.<sup>19</sup>

Sus manifestaciones clínicas son mareo, vértigo, ansiedad, somnolencia, trastornos del sueño, agravamiento de problemas psíquicos preexistentes y alteraciones motoras. Debe ser evitado en pacientes con trastornos psíquicos mayores. En la información al paciente se debe valorar estilos de vida y actividad así como recomendar la administración nocturna (dosis única), 1-2 horas después de la cena. Efavirenz debe ser suspendido en casos graves o muy invalidantes y puede valorarse el empleo benzodiazepinas y/o neurolépticos.



### Neuropatía periférica

Asociado a algunos ITIAN (zalcitabina, didanosina, estavudina) con una frecuencia elevada: 12 % - 45 %. La etiología puede estar relacionada con una Interacción entre citoquinas y factores de crecimiento neuronal o con la existencia de neuropatía previa o factores de riesgo (alcoholismo, desnutrición, diabetes...). Las manifestaciones clínicas son hipoestesia, perestesia y dolor en extremidades. El tratamiento se basa en evitar asociaciones de fármacos neurotóxicos, mantener el TAR en casos no muy graves o en ausencia de alternativas y el empleo de fármacos con actividad en el dolor neuropático (capsaicina tópica, gabapentina, benzodiazepinas, carbamacepina, antidepresivos tricíclicos). En casos progresivos o invalidantes puede ser necesario suspender el TAR.

### Miopatía

Relacionada con el mecanismo de toxicidad mitocondrial asociado a zidovudina. Es un efecto adverso infrecuente pero potencialmente grave del tratamiento con este fármaco. clínicamente se traduce en mialgias, debilidad muscular proximal y aumento de enzimas musculares (CPK, LDH, aldolasa). El tratamiento se basa en el empleo de corticoides y en casos graves suspender el tratamiento con zidovudina.

### [TOXICIDAD RENAL]

La insuficiencia renal por indinavir es la principal causa de toxicidad renal asociada al TAR. Se traduce en elevación de creatinina, generalmente asintomática, con un origen patogénico en la existencia de nefritis intersticial por cristales de indinavir. El manejo clínico se basa en evitar el empleo de este IP en insuficiencia renal crónica así como la recomendación al paciente de una hidratación adecuada.

138

La forma de nefrolitiasis por indinavir se manifiesta en dolor cólico lumbar, hematuria y fiebre (siendo necesario un diagnóstico diferencial con pielonefritis). El manejo clínico se basa en una adecuada hidratación, empleo de AINEs y valorar suspensión del fármaco. Parece tener una cierta utilidad la posibilidad de ajustar los niveles plasmáticos de indinavir ya que un estudio evidenció que hasta un 80 % de pacientes que presentaban síntomas de nefrotoxicidad tenían concentraciones plasmáticas de indinavir elevadas a dosis de 800 mg/8horas.<sup>20</sup>

### [BIBLIOGRAFÍA]

- 1.- Estudio sociosanitario, antropológico y prospectivo DELPHI. Infección por VIH y cumplimiento del tratamiento antirretroviral en España (PACTA). Patrocinado por GESIDA y SEFH. Gabinete de Estudios Sociológicos Bernard Krief. 1999.
- 2.- Blanch J, Rousaud A, Martínez E, De Lazzari, Peri JM, Milinkovic A et al. Impact of lipodystrophy of the quality of life of HIV-1-infected patients. J Acquir Immune Defic Syndr 2002; 31(4):404-7

- 3.- Mocroft A, Youle M, Moore A, Sabin CA, Madge S, Lepri AC et al. Reasons for modification and discontinuation of antiretrovirals: results from a single treatment centre. *AIDS* 2001; 15: 185-94.
- 4.- D'Arminio MA, Lepri AC, Rezza G, Pezzotti P, Antinori A, Phillips AN et al. Insights into the reasons for discontinuation of the first highly active antiretroviral therapy (HAART) regimen in a cohort of antiretroviral naive patients. *AIDS* 2000; 14:499-507.
- 5.- Grupo de Estudio VIHIVIR+. Estudio epidemiológico retrospectivo sobre la duración del tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en España. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(19):721-4.
- 6.- Valencia ME, Martín-Carbonero L, López M, Soriano V, Moreno V, Zález-Lahoz J. Motivo de ingreso hospitalario en pacientes con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la era del tratamiento antirretroviral de gran actividad. *Med Clin (Barc)* 2002; 119(8):293-5.
- 7.- Rubio R, Berenguer J, Miró JM, Antela A, Iribarren JA, González J et al. Recomendaciones de GESIDA/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en pacientes adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana en el año 2002. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20(6):244-303.
- 8.- Brinkman K, Hofstede HJM, Burger DM, Smeitink JA, Koopmans PP. Adverse effects of reverse transcriptase inhibitors:mitochondrial toxicity as common pathway. *AIDS* 1998; 12: 1735-1744.
- 9.- Wall JL, David M, Fichtenbaum CJ. The risk of ischemic cardiovascular disease is significant in persons with HIV infection. 9th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 2002 (Abstract 695).
- 10.- Collins E, Wagner C, Walmsley S. Psychological impact of the lipodystrophy syndrome in HIV infection. *The AIDS Reader* 2000; 10: 546-551.
- 11.- Martínez E, Fernández-Miranda C, Conget I, Moreno S, Santamaría JM, Boix V, et al. Actitud ante las alteraciones metabólicas y de distribución de la grasa corporal en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana que reciben tratamiento antirretroviral. Documento de consenso de GESIDA y del Plan Nacional sobre el SIDA. En: *Terapia Antirretroviral y Enfermedades Asociadas al VIH (2000-2002)*. Ed. Doyma S.L, 2002
- 12.- Magde S, Kinloch-de-Loes S, Mercey D, Johnson MA, Weller IVD. Lipodystrophy in patients naive to HIV protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 735-737.
- 13.- Aldeen T, Wells C, Hay P, Davidson F, Lau R. Lipodystrophy associated with nevirapine containing antiretroviral therapies. *AIDS* 1999; 13: 865-867.

- 14- Van der Valk M, Gisolf EH, Reiss P, et al. Increased risk of lipodystrophy when nucleoside analogue reverse transcriptase inhibitors are included with protease inhibitors in the treatment of HIV -1 infection. *AIDS* 2001; 15: 847-855.
- 15- Wurtz R, Ceaser S. Adipose redistribution in human immunodeficiency virus-seropositive patients: association with CD4 response. *Clin Infect Dis* 2000; 31: 1497-1498.
- 16- Goujard C, Boufassa F, Deveau C, Laskri D, Meyer L, for the PRIMO group. Incidence of clinical lipodystrophy in HIV-1-infected patients treated during primary infection. *AIDS* 2001; 15: 282-284.
- 17- Martinez E, Mocroft A, Garcia-Viejo MA, et al. Risk of lipodystrophy in HIV -1-infected patients treated with protease inhibitors: a prospective cohort study. *Lancet* 2001; 357: 592-598.
- 18.- Sulkowsky MS, Thomas DL, Mehta SH, Chaisson RE, Moore RD. Hepatotoxicity associated with nevirapine or efavirenz-containing antiretroviral therapy: role of hepatitis B and C infections. *Hepatology* 2002; 35: 182-9.
- 19.- Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, Greub G, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS* 2001; 15:71-5.
- 20.- Dieleman JP, Gyssens IC, Van der Ende ME, De Marie S, Burger DM. Urological complaints in relation to indinavir plasma concentration in HIV-infected patients. *AIDS* 1999; 13: 473-8.

