

Diagnòstic i tractament de les alteracions neuropsiquiàtriques en la infecció per l'HIV

J. BLANCH

IMPACTE DE L'HIV AL SISTEMA NERVIÓS CENTRAL

L'HIV envaeix el sistema nerviós central (SNC) de forma precoç durant el curs de la infecció, penetrant la barrera hematoencefàlica mitjançant els macròfags infectats ("efecte cavall de Troia"). Un cop a l'SNC, el virus utilitza els macròfags i altres cèl·lules de la glia per a la seva replicació. A diferència del que es pensava en un principi, els darrers estudis han demostrat que el virus no infecta les neurones, i la destrucció neuronal es produeix a partir de l'efecte de les substàncies citotòxiques alliberades per les cèl·lules de la glia destruïdes pel virus. La disfunció neuronal apareix en una prevalença molt variable. Mentre que algun estudi havia demostrat alteracions cognitives en un 40% de pacients asimptomàtics, estudis posteriors realitzats en poblacions més àmplies no han observat alteracions significatives en pacients asimptomàtics. Per altra banda, tot i que alguns investigadors creuen que una càrrega viral plasmàtica alta pot associar-se a una alteració neurològica, altres estudis han pogut demostrar que l'SNC és com un compartiment en el qual la replicació viral es realitza de forma diferent a la resta de l'organisme.

SÍNDROMES CLÍNQUES

La infecció per l'HIV pot donar lloc a síndromes neuropsiquiàtriques en qualsevol estadiatge de la malaltia. L'HIV pot afectar diverses àrees del sistema nerviós i donar lloc a diverses manifestacions d'afectació neuropsiquiàtrica, com la neuropatia perifèrica, la demència, el trastorn cognitiu motor menor, la simptomatologia psicòtica o la simptomatologia afectiva (depressió o mania).

La demència associada a l'HIV i el trastorn cognitiu motor menor associat a l'HIV es diferencien per la importància i la durada dels dèficits cognitius. El trastorn cognitiu motor menor és un trastorn menys greu que la demència, i no sempre evoluciona cap a demència. En el trastorn cognitiu motor menor existeix una disfunció neuronal, sense mort cel·lular com passa en la demència. No obstant això, tots dos s'han associat a un augment de la mortalitat dels pacients infectats.

L'afectació neurocognitiva associada a l'HIV és inicialment subcortical, tot i que si progressa pot arribar a afectar zones corticals. Per aquest motiu, els símptomes de deteriorament cognitiu que apareixen en primer lloc són alentiment psicomotor, reducció del processament de la informació, afectació de la memòria verbal i de l'aprenentatge i, posteriorment, afectació de les funcions executives. Aquesta afectació subcortical també pot donar lloc a simptomatologia afectiva (depressió o mania) o simptomatologia psicòtica.

Els episodis afectius (depressius o maníacs) i psicòtics tendeixen a aparèixer en estadiatges avançats de la infecció per l'HIV, i sovint s'associen a una afectació cognitiva i motora. A més, també s'han associat a un augment de la mortalitat. En un estudi realitzat amb 19 pacients amb simptomatologia maníaca, sense antecedents familiars o personals de patologia psiquiàtrica, es va observar que el tractament amb zidovudina proporcionava un efecte protector enfront de l'aparició de mania. També es va observar que els pacients amb mania tenien una major afectació neurocognitiva que els pacients sense simptomatologia maníaca.

. Els pacients infectats per l'HIV també poden presentar una síndrome confusional (*delirium*), especialment en estadiatges avançats de la malaltia. Les estimacions de prevalença de síndrome confusional en pacients HIV positius van des d'un 43% a més d'un 65% en les fases finals de la sida. El *delirium* també s'associa a un augment de la mortalitat, i sempre s'ha d'atribuir a una causa deguda a una intoxicació iatrogènica o induïda per substàncies d'abús, infeccions, neoplàsies o alteracions metabòliques. Alguns tractaments antiretrovirals, com la zidovudina o l'efavirenz, poden causar una síndrome confusional.

SÍNDROMES PEDIÀTRIQÜES PER L'HIV/SIDA

L'impacte de l'HIV en el desenvolupament del sistema nerviós dels nens és més important que en el desenvolupament del sistema nerviós de l'adult. El terme "demència" no s'utilitza habitualment per descriure els dèficits cognitius en els nens per part dels pediatres i psiquiatres infantils. En el seu lloc es fa servir l'expressió encefalopatia progressiva associada a l'HIV o encefalopatia per HIV. L'encefalopatia progressiva associada a l'HIV en nens es caracteritza per una tríada de símptomes: creixement cerebral alterat, disfunció motora progressiva i pèrdua o estancament en les etapes del desenvolupament. Tot i que molts nens amb la infecció per l'HIV són considerats asimptomàtics, molts estudis han observat un cert grau de retard cognitiu i en el llenguatge.

DIAGNÒSTIC I TRACTAMENT DELS TRASTORNS PSIQUIÀTRICS

Demència i espectre dels trastorns cognitius

Els símptomes dels canvis cognitius deguts a l'HIV poden ser subtils i poden diferenciar-se dels símptomes associats a la demència cortical. Per exemple, la demència associada a l'HIV, a causa de la seva localització

subcortical, es manifesta més freqüentment en forma d'alentiment psicomotor que de dèficits en el reconeixement verbal o visual. El Mini-Examen Cognoscitiu (Mini-Mental) no és sensible als símptomes cognitivomotors associats a l'HIV. També s'ha vist que l'autoavaluació del pacient del seu estat cognitiu tampoc és fiable. Si existeix la sospita d'una afectació cognitiva incipient, serà necessari realitzar una exploració neuropsicològica exhaustiva per precisar les àrees afectades per la disfunció cognitiva. Les exploracions d'imatge cerebral, com la ressonància magnètica, pot ser que no mostrin alteracions significatives, per la qual cosa no són útils per a la confirmació del diagnòstic de demència associada a l'HIV.

El tractament farmacològic de les disfuncions cognitives associades a l'HIV consisteix en la destrucció del propi virus mitjançant una combinació de medicaments antiretrovirals potents i una difusió a través de la barrera hematoencefàlica. Els trastorns cognitius sovint van acompanyats d'altres símptomes que també caldrà tractar específicament amb medicaments no antiretrovirals, com els antidepressius en el cas de la presència de simptomatologia depressiva, antipsicòtics sedants en el cas de la presència d'agitació, o psicoestimulants, tipus metilfenidat, en el cas de la presència de fatiga.

Síndrome confusional o *delirium*

Davant de la presència d'una síndrome confusional, cal pensar en una possible causa toxicometabòlica, com per exemple, una hipoxèmia en el context d'una pneumònia, una urèmia en el context d'una nefropatia, una hiperamonièmia en el context d'una insuficiència hepàtica, o l'efecte d'algun medicament o combinació de medicaments. Cal realitzar una exploració mèdica i neurològica completa, amb analítica completa, "screening" de tòxics i estudis de neuroimatge. A vegades també pot estar indicada la realització d'una punció lumbar. El tractament de la síndrome confusional és el tractament de la seva causa. En cas de presència d'agitació psicomotora o de símptomes psicòtics, com idees delirants o al·lucinacions, caldrà utilitzar antipsicòtics.

Trastorns de l'estat d'ànim

Com a trastorns de l'estat d'ànim s'inclouen el trastorn depressiu i la mania. Mentre que el trastorn depressiu està caracteritzat per tristor, manca d'il·lusió per les coses, alentiment psicomotor, idees de culpa i de suïcidi, sensació de fatiga, etc., la mania es caracteritza per hiperactivitat, eufòria, irritabilitat i expansivitat. Tot i que el maneig d'aquests trastorns en pacients infectats per l'HIV és similar al tractament en la població psiquiàtrica general, cal descartar la presència d'alguna causa mèdica no psiquiàtrica o medicamentosa que pugui explicar la simptomatologia depressiva o maníaca. L'efavirenz i l'interferó s'han associat a l'aparició de simptomatologia depressiva, mentre que la simptomatologia maníaca pot estar causada per la mateixa infecció cerebral de l'HIV per gèrmens oportunistes, neoplàsies o alguns tractaments com la zidovudina, la didanosina, l'efavirenz, els corticoides o el consum de substàncies d'abús.

Suïcidi

En estudis realitzats en els anys vuitanta, abans de la introducció dels tractaments antiretrovirals, es presentaven percentatges de suïcidis consumats fins a 66 vegades més en HIV+ que en la població general. Malgrat això, dades més recents mostren taxes de suïcidi moderadament elevades i comparables amb les de poblacions amb altres malalties. Sembla que el suïcidi és més freqüent en pacients en fases més avançades de la malaltia, tot i que sovint és difícil poder esbrinar la causa exacta de la mort de forma retrospectiva. Malgrat aquestes dificultats metodològiques, sembla clar que existeixen uns factors de mal pronòstic de realitzar un suïcidi, com la presència d'un trastorn depressiu major, el consum de substàncies d'abús i/o alcohol, tenir antecedents personals psiquiàtrics i de consum de substàncies d'abús, tenir antecedents d'intents de suïcidi previs, i també influeixen algunes característiques individuals com són el fet de ser del sexe masculí, l'edat avançada i la manca d'un suport social adequat. Aquests factors coincideixen amb els factors que condicionen un major risc de suïcidi en la població general, per tant, no semblen ser específics de la malaltia per l'HIV.

En relació amb la ideació suïcida, s'ha vist que és més alta en pacients homosexuals o en pacients amb dependència a drogues per via parenteral. D'altra banda, aquesta taxa no es diferencia gaire de les persones HIV- amb les mateixes característiques i sembla que un 15% dels casos persisteix passat un temps, independentment de si es tracta d'una persona HIV+ o HIV-.

Trastorns per consum de substàncies

En el nostre medi els trastorns per consum de substàncies d'abús presenten una prevalença molt alta en la població de persones infectades per l'HIV. Els pacients amb dependència a drogues o alcohol tenen un alt risc d'infectar-se o de contagiar la infecció. A més, el consum de substàncies d'abús s'associa a un pitjor compliment dels tractaments antiretrovirals i dels controls mèdics, per la qual cosa existeix un major risc d'aparició de resistències. Els pacients seropositius que estan en tractament de deshabitació amb metadona i que reben antiretrovirals poden patir una reducció de l'efecte de la metadona amb la conseqüent aparició de símptomes d'abstinència. Això és degut al fet que els antiretrovirals tenen un potent efecte inductor del complex enzimàtic de metabolització hepàtica. En aquests casos caldrà augmentar la dosi de la metadona. En altres casos, però, els antiretrovirals poden produir un augment de l'efecte de la metadona que es pot manifestar en forma de sedació excessiva.

Trastorns d'ansietat

Els pacients infectats per l'HIV poden presentar simptomatologia ansiosa en diferents fases de la malaltia, com a conseqüència de les dificultats per afrontar aquestes noves situacions. En molts casos es pot aconseguir una reducció d'aquesta simptomatologia mitjançant una intervenció psicoterapèutica adequada. A part d'aquesta simptomatologia ansiosa reactiva a factors estressants, els pacients infectats per l'HIV també poden presentar trastorns d'ansietat com en la població general, com el trastorn d'angoixa, el trastorn d'ansietat generalitzada, la fòbia social, l'agorafòbia, el trastorn per estrès posttraumàtic i d'altres. A diferència de la població

general, en els pacients HIV+ s'ha d'intentar evitar la utilització de fàrmacs ansiolítics com les benzodiazepines, a causa de l'existència d'interaccions farmacocinètiques amb molts tractaments antiretrovirals.

Trastorns psicòtics

Els trastorns psicòtics es caracteritzen per la presència d'idees delirants i al·lucinacions auditives. Poden associar-se a un trastorn psiquiàtric primari com l'esquizofrènia, però també poden aparèixer en el context de la pròpia infecció per l'HIV, especialment en fases avançades de la malaltia; en el context d'altres infeccions oportunistes o neoplàsies que afectin el sistema nerviós central; o en el context d'altres trastorns descrits anteriorment, com la mania, la demència o la síndrome confusional. Cal realitzar un estudi complet per tal d'establir el diagnòstic diferencial. En els pacients amb un trastorn psiquiàtric primari es poden utilitzar els fàrmacs antipsicòtics prescrits anteriorment, tenint en compte el risc de possibles interaccions amb alguns antiretrovirals, especialment entre la clozapina i el ritonavir o la zidovudina. En el cas de símptomes psicòtics atribuïts a patologia no psiquiàtrica s'aconsella la utilització d'antipsicòtics amb menys efectes secundaris extrapiramidals, com la risperidona o l'olanzapina, especialment en fases avançades de la infecció. En aquests casos també s'aconsella donar la mínima dosi eficaç.

Trastorns del son

Els trastorns del son són freqüents en el pacients HIV+. Sovint són un símptoma més d'altres trastorns com la depressió, el consum de tòxics, la demència o la síndrome confusional. L'efavirenz també s'ha associat sovint a la presència de malsons.

Símptomes i síndromes associats a l'HIV amb implicacions psiquiàtriques

Alguns símptomes, com la fatiga, la pèrdua de pes, el dolor i la disfunció sexual poden ser deguts tant a la infecció com al seu tractament, però

també poden ser l'expressió de trastorns psiquiàtrics. En aquests casos serà necessari realitzar una avaluació i tractament conjuntament amb els professionals de la salut mental. La fatiga és un símptoma comú i sovint crònic en el context de la infecció per l'HIV, tot i que freqüentment s'associa a un estat d'ànim depressiu o a una incapacitat física, especialment en fases avançades de la infecció. El dolor persistent a causa de lesions herpètiques, neuropatia perifèrica, miopatia o altres poden generar idees de desesperança i simptomatologia depressiva. Les alteracions en la funció sexual poden estar condicionades per factors psicològics, però també poden ser degudes als efectes secundaris d'alguns antiretrovirals.

TRACTAMENT PSIQUIÀTRIC

Generalitats

Abans d'entrar en la descripció detallada de la utilització dels diversos grups de psicofàrmacs, cal tenir en compte algunes consideracions generals en relació amb el tractament psicofarmacològic en els pacients HIV+.

Consideracions farmacocinètiques i farmacodinàmiques

Diversos estudis han demostrat que aquests pacients presenten alteracions en el sistema nerviós central que afecten de forma específica, tant el sistema dopaminèrgic com el sistema serotoninèrgic. L'afectació del sistema dopaminèrgic podria explicar la major sensibilitat als efectes secundaris de medicaments antidopaminèrgics, com alguns antipsicòtics, però també alguns antiemètics. Per altra banda, l'afectació del sistema serotoninèrgic podria explicar, en part, la major prevalença de trastorns afectius, especialment de trastorn depressiu, en aquesta població.

Molts medicaments antiretrovirals poden produir interaccions farmacocinètiques, especialment pel seu efecte inductor o inhibidor d'alguns dels isoenzims del sistema del citocrom P450. Per exemple, el ritonavir inhibeix els isoenzims 3A4, 2D6 i 2C9/19 del citocrom P450. Molts psicofàrmacs, com la fluoxetina, la paroxetina, els antidepressius tricíclics, l'haloperidol, etc. es metabolitzen mitjançant els isoenzims 3A4 i 2D6 i, per

tant, el seu efecte pot estar alterat quan s'administren conjuntament amb el ritonavir. Altres inhibidors de la proteasa també tenen un efecte inhibidor sobre aquests dos isoenzims, mentre que la nevirapina i l'efavirenz, ambdós inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs dels nucleòsids, produeixen un efecte inductor de l'isoenzim 3A4; per tant, provocarien la reducció de l'eficàcia d'altres fàrmacs metabolitzats per aquests isoenzims. En el cas dels pacients en tractament de manteniment amb metadona, la introducció d'antiretrovirals amb efecte inductor dels isoenzims responsables del seu metabolisme ha produït la reducció de la seva eficàcia i, per tant, l'aparició de símptomes d'abstinència. Malgrat tot, fins ara no existeixen estudis que hagin demostrat la repercussió clínica de la interacció dels antiretrovirals amb altres psicofàrmacs.

A causa de les peculiaritats farmacocinètiques i farmacodinàmiques esmentades, cal tenir en compte una sèrie de precaucions a l'hora d'utilitzar psicofàrmacs en pacients HIV+, igual que ho faríem en el cas de pacients d'edat avançada o pacients amb altres malalties mèdiques afegides. La Guia Clínica per al tractament psicofarmacològic de pacients HIV+ amb trastorns psiquiàtrics, elaborat per l'*American Psychiatry Association* (APA), estableix les següents directrius generals:

- Iniciar el tractament amb dosis més baixes a les aconsellades habitualment (meitat de dosi) i fer increments més lents als aconsellats habitualment fins a assolir la resposta clínica.
- Intentar una dosificació tan senzilla com sigui possible, intentant la polimediació i el fraccionament de les dosis.
- Tenir en compte i vigilar la possible aparició d'efectes secundaris.
- Tenir en compte la farmacocinètica dels fàrmacs administrats per evitar el risc d'interaccions farmacològiques.

Compliment terapèutic

Tot i que el compliment terapèutic no ha de ser tan estricte com en el cas dels tractaments antiretrovirals, molts estudis sobre la utilització de psi-

cofàrmacs en pacients HIV+ han evidenciat l'elevada taxa d'abandonaments. De fet, el risc d'abandonament del tractament psicofarmacològic en la població psiquiàtrica general ja acostuma a ser alt. A això s'hi afegeix, a més, el fet que es tracti d'un col·lectiu de pacients polimedocats i relativament joves, la qual cosa dificulta més l'acceptació del tractament psicofarmacològic.

D'altra banda, molts dels pacients HIV+ del nostre medi, tenen antecedents de dependència a substàncies d'abús, per la qual cosa està contraindicada l'administració a aquests pacients de psicofàrmacs amb poder addictiu.

Efecte dels psicofàrmacs sobre la immunitat

Alguns estudis realitzats *in vitro* han demostrat que alguns medicaments utilitzats en psiquiatria poden produir algun efecte sobre el sistema immunitari. Així, per exemple, s'ha comprovat que l'alprazolam (benzodiazepina) produeix una reducció de la funció immunitària, mentre que el liti sembla tenir un efecte estimulador de la funció immunitària. Algunes estudis ha demostrat que els pacients que consumeixen regularment derivats opiacis presentaven una reducció de la seva immunitat. Malgrat tot, fins a l'actualitat no s'ha pogut demostrar la rellevància clínica d'aquests efectes.

Antidepressius

Generalitats

En primer lloc cal tornar a insistir que la prevalença de trastorns de l'estat d'ànim i d'ansietat en els pacients HIV+ és superior a l'observada en la població general, per la qual cosa és important que el metge infectòleg adquireixi els coneixements suficients per al maneig d'antidepressius en aquests pacients. A més, s'ha comprovat l'eficàcia d'alguns fàrmacs antidepressius en la reducció d'alguns dolors, com per exemple, el de la neuropatia perifèrica. Tot i que diversos estudis realitzats en pacients HIV+ amb depressió major han demostrat una bona eficàcia i tolerància de

diversos antidepressius, és important continuar realitzant més estudis per intentar superar les limitacions d'estudis anteriors. Molts d'aquests estudis previs s'han realitzat abans de la introducció de les noves combinacions d'antiretrovirals (època pre-HAART), per tant no es coneixen bé les possibles repercussions clíniques de les possibles interaccions farmacològiques, i, a més, s'han realitzat especialment en pacients en fases avançades de la infecció, amb la qual cosa podia resultar difícil mesurar bé la resposta clínica antidepressiva produïda pel fàrmac.

Antidepressius tricíclics

Els antidepressius tri i tetracíclics (clomipramina, imipramina, amitriptilina, maprotilina, etc.) han demostrat una gran eficàcia en el tractament de la depressió en la població general i també en pacients HIV+. No obstant això, la seva utilització està limitada pels efectes secundaris, especialment pel seu efecte anticolinèrgic, en forma de sequedat de mucoses, restrenyiment, retenció urinària i altres, que poden produir l'aparició d'infeccions oportunistes, sobretot en estadiatges avançats de la malaltia. Altres efectes secundaris com la sudoració excessiva, la dificultat en l'acomodació visual, el risc d'alteració de la conducció cardíaca, la hipotensió ortostàtica, etc. dificulten molt la seva tolerància. A més, aquests efectes secundaris poden estar potenciat per la interacció farmacològica amb alguns antiretrovirals. Per tant, en el cas d'utilitzar algun d'aquests antidepressius, és aconsellable la utilització de dosis baixes i monitorar bé l'aparició de possibles efectes secundaris.

Inhibidors selectius de la recaptació de serotonina

Aquests fàrmacs (fluvoxamina, fluoxetina, paroxetina, sertralina i citalopram) es van introduir en la dècada dels noranta i en diversos estudis realitzats en població psiquiàtrica general han demostrat la mateixa eficàcia i menys efectes secundaris que els antidepressius tricíclics. També s'ha demostrat una bona eficàcia i tolerància en el tractament de la depressió en pacients HIV+. Atès que es metabolitzen principalment mitjançant l'i-

soenzim 2D6 del citocrom P450, s'ha de vigilar la seva administració conjunta amb els inhibidors de la proteasa, especialment el ritonavir. A causa de l'efecte inhibidor del ritonavir, existeix el risc de l'aparició de la denominada síndrome serotoninèrgica, produïda per un excés de fàrmacs serotoninèrgics. Aquesta síndrome cursa amb febre, tremolor, convulsions, coma, i fins i tot pot ser mortal. Entre els inhibidors selectius de la recaptació de serotonina, els que tenen menys efecte sobre el sistema del citocrom P450 són el citalopram i la sertralina.

Altres antidepressius

Tot i que existeixen molts més fàrmacs antidepressius comercialitzats en el nostre país, només destacarem dos dels que es fan servir més sovint: la venlafaxina i la mirtazapina. La venlafaxina és un inhibidor de la recaptació de serotonina i noradrenalina similar als antidepressius tricíclics, tot i que sense gran part dels efectes secundaris d'aquests. Existeixen estudis que indiquen que la venlafaxina disminueix la concentració d'indinavir, per la qual cosa podria donar lloc a l'aparició de resistències davant d'aquest inhibidor de la proteasa. Tot i que actualment no existeixen dades clíniques que ho demostrin, s'aconsella evitar la venlafaxina en pacients que prenen indinavir.

La mirtazapina també és un antidepressiu noradrenèrgic i serotoninèrgic, tot i que de forma més específica, és a dir, evitant els efectes secundaris com l'insomni, la disfunció sexual, les nàusees o les molèsties gastrointestinals. El potent efecte antihistamínic d'aquest fàrmac produeix un efecte de sedació o somnolència i un augment de pes. Aquestes propietats poden ser desitjables en alguns pacients HIV+ amb insomni i baix pes. No es coneixen dades sobre interaccions farmacològiques significatives entre la mirtazapina i els antiretrovirals.

Antipsicòtics

Generalment, l'administració de fàrmacs antipsicòtics en pacients HIV+ en estadiatges avançats de la malaltia s'associa a més risc d'aparició d'e-

fectes secundaris extrapiramidals, especialment quan s'utilitzen antipsicòtics típics (o clàssics) d'alta potència antidopaminèrgica. També s'han observat efectes extrapiramidals, com distonies, rigidesa muscular i acatúsia associada a l'administració d'antipsicòtics típics (o clàssics) de baixa potència, com la clorpromacina o la levomepromacina, o a antipsicòtics atípics com la risperidona o l'olanzapina. De tota manera, es pot evitar l'aparició d'aquests efectes secundaris si es segueixen les recomanacions de l'*American Psychiatry Association*, d'utilitzar dosis baixes i fer augments progressius i lents d'aquests fàrmacs antipsicòtics. D'altra banda, s'han observat alteracions motores de característiques parkinsonianes en pacients HIV+ en fases avançades de la malaltia, però que no estaven prenent antipsicòtics ni altres fàrmacs amb efecte antipsicòtic. Estudis post-mortem han observat alteracions microscòpiques i depleció de dopamina en els ganglis de la base, la qual cosa permetria explicar aquestes alteracions motores sense antipsicòtics, però també la major sensibilitat d'aquests pacients a patir efectes extrapiramidals pels antipsicòtics. S'ha descrit un model similar de sensibilitat als efectes secundaris extrapiramidals que coincideix amb els del deteriorament neuronal de la gent gran.

En qualsevol persona que segueix tractament antiretroviral s'ha de vigilar la possible interacció amb els fàrmacs antipsicòtics, atès que pot augmentar el risc d'aparició d'efectes secundaris produïts per aquests últims.

Ansiolítics

Els ansiolítics més àmpliament utilitzats en la pràctica clínica són les benzodiazepines, tot i que existeixen altres fàrmacs indicats per al tractament dels trastorns d'ansietat. Les benzodiazepines tenen molts inconvenients quan s'administren a pacients HIV+. En primer lloc, molts d'aquests pacients pateixen o tenen antecedents personals de patologia relacionada amb el consum de substàncies, per la qual cosa existeix un risc d'induir dependència a les benzodiazepines. D'altra banda, les benzodiazepines tenen el risc de produir un deteriorament cognitiu o efectes paradoxals d'agitació psicomotora o síndrome confusional en pacients HIV+ amb

certa afectació del sistema nerviós central. Finalment, les benzodiazepines es metabolitzen principalment per l'isoenzim 3A del citocrom P450, amb la qual cosa pot existir risc d'interaccions farmacològiques amb els inhibidors de la proteasa, els quals també es metabolitzen per aquesta via. El lorazepam, l'oxazepam i el temazepam són les úniques benzodiazepines que només es conjuguen sense utilitzar enzims de metabolització hepàtica, amb la qual cosa s'eviten possibles interaccions. D'aquestes, l'única actualment comercialitzada en el nostre medi és el lorazepam.

El ritonavir és un potent inductor de la glucuronil-transferasa hepàtica i pot provocar la disminució dels nivells plasmàtics i, per tant, de l'efecte de les benzodiazepines que es metabolitzen principalment per la via de la conjugació, com el mateix lorazepam. Per tant, algunes vegades caldrà augmentar les dosis de lorazepam en aquells pacients que comencin tractament amb ritonavir.

Testosterona

Alguns estudis han comprovat que la testosterona és eficaç pel tractament d'alguns símptomes causats per la infecció per l'HIV (per exemple, cansament, debilitament, disfunció sexual i simptomatologia depressiva), especialment en pacients en fases més avançades de la infecció. A diferència del que succeeix en la població general, en els pacients HIV+ la millora clínica amb el tractament amb testosterona no es correlaciona amb els valors basals de testosterona. Pacients amb nivells normals de testosterona responen igual de bé que els pacients amb nivells inferiors als de referència.

Fàrmacs emprats pel tractament de patologia associada al consum de substàncies

Alguns estudis han observat interaccions farmacològiques entre la metadona i alguns antiretrovirals. Així, per exemple, s'ha vist que la metadona augmenta els nivells plasmàtics de zidovudina. Un estudi va comprovar que l'abacavir augmenta l'eliminació de metadona, tot i que no es coneix ben bé el mecanisme d'acció exacte. Els inhibidors de la proteasa poden

tenir un efecte tant inhibidor com inductor de la metabolització de la metadona. Així, mentre el ritonavir i l'indinavir semblen produir un efecte inhibidor i, per tant, d'augment dels nivells plasmàtics de la metadona, el nefinavir sembla tenir un efecte inductor del seu metabolisme i provocar la reducció dels nivells plasmàtics de metadona i, per tant, el risc d'aparició de síndrome d'abstinència. Finalment, els inhibidors no nucleòtids de la transcriptasa inversa (nevirapina i efavirenz) produeixen un efecte inductor del metabolisme de la metadona i també poden desencadenar una síndrome d'abstinència.

S'aconsella monitorar les dosis de metadona en els pacients que comencin tractament amb inhibidors de la proteasa o inhibidors no nucleòtids de la transcriptasa inversa.

Tractaments alternatius

El pacients HIV+ tendeixen a prendre substàncies denominades "naturals" o de les medicines alternatives per tractar símptomes psicopatològics com l'insomni, l'estat d'ànim deprimat, l'ansietat o els dèficits neurocognitius com, per exemple, l'*Hypericum perforatum* (Herba de Sant Joan), la Valeriana, la S-adenosilmetionina (SAM-e), la melatonina, el Ginkgo-Biloba i el Kava-Kava. S'ha demostrat que l'herba de Sant Joan conté una substància amb un potent efecte inductor de l'isozim 3A del citocrom P450 i, per tant, amb un risc de reduir els nivells plasmàtics d'alguns anti-retrovirals. Per tant, l'Agència Federal dels Aliments i el Medicament (*Food and Drug Administration*, FDA) va emetre un comunicat de salut pública en el qual es desaconsellava l'administració simultània de l'Herba de Sant Joan amb inhibidors de la proteasa o inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa.

BIBLIOGRAFIA

- Altice, F.L., Friedland, G.H., Cooney, E.L. *Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone*. AIDS 1999; 13: 957-962.

- Ayuso-Mateos, J.L. Trastornos neuropsiquiátricos en el SIDA. McGraw-Hill Interamericana, Madrid 1997.
- Bachanas, P.J., Kullgren, K.A., Morris, M.K., Jones, J.S. *Influence of family factors and illness parameters on HIV-infected children's cognitive, academic and psychological functioning*. NIMH Conference on the role of families in adapting to an Preventing HIV/AIDS. Washington, DC, July 1998.
- Blanch, J., Corbella, B., García, F., Parellada, E., Gatell, J.M. *Maniac syndrome associated with efavirenz overdose*. Clinical Infectious Diseases 2001; 33: 270-271.
- Blanch, J., Martínez, E., Rousand, A. *Preliminary data of a prospective study on the neuropsychiatric side-effects after inhibition of efavirenz*. J Acquir Immune Syndr 2001; 27: 336-343.
- Borg, L., Kreek, M. *Clinical problems associated with interactions between methadone pharmacotherapy and medications used in the treatment of HIV-1 positive and AIDS patients*. Current opinion in Psychiatry 1995; 8: 199-202.
- Breitbart, W., Marotta, R., Platt, M. i cols. *A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients*. Am J Psychiatry 1996; 153: 231-237.
- Catalan, J., Burgess, A., Klimes, I. Psychological medicine of HIV infection. Oxford University Press, New York 1995.
- Childs, E.A., Lyles, R.H., Selnes, O.A. i cols. *Plasma viral load and CD4 lymphocytes predict HIV-associated dementia and sensory neuropathy*. Neurology 1999; 52: 607-613.
- Confrancesco, J., Whalen, J.J., Dobs, A.S. *Testosterone replacement options for HIV-infected men*. J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol 1997; 16: 254-265.
- Cornblath, D.R., McArthur, J.C. *Predominantly sensory neuropathy in patients with AIDS and AIDS-related complex*. Neurology 1988; 38: 794-796.
- Cote, T., Biggar, R., Dannenberg, A. *Risk of suicide among persons with AIDS: A national assessment*. JAMA 1992; 268: 2066-2068.
- Ellen, S.R., Judd, F.K., Mijch, A.M., Cochram, A. *Secondary mania in patients with HIV infection*. Aust NZ J Psychiatry 1999; 33: 353-360.
- Elliot, A.J., Russo, J., Bergam, K., Claypoole, K., Uldall, K.K., Roy-Byrne, P.P. *Antidepressant efficacy in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder: An open trial of nefazodone*.
- Ellis, R.J., Deutsch, R., Heaton, R.K., Marcotte, T.D., McCutchan, J.A., Abramson, I., Thal, L.J., Atkinson, J.H., Wallace, M.R., Grant, I. (San Diego HIV Neurobehavioral Research Center Group): *Neurocognitive impairment is an independent risk factor for death in HIV infection*. Arch Neurol 1997; 416-424.

- Goodkin, K. *Psychiatric disorders in HIV-spectrum illness*. Tex Med 1988; 84: 55-61.
- Grant, I., Atkinson, J., Hesselink, J. i cols. *Evidence for early central nervous system involvement in the acquired immunodeficiency virus syndrome (AIDS), and other human immunodeficiency virus (HIV) infections*. Annals Intern Med 1987; 107: 828-836.
- Inkina, N., Price, R.W., Barbour, J. i cols. *HIV-1 compartmentalization and discordant virology failure in CSF and plasma (abstract 297)*. Sixth Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections 1999; 124.
- Janssen, R.S. (*American Academy of Neurology Workgroup on the Nomenclature for HIV-Associated Cognitive Disorders*): *Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV-1) infection*. Neurology 1991; 41: 778-785.
- Kelly, B., Raphael, B., Judd, F. i cols. *Suicidal ideation, suicide attempts and HIV infection*. Psychosomatics 1998; 39: 405-415.
- Kiebertz, K., Simpson, D., Yiannoutsos, C. i cols. *A randomized trial of amitriptyline and mexiletine for painful neuropathy in HIV infection*. Neurology 1998; 51: 1682-1688.
- Kizer, K.W., Green, M., Perkins, C.I., Doebbert, G., Hughes, M.J. *AIDS and suicide in California*. JAMA 1998; 260: 1881.
- Levin, G.M., Nelson, L.A., Devane, C.L., Preston, S.L., Carson, S.W., Eisele, G. *Venlafaxine and indinavir: Results of a pharmacokinetic interaction study*. 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. American Society for Microbiology, Washington, DC, 1999; abstract 661.
- Lyketos, C.G., Schwartz, J., Fishman, M., Treisman, G. *AIDS mania*. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1997; 9: 277-279.
- Maj, M. *Organic mental disorders in HIV-1 infection*. AIDS 1990; 4: 831-840.
- Maj, M., Starace, F., Sartorius, N. *Mental Disorders. A: HIV-1 Infection and AIDS*. Hogrefe and Huber Publishers, Göttingen 1993.
- Marzuk, P., Tierney, H., Tardiff, K. i cols. *Increased risk of suicide in persons with AIDS*. JAMA 1988; 259: 1333-1337.
- Marzuk, P.M., Tardiff, K., Leon, A.C. i cols. *HIV seroprevalence among suicide victims in New York City, 1991 – 1993*. Am J Psychiatry 1997; 154: 1720-1725.
- Masliah, E., Ge, N., Mucke, L. *Pathogenesis of HIV-1 associated neurodegeneration*. Crit Rev Neurobiol 1996; 10: 57-67.

- Mayeux, R., Stern, Y., Tang, M. i cols. *Mortality risk in gay men with HIV infection and cognitive impairment*. Neurology 1993; 43: 176-182.
- Mayeux, R., Stern, Y., Tang, M.X. i cols. *Mortality risks in gay men with human immunodeficiency virus infection and cognitive impairment*. Neurology 1993; 43: 176-182.
- McCande-Katz, E.F., Farber, S., Sewyn, P.A., O'Connor, A. *Decrease in methadone levels with nelfinavir mesylate (letter)*. Am J Psychiatry 2000; 157: 481.
- Mijch, A.M., Judd, F.K., Lyketsos, C.G., Cochran, A. *Secondary mania in patients with HIV infection: Are antiretrovirals protective?* J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1999; 11: 475-480.
- Mintz, M. *Neurological and developmental problems in pediatric HIV infection*. J Nutr 1996; 126 (Suppl. 10): 2663-2673.
- Nath, A., Jankovic, J., Pettigrew, L.C. *Movement disorders and AIDS*. Neurology 1987; 37: 37-41.
- Practice Guideline for the Treatment of Patients with HIV/AIDS. American Psychiatric Association, Washington, DC, 2001.
- Piscitelli, S.C., Burstein, A.H., Chaitt, D., Alfaro, R.M., Falloon, J. *Indinavir concentrations and St John's wort*. Lancet 2000; 355: 547-548.
- *Product monograph: Sustiva Ó (efavirenz)*. Wilmington, Delaware. Dupont Pharmaceuticals 1999.
- Rabkin, J.G., Rabkin, R., Wagner, G. *Testosterone replacement therapy in HIV illness*. Gen Hosp Psychiatry 1995, 17: 37-42.
- Rabkin, J.G., Wagner, G.J., Rabkin, R. *Testosterone therapy for human immunodeficiency virus-positive men with and without hypogonadism*. J Clin Psychopharmacol 1999; 19: 19-27.
- Schwartz, E.L., Brechbuhl, A.B., Kahl, P., Miller, M.A., Selwyn, P., Friedland, G.H. *Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV-infection*. J Acquire Immune Defic Syndr 1992; 5: 619-626.
- Schwartz J.A., McDaniel, J.S. *Double-blind comparison of fluoxetine and desipramine in the treatment of depressed woman with advanced HIV disease: A pilot study*. Depress Anxiety 1999; 9: 70-74.
- Sewell, D.D., Jeste, D.V., McAdams, L.A. i cols. (HNRC Group). *Neuroleptic treatment of HIV-associated psychosis*. Neuropsychopharmacology 1994; 10: 223-229.
- Shedlack, K.J., Soldato-Couture, C., Swanson, C.L. Jr., *Rapidly progressive traumatic dyskinesia in AIDS (letter)*. Biol Psychiatry 1994; 35: 147-148.

- Stahl, S.M. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and practical applications. Cambridge University Press, New York 1996.
- Swindells, S., Zheng, J., Gendelman, H.E. *HIV-associated dementia: New insights into a disease pathogenesis and therapeutic interventions*. AIDS Patient Care STDS 1999; 3: 153-163.
- Van Gorp, W.G., Satz, P., Hinkin, C. i cols. *Meta-cognition in HIV-1 seropositive asymptomatic individuals: Self-ratings versus objective neuropsychological performance*. J Clin Exp Neuropsychol 1991; 13: 812-819.
- Van Haastrecht, H.J., Mientjes, G.H., Van den Hoeck, A.J., Coutinho, R.A. *Death from suicide and overdose among drug injectors after disclosure of first HIV test result*. AIDS 1994; 8: 1721-1725.
- Westermeyer, J., Seppala, M., Gasow, S., Carlson, G. *AIDS-related illness and AIDS risk in male homo/bisexual substance abusers: Case reports and clinical issues*. Am J Drug Alcohol Abuse 1989; 15: 443-461.
- Wilson, J.A., Smith, R.G. *Relation between elderly and AIDS patients with drug-induced Parkinson's disease (letter)*. Lancet 1987; 2: 686.
- Zink, W.E., Zheng, J., Persidsky, Y., Poluektova, L., Gendelman, H.E. *The neuro-pathogenesis of HIV-1 infection*. FEMS Immunol Med Microbiol 1999; 26: 233-241.

ADRECES D'INTERÈS A INTERNET

- <http://www.aac.org>
[AIDS Action Committee (AAC)]
- <http://www.ama-assn.org>
(American Medical Association)
- <http://www.brta-hta.org>
(Business and Labor Resource Service)
- <http://www.cdc.gov>
[Centers for Disease Control and Prevention (CDC)]
- <http://www.cdcpin.org>
[CDC National Prevention Information Network (CDCNAC)]
- <http://www.cdcpin.org/db/public/fundmain.htm>
(CDC National AIDS Funding Database)
- <http://www.cdcpin.org/news/start.htm>
(AIDS Daily Summary)

- <http://www.fda.gov>
[Food and Drug Administration (FDA)]
- <http://www.fda.gov/medbull/contents.html>
(FDA Medical Bulletin)
- <http://www.fda.gov/oashi/aids/hiv.gov>
(FDA/OASHI/AIDS)
- <http://www.healthcg.com>
(Healthcare Communications Group)
- <http://www.healthfinder.gov>
(Healthfinder)
- <http://www.hivdent.org>
(HIVDent)
- <http://www.hiv-web.ianl.gov>
(Human Retroviruses and AIDS Sequence Database)
- <http://www.piv.org>
(CMV Retinitis Education and Treatment Information)
- <http://www.planetq.com/aidsvl/index.html>
(AIDS Virtual Library)
- <http://www.psych.org/aids>
(American Psychiatric Association)
- <http://www.service.emory.edu/SEATEC/AETCdir.html#USA>
[AIDS Education Training Centers (AETC)]
- <http://www.hopkins-aids.edu>
(Johns Hopkins AIDS Service)
- <http://www.idsociety.org>
(Infectious Diseases Society)
- <http://www.infoaht.org>
[National Hemophilia Foundation (NHF)]
- <http://www.meniscius.com/hiv>
(Insights in HIV Disease Management)
- <http://www.medmatrix.org/index.asp>
(Medical Matrix)
- <http://www.nas.edu>
(National Academy of Sciences)
- <http://www.natap.org>
[National AIDS Treatment Advocacy Project (NATAP)]

- <http://www.nih.gov>
[National Institutes of Health (NIH)]
- <http://www.nsf.gov>
(National Science Foundation)
- <http://www.noah.cuny.edu/aids/aids.html>
(New York Online Access on Health)
- <http://www.phrma.org>
[Pharmaceutical Research Manufacturers Association of America (PhRMA)]