

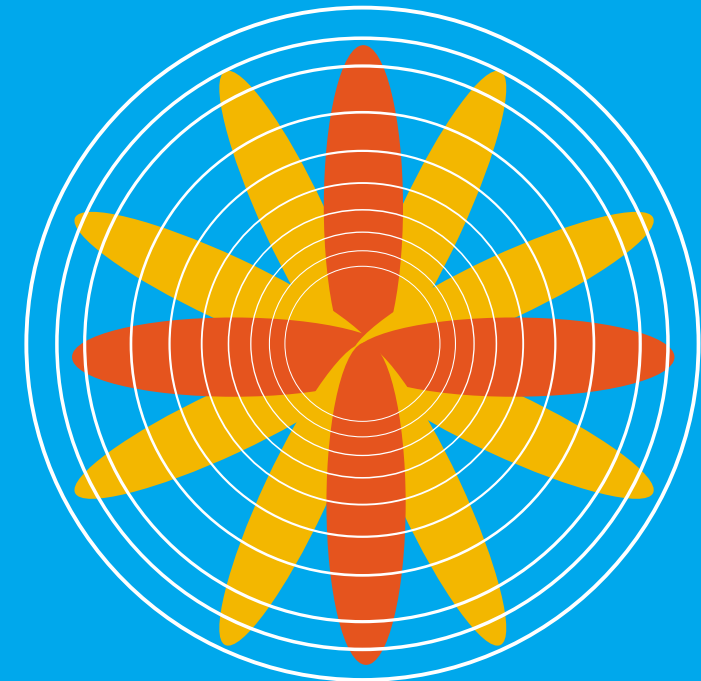
# PROGRAMA PSICOSOCIAL PARA PRISIONES



Solicitado aval a la:



\* Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria



Autores

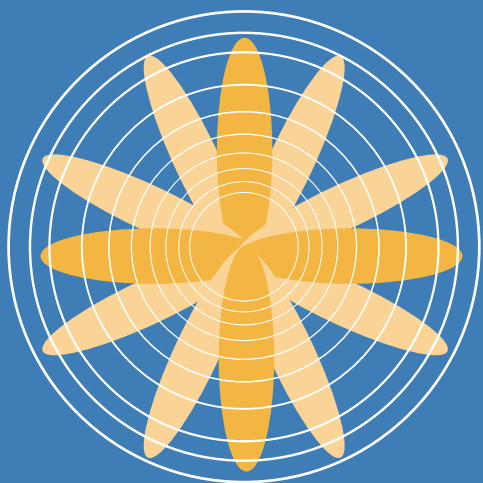
Dr. Jesús J. de la Gándara Martín

Dr. Avelino de Dios Francos

## Módulo 2

**COORDINADOR**

Dr. Pablo Saiz de la Hoya  
Centro Penitenciario. Alicante



MÓDULO 2

**MANEJO DE LA PATOLOGÍA  
PSIQUIÁTRICA EN PACIENTES  
CON SIDA**

AUTORES:

**Dr. Jesús J. de la Gándara Martín**

**Dr. Avelino de Dios Francos**

*Servicio de Psiquiatría*

*Complejo Hospitalario de Burgos*



© 2004 Scientific Communication Management, S. L. y los autores.

Solicitado soporte válido.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

Depósito legal: M-31248-2004



## PRÓLOGO

Si en el primer módulo de los tres que componen el "Programa Psicosocial para prisiones" se habla del paciente toxicómano, de la drogadicción y de las situaciones marginales en relación con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) como causa fundamental de problemática psicosocial, en este segundo módulo se habla de otra causa importante de problemática psicosocial en pacientes VIH, los trastornos y las enfermedades psiquiátricas asociadas a esta infección o que se pueden presentar en estos pacientes, y de los problemas que el diagnóstico y tratamiento de estas entidades pueden conllevar, así como de las interacciones que los tratamientos psiquiátricos puedan tener con los fármacos antirretrovíricos utilizados en la infección por el VIH.

Los trastornos psiquiátricos están muy relacionados con el VIH, y se ha establecido que son un factor de riesgo para la infección por dicho virus, pero también que esta infección produce enfermedades neuropsiquiátricas por sí misma y trastornos psiquiátricos reactivos debido al gran impacto psicológico que la enfermedad produce en el paciente. Por último, los habituales problemas toxicológicos de muchos pacientes infectados por el VIH conllevan también trastornos mentales secundarios al uso de sustancias que complican aún más el complejo entramado de enfermedades concomitantes de este tipo de enfermos.

La prevalencia de enfermedades psiquiátricas en los pacientes infectados por el VIH no está claramente establecida, aceptándose que los trastornos de ansiedad y los depresivos se presentan más frecuentemente, y que otros trastornos psiquiátricos, aunque no aumentan su frecuencia, sí pueden verse complicados por la infección del VIH.

En el medio penitenciario tanto la prevalencia de infección por el VIH como la de problemas psiquiátricos es más elevada que extrapenitenciariamente. En un estudio transversal realizado en junio de 1998, sobre sanidad penitenciaria por la Subdirección General de Sanidad Penitenciaria, se estimaba que la prevalencia de la infección por el VIH en los centros penitenciarios españoles –exceptuando los de Cataluña– era de un 19,9%, y que el porcentaje de pacientes diagnosticados como caso sida en ese mismo año



estaba en el 4,0% de la población penitenciaria. En ese mismo estudio se estimó por primera vez la prevalencia de enfermedad mental grave en el medio penitenciario, determinándose que un 6,2% de los internos en las prisiones padecían psicosis crónica y/o discapacidad psíquica.

Estas cifras han variado actualmente, y se estima que la prevalencia en las prisiones españolas de la infección por el VIH ha disminuido, situándose en el año 2003 entre el 13% y el 15%, dependiendo de las fuentes y de la inclusión o no de las prisiones catalanas en su estimación. No existen datos de la prevalencia actual de enfermedad psiquiátrica.

En un reciente estudio en el que se determinaban las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes infectados por el VIH en las prisiones españolas, y en el que se recogieron datos de los 25 primeros pacientes con infección por el VIH que entraron en la consulta médica de 8 centros penitenciarios en un determinado día, se obtuvieron datos que indirectamente ayudan a cuantificar la problemática psiquiátrica en el medio penitenciario, encontrándose que del total de los 199 pacientes incluidos finalmente, un 15% presentaba en la historia clínica antecedentes psiquiátricos. Sólo un 25,3% de los pacientes refirió que nunca había bebido alcohol habitualmente. Por último, de los 199 pacientes estudiados 130 (65,3%) estaban en tratamiento con benzodiazepinas, y 49 (25,3%) con neurolépticos en el momento del estudio.

Estos datos nos dan una idea de la importancia que tienen los trastornos psiquiátricos en el paciente infectado por el VIH, de los problemas que su tratamiento puede producir por las interacciones farmacológicas y de lo esencial que es conocer, sobre todo en el medio penitenciario, cómo actuar ante pacientes con esta problemática.

La importancia de este hecho es tal que infectólogos y clínicos ya han elaborado, desde el punto de vista de los expertos en VIH, documentos<sup>1</sup> que abordan el tratamiento antirretrovírico en pacientes con problemas psiquiátricos.

El punto de vista que este módulo quiere ofrecer es distinto, ya que se hace desde el enfoque que un especialista en psiquiatría, el Dr. Jesús de la Gándara, aporta desde su experiencia en el mundo de la psiquiatría en general y de los problemas psiquiátricos de los pacientes infectados por el VIH en particular.

En este módulo se hace una extensa revisión de todos los aspectos psiquiátricos y terapéuticos que pueden interesar a un clínico que atienda a pacientes infectados por el VIH: aspectos epidemiológicos, prevalencia de las alteraciones psiquiátricas comórbidas, efectos del VIH sobre el sistema nervioso central (SNC), etc.; también nos aporta herramientas para realizar un correcto diagnóstico y

---

<sup>1</sup>Tratamiento de la infección VIH en pacientes con problemática psicosocial. En: Hacia la individualización del tratamiento antirretroviral. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002;20 (Supl 2):20-3.

tratamiento de los posibles trastornos que requieran una intervención psiquiátrica específica, cuidando especialmente el problemático aspecto de las interacciones farmacológicas entre los tratamientos psiquiátricos y el tratamiento antirretrovírico. Por último nos muestra aspectos del tratamiento psicológico e información sobre cuestiones legales y éticas que serán de estimable ayuda no sólo para los médicos de prisiones que trabajan con pacientes positivos para el VIH, a los que principalmente va dirigido, sino para todos los profesionales que, en distintos aspectos, trabajan en el campo de la infección por el VIH, los cuales, estoy convencido, encontrarán de gran utilidad esta obra.

**Pablo Saiz de la Hoya**  
*Coordinador*







## INTRODUCCIÓN: DEFINICIÓN, EPIDEMIOLOGÍA E HISTORIA NATURAL DE LA ENFERMEDAD

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es un retrovirus humano identificado en 1984. Un retrovirus contiene ARN como material genético, así como la enzima transcriptasa inversa necesaria para transformar ARN en ADN en el interior de las células huésped humanas. Una vez el ARN del VIH se ha transcrito a ADN humano a través del proceso de replicación, se convierte en un virus funcional capaz de producir una profunda deficiencia inmunitaria, especialmente una disfunción de la inmunidad celular.

Como en otros retrovirus, el VIH tiene una rápida frecuencia de mutación genética. El VIH-1 es la forma de virus que causa la enfermedad en la mayor parte del mundo, incluyendo EE.UU., Europa, Asia, América Latina y gran parte de África. El VIH-2, descubierto en 1986, causa una proporción relativamente pequeña de casos agrupados en África Occidental. Si no se especifica, el término VIH usado en esta revisión hará referencia al VIH-1.

El VIH infecta de forma selectiva determinadas células del cuerpo humano, con preferencia las mononucleadas, especialmente linfocitos T -cooperadores (T -*helper*) (CD4) y tejidos linfáticos. El VIH es neuropatógeno, ya que invade el sistema nervioso central (SNC) de forma precoz en el período inicial de la infección. Al contrario de lo que antes se creía, el VIH no se vuelve "latente" sino que más bien está implicado en una lucha extraordinaria contra el sistema inmunitario, lucha que empieza y continúa después de la infección inicial. Una vez que el huésped se ha infectado con el VIH, el virus empieza un proceso de replicación rápida con miles de millones de partículas víricas producidas poco después de la infección. Al mismo tiempo, el sistema inmunitario del huésped lanza una respuesta. La capacidad del VIH de infectar las células huésped y replicarse, destruyendo las células CD4 durante este proceso, está contrarrestada por la capacidad del sistema inmunitario del huésped de producir y mantener una vigilancia inmunitaria superior a la replicación del virus. Los conocimientos actuales sugieren que existe un momento desencadenante que varía entre diversos individuos, y que constituye el equilibrio entre la reproducción vírica y la respuesta inmunológica. Este *set-point* vírico tiene una significación pronóstica<sup>1</sup>.



## EPIDEMIOLOGÍA DEL VIH/SIDA

La infección por el VIH es una pandemia global, con casos de sida descritos en casi cualquier país del mundo. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), a finales de 2003 se estimaba que aproximadamente 40 millones de personas vivían con el VIH/sida. De ellas unos 5 millones fueron nuevas infecciones producidas por el VIH en 2003, y ese mismo año se estima que fallecieron por causa del VIH/Sida unos 3 millones de personas. La epidemia afecta particularmente a los países menos desarrollados, sobre todo al África Subsahariana, Sudeste Asiático y América Latina. En nuestro país se estima que el 25% de los infectados por el VIH no están diagnosticados, según el Plan Nacional del sida, que cifra a esta población entre 120.000 y 150.000; pero, por otra parte, los casos acumulados de sida desde el comienzo de la epidemia hasta finales de 2003 eran 67.466 y los casos nuevos declarados en 2003 fueron 1.363, por lo que hemos asistido a un descenso gradual de la incidencia de casos nuevos desde mediados de los años noventa. De los casos nuevos registrados en 2003, un 49,6% se produjeron en usuarios de drogas por vía parenteral, un 27,7% por transmisión heterosexual, un 14,8% por relación homo o bisexual, un 0,4% por hemoderivados, un 0,3% por transfusión y un 0,3% por transmisión madre-hijo. Siguen predominando los hombres (80%); la edad media del diagnóstico del sida ha ascendido a los 39,8 años. La proporción de casos en menores de 13 años se sitúa en el 0,3%. Un último dato, sin duda espectacular, es la proporción de casos de sida en personas que no conocían su infección por el VIH, que alcanzó el 37,6% en 2002 y llegó al 62,3% entre los que se contagiaron por vía heterosexual.

## TRANSMISIÓN DEL VIH

El VIH se transmite a través de los líquidos corporales. Éste se ha aislado de diversos líquidos corporales incluyendo la sangre, el semen, las secreciones vaginales, la leche materna, la orina, la saliva y las lágrimas. El riesgo de transmisión a través del contacto con un determinado líquido está relacionado tanto con la cantidad de virus presente en éste como con la forma de exposición al mismo.

El VIH se ha hallado en tan pequeñas cantidades en lágrimas, saliva y orina que la transmisión a través del contacto casual con estos líquidos es teóricamente posible, pero altamente improbable. Por otro lado, las conductas que llevan a determinados tipos de exposición a sangre, semen, secreciones vaginales y leche materna –todos ellos con mayores concentraciones de VIH– pueden llevar a la transmisión del VIH. Dicho virus se disemina principalmente por las relaciones sexuales sin protección, independientemente del sexo o la orientación sexual, y por compartir instrumentos de inyección no esterilizados con fines tanto médicos como ilícitos. Puede transmitirse desde una madre infectada a un niño a través del útero en el embarazo, durante el período perinatal o a través de la lactancia.



### **Transmisión sexual**

Las conductas sexuales con intercambio de líquidos corporales pueden transmitir el VIH. Aunque la tasa de transmisión del VIH es algo superior para el receptor del semen que para la pareja sexual donante, se ha documentado la existencia de la transmisión en ambas direcciones. Las relaciones con penetración anal y penetración vaginal se consideran las conductas de riesgo más alto, siendo mayor la probabilidad de contagio en caso de otras enfermedades de transmisión sexual o de lesiones genitales, o durante actividades sexuales que causen la rotura de tejidos o hemorragia.

### **Consumo de drogas por vía parenteral**

El compartir con una persona infectada por el VIH los instrumentos utilizados para preparar o inyectar drogas es una forma muy eficaz de transmitir el VIH, y esencialmente equivale a una inoculación directa de las partículas víricas de una persona a otra. El riesgo de transmisión está directamente relacionado con la concentración de virus presente en la sangre y el volumen de sangre intercambiada. El uso de drogas por vía parenteral es, en orden de frecuencia, el primer factor de riesgo de infección por el VIH, y los consumidores de drogas por vía parenteral constituyen una proporción cada vez mayor de casos de sida (64% de casos acumulados en España a fecha de diciembre de 2003, según datos del Registro Nacional de SIDA).

### **Transfusión sanguínea**

En algunas partes del mundo la transfusión de sangre con productos sanguíneos infectados sigue suponiendo un riesgo significativo de adquirir el VIH. En los países desarrollados las donaciones de sangre están sometidas a controles de detección de anticuerpos frente al VIH-1 desde 1985, y de anticuerpos frente al HIV-2 desde 1992. Por tanto, el riesgo de transmisión por una transfusión sanguínea ha llegado a ser menor del 0,5% en nuestro medio.

### **Transmisión perinatal**

El contagio entre la madre y el hijo puede producirse durante la gestación, el parto o la lactancia. Dado que la leche materna contiene un número significativo de linfocitos que pueden dar lugar a la transmisión del VIH de la madre al recién nacido, en EE.UU. y otros países desarrollados se aconseja evitar la lactancia materna recurriendo a la artificial.



## Cofactores para la transmisión

Los cofactores pueden potenciar pero no causar la transmisión del VIH. Los cofactores físicos incluyen enfermedades de transmisión sexual (como gonorrea, sífilis, la *Chlamydia*, que pueden causar lesiones genitales) o la hemorragia de membrana mucosa genital durante la actividad sexual. El consumo de agentes que modifican el estado de ánimo o la conciencia puede actuar como cofactor conductual, dado que disminuye la inhibición sexual, afecta al juicio o aumentan la impulsividad. Los hallazgos no son concluyentes en relación al efecto de los preparados que modifican la conciencia sobre la inmunocompetencia y la susceptibilidad o progresión del VIH.

## VALORACIÓN Y CLASIFICACIÓN POR ESTADIO DE LA ENFERMEDAD POR EL VIH

La infección por el VIH a menudo lleva a enfermedades que afectan casi a cada sistema orgánico y que se manifiestan a través de una gran variedad de síntomas y síndromes. La correcta evaluación y diagnóstico de la afectación sistémica, así como del SNC, requiere asistencia médica y psiquiátrica precisa, incrementando el control cuando disminuye la competencia inmunitaria y cuando aumenta la posibilidad de que aparezcan trastornos con riesgo de muerte.

El sistema de Clasificación Revisada de la CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) para la infección por el VIH y el sida utiliza el recuento de CD4 y el estadio de la enfermedad (**tabla 1**) con el fin de establecer categorías clínicas para la enfermedad del VIH<sup>2</sup>. En general, el sida está definido a partir de determinadas condiciones que señalan la existencia de una inmunosupresión avanzada, como el diagnóstico de enfermedades oportunistas (p. ej., neumonía por *Pneumocystis carinii*) u otros procesos (p. ej., demencia o *wasting syndrome*). Los criterios que definen el sida se detallan en las **tablas 2 y 2B**.

**TABLA 1.** Sistema de clasificación para la infección por el VIH y definición de casos de sida. Categorías clínicas.

	A	B	C
Recuento de células T (células/u/l)	Linfoadenopatía generalizada aguda (primaria) por VIH o persistente; el paciente está asintomático	El paciente está sintomático, pero la alteración no cumple criterios para las categorías A o C	El paciente tiene una enfermedad indicadora de sida
< 500	A 1	B 1	C 1
200-499	A 2	B 2	C 2
< 200	A 3	B 3	C 3

Datos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades<sup>5</sup>.



**TABLA 2. Síntomas y signos definitorios de sida que surgen con la inmunosupresión avanzada.**

Recuento de células CD4 (células/mm <sup>3</sup> )	Enfermedad
200-500	Afta Sarcoma de Kaposi Reactivación de la tuberculosis Herpes zóster. Herpes simple
100-200	Neumonía/sinusitis bacteriana
50-100	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i> Infecciones micóticas sistémicas Tuberculosis primaria Criptosporidiosis Toxoplasmosis cerebral Leucoencefalopatía multifocal progresiva. Neuropatía periférica
0-50	Carcinoma cervical Enfermedad por citomegalovirus <i>Mycobacterium avium-intracellulare complex</i> diseminado Linfoma no Hodgkin Linfoma del sistema nervioso central Demencia asociada al VIH

**TABLA 2B. Situaciones clínicas diagnósticas de sida.**

1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar
2. Candidiasis esofágica
3. Coccidioidomicosis generalizada
4. Criptococosis extrapulmonar
5. Criptosporidiasis con diarrea de más de 1 mes
6. Infección por citomegalovirus de un órgano diferente al hígado, bazo o ganglios linfáticos
7. Retinitis por citomegalovirus
8. Encefalopatía por VIH
9. Infección por el virus del herpes simple que cause úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis.
10. Histoplasmosis diseminada
11. Isosporidiasis crónica
12. Sarcoma de Kaposi
13. Linfoma de Burkitt o equivalente
14. Linfoma inmunoblástico o equivalente
15. Linfoma cerebral primario
16. Infección por MAI o *M. kansasii* diseminada o extrapulmonar
17. Tuberculosis extrapulmonar o diseminada
18. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar
19. Neumonía por *P. carinii*
20. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
21. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* que no sean *S. typhi*
22. Toxoplasmosis cerebral
23. Wasting syndrome (síndrome de desgaste)
24. Carcinoma de cérvix invasivo
25. Tuberculosis pulmonar
26. Neumonía recurrente

Se aceptan cuando existe una infección por VIH bien documentada y no existe otra causa de inmunodeficiencia. Son las incluidas en el grupo IV C1 de la clasificación de 1986, la definición de caso de SIDA de 1987 (23 primeras) y la categoría C de la clasificación de 1993. Las infecciones por citomegalovirus, herpes simple y toxoplasma si se producen en pacientes con edad superior al mes. Ninguna de estas infecciones o neoplasias son indicativas de SIDA si no están asociadas a una seropositividad VIH demostrada; además deben demostrarse por histología, citología y/o cultivo.



## TRATAMIENTO PARA LA INFECCIÓN POR EL VIH

La mayoría de la población mundial infectada por el VIH tiene poco o ningún acceso a las terapias antimicrobianas para combatir las consecuencias de la deficiencia inmunitaria, y menos aún al tratamiento antirretrovírico combinado. En los países desarrollados la eficacia del tratamiento de la infección por el VIH ha mejorado gracias a los criterios seguidos que han aumentado la supervivencia de los pacientes, y posiblemente han reducido el desarrollo de resistencias víricas. El tratamiento se realiza a través de numerosas combinaciones de fármacos antirretrovíricos procedentes de 4 clases: inhibidores de la transcriptasa inversa nucleósidos, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, inhibidores de la proteasa y, más recientemente, análogos de los nucleótidos **(tabla 3)**.

El objetivo actual de la terapia antirretrovírica es reducir la carga vírica a niveles indetectables y mantener dicha remisión sin interrupción. Los estudios sugieren que las terapias suprimen la replicación, pero no erradican el VIH de todas las partes del cuerpo, especialmente del tejido linfoide y del cerebro. No todos los pacientes que inician una terapia antirretrovírica responden a ésta; muchos padecen importantes efectos secundarios, y no es infrecuente realizar cambios en las opciones de tratamiento antirretrovírico a causa de dichos efectos, entre los cuales se incluye la lipodistrofia (síndromes de redistribución grasa), hiperlipidemia, nefrotoxicidad, supresión medular ósea, neuropatía y aumento de la glucosa a niveles que pueden provocar diabetes mellitus<sup>4</sup>. Los pacientes a menudo sufren náuseas, diarreas, alteraciones del sueño y *rash*.

El cumplimiento es una de las exigencias más importantes del tratamiento antirretroviral, puesto que las pautas son implacables; incluso las menores desviaciones de la pauta prescrita pueden producir resistencias del virus y una pérdida permanente de la eficacia de los medicamentos existentes. Estudios sobre el tratamiento antirretrovírico siguen indicando que, para reprimir adecuadamente la replicación vírica se requiere un cumplimiento casi perfecto. Las posibles consecuencias de un cumplimiento deficiente son problemáticas, tal como evidenciaba un estudio que encontró una prevalencia de resistencia primaria a antirretrovíricos del 16,3% en una cohorte de individuos recién infectados<sup>5</sup>. Este estudio documentó lo que antes se había considerando una preocupación teórica, es decir, que personas recién infectadas por el VIH podían llevar cepas víricas resistentes procedentes de personas que habían estado tomando farmacoterapia múltiple no supresora o que no habían cumplido bien el tratamiento<sup>6</sup>.

Desde que la epidemia del VIH se expande de forma progresiva entre las personas desfavorecidas y con recursos limitados que pueden sufrir múltiples trastornos comórbidos, causantes de un mayor estrés psicosocial, y tener menor acceso a una asistencia primaria continuada o de salud mental, estos individuos se hallan en peligro al no recibir el tratamiento recomendado frente a la infec-



ción por el VIH. Los servicios para pacientes positivos para el VIH deben compensar las intervenciones médicas con el apoyo emocional, económico y social requerido para conseguir una buena calidad de vida y la prevención de futuras transmisiones.

**TABLA 3. Medicamentos antirretrovíricos.**

ITIAN	ITINAN	IP
Zidovudina (AZT)	Nevirapina	Ritonavir
Didanosina (ddl)	Efavirenz	Saquinavir
Zalcitabina (ddC)		Indinavir
Estavudina (d4T)	IF	Nelfinavir
Lamivudina (3tC)	Enfuvirtide	Lopinavir/r
Abacavir		Amprenavir
ITIANt		
Tenofovir		
COMBINACIONES DE FÁRMACOS: zidovudina + lamivudina: Combivir® zidovudina + lamivudina + abacavir: Trizivir®		

*ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleósidos; ITIANt: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos nucleótidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos nucleósidos; IP: inhibidores de la proteasa; IF: inhibidores de la fusión.*



## EFECTO DEL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA SOBRE EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las pruebas clínicas de infección directa del VIH en el SNC surgieron a mediados de los años ochenta, cuando los pacientes empezaron a sobrevivir a las infecciones oportunistas que aparecían, pero pasaron a desarrollar síndromes neuropsiquiátricos que no podían atribuirse a infecciones oportunistas o neoplasias del SNC. Hallazgos posteriores incluyeron signos de deterioro cognitivo en adultos, pérdida y detención de las etapas del desarrollo en niños, capacidad de cultivar el VIH procedente del líquido cefalorraquídeo (LCR), lesiones neuropatológicas en el cerebro observadas en las autopsias y anomalías detectadas mediante técnicas de diagnóstico por la imagen, incluyendo la atrofia cerebral.

El VIH invade pronto el SNC en el curso de la infección, penetrando a través de los macrófagos, los cuales, junto con las células de la microglia, son con mucho los principales causantes de la replicación del virus en el SNC: el VIH, si no infecta las neuronas en el SNC, produce la muerte neuronal a través de otros mecanismos. Se ha propuesto la hipótesis de que la infección por el VIH de la microglia del SNC causa la elaboración de unas neurotoxinas que, a su vez, provocan la lesión neuronal.

### SÍNDROMES CLÍNICOS

Es posible que la infección por el VIH dé lugar a síndromes neuropsiquiátricos que puedan aparecer en diversos estadios de la misma. Los clínicos deben tener presente esta posibilidad cuando evalúan a pacientes nuevos o cuando observan cambios en los que están tratando<sup>3-7</sup>. La infección sintomática por el VIH en el cerebro generalmente afecta al funcionamiento cognitivo y motor. Se puede hallar una afectación sutil en el 22-30% de los pacientes infectados por el VIH que, por lo demás, están asintomáticos<sup>8</sup>; estos hallazgos tienen a veces una significación funcional. Existen numerosos indicios de que el VIH causa trastornos, como la demencia asociada al VIH y el trastorno cognitivo motor menor asociado al VIH. El VIH puede afectar a otras áreas del sistema nervioso, dando lugar a síndromes como la dolorosa neuropatía periférica sensitiva o la mielopatía vacuolar de las columnas dorsolaterales de la médula espinal. Existen pocos datos que presenten la infección del SNC por el VIH como causa de síndromes como la psicosis o la manía<sup>9</sup>.

Lo que separa la demencia y el trastorno cognitivo motor menor asociados al VIH de los cambios cognitivos menos graves observados en pacientes VIH son la importancia y la duración de los déficit funcionales (**tablas 4 y 5**)<sup>10</sup>. El trastorno cognitivo motor menor asociado al VIH es menos grave que la demencia asociada al VIH, y no evoluciona necesariamente hacia dicha demencia. Es importante diagnosticar y tratar el trastorno cognitivo motor menor asociado al VIH,

**TABLA 4. Criterios definitorios de demencia asociada al VIH.**

Criterio	Descripción
1. Anormalidad adquirida como mínimo en dos de las siguientes funciones cognitivas (presente durante > 1 mes): <ul style="list-style-type: none"><li>• Atención/concentración</li><li>• Velocidad de procesamiento</li><li>• Abstracción/razonamiento</li><li>• Habilidades visuoespaciales</li><li>• Memoria de aprendizaje</li><li>• Habla/lenguaje</li></ul>	Deterioro cognitivo verificado por la anamnesis y la exploración psicopatológica. Si es posible, la anamnesis debería obtenerse de un informante y la exploración psicopatológica debería complementarse con una exploración neuropsicológica. La disfunción cognitiva debe causar una afectación del trabajo o de las actividades de la vida diaria, sin que la alteración sea atribuible únicamente a una enfermedad sistémica grave.
2. Como mínimo uno de los siguientes: anormalidad adquirida en la función o rendimiento motores. Deterioro en la motivación o en el control emocional o en la conducta social.	La anormalidad tiene que estar verificada por la exploración física, pruebas neuropsicológicas, o ambas.
3. Ausencia de disminución de la conciencia durante un período suficiente para establecer el criterio 1.	Cambio caracterizado por cualquiera de los síntomas siguientes: apatía, inercia, irritabilidad, labilidad emocional o afectación permanente del juicio crítico caracterizada por conductas socialmente inapropiadas o desinhibición.
4. Exclusión de otras etiologías a partir de la anamnesis, exploración física o psicopatológica y pruebas apropiadas de laboratorio o de imagen.	Posibles etiologías alternativas que incluyen infecciones oportunista o tumores del SNC, trastornos psiquiátricos (p. ej., trastornos depresivos), abuso de sustancias en activo o abstinencia aguda o crónica a sustancias.

Adaptada de: American Academy of Neurology<sup>10</sup>. SNC: sistema nervioso central.

**TABLA 5. Criterios definitorios de trastorno cognitivo motor menor asociado al VIH.**

1. Anormalidades cognitivas/motoras/conductuales, verificadas tanto por una anamnesis fiable como por pruebas neuropsicológicas
2. Afectación leve del trabajo o de las actividades de la vida diaria
3. No cumple criterios de demencia por VIH o mielopatía por VIH
4. No existe otra etiología

Adaptada de: American Academy of Neurology<sup>10</sup>.

Diagnóstico probable (debe cumplir los 4 criterios a la vez).

Se puede dar un posible diagnóstico de trastorno cognitivo motor menor si se cumplen los criterios 1-3 y/o bien: a) existe una etiología alternativa y la causa del número 1 no es segura, o b) la etiología del criterio 1 no puede determinarse porque la evaluación es incompleta.



dado que, según se cree, implica una disfunción neuronal más que una muerte celular real, como se puede ver en la demencia asociada al VIH. Tanto el trastorno cognitivo motor menor asociado al VIH como la demencia asociada al VIH son factores de riesgo independientes que reducen la supervivencia de los pacientes con la infección por dicho virus<sup>11</sup>.

## DEMENCIA ASOCIADA AL VIH

A diferencia de la enfermedad de Alzheimer, que es una demencia cortical, la demencia asociada al VIH se clasifica como una demencia subcortical, y puede producir diferentes combinaciones de una tríada clínica constituida por un deterioro cognitivo progresivo, una disfunción motora y alteraciones de conducta. Los síntomas habituales en la demencia asociada al VIH incluyen el enlentecimiento psicomotor, la reducción en la velocidad de procesamiento de la información, afectación de la memoria verbal y del aprendizaje y, más tarde, afectación de las funciones ejecutivas. Las manifestaciones conductuales pueden variar en un rango de alteraciones neurocognitivas relacionadas con el VIH, abarcando desde la apatía a la psicosis.

La prevalencia de demencia asociada al VIH que se había estimado en épocas anteriores en alrededor del 15-20% de todos los pacientes con sida<sup>12</sup> se ha modificado gracias a la utilización de potentes terapias combinadas. Un informe del Estudio Multicéntrico de Cohortes sobre el sida (*Multicenter AIDS Cohort Study*)<sup>13</sup> demostró una reducción, como mínimo, de un 50% en la incidencia de demencia asociada al VIH y de complicaciones oportunistas del SNC, por ejemplo toxoplasmosis y linfoma primario del SNC desde que se introdujeron, en 1996, las combinaciones de antirretrovíricos. Un segundo informe estimó que la demencia asociada al VIH decreció desde 21,1/1.000 personas año en 1990-1992 hasta 14,7/1.000 personas año en 1996-1997<sup>13</sup>. Por otro lado, un grupo encontró que para los pacientes que recibieron una combinación de tratamiento antirretrovírico, la proporción de demencia asociada al VIH como porcentaje de todas las enfermedades que definen el sida aumentó de 4,4 a 6,5% entre 1995 y 1997<sup>14</sup>. Se creyó que este aumento en la tasa de demencia asociada al VIH reflejaba el descenso de la tasa de otras enfermedades que definen el sida, dando lugar, por tanto, a un aumento relativo de los casos de dicha demencia.

## OTROS SÍNDROMES PSIQUIÁTRICOS

Dado que el VIH afecta a las áreas subcorticales del cerebro se ha postulado que puede causar síndromes relacionados con el estado de ánimo y la psicosis. Los episodios psicóticos y maníacos de nueva aparición en pacientes infectados por el VIH tienden a presentarse en estadios avanzados de la enfermedad del VIH, asociados a menudo con una afectación cognitiva y motora. Se han



descrito casos de pacientes infectados por el VIH con la denominada "manía por el sida", que aparecen en estadios avanzados de la infección por el VIH, pero que generalmente carecen de antecedentes familiares y personales del trastorno del estado de ánimo, y que tienen mayores tasas de demencia comórbida. Se ha propuesto la hipótesis de que la manía en este contexto está directamente causada por la infección cerebral por el VIH. Mijch et al<sup>9</sup> llevaron a cabo un estudio prospectivo casos-control para evaluar dicha hipótesis; en dicho trabajo, que incluyó 19 pacientes VIH con manía secundaria, encontraron que el tratamiento con zidovudina, cuya capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica es conocida, proporcionaba un efecto protector frente al desarrollo de manía. Además, se evidenció que la tasa de incidencia de demencia asociada al VIH en los sujetos con manía era significativamente mayor que la de los pacientes VIH exentos de manía.

En individuos positivos para el VIH se han descrito síntomas psicóticos de nueva instauración en ausencia de causas médicas/yatrogénicas o del consumo actual de sustancias<sup>15</sup>. Un estudio casos-control examinó de forma sistemática a los pacientes con infección por el VIH antes de que apareciera la psicosis<sup>16</sup>. En este estudio los sujetos psicóticos tenían una tasa significativamente mayor de antecedentes de abuso de estimulantes y sedantes/hipnóticos y una mayor mortalidad durante el período de seguimiento. Aunque la muestra se limitaba a 20 individuos, los autores postulaban que los efectos de la infección del cerebro por el VIH podría ser una causa de las psicosis de nueva instauración que presentaban sus pacientes.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LOS SÍNDROMES NEUROPSIQUIÁTRICOS

En el diagnóstico diferencial de un cambio brusco en el estado mental se incluye, aunque no de forma exclusiva, el *delirium*. En los pacientes médicos el *delirium* es frecuente, y es más probable que ocurra cuando la enfermedad es más grave. Las estimaciones de tasa de *delirium* en pacientes con VIH abarcan desde un 43 a más de un 65% en los estadios finales del sida<sup>17</sup>. La identificación de un estado confusional y la intervención para corregir las causas subyacentes reducen la morbilidad y la mortalidad. En personas con infección por el VIH las causas más comunes son la intoxicación yatrogénica o inducida por sustancias adictivas, infecciones, neoplasias y alteraciones metabólicas. Algunos tratamientos antirretrovíricos pueden causar *delirium*, por ejemplo, la zidovudina a altas dosis o el efavirenz (tabla 6)<sup>18</sup>.



**TABLA 6. Etiologías del delirium en pacientes con VIH/sida.**

Intracraneal	Extracraneal
Convulsiones, infecciones	Medicamentos y otros fármacos (lista no exhaustiva)
Meningitis criptocócica	Amfotericina B
Encefalitis debida a VIH, herpes, citomegalovirus	Aciclovir
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	Ganciclovir
Lesiones que ocupan espacio	Etambutol
Linfoma	Trimetoprim/sulfametoxazol
Toxoplasmosis	Pentamidina
	Foscarnet
	Ketoconazol
	Sedantes/hipnóticos
	Cicloserina
	Analgésicos opiáceos
	Isoniacida
	Rifampina
	Zidovudina/didanosina
	Vincristina
	Dapsona
	Abstinencia por drogas o alcohol
	Infección/sepsis
	Disfunción endocrina/alteraciones metabólicas
	Hipoglucemia debida a pentamidina
	Hipoxia debida a neumonía
	Disfunción orgánica no endocrina
	Insuficiencia renal a causa de nefropatía por VIH o toxicidad medicamentosa
	Insuficiencia hepática causada por hepatitis comórbida o toxicidad medicamentosa
	Déficit nutricionales
	Wasting síndrome
	Falta de suplementos de oligoelementos o vitaminas en la nutrición parenteral

Adaptada de Bioler et al<sup>18</sup>.



El término encefalopatía por VIH se utiliza ocasionalmente para expresar déficit cognitivos de instauración aguda en el adulto, aunque su definición y utilización varía. Hay que tener en cuenta un margen amplio de enfermedades que afectan de forma primaria al SNC en el diagnóstico diferencial psiquiátrico, dado que estas enfermedades pueden presentarse a través de síntomas psiquiátricos o pueden dar lugar a síndromes psiquiátricos, incluyendo episodios psicóticos (con componente afectivo o sin él) y episodios del estado de ánimo (manía, hipomanía, depresión) (**tabla 7**). El mismo problema existe con los medicamentos comúnmente utilizados para tratar enfermedades asociadas con la infección por el VIH (**tabla 8**)<sup>19</sup>.

**TABLA 7. Manifestaciones de la infección por el VIH en el sistema nervioso central**

Tipo de manifestación	Enfermedad
Infección aguda por el VIH-1	Meningitis vírica Encefalitis Polineuropatía
Infecciones oportunistas (infección tardía por VIH-1)	Cerebritis por toxoplasmosis Meningitis criptocócica Leucoencefalopatía multifocal progresiva Neurosífilis Meningitis por <i>Mycobacterium tuberculosis</i> Encefalitis por citomegalovirus Encefalitis por herpes simple
Enfermedades neoplásicas (infección tardía por VIH-1) Otras manifestaciones	Linfoma del sistema nervioso central Sarcoma de Kaposi Demencia asociada al VIH Trastorno cognitivo motor menor asociado a VIH

En adultos y niños con infección por el VIH los cambios en el estado mental o los nuevos trastornos psiquiátricos o cognitivos que aparecen requieren descartar causas tratables o reversibles; hay que pensar más en una causa médica cuando el recuento de CD4 es bajo o la carga vírica ha empezado a aumentar. Los clínicos deberían realizar evaluaciones sobre la función inmunológica y la carga vírica, analizar el LCR y complementar con estudios de neuroimagen la evaluación médica estándar de síndromes psiquiátricos agudos de nueva aparición en pacientes con infección por el VIH o con un riesgo elevado de padecerla (**tabla 9**).



**TABLA 8. Efectos secundarios neuropsiquiátricos de medicamentos seleccionados que se utilizan en la enfermedad por el VIH.**

Fármaco	Enfermedades de destino	Efectos secundarios
Aciclovir	Encefalitis herpética	Alucinaciones visuales, despersonalización, llanto fácil, confusión, hiperestesia, hiperacusia, inserción del pensamiento, insomnio
Amfotericina B	Criptococosis	<i>Delirium</i> , neuropatía periférica, diplopía
Antibióticos $\beta$ -lactámicos	Infecciones	Confusión, paranoia, alucinaciones, manía, coma
Cicloserina	Tuberculosis	Psicosis, somnolencia, depresión, confusión, temblor, vértigo, parestia, convulsiones, disartria
Cotrimoxazol	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	Depresión, pérdida de apetito, insomnio, apatía
Didanosina	VIH	Nerviosismo, ansiedad, confusión, convulsiones, insomnio, neuropatía periférica
Efavirenz	VIH	Pesadillas, depresión, confusión
Estavudina	VIH	Cefalea, astenia, malestar, confusión, depresión, convulsiones, excitabilidad, ansiedad, manía, despertar precoz, insomnio
Foscarnet	Citomegalovirus	Parestesias, convulsiones, cefalea, irritabilidad, alucinaciones, confusión
Interferón- $\alpha$	Sarcoma de Kaposi	Depresión, debilidad, cefalea, mialgias, confusión
Isoniacida	Tuberculosis	Depresión, agitación, alucinaciones, paranoia, déficit mnésicos, ansiedad, insomnio, manía
Lamivudina	VIH	Encefalopatía (a altas dosis)
Metatrexato	Linfoma	Confusión, ansiedad, labilidad, alucinaciones
Pentamidina	Neumonía por <i>Pneumocystis carinii</i>	Manía, pérdida de apetito, insomnio, pesadillas, confusión, malestar
Procarbacina	Linfoma	Psicosis, <i>delirium</i> , convulsiones, ansiedad, insomnio, depresión
Quinolonas	Infección	Psicosis, <i>delirium</i> , confusión, depresión, alucinaciones
Sulfonamidas	Infección	Alucinaciones, alteraciones olfatorias
Tiabendazal	Estrangiloidiasis	Depresión, pérdida de apetito, cefalea
Vinblastina	Sarcoma de Kaposi	Alucinaciones, cefalea, ataxia, pérdida sensorial
Vincristina	Sarcoma de Kaposi	Cefalea, confusión, déficit en la concentración, somnolencia, astenia, depresión convulsiones, neuropatía periférica
Zidovudina	VIH	Cefalea, malestar, astenia, insomnio, sueños vívidos, insólitos, inquietud, agitación grave, manía, alucinaciones auditivas, confusión

Adaptado de Grant y Atkinson.<sup>19</sup>



**TABLA 9. Evaluación del estado mental en pacientes con VIH/sida.**

Exploración física/neurológica

Los déficit focales pueden indicar lesiones que ocupan espacio, por ejemplo, linfomas del sistema nervioso central, toxoplasmosis, leucoencefalopatía multifocal progresiva

Cambios sensoriales, que a veces son indicio de neuropatía periférica

Ataxia o cambios en la marcha, posibles signos de mielopatía

Análisis de laboratorio

Hemograma con fórmula

Bioquímica general

Gasometría en pacientes con neumonía

VDRL anticuerpos antitreponema por fluorescencia

Vitamina B<sub>12</sub>, folatos

Resonancia magnética para descartar lesiones que ocupan espacio (leucoencefalopatía multifocal progresiva)

Punción lumbar para descartar infecciones agudas, por ejemplo meningitis criptocócica, herpes, toxoplasmosis, sífilis

Test neuropsicológicos

Escala de valoración de la demencia sida

Test de Tapping

Test del Trazo

*Adaptada de Bialer et al<sup>18</sup>.*



## PREVALENCIA DE ALTERACIONES PSIQUIÁTRICAS COMÓRBIDAS

Desde el principio de la epidemia los investigadores han estudiado la prevalencia de trastornos psiquiátricos en personas con infección por el VIH. A menudo estos trastornos psiquiátricos precedían la infección por el VIH o bien ocurrían durante el curso de la enfermedad, sin que fueran necesariamente atribuibles a efecto neuropático del VIH. La enfermedad psiquiátrica generalmente está relacionada con un peor funcionamiento y una peor calidad de vida, así como con un aumento de la utilización de los servicios hospitalarios relacionados con el VIH<sup>20</sup>. Un estudio realizado por investigadores en California encontró que, en varones infectados por el VIH, la depresión estaba asociada a tiempos más cortos de supervivencia<sup>21</sup>.

La prevalencia de trastornos psiquiátricos registrada en los estudios publicados varía ampliamente. En general se observan tasas más elevadas de trastornos psiquiátricos en estadios avanzados de la infección por el VIH y en estudios que evalúan a pacientes que acuden a centros para VIH y centros psiquiátricos más que en muestras extraídas de la población general. En un extremo los datos recientes del *HIV/AIDS Mental Health Services Demonstration Program* (Programa de Demostración de Servicios de Salud Mental en VIH/sida) de ámbito nacional y multicéntrico en EE.UU. reveló unas elevadas tasas de depresión (60%), trastorno distímico (25%) y trastornos de ansiedad (25%) en las personas que acudían a servicios públicos de salud mental relacionados con el VIH. El estudio encontró unas tasas elevadas de comorbilidad con trastornos por consumo de sustancias adictivas, con casi el 50% de todos los pacientes con diagnóstico adicional de dependencia a alcohol o a drogas. Estas elevadas tasas están probablemente más relacionadas con las características de la población estudiada, esto es, individuos positivos para el VIH que voluntariamente acudían en busca de tratamiento psiquiátrico y que pueden ser más representativos de aquellos que son tratados en los centros comunitarios de salud mental. En cambio, los estudios de prevalencia en muestras seleccionadas de la población general han encontrado unas tasas muy inferiores de trastornos psiquiátricos, como en el caso del trastorno depresivo mayor con tasas en el rango del 4-14%<sup>22-24</sup>.



## DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS QUE REQUIEREN UNA INTERVENCIÓN PSIQUIÁTRICA ESPECÍFICA

### DEMENCIA Y EL ESPECTRO DE TRASTORNOS COGNITIVOS

Los síntomas cognitivos no son raros en los pacientes psiquiátricos en general, y la valoración de estos síntomas en un paciente con infección por el VIH requiere una investigación psiquiátrica exhaustiva, la formulación de un diagnóstico diferencial y de un posible tratamiento médico. Los síntomas de los cambios cognitivos precoces debidos al VIH pueden ser sutiles y pueden diferenciarse de los síntomas asociados a la demencia cortical, como la de la enfermedad de Alzheimer. Por ejemplo, la demencia asociada al VIH a causa de su localización subcortical se manifiesta más a menudo en forma de enlentecimiento psicomotor que con déficit en el reconocimiento verbal o visual. Los clínicos deben darse cuenta de estas diferencias de la fenomenología clínica para poder identificar la demencia asociada al VIH incipiente.

El Mini-Examen Cognoscitivo no es sensible a los síntomas cognitivo-motores precoces asociados al VIH. Se han propuesto pruebas alternativas de selección para identificar los síntomas que más frecuentemente se presentan en la demencia subcortical (**tabla 10**)<sup>22</sup>.

**TABLA 10. Exploraciones para detectar la disfunción cognitivomotora asociada al VIH.**

Instrumento	Administración	Comentarios
Test de Alteración Mental	Heteroaplicado	Test con el tiempo; versión verbal del Test del Trazo; alterna números y letras
Escala de Demencia sida	Heteroaplicado	Cinco secciones cubren memoria de fijación, atención, velocidad psicomotora, memoria de evocación, construcción
Escala de Entrevista Ejecutiva	Heteroaplicado	Test de 10 minutos, de 25 ítems, que se puede realizar en la cabecera del paciente, que evalúa las funciones ejecutivas, incluyendo reflejos de la línea media, fluidez verbal, ecopraxias, tareas go/no-go



Se ha comprobado que la autoevaluación del paciente sobre su estado cognitivo no es fiable. Por tanto, los médicos deberían administrar una prueba de selección basal a todos los pacientes con infección por el VIH y proponerse repetir el test de forma regular como parte del plan terapéutico. Si existen indicios de una afectación cognitiva incipiente será útil realizar una exploración neuropsicológica formal con objeto de documentar de forma más exhaustiva la disfunción cognitiva, así como las áreas con una relativa fuerza cognitiva.

Una vez identificados los déficit cognitivos se debería trabajar en colaboración con los infectólogos, neurólogos o médicos de Atención Primaria con el fin de desarrollar un plan para el tratamiento posterior. La resonancia magnética a menudo no refleja ninguna anormalidad en los pacientes con demencia incipiente, por lo que esta técnica no resulta útil para proporcionar la confirmación específica de la demencia asociada al VIH. Se debe evaluar el estado inmunológico general del paciente si no se ha realizado antes.

El tratamiento farmacológico de la demencia asociada al VIH consiste en intervenir con terapia antirretrovírica potente dirigida contra la infección por el VIH subyacente, teniendo en cuenta si los fármacos penetran adecuadamente en el SNC. En enfermedades comórbidas, como la depresión, habría que considerar la prescripción de medicación antidepresiva como en cualquier otro paciente con una enfermedad médica. Finalmente, para el cuidado de los síntomas que acompañan la demencia asociada al VIH (p. ej., la agitación o fatiga), debería pensarse en medicamentos como los antipsicóticos o los estimulantes.

La psicoterapia puede ser útil para ayudar a pacientes con demencia leve o moderada a entender y sufrir esta nueva alteración funcional y adaptarse a ella. Tanto los medicamentos como la psicoterapia son capaces de mejorar de esta manera la calidad de vida, tanto de las personas con trastornos cognitivos relacionados con el VIH como de las personas cercanas, mientras que también se mejora el pronóstico clínico.

## SÍNDROME CONFUSIONAL O DELIRIUM

La evaluación de la causa de síndrome confusional en un paciente infectado por el VIH requiere prestar atención a los múltiples factores etiológicos posibles y conocer las enfermedades específicas que se asocian a la infección por el VIH. Ejemplos de ello son la hipoxemia debida a neumonía por *Pneumocystis carinii*, uremia debida a nefropatía o aumento de los niveles de amonio debido a cirrosis. Uno de los factores más importantes son los múltiples medicamentos que comúnmente toman los pacientes positivos para el VIH, que a menudo causan síndrome confusional o contribuyen a estados confusionales originados por interacciones medicamentosas. Los problemas derivados de dicha toxicidad a



menudo son reversibles. Se ha demostrado que los pacientes con sida que residen en centros socio-sanitarios o en centros asistidos, o que han sido hospitalizados y que presentan un síndrome confusional, tienen un menor tiempo de supervivencia que los pacientes con sida sin dicho síndrome<sup>25</sup>. El síndrome confusional asociado al VIH puede manifestarse mediante síntomas parecidos a los de la manía clásica o los de la intoxicación medicamentosa, lo que lleva a estos pacientes al psiquiatra para su evaluación. El síndrome confusional en el contexto de la infección por el VIH debe evaluarse como se hace en otras enfermedades. Se aconseja una evaluación médica/neurológica completa en pacientes con infección por el VIH sin antecedentes psiquiátricos que presentan un inicio agudo de síntomas psiquiátricos. La asistencia completa debe incluir un cribaje de tóxicos, una exploración neurológica minuciosa, un análisis de sangre y estudios de neuroimagen. Debe realizarse una evaluación global de procesos infecciosos que puede incluir la realización de una punción lumbar.

El tratamiento del síndrome confusional en el contexto de la infección por el VIH incluye la utilización juiciosa de medicamentos antipsicóticos para síntomas de agitación o alteraciones sensorio-perceptivas, como las alucinaciones. Muchos clínicos utilizan los nuevos medicamentos antipsicóticos atípicos debido a su perfil de escasos efectos secundarios<sup>22</sup>.

## TRASTORNOS DEL ESTADO DE ÁNIMO

El cuidado de las alteraciones en el estado de ánimo como la depresión o la manía en pacientes con infección por el VIH es similar al que se presta a otros pacientes con comorbilidad médica. La fatiga y el insomnio, que son síntomas frecuentes en pacientes asintomáticos, probablemente estén relacionados con alteraciones psicológicas, como la depresión mayor<sup>26,27</sup>. Además, debería examinarse el estado médico general del paciente para detectar los posibles efectos de enfermedades concurrentes o los efectos secundarios de medicamentos, como el efavirenz. Se deberían conocer todos los medicamentos que está tomando el paciente. En este sentido cabe señalar la elevada frecuencia de presentación comórbida de VIH-sida con hepatitis C, sobre todo en los consumidores de drogas por vía parenteral. Muchos de ellos son candidatos a tratamiento con interferón, que se asocia a alta frecuencia de depresión.

La elección de un medicamento antidepresivo o estabilizante del humor puede estar influida por la combinación antirretrovírica del momento, y será necesario ajustar las dosis si existe la probabilidad



de interacciones medicamentosas. Es preciso aconsejar psicoterapia cuando esté indicado.

Los síndromes maníacos, por diversas razones, son difíciles de tratar en pacientes infectados por el VIH. En primer lugar, la manía puede ser debida a la infección por el VIH (manía secundaria)<sup>9</sup>, infecciones cerebrales asociadas al sida, neoplasias o tratamientos como los corticoides. Además, los síndromes maníacos pueden estar relacionados con trastornos comórbidos por consumo de sustancias, y algunos casos clínicos han documentado síntomas maníacos inducidos por los medicamentos antirretrovíricos didanosina y zidovudina<sup>28</sup>. Es más probable que sufran demencia o enlentecimiento neurocognitivo los pacientes que presentan su primer episodio maníaco en fases avanzadas de la enfermedad<sup>29</sup>. A pesar de que la prevalencia e incidencia de manía asociada al VIH no están bien descritas, estudios de tratamientos sugieren que los medicamentos antimaníacos tradicionales son eficaces y se toleran bien.

El tratamiento con zidovudina ofrece un efecto protector significativo frente al desarrollo de manía, siempre que se administre en el momento del diagnóstico<sup>9</sup>.

## TRASTORNOS POR CONSUMO DE SUSTANCIAS

Los trastornos por consumo de sustancias son muy prevalentes en la población con riesgo de padecer infección por el VIH, y su tratamiento tiene gran prioridad. Dado que los pacientes infectados por VIH con dependencia a drogas y a alcohol constituyen una gran reserva del VIH, y puesto que la conducta con riesgo de transmitir dicho virus a menudo se asocia con un consumo concomitante de sustancias, tratando el consumo de las mismas también se está realizando un tratamiento preventivo de la infección<sup>30</sup>.

El tratamiento con metadona o levacetilmetadol (LAAM)<sup>29</sup> puede ser un componente terapéutico importante para personas con dependencia de opiáceos. Factores que a menudo indican una mayor calidad del programa terapéutico incluyen el uso de dosis altas de metadona o LAAM y una relación profesional estrecha con los médicos de Atención Primaria y los servicios psicosociales asociados. Hay que destacar que puede ser necesario aumentar o reducir las dosis de metadona, de acuerdo con el uso de agentes antirretrovíricos específicos que pueden tener un impacto en el metabolismo de la metadona.

Se debería bien proporcionar tratamiento para los pacientes con abuso comórbido de sustancias, bien colaborar en los programas de alta calidad para drogadictos. A menudo los trastornos por consumo de sustancias están asociados por sí mismos a trastornos psiquiátricos comórbidos como la ansiedad, la depresión y los síntomas psicóticos. El tratamiento de estas enfermedades comórbidas pueden ayudar a estabilizar a los pacientes que intentan conseguir la abstinencia.



## TRASTORNOS DE ANSIEDAD

Muchos problemas que incluyen síntomas de ansiedad pueden surgir en relación a la enfermedad por el VIH. Un ejemplo de un problema de ansiedad clínica sin infección por el VIH es la fobia al sida. Para personas infectadas por el VIH hay numerosos puntos en varios estadios de la enfermedad en los que la ansiedad sobre el futuro, los síntomas físicos o las decisiones clínicas pueden resultar abrumadores. Tratamientos psicoterapéuticos de la ansiedad ante determinadas situaciones pueden ayudar a los pacientes a que se enfrenten a sentimientos intensos y proporcionar la estructura en la que se puedan tomar decisiones acertadas.

Los trastornos de ansiedad pueden preceder a la infección por VIH o surgir como consecuencia de ella. El tratamiento de estos trastornos en los pacientes infectados por el VIH no ha sido bien estudiado; por este motivo se debería aplicar con precaución los tratamientos farmacológicos estándar para combatir la ansiedad. Por ejemplo, muchas benzodiazepinas se consideran contraindicadas cuando los pacientes están tomando inhibidores de la proteasa, especialmente ritonavir, dado que la prevista farmacocinética sugiere que los niveles plasmáticos de estos medicamentos psicótropos se elevarán enormemente. Por este motivo, en muchos casos, las benzodiazepinas deberían darse como un tratamiento a corto plazo. Habría que ajustar las dosis de medicación y tener en cuenta el estado médico cuando sea necesario tratar a pacientes con intensos síntomas de ansiedad. La psicoterapia puede ser eficaz en el tratamiento de la ansiedad, reduciendo la necesidad de otros tratamientos. El trastorno por estrés postraumático es una posible consecuencia de agresiones o abusos sexuales y puede ser el objetivo del tratamiento clínico en algunos pacientes infectados por el VIH.

## TRASTORNOS PSICÓTICOS

Los síntomas psicóticos en el contexto de la infección por VIH, especialmente en estadios avanzados de la enfermedad, no indican necesariamente la presencia de un trastorno psicótico primario, como la esquizofrenia, sino que pueden surgir de causas que van desde las infecciones oportunistas, la manía, la demencia asociada al VIH o el síndrome confusional. La evaluación de psicosis de inicio requiere un estudio médico-neurológico cuidadoso.

No existe bibliografía que sugiera que el uso de medicación antipsicótica debe modificarse para los pacientes infectados por el VIH que tienen un buen funcionalismo inmunológico y que no estén tomando



medicación antirretrovírica, ya que en este caso es importante conocer las interacciones medicamentosas y la toxicidad solapada.

Concretamente, la utilización de la clozapina es problemática tanto con ritonavir como con zidovudina, la primera porque el ritonavir eleva los niveles plasmáticos de clozapina; la última, porque tanto la clozapina como la zidovudina pueden provocar una intensa supresión medular.

En los estadios avanzados de la infección por VIH los medicamentos antipsicóticos atípicos son el tratamiento de primera elección, dado que los medicamentos neurolépticos estándar se han asociado a graves efectos secundarios extrapiramidales difíciles de tratar. Además, en los estadios avanzados de la enfermedad por el VIH debería darse la mínima dosis eficaz de cualquier medicamento antipsicótico, puesto que dosis bajas son suficientes para alcanzar la eficacia y necesarias para ayudar a prevenir los efectos secundarios.

## TRASTORNOS ADAPTATIVOS

Estos trastornos se dispersan en diversas categorías diagnósticas y se diferencian porque su comienzo ocurre siempre después de un factor estresante identificable. Los trastornos adaptativos se asocian a intensos síntomas emocionales y conductuales. Aunque suelen surgir a partir de acontecimientos vitales causantes de estrés, como la positividad de la determinación de anticuerpos del VIH, es posible que indiquen un estado subsindrómico que puede evolucionar hacia un trastorno psiquiátrico grave si se deja sin tratar. Varias formas de psicoterapia pueden estar indicadas para prevenir la progresión hacia una alteración psiquiátrica más grave.

## TRASTORNOS DEL SUEÑO

Los problemas para dormir son frecuentes en pacientes positivos para el VIH que están en tratamiento psiquiátrico. Las alteraciones del sueño pueden surgir de un trastorno psiquiátrico, como la depresión, o derivar de complicaciones de la infección por el VIH. Por ejemplo, dado que el dolor suele asociarse a la enfermedad relacionada con el VIH y que es a menudo tratable, los clínicos deberían intervenir para aliviar éste, causante de la alteración del sueño. El medicamento antirretrovírico efavirenz se asocia a una alta incidencia de sueños vívidos o pesadillas.

## TRASTORNOS DE LA NIÑEZ, INFANCIA Y ADOLESCENCIA

Los problemas psiquiátricos que se presentan en niños dependen de factores como la edad y el estadio de desarrollo del sujeto, estadio clínico del VIH, situa-



ción psicosocial y vulnerabilidad individual frente a trastornos psiquiátricos. A pesar de que hay pocos estudios en esta área los trastornos psiquiátricos son habituales entre los jóvenes infectados con tasas del 30% en trastornos del estado de ánimo y del 25% para el trastorno por déficit de atención con hiperactividad<sup>31</sup>. Dado que los trastornos depresivos y de ansiedad probablemente pasen más inadvertidos a los facultativos que los trastornos con manifiestas alteraciones conductuales, se requiere una vigilancia especial por parte del médico.

Al cambiar el estándar de asistencia en el tratamiento del VIH para adultos también cambiaron los tratamientos para niños infectados por el VIH. En los niños ha aumentado la tasa de supervivencia y se ha retardado la progresión a sida con el uso de medicamentos anti-retrovíricos.

Los psiquiatras, especialmente los especialistas en niños y adolescentes, deben colaborar prestando apoyo a los niños que sobreviven hasta la adolescencia para que puedan enfrentarse con este complejo estadio del desarrollo. La psicoterapia puede ser de especial utilidad para adolescentes a quienes se les trata por temas relacionados con el desarrollo de la sexualidad. Para algunos adolescentes la sexualidad puede significar un recuerdo de su enfermedad. Para otros, la conducta sexual de riesgo puede ser un reinterpretar el comportamiento de los padres, aprehender una forma para dominar sus traumas o una respuesta a su miedo en relación a su "salud enferma". El consumo de sustancias es frecuente (33% en un estudio) y a menudo abarca múltiples agentes<sup>32</sup>. Los temas relacionados con la conducta de riesgo interesan para prevenir el VIH, cumplir con el tratamiento y enfrentarse de manera eficaz a un proceso crónico. La comprensión por parte de la familia y la capacidad de responder dando apoyo son esenciales; estas actitudes no sólo ayudarán al niño o al adolescente a afrontar las adversidades biopsicosociales concomitantes sino que también pueden influir en la morbilidad y en la mortalidad. Hace tiempo que se conoce la importancia de la dinámica familiar para niños y adolescentes con una enfermedad crónica y situaciones incapacitantes.

### **SÍNDROMES ASOCIADOS AL VIH CON IMPLICACIONES PSIQUIÁTRICAS**

En el caso de síndromes somáticos que existen a caballo entre los trastornos médicos y psiquiátricos, los psiquiatras pueden ser útiles para integrar los planteamientos terapéuticos y potenciar el diálogo interdisciplinario y entre especialistas. Síntomas como la fatiga, la



pérdida de peso, el dolor y la disfunción sexual pueden estar asociados a la enfermedad por el VIH, así como a trastornos psiquiátricos. Resulta útil evitar enfoques basados en el "todo o nada", "mente o cuerpo" cuando se evalúan estos síntomas inespecíficos. La buena comunicación entre los psiquiatras y otros médicos lleva a mejores decisiones terapéuticas. Cuando un paciente está en una situación terminal y desea tratamiento para conseguir el bienestar y la remisión de los síntomas deben aplicarse los principios de los cuidados paliativos.

El *wasting syndrome* o "síndrome debilitante" generalmente ocurre en pacientes en un estadio más avanzado de la enfermedad por el VIH y puede estar relacionado con un gran número de alteraciones fisiológicas, como la progresión de la enfermedad por el VIH, el hipogonadismo y la malabsorción intestinal. La pérdida de masa de la musculatura lisa es un buen indicio pronóstico de aumento de mortalidad debido a sida. El *wasting syndrome* se define como la pérdida de más del 10% del peso corporal ideal<sup>22</sup>.

La fatiga es un síntoma común, y a menudo crónico en la enfermedad por el VIH, y frecuentemente se asocia a estado de ánimo depresivo e incapacidad física, sobre todo en pacientes con la infección por el VIH más avanzada o con sida<sup>26</sup>.

Los pacientes sufren dolores en cualquier estadio de la enfermedad por el VIH, aunque la quejas tienden a ser más frecuentes y más intensas en los estadios avanzados. Los dolores más comunes surgen a partir de dolores de cabeza, lesiones herpéticas, neuropatía periférica, dolores de espalda, dolores de garganta, astralgias y dolores musculares y abdominales<sup>33</sup>.

Tanto en varones como en mujeres con la infección por VIH se han descrito alteraciones de la función sexual. En los varones se puede tratar el hipogonadismo con la administración de testosterona<sup>34</sup>. Por lo general, la testosterona trata con mayor eficacia la disminución de la libido que la disfunción eréctil.

## RIESGO DE SUICIDIO

El suicidio, la tentativa de suicidio y la ideación suicida son temas complejos que pueden aparecer en el curso del seguimiento de pacientes infectados por el VIH<sup>35</sup>. Estudios realizados en los años ochenta, antes de que se introdujeran los tratamientos antirretrovíricos, presentaban porcentajes de suicidios consumados hasta 66 veces más en pacientes positivos para el VIH que en la población general<sup>4</sup>. Sin embargo, datos más recientes muestran tasas de suicidio sólo moderadamente elevadas y comparables con las de otras poblaciones con enfermedades médicas, tasas, no obstante, quizás más elevadas en varones homosexuales<sup>22</sup>. Un estudio realizado en aspirantes a entrar en el servicio militar de EE.UU. encontró que las tasas de suicidio tanto en individuos positivos como



negativos para el VIH sólo eran ligeramente más elevadas en comparación con la población general de dicho país<sup>36</sup>.

Se han descrito un número elevado de factores de riesgo de suicidio en pacientes infectados por el VIH, que incluyen la morbilidad psiquiátrica, así como el abuso de sustancias, el trastorno de personalidad antisocial, antecedentes psiquiátricos familiares y antecedentes familiares de intento de suicidio y trastorno depresivo mayor. También se han identificado numerosos factores psicosociales, como antecedentes de varias pérdidas relacionadas con el VIH, la falta de apoyo social, la pérdida de trabajo o de cobertura por alguna aseguradora, deterioro doloroso o menoscabo de la propia imagen, agotamiento de recursos financieros y dependencia de recursos asistenciales públicos<sup>37,38</sup>.

Indicios recientes han mostrado que pacientes con mayores niveles de "espíritu de lucha", que es un patrón específico de adaptación a enfermedades que ponen la vida en peligro, tienden a tener niveles más bajos de ideación suicida.

La evaluación del riesgo de suicidio y de otros actos violentos es una parte integral de la evaluación completa de pacientes con VIH/sida. Los tratamientos psiquiátricos que proporcionan una mejor adaptación a vivir con la infección por el HIV pueden reducir el riesgo de suicidio en muchos pacientes<sup>39</sup>.

## DUELO

El duelo en el contexto del VIH/sida tiene unas características peculiares. Las muertes debidas al sida a menudo afectan, de forma desproporcionada, a segmentos específicos de la población. Por ejemplo, no es infrecuente que un miembro de la comunidad homosexual haya tenido múltiples pérdidas debidas al sida. Al mismo tiempo, un individuo que sufre una fase de duelo también puede estar infectado por el VIH. Algunos estudios han sugerido que las conductas sexuales de riesgo y la ideación suicida aumentan en las parejas de individuos que han muerto por sida. El duelo a menudo está caracterizado por el hecho de que muchas personas mueren por el sida en la juventud, lejos de la sincronía de la secuencia normal del desarrollo<sup>40</sup>.

Un número cada vez mayor de niños perderá a uno de los padres, o a ambos, a causa del VIH. Se debe explorar la capacidad de las familias para hablar sobre el VIH y la comprensión de los niños sobre la enfermedad de sus padres. Notificar su enfermedad resulta difícil



para muchos padres, preocupados por tener que revelar conductas estigmatizadas o por abrumar a un niño con información. Trazar planes para una situación estable representa un paso esencial en la comunicación y colaboración con las agencias sociales. Para muchos niños el duelo se complica por los problemas psicosociales que existían antes del VIH, y que luego se caracterizan por una desintegración inmediata de la familia. Se han descrito conductas conflictivas en adolescentes que prevén la muerte de uno o de ambos padres a causa del sida. Para proporcionar un acceso a la asistencia y servicios de seguimiento necesarios puede ser efectivo recurrir a equipos multidisciplinares basados en la familia.

Los investigadores han estudiado la relación entre duelo debido al sida y variables psicológicas y médicas, sin poder demostrar que un mayor número de pérdidas debidas al sida se asocie necesariamente a una mayor tasa de síntomas o trastornos depresivos, o que este malestar aumente de forma proporcional con el número de pérdidas. Una investigación observa cambios importantes en las medidas de la función inmunitaria para la enfermedad en varones positivos para el VIH en fase de duelo, lo que sugiere patrones que concuerdan con la progresión de la misma. El duelo se ha asociado a una disminución de la proliferación linfocitaria y de la función de las células *natural killer*<sup>22</sup>.

A menudo se aconseja la terapia de grupo en el duelo relacionado con el sida. Los participantes en el grupo incluyen a parejas, amigos, familiares y cuidadores de las personas que han fallecido a causa del sida. Un estudio aleatorizado, controlado sobre intervenciones mediante grupos de soporte para varones positivos y negativos para el VIH en fase de duelo, demostró una mejoría significativa de los síntomas de duelo en el grupo de tratamiento respecto al grupo control<sup>22</sup>.

## TRASTORNOS DE PERSONALIDAD

Diversos estudios han observado una prevalencia de trastornos de personalidad en pacientes con la infección por el VIH del 19 al 37%, valores mayores que los observados en pacientes de características semejantes sin la infección<sup>41</sup>. Los trastornos más frecuentes son los de personalidad, clasificados en el grupo B (según criterios DSM), como el trastorno límite de personalidad o el trastorno histriónico de la personalidad. Estos datos se apoyan en informes clínicos realizados en ámbitos dedicados al cuidado de un gran número de pacientes infectados por el VIH. Los hallazgos no son sorprendentes dada la asociación entre trastornos de personalidad –especialmente los trastornos en los que la "impulsividad" desempeña un papel destacable– y factores de riesgo de contagio del VIH, como el consumo de drogas de alto riesgo y ciertas conductas sexuales. Los trastornos de personalidad en los pacientes infectados por el VIH se asocian a mayores tasas de depresión, estrategias de afrontamiento mal adaptadas y otros síntomas psiquiátricos, así como a una mayor tasa de



consumo de drogas inyectadas. De hecho, un estudio ha mostrado que en su muestra de varones homosexuales positivos y negativos para el VIH en situación de riesgo, las personas con trastorno de personalidad corrían mayor peligro de iniciar trastornos psiquiátricos y de deterioro importante en el futuro, independientemente de los antecedentes personales de trastornos psiquiátricos<sup>42</sup>.

Ningún estudio ha evaluado la eficacia de tratamientos específicos para los trastornos de personalidad en individuos infectados por el VIH. No hay pruebas que contraindiquen la utilización de tratamientos psiquiátricos estándar para los trastornos de personalidad dirigidos al individuo concreto. Algunos clínicos utilizan un tratamiento que incluye establecimiento de límites, especialmente enfocados al uso inapropiado de recursos médicos y medicación. Otras estrategias para casos complejos insisten en el desarrollo y mantenimiento de la relación médico-paciente, en el tratamiento de las enfermedades comórbidas, como la depresión y el abuso de sustancias y técnicas de psicoterapia cognitiva o de apoyo<sup>22</sup>.



## TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

En general, la utilización de fármacos psicotropos en los pacientes infectados por el VIH sigue principios similares a los de la utilización de este tipo de medicaciones en poblaciones como la geriátrica o la formada por personas con enfermedades médicas comórbidas. Esta consideración es especialmente aplicable a los pacientes en una fase más avanzada de la infección por el VIH y los que siguen regímenes antirretrovíricos complejos, ya que pueden ser más sensibles a las dosificaciones de los fármacos y a sus efectos secundarios, y se exponen a un mayor riesgo de sufrir interacciones entre fármacos<sup>22</sup>. Dado que algunas medicaciones estándar, utilizadas para tratar la infección por el VIH o las enfermedades relacionadas con el virus, pueden inhibir o inducir intensamente el sistema del citocromo P450, es necesario utilizar con precaución los fármacos psicotropos que comparten las mismas vías metabólicas. No obstante, esta precaución no debería excluir la intervención farmacológica apropiada.

Las directrices generales, especialmente aplicables a los pacientes con una enfermedad debida al VIH en estadio sintomático incluyen:

- a) Administración de dosis iniciales más bajas e incremento más lento.
- b) Programar la posología de la manera menos complicada posible.
- c) Considerar el perfil de efectos secundarios para evitar acontecimientos adversos innecesarios (p. ej., efectos anticolinérgicos de los antidepresivos tricíclicos, leucopenia debida a la carbamacepina).
- d) Tener en cuenta las vías del metabolismo y eliminación del fármaco a fin de reducir al mínimo las interacciones entre medicaciones y una posible lesión del órgano diana.

La publicación de casos clínicos sobre resultados adversos y efectos secundarios proporciona directrices específicas para utilizar algunos psicofármacos en los pacientes infectados por el VIH. Sin embargo, los clínicos deben tener presente que muchos de los estudios que han examinado la eficacia de los psicofármacos en los pacientes VIH positivos han sido efectuados con enfermos relativamente asintomáticos, a menudo sin incluir a mujeres o jóvenes, y fueron llevados a cabo antes de disponer de la terapia antirretrovírica combinada. Las enfermedades hepáticas, especialmente la hepatitis C, se están convirtiendo en los principales trastornos comórbidos. Por tanto, cuando se administran psicofármacos a pacientes con una infección por el VIH es necesario efectuar pruebas rutinarias de la función hepática.

El tratamiento eficaz estándar de la infección por el VIH consiste en la combinación de varios tipos de fármacos. Aunque es escasa la información clínica sobre las interacciones entre psicofármacos y antirretrovíricos, la administración



adecuada de psicofármacos en el contexto del VIH requiere que se controlen posibles interacciones.

Las posibles interacciones farmacológicas en el contexto de la terapia antirretrovírica incluyen los efectos de los fármacos antirretrovíricos sobre los psicofármacos, y viceversa. Los inhibidores de la proteasa y los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos son metabolizados por el sistema del citocromo P450 y pueden inhibir o inducir múltiples isoenzimas. Por ejemplo, el ritonavir, un inhibidor de la proteasa, inhibe las isoenzimas 3A, 2D6 y 2C9/19 del citocromo P450. Por tanto, los efectos de la mayoría de los psicofármacos pueden alterarse cuando se administran conjuntamente con el ritonavir. Otros inhibidores de la proteasa tienden a inhibir únicamente la isoenzima 3A del citocromo P450 y, por consiguiente, las interacciones entre fármacos se limitan a los psicotrónicos metabolizados mediante esta vía (p. ej., algunas benzodiazepinas, el citalopram y la nefazodona).

Los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa también requieren un control meticuloso. Por ejemplo, la nevirapina y el efavirenz se metabolizan mediante las isoenzimas 3A y 2B6 del citocromo P450 e inducen la actividad del citocromo P450, lo que podría conllevar la disminución de las concentraciones psicotrónicas a dosis estándar. La delavirdina, otro inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa, inhibe la isoenzima 3A del citocromo P450 y reduce la eliminación hepática de los psicofármacos metabolizados principalmente por esta vía. Los inhibidores de la proteasa y los inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa son los antirretrovíricos más problemáticos cuando se administran conjuntamente con los psicofármacos. La **tabla 11** indica el rango relativo de potencia inhibitoria de los inhibidores de la proteasa actualmente disponibles<sup>22</sup>.

**TABLA 11. Potencia inhibitoria del citocromo P450 por los inhibidores de la proteasa según el sistema isoenzimático<sup>22</sup>.**

Inhibidor de la proteasa	Isoenzima del citocromo P450 inhibido
Ritonavir	3A4, 2C9, 2D6
Indinavir	3A4
Nelfinavir	3A4, 2C19, 2D6
Saquinavir	3A4, 2C9
Amprenavir	3 A4 < Rit y = IND > NELF y > SAQ
Lopinavir	3 A4

Rit: ritonavir; IND: indinavir; NELF: nelfinavir; SAQ: saquinavir.



En el caso de la terapia antirretrovírica combinada que incluye inhibidores de la proteasa e inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa, la preocupación al administrarla conjuntamente con psicofármacos no se limita a la posibilidad de que los niveles plasmáticos de éstos se sitúen por debajo de la concentración terapéutica sino también a la posible reducción de los niveles de antirretrovíricos hasta el punto de poner en peligro su eficacia. Aunque la mayoría de las interacciones inhiben el sistema del citocromo P450, algunas interacciones con los fármacos utilizados para tratar enfermedades médicas comórbidas con el VIH (p. ej., los glucocorticoides, la rifampicina o la fenitoína) también inducen este sistema. La **tabla 12** describe los psicofármacos y los tratamientos para el VIH, las vías de inhibición e inducción metabólica y las posibles complicaciones clínicas<sup>22</sup>.

**TABLA 12. Medicaciones relacionadas con el VIH y psicofármacos que implican el sistema citocrómico P450.**

Isoenzima del citocromo P450	Psicofármacos metabolizados principalmente por la isoenzima	Medicaciones relacionadas con el VIH que inhiben la isoenzima	Posibles consecuencias clínicas de la inhibición de la isoenzima	Medicaciones relacionadas con el VIH que induce la isoenzima	Posibles consecuencias clínicas de la inducción de la isoenzima
3A4	Benzodiazepinas Bupiriona Citalopram Carbamacepina Nefazodona	Inhibidores de la proteasa (especialmente el ritonavir) Delavirdina Claritromicina Eritromicina Itraconazol Ketoconazol Antibióticos macrólidos	Incremento de los niveles plasmáticos y de los efectos secundarios en el caso de las benzodiazepinas, sedación y descenso del impulso respiratorio	Nevirapina Efarirenz Glucocorticoides Rifampicina Rifabutin	Disminución de los niveles plasmáticos de los psicofármacos y de su eficacia
3A4	Trazodona Mirtazapina Fluoxetina Paroxetina Sertralina Fluvoxamina Antidepresivos tricíclicos Venlafaxina Neurolépticos típicos y atípicos	Inhibidores de la proteasa (especialmente el ritonavir y el nelfinavir)	Incremento de los niveles plasmáticos y de los efectos secundarios en el caso de los antidepresivos tricíclicos; posible incremento del riesgo de retardo en la conducta cardíaca	Ninguno	

Aunque los riesgos anteriormente mencionados de las interacciones farmacológicas puedan parecer sustanciales, hasta el momento los datos clínicos no han revelado que se hayan producido efectos secundarios graves entre la mayoría de los pacientes que reciben antirretrovíricos combinados con fármacos psico-



trópicos<sup>18</sup>. Unos pocos casos publicados registran los efectos inhibitorios de los inhibidores de la proteasa. Por ejemplo, se ha demostrado que la administración conjunta de ritonavir y desipramina incrementa los niveles de ésta un 145% *in vitro* y que los niveles aumentan en cierta medida cuando es administrada conjuntamente con otros inhibidores de la proteasa<sup>43</sup>. En un contexto clínico la coadministración de saquinavir y midazolam produjo una sedación prolongada<sup>44</sup>. Estos datos *in vivo* e *in vitro* deberían aconsejar el control meticuloso de los efectos secundarios que pueden ser problemáticos o peligrosos en los pacientes que reciben antirretrovíricos.

Las drogas también pueden provocar interacciones farmacológicas. Un informe indica que la MDMA, un derivado de la amfetamina también conocido como éxtasis, que es metabolizado principalmente mediante la isoenzima 2D6 del citocromo P450, produjo una sobredosis mortal en un paciente que estaba siendo tratado con ritonavir<sup>45</sup>. Otras drogas, en particular las metabolizadas mediante las isoenzimas 2D6 o 3A del citocromo P450 (p. ej., las amfetaminas, la ketamina, la heroína, la cocaína y el  $\gamma$ -hidroxibutirato) pueden provocar episodios tóxicos en los pacientes tratados con inhibidores de la proteasa.

Aunque es posible que algunas interacciones farmacológicas sean únicamente teóricas, los clínicos, por prudencia, deben explicar estas posibles complicaciones al prescribir psicofármacos. Dada la elevada frecuencia de abuso de sustancias entre algunos pacientes positivos para el VIH, suele estar indicado efectuar una advertencia general de las posibles interacciones debidas a la combinación de fármacos antirretrovíricos, psicotropos y drogas.

Hay que recordar que los pacientes VIH positivos que se encuentran clínicamente estables con dosis de mantenimiento de fármacos psicotrópicos y que posteriormente inician una combinación de fármacos antirretrovíricos pueden necesitar ajustes o cambios de su régimen psicofarmacológico. La elección del psicofármaco también debe tener en cuenta la voluntad de seguir el tratamiento. Por lo general, es importante reducir al mínimo el número de administraciones del fármaco y vincularlas a claves naturales (p. ej., las comidas, el horario de trabajo o la hora de acostarse). A continuación se describen los factores que se han de considerar para la administración de cada grupo de psicofármacos a los pacientes infectados por el VIH, con especial consideración de los que reciben un tratamiento antirretrovírico simultáneo.

## FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS

La prevalencia de los trastornos del estado de ánimo en los pacientes con el VIH es mayor que la observada en la población



general; los resultados de los estudios sobre la eficacia y de los ensayos clínicos indican que los antidepresivos suelen ser bien tolerados por los pacientes infectados por el VIH, incluso por los que presentan una infección sintomática debida al VIH o el SIDA<sup>3-7,22,46,47</sup>. Por tanto, los antidepresivos son fármacos comúnmente prescritos a los pacientes con el VIH, tanto para el tratamiento de la depresión como para otras enfermedades relacionadas con dicho virus, como el dolor crónico (p. ej., una neuropatía periférica)<sup>7</sup>. Sin embargo, los clínicos deben tener en cuenta dos factores que pueden limitar el alcance general de algunos estudios sobre antidepresivos. En primer lugar, muchos de estos estudios en pacientes con el VIH se llevaron a cabo antes de que se dispusiera de la terapia antirretrovírica combinada, y por tanto, no tuvieron en cuenta posibles complicaciones farmacocinéticas. En segundo lugar, muy pocos de los estudios psicofarmacológicos publicados han incluido a pacientes en fases avanzadas de la infección por el VIH o el sida. Hasta el momento no existen pruebas que sugieran efectos adversos de los antidepresivos sobre el sistema inmunológico<sup>22</sup>.

### **Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina**

Varios estudios indican que los antidepresivos tricíclicos son peor tolerados que los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), lo que ha provocado que se recomiende utilizar los ISRS en vez de los antidepresivos tricíclicos<sup>48</sup>. Dado que el ritonavir y los ISRS utilizan vías metabólicas similares, especialmente la isoenzima 2D6 del citocromo P450, el clínico debería estar en contacto con el resto de los médicos que tratan al paciente. Aunque los pacientes toleran bien una amplia gama de niveles sanguíneos de ISRS, en algunos casos en que se inhibe la isoenzima 2D6 del citocromo P450 puede producirse un resultado adverso denominado síndrome serotoninérgico. A pesar de que los mismos ISRS inhiben esta isoenzima, la potencia de inhibición es menor que la del ritonavir. Sin embargo, debería tenerse en cuenta el posible impacto de los ISRS sobre la inhibición de la isoenzima 2D6 del citocromo P450 cuando se administren simultáneamente ISRS y otros fármacos que son sustratos de la isoenzima 2D6 del citocromo P450. El citalopram inhibe mínimamente el sistema del citocromo y puede ser especialmente útil para pacientes que reciben múltiples medicaciones.

### **Antidepresivos tricíclicos**

Aunque los antidepresivos tricíclicos también son metabolizados por otros citocromos, su eliminación se basa principalmente en la isoenzima 2D6 del citocromo P450. Por tanto, si se administran simultáneamente antidepresivos tricíclicos y ritonavir es recomendable realizar registros de ECG y niveles plasmáticos de antidepresivos tricíclicos, porque existe la posibilidad de que se incrementen tanto los niveles plasmáticos del antidepresivo a causa de la inhibición del citocromo P450 como sus efectos secundarios (p. ej., el retardo de la conducción cardíaca, los efectos anticolinérgicos o el ortostatismo).



## Otros antidepresivos

Existen estudios que indican que la venlafaxina disminuye de manera significativa la concentración de indinavir, a pesar de que, basándose en las propiedades farmacocinéticas de cada fármaco, inicialmente se predijo una ausencia de interacción. Actualmente debe evitarse la administración de venlafaxina en los pacientes que reciben indinavir, ya que la disminución de la concentración de inhibidores de la proteasa puede afectar la eficacia del tratamiento e incrementar las posibilidades de que se desarrolle resistencia vírica<sup>49</sup>.

No se han observado resultados adversos con la mirtazapina. El perfil sedante de la mirtazapina puede ser beneficioso para los pacientes deprimidos que sufren insomnio. También puede ser útil para los pacientes con anorexia, ya que incrementa el apetito, y para los pacientes propensos a padecer alteraciones sexuales debidas a otros antidepresivos.

Hay un estudio reciente que indica que la reboxetina, un antidepresivo que inhibe selectivamente la recaptación de noradrenalina, es eficaz y bien tolerada en pacientes positivos para el VIH con depresión<sup>50</sup>.

En la **tabla 13** se recogen los fármacos antidepresivos más utilizados en la práctica clínica, con dosis recomendables y frecuencia de uso.

**TABLA 13. Algunos antidepresivos que más comúnmente se utilizan en la práctica clínica.**

Fármaco	Dosis (mg)	Nº tomas
Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina		
Fluoxetina	20-80	1/día
Paroxetina	20-50	1/día
Sertralina	50-200	2/día
Fluvoxamina	100-300	2-3/día
Citalopran	20-60	1/día
Escitalopram	10-20	1/día
Otros nuevos antidepresivos		
Venlafaxina	75-300	2/día
Mirtazapina	15-30	1/día
Reboxetina	4-8	2/día
Heterocíclicos		
Clorimipramina	75-150	2/día
Imipramina	75-150	2/día



## FÁRMACOS ANTIPSICÓTICOS

Generalmente, la administración de medicación antipsicótica a los pacientes en fases avanzadas de la infección por el VIH se asocia a un incremento de la incidencia de efectos secundarios extrapiramidales. Los neurolépticos típicos de alta potencia (el haloperidol es el más utilizado en los estudios publicados) pueden producir efectos graves, como distonía, rigidez, acatisia y parkinsonismo. Los neurolépticos típicos de baja potencia también presentan el riesgo de efectos secundarios extrapiramidales graves aunque, por lo general, parece que son menos problemáticos que los relacionados con los neurolépticos de alta potencia<sup>3-7,22</sup>.

Se realizó un estudio en pacientes con sida hospitalizados que fueron asignados al azar a dos tratamientos farmacológicos para el *delirium*. Sus resultados contradijeron la creencia de que los neurolépticos típicos se asocian a efectos extrapiramidales graves en las fases avanzadas de la infección por el VIH. En este estudio 13 pacientes recibieron clorpromacina y 11 haloperidol<sup>17</sup>. La conclusión del estudio fue que no se observaron efectos secundarios clínicamente significativos debidos a la medicación. Sin embargo, los pacientes fueron tratados con dosis muy bajas de neurolépticos: las dosis medias de mantenimiento fueron de 36 mg/día de clorpromacina y 1,4 mg/día de haloperidol. Los resultados de este estudio coinciden con el resto de la bibliografía al hacer hincapié en la importancia de tratar a los pacientes en fases avanzadas de la infección por el VIH que requieren neurolépticos típicos con las menores dosis clínicas posibles.

Cinco estudios informan de haber observado un síndrome neuroléptico maligno. En un caso este síndrome apareció durante las primeras 24 horas; en los otros 4 se presentó durante los días que siguieron al inicio del tratamiento. Todos los pacientes se recuperaron con el tratamiento habitual. Se ha observado que la discinesia tardía se produce desde un período que varía de sólo 6 semanas hasta varios meses. También se han observado casos de confusión asociada a los neurolépticos típicos<sup>22</sup>.

La mayoría de los pacientes con efectos secundarios extrapiramidales responden a los tratamientos típicos, pero en un caso publicado se describió un paciente con efectos secundarios parkinsonianos que respondió con lentitud. Otro paciente no respondió a varios fármacos antiparkinsonianos. Scurlock et al<sup>51</sup> informan de un paciente con sida que sufrió crisis comiciales de tipo *grand mal* mientras recibía clorpromacina, y Jones et al<sup>52</sup> observan el mismo trastorno en un varón con una infección por el VIH sintomática que recibía amitriptilina y clorpromacina.

Tal como muestran dos series de casos de 30 pacientes combinados que recibían risperidona, un informe de 4 pacientes a quienes se administró remoxipride, y otro de 4 pacientes tratados con molindone, parece que los fármacos antipsicóticos atípicos se toleran mejor y provocan efectos secundarios menos graves. Algunos de estos pacientes habían experimentado anteriormente efectos secundarios



graves debidos a neurolépticos típicos. Todos fueron capaces de tolerar los fármacos atípicos y la mayoría de los pacientes, pero no todos, obtuvieron una buena respuesta terapéutica. Los efectos secundarios más comunes asociados a la risperidona fueron la somnolencia y la sialorrea. La experiencia clínica sugiere que los pacientes infectados por el VIH también toleran bien la olanzapina, quetiapina y ziprasidona para el tratamiento de la psicosis, el *delirium* y las alteraciones conductuales<sup>22</sup>.

Es interesante destacar que en las fases avanzadas de la infección por el VIH se han observado trastornos del movimiento, incluyendo distonía y parkinsonismo, sin exposición a neurolépticos. En un caso publicado sobre efectos secundarios extrapiramidales irreversibles en un varón con demencia debida al VIH, posterior a la exposición a neurolépticos típicos, la autopsia reveló numerosos cambios microscópicos, incluyendo pérdida neuronal en los ganglios basales. Es posible que la lesión de los ganglios basales sea un factor que incrementa la sensibilidad de los pacientes con el VIH a los efectos secundarios extrapiramidales causados por la administración de neurolépticos. Se ha descrito un modelo similar de sensibilidad a los efectos secundarios extrapiramidales que coincide con el deterioro neuronal en ancianos.

En todos los pacientes que reciben fármacos antirretrovíricos hay que tener en cuenta la posibilidad de que se produzca una interacción farmacológica con todo tipo de antipsicóticos. Es posible que sea necesario ajustar la dosificación de los antipsicóticos a fin de reducir al mínimo efectos secundarios, como los extrapiramidales. Dado el riesgo de agranulocitosis, un infrecuente efecto secundario dependiente de la dosis en los pacientes que reciben clozapina, es preciso supervisar especialmente este fármaco en cualquier paciente con el VIH<sup>53</sup>. Asimismo, los clínicos deberían controlar el riesgo de crisis comiciales si se combinan la clozapina y el ritonavir, ya que éste inhibe la isoenzima 2D6 del citocromo P450, la principal vía metabólica de la clozapina. El pimozide también debería utilizarse con precaución si se combina con cualquier inhibidor de la isoenzima 3A del citocromo P450, ya que, a dosis elevadas, existe el riesgo de arritmias fatales. En las fases avanzadas de la enfermedad por el VIH debería evitarse la administración depot de fármacos antipsicóticos (**tabla 14**).

## PSICOESTIMULANTES

Los psicoestimulantes, como el metilfenidato y la dextroanfetamina, suelen utilizarse en los pacientes infectados por el VIH con deterioro neurocognoscitivo, fatiga, y en menor medida, en algunos pacientes con depresión. Estos fármacos suelen ser seguros, se toleran bien y



**TABLA 14. Algunos antipsicóticos comúnmente utilizados en la práctica clínica.**

Fármaco	Dosis (mg)	Nº tomas
Nuevos antipsicóticos o "antipsicóticos atípicos"		
Risperidona	3-9	1-2/día
Olanzapina	5-20	1-2/día
Quetiapina	200-600	2/día
Ziprasidona	120-180	2/día
Amisulpride	400-1200	2/día
Antipsicóticos clásicos o típicos		
Haloperidol	2-20	2-3/día
Clorpromazina	100-300	2-3/día
Levomepromazina	100-300	2-3/día
Trifluoperazina	2-15	2/día
Pimozide	2-8	2/día

hasta la fecha no se han observado interacciones farmacológicas en los pacientes con el VIH. Debe tenerse en cuenta la posibilidad de psicosis inducida por agonismo de la dopamina en pacientes vulnerables, como los que tienen antecedentes de complicaciones del SNC a causa del VIH o de psicosis. Los psicoestimulantes deberían evitarse o utilizarse con precaución en los pacientes con antecedentes de abuso o abuso actual de anfetaminas<sup>22</sup>.

## ESTABILIZADORES DEL ESTADO DE ÁNIMO

### Valproato

Es frecuente administrar valproato a los pacientes con un trastorno bipolar, especialmente a los pacientes VIH positivos que desarrollan una manía secundaria a complicaciones debidas al virus o al consumo de sustancias psicoactivas. Se ha planteado la posibilidad de que el valproato acelere la progresión de la enfermedad en los pacientes positivos para el VIH. Esta posibilidad se basa en el hecho de que el valproato reduce *in vitro* los niveles de glutatión, lo que provoca que se active la replicación del VIH<sup>54</sup>. Sin embargo, una revisión retrospectiva de Maggi y Halman<sup>55</sup> sobre 11 pacientes infectados por el VIH, que también fueron tratados con valproato, no encontró ninguna prueba de incremento de la carga vírica en aquellos pacientes que recibieron una terapia anti-retrovírica adecuada.

Las vías metabólicas del valproato no están completamente definidas, pero ha sido asociado a hepatotoxicidad. Existe un caso publicado de hepatotoxicidad inducida por ácido valproico cuando se administró valproato, ritona-



vir y nevirapina de forma simultánea<sup>22</sup>. El valproato inhibe la glucuronil transferasa. La zidovudina utiliza la glucuronil transferasa como vía primaria de eliminación metabólica. Por tanto, la combinación de estos dos fármacos podría provocar el incremento de los niveles plasmáticos de zidovudina con los consiguientes efectos secundarios.

Generalmente, el divalproato sódico se tolera mejor que el ácido valproico, ya que produce menos efectos secundarios gastrointestinales y puede administrarse con menos frecuencia (2 o 3 veces al día en vez de 4), especialmente en los pacientes infectados por el VIH que pueden sufrir una enfermedad gastrointestinal previa. El incremento de los efectos secundarios tal vez sea debido al aumento de la concentración de valproato libre en los pacientes con VIH, consecuencia de factores como la reducción de los niveles plasmáticos de proteínas, al aumento del porcentaje de fármaco libre causado por una enfermedad crónica o a las interacciones farmacológicas capaces de disminuir el ligando proteínico del valproato.

### **Carbonato de litio**

El litio suele utilizarse en los pacientes con el VIH que padecen un trastorno bipolar primario. Dado que no requiere metabolismo hepático es una opción razonable para muchos de los que reciben fármacos anti-retrovíricos que requieren un amplio metabolismo hepático. Hay que administrar el litio con gran precaución en los pacientes que desarrollan una nefropatía debida al VIH, una complicación generalmente irreversible que puede provocar un descenso de la eliminación del litio y la consiguiente toxicidad. El litio administrado a las dosis necesarias para mantener concentraciones plasmáticas entre 0,5 y 1,5 mEq/l ha sido asociado a signos de toxicidad en algunos pacientes con el VIH, incluso carentes de una enfermedad renal. Por tanto, la experiencia clínica sugiere que, dado el riesgo de toxicidad, es mejor evitar la administración de litio a los pacientes con una manía probablemente debida al sida o en fases avanzadas de la infección por el VIH<sup>22</sup>.

### **Carbamacepina**

Aunque no está absolutamente contraindicada, la carbamacepina se utiliza poco en los pacientes con el VIH a causa de su potencial para producir complicaciones medulares como, por ejemplo, leucopenia o anemia aplásica. Esta posible complicación debe tenerse especialmente en cuenta en los pacientes con inmunosupresión. La carbamacepina y otros anticonvulsivantes, como el fenobarbital y la fenitoína, inducen la actividad de la isoenzima 3A del citocromo



P450. Esta inducción puede acelerar el metabolismo de los fármacos antirretrovíricos y acarrear reducciones de los niveles plasmáticos y, por tanto, de su eficacia. Se recomienda controlar estrechamente las concentraciones de carbamacepina.

### **Nuevos anticonvulsivos**

La lamotrigina, la gabapentina y el topiramato son nuevos anticonvulsivos que han sido utilizados recientemente para tratar a ciertos grupos de pacientes con un trastorno bipolar –a pesar de no ser su indicación principal–, en particular los que presentan ciclos rápidos, estados de ánimo mixtos o depresión bipolar. Aunque no existen datos que apoyen su utilización en los pacientes con el VIH y trastornos del estado de ánimo, la gabapentina puede ofrecer algunas ventajas sobre otros anticonvulsivos porque su metabolización no requiere un ligando proteínico y no se metaboliza por vía hepática. Por tanto, a diferencia de otros anticonvulsivantes, es menos probable que la gabapentina provoque interacciones farmacológicas. La gabapentina ha resultado eficaz para tratar a los pacientes con el VIH que presentan una neuropatía periférica, que puede ser tanto una complicación de la infección por este virus como un efecto secundario de algunos fármacos antirretrovirales<sup>22</sup>.

### **ANSIOLÍTICOS E HIPNÓTICOS**

Está ampliamente extendido el uso de las benzodiazepinas en los pacientes infectados por el VIH, con mejores resultados durante períodos cortos de tiempo que reduzcan al mínimo el riesgo de tolerancia o adicción y logren su eficacia máxima. Es mejor evitar este tipo de fármacos en los pacientes con dependencia del alcohol y en aquellos que tienen antecedentes de abuso de sustancias. Las benzodiazepinas se metabolizan principalmente mediante la isoenzima 3A del citocromo P450; sin embargo, el oxacepam, el loracepam y el temacepam se metabolizan por conjugación directa vía glucuronil transferasa, lo que provoca vidas medias de eliminación más breves y una menor probabilidad de acumulación de metabolitos y, por tanto, de los consiguientes efectos secundarios.

Cuando se administra alguna benzodiazepina con inhibidores de la isoenzima 3A del citocromo P450 (como los inhibidores de la proteasa), cabría esperar una disminución de la eliminación de la benzodiazepina con el consiguiente incremento de la sedación que podría llegar a producir una depresión respiratoria. Se ha demostrado que incluso la potencia, relativamente baja, de inhibición de la isoenzima 3A del citocromo P450 del saquinavir prolonga el efecto sedante del midazolam<sup>44</sup>. Aunque un estudio que examinó el efecto crónico de la administración de ritonavir sobre el metabolismo del alprazolam había observado reducciones del 10-15% en los niveles previsibles del alprazolam, un estudio reciente encontró que, incluso a corto plazo, dosis bajas de ritonavir alteraban considerablemente la eliminación del alprazolam. Estos estudios hacen hinc-



pié en la necesidad de administrar con precaución la combinación de alprazolam y ritonavir<sup>56</sup>.

Una consideración adicional al administrar benzodiazepinas metabolizadas por glucuronidación (p. ej., el oxacepam, el loracepam o el temacepam) es el efecto inductivo del ritonavir sobre la actividad de la glucuronil transferasa. La concentración de los sustratos de glucuronil transferasa puede disminuir cuando estos fármacos y el ritonavir se administran de forma simultánea. Por tanto, en algunos casos, los pacientes que reciben una de estas tres benzodiazepinas pueden necesitar dosis superiores para el control de los síntomas. Los pacientes dependientes de las benzodiazepinas también pueden requerir dosis superiores a fin de evitar que se produzca un síndrome de abstinencia.

### FÁRMACOS PARA EL SÍNDROME DEBILITANTE DEBIDO AL VIH

Algunos pacientes con el síndrome debilitante (*wasting syndrome*) pueden beneficiarse de los fármacos que estimulan el apetito para combatir la anorexia y la consiguiente pérdida de peso. La *Food and Drug Administration* (FDA) ha aprobado 4 de estos fármacos. Dos de ellos, el dronabinol y la oxandrolona, son sustancias controladas de la Lista II. Dado que poseen perfiles específicos de efectos secundarios psiquiátricos, su control debería ser estricto si se administran a pacientes que reciben atención psiquiátrica<sup>22</sup>.

El dronabinol es un cannabinoide indicado para la anorexia y las náuseas debidas al VIH. Es uno de los principales metabolitos activos de la marihuana y, como ella, ejerce efectos complejos sobre el SNC, incluida la actividad simpaticomimética<sup>22</sup>. La oxandrolona es un esteroide anabolizante derivado sintéticamente de la testosterona que se utiliza para aumentar el peso y promover la formación de masa muscular<sup>57</sup>. Su perfil de efectos secundarios es similar al de otros esteroides anabolizantes, incluidos los efectos sobre el estado de ánimo. Otra sustancia, el acetato de megestrol, es un derivado sintético de la progesterona que origina más aumento de grasa que de masa muscular. Asimismo, también reduce la testosterona y puede producir efectos secundarios (p. ej., alteraciones del estado de ánimo) similares a los asociados a los glucocorticoides. La somatotropina es una forma inyectable de la hormona humana del crecimiento indicada para tratar el debilitamiento y la caquexia causados por el sida<sup>58</sup>. Es un tratamiento anabólico y anticatabólico que combate la pérdida de masa muscular y que suele ser bien tolerado por los pacientes. Los efectos de la somatotropina suelen desvanecerse cuando se interrumpe su administración.



Estas medicaciones pueden ser sumamente beneficiosas para los pacientes con anorexia, pérdida de peso y fuertes náuseas. Sin embargo, dado que suelen utilizarse en las etapas más avanzadas de enfermedad, cuando los pacientes son más frágiles desde el punto de vista médico y reciben otras muchas medicaciones, se deberían controlar cuidadosamente la respuesta, los efectos secundarios y las interacciones farmacológicas. Los escasos datos de que disponemos no indican una elevada incidencia de efectos secundarios psiquiátricos.

La talidomida, un potente teratógeno distribuido como sedante y para el control de las náuseas matutinas en los años cincuenta y sesenta, puede utilizarse con ciertas restricciones para el tratamiento del síndrome debilitante en los pacientes con el VIH<sup>59</sup>. Está aprobado por la FDA como fármaco inmunomodulador para el tratamiento de las úlceras orales graves debidas al VIH. Los médicos que lo prescriben deben registrarse en un programa de distribución especial controlado por este Organismo. Sus principales efectos secundarios psiquiátricos incluyen la depresión del SNC. Disponemos de pocos datos sobre las interacciones farmacológicas de la talidomida; sin embargo, no parece que se metabolice principalmente por vía hepática.

## TESTOSTERONA

Algunos ensayos clínicos han comprobado que la testosterona es eficaz para el tratamiento de algunos síntomas causados por el VIH (p. ej., la fatiga, el debilitamiento, las alteraciones del funcionamiento sexual y la depresión leve) que comúnmente se observan en las fases más avanzadas<sup>34</sup>. Aunque en la población general suele utilizarse para tratar el hipogonadismo, la respuesta clínica a la testosterona en los pacientes con el VIH no se correlaciona con los niveles plasmáticos basales. Los varones infectados por el VIH con niveles normales de testosterona responden tan bien como los que tienen niveles inferiores a los normales. Los efectos secundarios psiquiátricos más comunes de la testosterona son los cambios de humor y la irritabilidad.

## ANALGÉSICOS OPIÁCEOS

Muchos pacientes con el VIH son tratados con analgésicos: opiáceos tanto para los síndromes de dolor agudo, como los asociados a la esofagitis candidiásica, como para el dolor crónico (p. ej., los síndromes de dolor neuropático y miopático). El dolor crónico también es frecuente en las fases avanzadas de la enfermedad del VIH, en particular entre los pacientes caquéticos con un síndrome debilitante. Dado que los opiáceos se metabolizan básicamente por vía de las isoenzimas 2D6 y 3A del citocromo P450, deberían utilizarse con precaución cuando se administran junto con los fármacos antirretrovíricos, que probablemente incrementarán sus niveles plasmáticos.



Algunos opiáceos, como la codeína y la hidrocodona (así como el fármaco no opiáceo tramadol), han de convertirse en metabolitos activos para producir efectos analgésicos. Los inhibidores del citocromo P450 pueden bloquear esta conversión, lo que acarrea una reducción del control del dolor y reacciones adversas derivadas de la acumulación de fármaco no metabolizado. La oxycodona y la morfina, que son sustratos básicos de la glucuronil transferasa, constituyen otras alternativas para controlar el dolor. Sin embargo, su efecto analgésico también puede disminuir en presencia de un inductor de la glucuronil transferasa, como el ritonavir<sup>22</sup>. A medida que la enfermedad progresa, el control eficaz y seguro del dolor requiere conocer claramente los factores antes mencionados.

## FÁRMACOS UTILIZADOS EN EL TRATAMIENTO DE LOS TRASTORNOS RELACIONADOS CON SUSTANCIAS

### *Dependencia de opiáceos*

Actualmente se dispone de información limitada sobre el alcance y las implicaciones clínicas de las interacciones farmacológicas en los pacientes positivos para el VIH con trastornos comórbidos relacionados con sustancias. Sin embargo, se han publicado varios estudios. Se ha demostrado que la metadona incrementa significativamente los niveles de la zidovudina, pero no se ha probado que la zidovudina afecte los niveles de metadona<sup>60</sup>. Los resultados de un estudio sobre la interacción de la zidovudina con el LAAM, la buprenorfina o la naltrexona, indican que el LAAM no afecta los niveles de zidovudina y que la buprenorfina puede disminuirlos de forma no significativa. Otro estudio indica que el abacavir, un nuevo inhibidor de la transcriptasa inversa análoga de los nucleósidos, incrementa la eliminación de la metadona, aunque el mecanismo de acción propuesto sigue siendo confuso<sup>61</sup>.

Los estudios preclínicos sobre la coadministración de inhibidores de la proteasa y metadona revelaron que, comparados con la ausencia de incremento con el saquinavir, el ritonavir produce un incremento doble del área bajo la curva del nivel de metadona y que el indinavir causa un incremento del 30%. El informe de un caso indica la posibilidad de que el nelfinavir induzca las enzimas del citocromo P450, lo que puede provocar una disminución de los niveles de metadona<sup>22</sup>.

La nevirapina y el efavirenz inducen enzimas del citocromo P450, importantes para el metabolismo de la metadona, y se han observado casos en que los síndromes de abstinencia a opiáceos se han desencadenado en los pacientes en mantenimiento con metadona<sup>62</sup>.



Las consecuencias de no detectar interacciones farmacológicas en los pacientes que dependen de los opioides son complicadas e incluyen la falta de cumplimiento de los regímenes terapéuticos, el posible desarrollo de VIH resistentes, el incremento del abuso de drogas, la toxicidad de los fármacos y la pérdida de eficacia del tratamiento. Si se administra metadona a los pacientes con el VIH que reciben inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleótidos de la transcriptasa inversa, los clínicos deberían ajustar las dosis para compensar los efectos de las enzimas del citocromo P450.

### **Dependencia del alcohol**

No disponemos de información clínica acerca del empleo de disulfiram en los pacientes con una infección por el VIH. Por tanto, se debería seguir con precaución las directrices generales al administrar disulfiram. La naltrexona, un antagonista de los opiáceos, está indicada para tratar la dependencia del alcohol y para bloquear los efectos de los opiáceos. Dado que la naltrexona a dosis excesivas puede producir una lesión hepatocelular, debería administrarse con precaución en los pacientes con enfermedades hepáticas. También hay que tener en cuenta que el antagonismo opiáceo de la naltrexona podría bloquear el efecto clínico de algunos fármacos que se utilizan habitualmente en los pacientes con el VIH (p. ej., los antidiarreicos, los antitusígenos y los preparados contra el resfriado)<sup>22</sup>.

### **FÁRMACOS ALTERNATIVOS/COMPLEMENTARIOS**

Los pacientes con una infección por el VIH pueden utilizar una amplia gama de fármacos alternativos/complementarios para la prevención y el tratamiento sintomático de las complicaciones debidas al VIH. Particularmente interesantes para los psiquiatras son los fármacos que se administran como tratamiento de síntomas psiquiátricos. Por ejemplo, los pacientes pueden tomar *Hypericum perforatum* (hierba de San Juan) o el suplemento alimenticio S-adenosilmetionina (SAM-e) contra la depresión, el kava kava para remediar la ansiedad, la melatonina o la raíz de valeriana para combatir el insomnio y el ginkgo biloba para problemas de memoria. Un estudio publicado concluyó que la hierba de San Juan, que contiene un inductor de la isoenzima 3A del citocromo P450, disminuyó significativamente los niveles de indinavir (y probablemente otros sustratos de la isoenzima 3A del citocromo P450). Por tanto, la FDA emitió un comunicado de salud pública según el que se desaconseja la administración simultánea de hierba de San Juan e inhibidores de la proteasa o inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa. Hasta la fecha no se dispone de datos sobre otros fármacos alternativos/complementarios<sup>22</sup>.



## TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

Desde que se inició la epidemia del sida el apoyo psicológico y social ha surgido como piedra angular del tratamiento en sentido completo para muchas personas infectadas y afectadas por el VIH/sida. Para muchos pacientes con VIH la terapia psicológica y las intervenciones sociales han sido inestimables en el esfuerzo de dar significado a la vida mientras se enfrentaban al VIH<sup>62</sup>. La terapia psicológica puede constituir un importante recurso para abordar las situaciones que suelen dificultar la aceptación de la enfermedad por parte del paciente, o su capacidad de trabajar en colaboración con su equipo médico. Los nuevos tratamientos antirretrovíricos han desarrollado nuevos puntos de vista relacionados con la terapia psicológica, incluyendo cambios en la definición de los papeles y la trayectoria vital, así como desafíos en el cumplimiento de la terapia<sup>22</sup>.

En el caso de los pacientes socialmente desamparados el tratamiento psicológico y las intervenciones sociales pueden proporcionar servicios básicos que les faciliten el acceso a la alimentación, refugio, transporte y atiendan al cuidado de los niños, elementos esenciales de un plan de atención que disminuya las barreras que dificultan la asistencia médica y promueva la utilización de los servicios de atención a la salud mental.

Por lo general, los tratamientos psicológicos y las intervenciones sociales son estrategias, a menudo comunitarias, que proporcionan ayuda directa siguiendo parámetros como la adaptación social, el apoyo social, el afrontamiento y la adaptación global a la infección por el VIH. Las intervenciones psicológicas y sociales suelen efectuarse en grupo, como los grupos de apoyo informales, aunque éstos pueden formarse adaptados a sus miembros (es decir, mujeres, varones, madres, cuidadores) o a su objetivo (la reducción del riesgo del VIH, la aceptación del tratamiento, etc.)<sup>63</sup>. Otros formatos incluyen el asesoramiento a las parejas y amigos, una intervención de apoyo que suelen ofrecer miembros positivos para el VIH basados en las organizaciones comunitarias de servicios del sida.

Se han desarrollado otros tratamientos psicológicos y sociales que incluyen una atención global (p. ej., programas de rehabilitación psicológica y social para personas con VIH/sida, programas de hospital de día para personas positivas para el VIH con deterioro neurocognitivo) o una atención más específica (p. ej., planificar la estabilidad familiar en caso de padres en fases avanzadas del sida, prevenir el VIH, atender casos y detectar y notificar la infección por el VIH)<sup>22</sup>.



Los investigadores han descrito una amplia gama de secuelas psicológicas y sociales del VIH/sida. En su revisión sobre hallazgos empíricos Kalichman y Sikkema<sup>64</sup> manifestaron que las complicaciones psicológicas incluyen sentimientos de malestar, ira, culpa, duelo y todo el espectro de trastornos psiquiátricos. Síndromes como la depresión pueden aparecer, remitir y reaparecer mientras se vive con el VIH/sida. Por otra parte, ciertas ventajas psicológicas y sociales, como el incremento del apoyo social y el hecho de haber sufrido pocos incidentes relacionados con la discriminación debida al VIH, predicen una mayor satisfacción vital entre los pacientes seropositivos.

El tratamiento psicológico y de las complicaciones del VIH suele aconsejar remitir a los pacientes a organizaciones comunitarias de servicios contra el sida que se especializan en proporcionar apoyo psicológico y social. Aunque muchos de los problemas terapéuticos también serán planteados en la terapia psicológica (es decir, la estigmatización, las estrategias de afrontamiento o el hecho de informar sobre la infección por el VIH), los grupos de apoyo y otros tipos de intervenciones aportan un modelo que permite estructurar el apoyo social durante el tiempo en que se vive con la infección por el VIH<sup>64</sup>. Los servicios psicológicos y sociales pueden ser más importantes, si cabe, para los pacientes que viven en regiones rurales, en las que la estigmatización que causa el VIH es más intensa<sup>22</sup>.

Se ha demostrado que las intervenciones psicológicas y sociales aumentan la utilización de estrategias adaptativas, el apoyo social, la readquisición de un sentido y objetivo y la autoestima. Asimismo, también se ha demostrado que dichas intervenciones son capaces de reducir la ansiedad y las conductas de riesgo entre los pacientes adultos VIH positivos<sup>63</sup>. Dado el espectro de consecuencias sociales, psicológicas y neuropsiquiátricas del VIH/sida, el tratamiento psiquiátrico debería considerar en cada persona la conveniencia de recurrir a una amplia variedad de posibles intervenciones psicológicas y sociales, ampliando el espectro de la terapia individual a la terapia de familia o de grupo, y considerando los distintos planteamientos psicodinámicos/psicoanalíticos, interpersonales, conductuales o de apoyo.



## CUESTIONES LEGALES Y ÉTICAS

Los médicos que atienden a los pacientes infectados por el VIH pueden tener que enfrentarse a complejas cuestiones legales y éticas, algunas de las cuales son específicas de la infección por el VIH. El *AIDS Litigation Project* llevó a cabo una revisión nacional de los casos relacionados con pacientes con el VIH/sida ante los tribunales federales y estatales en EE.UU. entre 1991 y 1997. La revisión clasificó importantes subgrupos de pleitos, que incluían cuestiones relacionadas con "el diagnóstico y su comunicación; la privacidad, la obligación de advertir y el derecho a saber; las directrices médicas en cuanto a la prevención y el tratamiento, y la discriminación y el acceso a la asistencia médica"<sup>22</sup>.

La confidencialidad es fundamental para las personas infectadas por el VIH, sobre todo para los pacientes asintomáticos o preocupados por una posible discriminación por parte de sus patrones o empresas de seguros. Los padres deben estar familiarizados con las cuestiones relativas a la confidencialidad y considerar la privacidad de la relación médico-paciente como un aspecto fundamental del tratamiento eficaz. No obstante, la confidencialidad tiene sus límites, como en aquellos casos en los que existe la posibilidad de que se inflija daño a terceros, en que la situación debe comentarse con los pacientes al principio del tratamiento.

Las parejas sexuales de los pacientes infectados por el VIH, especialmente de los recién diagnosticados, y/o los que comparten jeringas y agujas con ellos, deberían ser informados de la posibilidad de exponerse al VIH. Estas personas pueden beneficiarse de la obtención de información sobre el VIH, de las pruebas diagnósticas y del conocimiento de su estado serológico actual. Muchos departamentos sanitarios ofrecen tanto los servicios conocidos como "notificación a la pareja" como los consistentes en informar o remitir a otros profesionales<sup>65</sup>.

Otra cuestión importante es si un enfermo con el VIH presenta riesgo de contagiar el virus. Un paciente con una infección por el VIH no es un peligro para los demás si no existe la amenaza inminente de que lesione a otros. En general, los médicos no están legalmente obligados a informar de la infección a las parejas de los pacientes seropositivos, sobre todo si el paciente accede a notificarlo a su pareja o si está claro que mantienen relaciones sexuales seguras. Sin embargo, dado que existe el riesgo de que los pacientes infectados transmitan el virus, la ética exige a los médicos que atienden a los pacientes con el VIH, que les informen sobre las vías de transmisión del virus y potencien conductas seguras, como la utilización de preservativos y/o de



agujas desinfectadas. Si es necesario, se puede ofrecer ayuda a los pacientes para notificar su estado a las personas en peligro de ser infectadas.

Por otra parte, si un paciente no ha revelado su infección a la pareja y mantiene conductas de riesgo tiene la obligación de advertir a los compañeros sexuales u a otras personas expuestas a riesgo de infección. La política de la APA (*American Psychiatric Association*) indica: "Si un paciente se niega a modificar una conducta que pone a los demás en peligro de infección por el VIH o a informar a las personas en riesgo de contraerlo, o si el psiquiatra tiene buenas razones para pensar que el paciente no ha podido interrumpir estos comportamientos o informar a las personas en riesgo o es incapaz de hacerlo, es éticamente permisible que el psiquiatra lo notifique a las personas en peligro o que solicite a las autoridades sanitarias que lo hagan"<sup>66</sup>. Los psiquiatras deben tener presente que, aunque la notificación sea éticamente permisible, puede ser ilegal y, por tanto, deberían obtener asesoramiento legal antes de violar la confidencialidad.

En el caso de los pacientes impulsivos o psicóticos cabe utilizar opciones terapéuticas y de protección de los demás, como la hospitalización psiquiátrica voluntaria o involuntaria. En el caso de las personas antisociales no debería recurrirse a la hospitalización simplemente como un medio de control social.

Durante el curso de la enfermedad del VIH, y sobre todo tras el inicio del sida, los pacientes pueden sufrir un deterioro cognitivo o síntomas de demencia. Estas alteraciones pueden afectar la capacidad del paciente de otorgar el consentimiento informado para aceptar o rechazar el tratamiento. Cuando se pide a los psiquiatras que efectúen evaluaciones de capacidad de los pacientes con el VIH/sida, es fundamental que se lleve a cabo un examen completo del estado mental que incluya una evaluación cognitiva, seguido, si está indicado, de pruebas neuropsicológicas formales y de una evaluación específica de la capacidad de tomar decisiones sobre el tratamiento.

Lo opuesto al paciente que rechaza el tratamiento es el rechazo de los médicos al tratamiento del VIH en pacientes psiquiátricos. Dado que el tratamiento anti-retrovírico incluye pautas de medicación complejas y que el cumplimiento de la terapia es esencial, tal vez los médicos sean contrarios a prescribir estos tratamientos a los pacientes con una enfermedad mental comórbida, como un trastorno por consumo de sustancias. Aunque es apropiado negarse a proporcionar un tratamiento a causa de un insuficiente cumplimiento terapéutico, no lo es si la negativa se basa únicamente en la presencia de una enfermedad mental.

Cuando el psiquiatra actúa como consultor, que no interviene directamente en la atención al paciente, deberá colaborar con el clínico principal para garantizar que se proporcione un tratamiento psiquiátrico adecuado.



## CUMPLIMIENTO DEL TRATAMIENTO

Aunque el potente tratamiento antirretrovírico ha renovado la esperanza para los pacientes infectados por el VIH, también ha incrementado la complejidad de su terapia. Por ejemplo, la combinación de tres o más de las medicaciones utilizadas en la mayoría de los tratamientos antirretrovíricos dificulta el cumplimiento terapéutico. Además, algunas medicaciones deben tomarse con la comida y otras sin ella; las dosis suelen administrarse 2 veces al día, pero en ocasiones pueden ser más frecuentes. Los efectos secundarios son, a veces, significativos, requiriendo la interrupción de los fármacos o la prescripción de una nueva combinación. Dado que el tratamiento antirretrovírico debería empezar con un ataque amplio y agresivo a la capacidad de replicación del VIH, las dosis de los fármacos no suelen aumentarse progresivamente sino que la medicación se inicia a dosis completas. Por tanto, los pacientes pueden experimentar muchos efectos secundarios iniciales.

Es indispensable el cumplimiento de la terapia antirretrovírica, como demuestra un estudio que midió dicho cumplimiento mediante un sistema de supervisión microelectrónica<sup>22</sup>. Los autores del estudio encontraron que un cumplimiento del 95% producía la supresión del virus, pero que las tasas de fracaso aumentaban bruscamente si la adhesión era inferior al 95%. Los investigadores han observado que los pacientes que reciben un tratamiento antirretrovírico potente, pero no están incluidos en ensayos clínicos, presentan una tasa de supresión vírica la mitad de la de los pacientes en estudio, lo que indica la dificultad de mantener un cumplimiento terapéutico estricto en la vida real<sup>67</sup>. El cumplimiento de cualquier clase de tratamiento médico es un problema bien conocido. Las tasas globales de adhesión varían entre el 20 y el 80%, con una media del 50%<sup>7</sup>. Hay que dedicar los esfuerzos al control y tratamiento de los trastornos psiquiátricos que afectan la capacidad de un paciente para mantener un cumplimiento estricto de las pautas de tratamiento del VIH. Cada año, aproximadamente el 7% de los pacientes con el sida presenta un caso de demencia debida al VIH. Esta enfermedad puede interferir con la capacidad de entender y seguir el tratamiento. Además, los investigadores han observado que la depresión puede ser una causa de incumplimiento y que, por tanto, su tratamiento podría mejorar los resultados médicos. A continuación se describen las estrategias que han resultado útiles para aumentar el cumplimiento del tratamiento psicofarmacológico y antirretrovírico<sup>22,68</sup>.



## FACTORES INSTITUCIONALES

La estructuración del sistema de asistencia médica influye poderosamente en la capacidad de clínicos y pacientes para colaborar e incrementar el cumplimiento terapéutico. Un elemento importante es el ambiente culturalmente respetuoso y sensible. Ayuda al cumplimiento terapéutico la disponibilidad de los clínicos mediante un teléfono de atención durante las 24 horas para atender a las crisis que podrían interrumpir un tratamiento (efectos secundarios graves, pérdida de la medicación, etc.), y es también útil limitar el número de casos, de modo que el clínico tenga tiempo de atender adecuadamente a los pacientes. Los hospitales no siempre distribuyen los fármacos coincidiendo con las posologías de 8 o 12 horas requeridas por las dosificaciones de los antirretrovíricos.

Finalmente, los servicios sociales proporcionan un apoyo decisivo en la resolución de dificultades económicas y logísticas para la obtención y seguimiento de los tratamientos.

### 8.2. FACTORES RELACIONADOS CON EL MÉDICO

Al iniciar el tratamiento antirretrovírico es esencial que el médico prepare al paciente. Dado que el primer tratamiento es el que cuenta con más posibilidades de lograr la supresión del virus, tiene sentido esperar hasta que el paciente esté listo. Es importante para el clínico tratar o recomendar el tratamiento de los trastornos comórbidos por consumo de alcohol u otras sustancias, depresión, trastorno psicótico o trastorno de la personalidad, ya que probablemente interferiría con el cumplimiento terapéutico. Asimismo, el hecho de que el paciente esté motivado para iniciar el tratamiento antirretrovírico puede ser una buena oportunidad para introducir, si está indicado, un tratamiento psiquiátrico o de un consumo de sustancias.

### 8.3. ESTRATEGIAS CLÍNICAS

Aumentar el cumplimiento terapéutico suele requerir varias estrategias (**tabla 15**). El control individualizado de la medicación mediante la intervención de un miembro del equipo que efectúe la evaluación y ayude a la resolución de los problemas puede incrementar la adhesión a largo plazo<sup>22,68</sup>.



**TABLA 15. Estrategias para aumentar el cumplimiento del tratamiento antirretrovirico<sup>22</sup>.**

**Prepare a los pacientes**

- Explique la utilización de los fármacos antes de prescribirlos. Defina los pros y los contras del tratamiento
- Ponga de manifiesto la necesidad de compromiso, las consecuencias del incumplimiento y las ventajas del tratamiento

**Proporcione instrucciones por escrito**

- Informe a los pacientes de sus expectativas, incluyendo los efectos secundarios
- Indique al paciente la persona a la que deben acudir si aparecen efectos secundarios significativos
- Tras iniciar el tratamiento programe una visita de seguimiento para una fecha próxima

**Revise la importancia de la terapia**

- Informe a los pacientes de que deben tomar todas las medicaciones de forma continuada
- Revise las consecuencias de interrumpir una medicación. Describa el procedimiento para obtener más medicación

**Tenga en cuenta el estilo de vida y las preferencias de los pacientes**

- Los beneficios de la administración 2 veces al día pueden ser más importantes que los efectos secundarios iniciales; tal vez sea preferible el ritonavir
- Considere si los pacientes prefieren la tolerabilidad a la conveniencia; puede ser preferible administrar nelfinavir o indinavir
- Comente la medicación del mediodía
- Recomiende posologías de medicación o calendarios
- Ayude a los pacientes a planear posologías para cuando estén lejos de casa.  
Simplifique las pautas
- Si es posible, dé prioridad a medicaciones o prescinda de ellas cuando los pacientes se sientan abrumados

**Busque y corrija el incumplimiento terapéutico**

- Considere pautas que minimicen la resistencia cruzada
- Prescriba pautas que permitan futuros tratamientos antirretrovíricos efectivos
- Pregunte sobre el cumplimiento de las pautas
- Pregunte, en cada visita, sobre la conducta relacionada con la ingesta de los fármacos
- Prevea recaídas en el incumplimiento, incluso después del consumo continuado de fármacos





# Bibliografía

1. Ho DD. Viral counts count in HIV infection. *Science* 1996; 272:1124-5.
2. Centers for Disease Control and Prevention: 1993 revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1992;41(RR-17):1-19.
3. García-Camba E. Psiquiatría de Enlace e infección por VIH/SIDA. En: García-Camba E, editor. *Psiquiatría y SIDA*. Barcelona: Biblio stm, 1998.
4. Deeks SG, Smith M, Holodniy M, Kahn JO. HIV-1 protease inhibitors: a review for clinicians. *JAMA* 1997;277:145-53.
5. Boden D, Hurley A, Zhang L, Cao Y, Guo Y, Jones E, et al. HIV-1 drug resistance in newly infected individuals. *JAMA* 1999;282:1135-41.
6. Pomerantz RJ. Primary HIV-1 resistance: a new phase in the epidemic? *JAMA* 1999;282: 1177-9.
7. McDaniel JS, Campos PE, Purcell DW, Farber EW, Bondurant A, Donahoe JE, et al. A national, randomized survey of HIV/AIDS attitudes and knowledge among psychiatrists-in-training. *Academic Psychiatry* 1998;22: 107-16.
8. White JL, Darko DF, Brown SJ, Miller JC, Hayduk R, Kelly T, et al. Early central nervous system response to HIV infection: sleep distortion and cognitive-motor decrements. *AIDS* 1995;9:1043-50.
9. Mijch AM, Judd FK, Lyketsos CG, Ellen S, Cockram A. Secondary mania in patients with HIV infection: are antiretrovirals protective? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1999; 11:475-80.
10. Nomenclature and research case definitions for neurologic manifestations of human immunodeficiency virus-type 1 (HIV -1) infection: report of a working group of the American Academy of Neurology AIDS Task Force. *Neurology* 1991;41:778-85.
11. Assal F. HIV-related dementia. *J Nerv Ment Dis* 2004;192(6):395-404.
12. Simpson DM. Human immunodeficiency virus-associated dementia: review of pathogenesis, prophylaxis, and treatment studies of zidovudine therapy. *Clin Infect Dis* 1999;29:19-34.



# B i b l i o

13. Sacktor NC, Lyles RH, Skolasky RL, Anderson DE, McArthur JC, McFarlane G, et al. Combination antiretroviral therapy improves psychomotor speed performance in HIV-seropositive homosexual men: Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). *Neurology* 1999;52:1640-7.
14. Dore GJ, Correll PK, U Y, Kaldor JM, Cooper DA, Brew BJ. Changes to AIDS dementia complex in the era of highly active antiretroviral therapy. *AIDS* 1999;13:1249-53.
15. Halstead S, Riccio M, Harlow P, Oretti R, Thompson C. Psychosis associated with HIV infection. *Br J Psychiatry* 1988;153:618-23.
16. Sewell DD, Jeste DV, McAdams LA, Bailey A, Harris MJ, Atkinson JH, et al (HNRC Group). Neuroleptic treatment of HIV-associated Psychosis. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10:223-9.
17. Breitbart W, Marotta R, Platt M, Weisman H, Derevenco M, Grau C, et al. A double-blind trial of haloperidol, chlorpromazine, and lorazepam in the treatment of delirium in hospitalized AIDS patients. *Am J Psychiatry* 1996;153:231-7.
18. Bialer PA, Wallack JJ, McDaniel JS. Human immunodeficiency virus and AIDS, in *Psychiatric Care of the Medical Patient*. En: Stoudemire A, Fogel BS, Greenberg DB, editors. New York: Oxford University Press, 2000; p. 871-88.
19. Grant I, Atkinson JH. Neuropsychiatric aspects of HN infection and AIDS. Kaplan and Sadock's *Comprehensive Textbook of Psychiatry*. In: Sadock BJ, Sadock VA, editors. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 1999; p. 308-36.
20. McKinnon K, Cournos F, Herman R. HIV among people with chronic mental illness. *JAMA* 2001;12 (286):2857-64.
21. Mayne TJ, Vittinghoff E, Chesney MA, Barrett DC, Coates TJ. Depressive affect and survival among gay and bisexual men infected with HIV. *Arch Intern Med* 1996; 156:2233-8.
22. MacDaniel JS, Brow L, Cournos F, Goodkin K, Lyketos C, Chung JY. Guía Clínica para el tratamiento de los pacientes con VIH/sida. En: *Guías Clínicas para el tratamiento de los trastornos psiquiátricos*. Compendio 2003. Barcelona: Ars Médica 2003; p. 201-348.
23. Justice AC, McGinis KA, Atkinson JH, Heaton RK, Young C, Sadek J, et al. Psychiatric and neurocognitive disorders among HIV-positive and negative veterans in care: Veterans Aging Cohort Five Site Study. *AIDS* 2004; 1 (Suppl 1): 543-8.
24. Sterace F, Bartoli I, Aloisi MS, Antinori A, Narciso P, Ippolito G, et al. Cognitive and affective disorders associated to HIV infection in the



## g r a f í a

- HAART era: findings from the Neurol/CONA study. *Am J Psychiatry* 2002;159(5):789-96.
25. Uldall KK, Harris VL, Lalonde B. Outcomes associated with delirium in acutely hospitalized acquired immune deficiency syndrome patients. *Compr Psychiatry* 2000;41:88-91.
26. Millikin CP, Rourke SB, Halman MH, Power C. Fatigue in HIV/AIDS is associated with depression and subjective neurovegetative complaints but not neuropsychological functioning. *AIDS Patient Care STDS* 2003;17(4):179-86.
27. Valente SM. Depression and HIV disease. *Psychiatr Clin North Am* 2003;26(1):115-39.
28. Brouillette MJ, Chouinard G, Lalonde R. Didanosine-induced mania in HIV infection (letter). *Am J Psychiatry* 1994;151:1839-40.
29. American Psychiatric Association: Practice guideline for treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry* 1995;152 (Nov Suppl): 1-59.
30. Douaihy AB, Jou RJ, Gorske T, Salloum IM. Triple diagnosis: dual diagnosis and HIV disease, part 2. *AIDS Care* 2003;15(4):525-38.
31. Mindrahi D, Vila G, Funk-Brentano I, Tardreu M, Banche S, Mouren-Simeoni MC. DSM-IV mental disorders and neurological complications in children and adolescents with human immunodeficiency virus type 1 infection (HIV-1). *Med Clin (Barc)* 2004;122(16):624-35.
32. Ramafedi G. The University of Minnesota Youth and AIDS Projects' Adolescent Early Intervention Program: a model to link HIV-seropositive youth with care. *J Adolesc Health* 1998;23 (2 Suppl): 115-21.
33. Laschinger SJ, Fothergill-Bourbonnais F. The experience of pain in persons with HIV / AIDS. *J Assoc Nurses AIDS Care* 1999;10:59-67.
34. Rabkin JG, Wagner GJ, Rabkin R. Testosterone therapy for human immunodeficiency, virus-positive men with and without hypogonadism. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:19-27.
35. Haller DL, Miles DR. Suicidal ideation among psychiatric patients with HIV: psychiatric morbidity and quality of life. *AIDS Read* 2003;13(8):175-82.
36. Dannenberg AI, McNeil JG, Brundage JF, Bookmeyer R. Suicide and HIV infection: mortality follow-up of 4,147



# B i b l i o

- HIV-seropositive military service applicants. *JAMA* 1996;276:1743-1746.
37. Ayuso M. *Trastornos Neuropsiquiátricos en el SIDA*. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana, 1997.
38. Jonathan J, Worth MD, Halman MH. HIV Disease / AIDS. En: *Textbook of consultation-Liaison Psychiatry*. Rundell JR, Wise MG, editors. Washington: The American Psychiatric Press 1996.
39. Kelly B, Raphael B, Judd F, Perdices M, Kemutt G, Bumett P, et al. Suicidal ideation, suicide attempts, and HIV infection. *Psychosomatics* 1998;39:405-15.
40. Rosengard C, Folkman S. Suicidal ideation, bereavement, HIV serostatus and psychosocial variables in partners of men with AIDS. *AIDS Care* 1997;9:373-84.
41. Golding M, Perkins DO. Personality disorder in HIV infection. *Int Rev Psychiatry* 1996;8:253.
42. Johnson JG, Williams JB, Goetz RR, Rabkin JG, Remien RH, Lipsitz JD, et al. Personality disorders predict onset of axis disorders and impaired functioning among homosexual men with and at risk of HIV infection. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53: 350-7.
43. von Moltke LL, Greenblatt DJ, Duan SX, Daily JP, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of desipramine hydroxylation (Cytochrome P450-2D6) in vitro by quinidine and by viral protease inhibitors: relation to drug interactions in vivo. *J Pharm Sci* 1998;87:1184-9.
44. Merry C, Mulcahy F, Barry M, Gibbons S, Back D. Saquinavir interaction with midazolam; pharmacokinetic considerations when prescribing protease inhibitors for patients with HIV disease (letter). *AIDS* 1997;11:268-9.
45. Henry JA, Hill IR. Fatal interaction between ritonavir and MDMA. *Lancet* 1998;352:1751-2.
46. Linarol F, Beau P, Silvestre D. *Psychiatrie et infections a VIH Chez l'adulte*. Editions Techniques. Paris-France: Encycl Med Chir. Psychiatrie 1996;37-650. A 20 11 p.
47. De Flores Formetin T. Sistema inmunitario y SIDA. En: *Interconsulta Psiquiátrica*. En: Rojo JE, Cirera E, editors. Barcelona: Masson, S.A., 1997.
48. Ayuso JL. Use of psychotropic drugs in patients with HIV infection. *Drugs* 1994;47:599- 610.
49. Levin GM, Nelson IA, Devane CL, Preston SL, Carson SW, Eisele G. Venlafaxine and indinavir: results of a pharmacokinetic interaction study (abstract 661). Abstracts of the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. Washington, DC:



American Society for Microbiology, 1999.

50. Carvalhal AS, De Abren PB, Spode A, Correa J, Kapezinski F. An open trial of reboxetine in HIV-seropositive outpatients with major depressive disorder. *J Gen Intern Med* 2003;18(4):248-57.
51. Scurlock HJ, Singh AN, Catalan J. Atypical antipsychotic drugs in the treatment of manic syndromes in patients with HIV-1 infection. *J Psychopharmacol* 1995;9:151-4.
52. Jones GH, Kelly CL, Davies JA. HIV and onset of schizophrenia (letter). *Lancet* 1987;1:982.
53. Lera G, Zirulnik J. Pilot study with clozapine in patients with HIV-associated psychosis and drug-induced parkinsonism. *Mov Disord* 1999;14:128-31.
54. Hardy MA, Nardacci D. Does valproate pose a threat to human immunodeficiency virus-infected patients? (letter). *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:189-90.
55. Halman JD. The effect of divalproex sodium on viral load: a retrospective review of HIV-positive patients with manic syndromes (abstract). *New Research Program and Abstracts. 152nd Annual Meeting of the American Psychiatric Association. Washington, DC: APA, 1999; p. 84.*
56. Greenblatt DJ, Von Moltke LL, Harmatz JS, Durol AL, Daily JP, Graf JA, et al. Alprazolam-ritonavir interaction: implications for product labeling. *Clin Pharmacol Ther* 2000;67:335-41.
57. Fisher AE, Abbatiola MM. Effects of oxandrolone on body weight and composition in patients with HIV-associated weight loss (abstract 477). *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections* 1998;5:169.
58. Berger DS, LaMarca A, Landy H, Kaufman RS, Breitmeyer J. A phase III study of recombinant human growth hormone (mammalian cell-derived) in patients with AIDS wasting. *International Conference on AIDS* 1996;11:B422.
59. Reyes-Terán G, Sierra-Madero JG, Martínez del Cerro V, Arroyo-Figueroa H, Pasquetti A, Calva JJ, et al. Effects of thalidomide on HIV-associated wasting syndrome: a randomized, double-blind, placebo controlled clinical trial. *AIDS* 1996;10:1501-7.



# Bibliografía

60. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G (AIDS Clinical Trials Group 262): Methadone effects on zidovudine disposition. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:435-43.
61. Sellers E. The pharmacokinetics (PK) of abacavir (ABC) and methadone (M) following coadministration: CNAAL 01 2 (abstract 663). Program and Abstracts From the 39th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, 1999.
62. Treisman GJ, Schwartz JM, Hutton H. Psychiatry and HIV. *An Med Intern* 2001;18(1):597-604.
63. Carey MP, Carey KB, Maisto SA, Gordon CM, Schroder KE, Vanable PA. Reducing HIV-risk behavior among adults receiving outpatient psychiatric treatment: results from a randomized controlled trial. *J Nerv Ment Dis* 2004;192(4):289-96.
64. Kalichman S, Sikkema K. Psychological sequelae of HIV infection and AIDS: review of empirical findings. *Clin Psychol Rev* 1994;14: 611-32.
65. Levy JA, Fox SE. The outreach-assisted model of partner notification with IDUS. *Public Health Rep* 1998; 113(Suppl1): 160-9.
66. APA Commission on AIDS: AIDS policy: position statement on confidentiality, disclosure, and protection of others. *Am J Psychiatry* 1993;150: 852.
67. Lucas GM, Chaisson RE, Moore RD. Highly active antiretroviral therapy in a large urban clinic: risk factors for virologic failure and adverse drug reactions. *Ann Intern Med* 1999;131:81-7.
68. Kempainen JK, Levine R, Buffon M, Holzemer W, Finley P, Jensen P. Antiretroviral adherence in persons with HIV/AIDS and severe mental illness. *Eur Psychiatry* 2004;19(3):182-4.



