



ORIGINAL

## Influencia de la medicina alternativa en el tratamiento antirretroviral de gran actividad

M. Vázquez Hernández<sup>a</sup>, M.F. Hurtado Gómez<sup>a</sup> y J.R. Blanco<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Farmacia Hospitalaria, Hospital San Pedro, Logroño, La Rioja, España

<sup>b</sup>Servicio de Enfermedades Infecciosas, Hospital San Pedro-CIBIR, Logroño, La Rioja, España

Recibido el 19 de mayo de 2008; aceptado el 26 de enero de 2009

### PALABRAS CLAVE

Tratamiento antirretroviral;  
Plantas medicinales;  
Interacciones medicamentosas;  
Virus de la inmunodeficiencia humana

### Resumen

**Objetivo:** En los últimos años hemos asistido a un aumento notable en el uso de la medicina alternativa por parte de la población actual. El objetivo de este trabajo es doble. Por un lado, se pretende analizar la incidencia del uso de plantas medicinales en pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en tratamiento antirretroviral de gran actividad (TARGA). Por el otro, conocer la existencia de posibles interacciones con la ayuda de bases bibliográficas documentadas.

**Material y métodos:** Estudio prospectivo —entrevista dirigida— (octubre-diciembre de 2007) realizado en pacientes infectados por el VIH y en TARGA que aceptaron realizar la encuesta.

**Resultados:** De los 193 pacientes que accedieron a la entrevista, el 16,6% de los pacientes afirmaron usar tratamientos de medicina alternativa. De ellos, en el 46% de los casos había una interacción potencial con la eficacia del tratamiento antirretroviral. Éstas se dieron en un 46% con el pomelo, en un 21% en el caso del cardo y de la equinácea, respectivamente, y fue de un 4% tanto para omega-3 y hierbas chinas, como para ginseng.

**Conclusión:** Hay un consumo importante de productos naturales por parte de este grupo de pacientes, de los cuales un porcentaje significativo interaccionan con el TARGA. Se hace preciso tener un conocimiento mayor de las posibles interacciones en los pacientes con tratamiento antirretroviral y ofrecer más información a los pacientes infectados por el VIH.

© 2008 SEFH. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

### KEYWORDS

HAART;  
Medicinal plants;  
Drug interactions;  
HIV

### The influence of alternative medicine in highly active antiretroviral treatment

#### Abstract

**Objective:** Over the last few years, there has been a notable increase in the use of alternative medicine by the general population. The aim of this study is two-fold. Firstly we will analyse the incidence of the use of medicinal plants in patients with HIV undergoing Highly Active

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mvazquez@riojasalud.es (M. Vázquez Hernández).

Anti-Retroviral Therapy (HAART). Secondly, with the help of existing bibliographic information, we want to study the existence of possible interactions.

*Material and methods:* We carried out a prospective study with a targeted interview (October to December 2007) on consenting patients with HIV undergoing HAART treatment.

*Results:* Of the 193 patients that agreed to take part in the survey, 16.6% confirmed they used alternative medicinal therapies. In 46% of the cases there was a potential interaction with the effectiveness of HAART. 46% of the potential interactions were in the case of the patients who used grapefruit as an alternative medicine, 21% in the case of patients using thistle and Echinacea respectively, 4% for those using omega-3, Chinese herbs and ginseng.

*Conclusion:* There is a significant use of natural products by these groups of patients, of which a significant percentage interact with HAART. A better understanding of the possible interactions with HAART and improved information offered to patients with HIV is needed.

© 2008 SEFH. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

La infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) es una enfermedad causada por este virus. Aunque por el momento la erradicación del VIH no es posible, los tratamientos antirretrovirales de gran actividad (TARGA) suprimen de forma mantenida la replicación viral, restablecen la función inmunológica, disminuyen la morbimortalidad y mejoran la calidad de vida del paciente infectado por el VIH<sup>1</sup>.

Hay diversos factores que pueden tener una influencia negativa en la consecución de los efectos deseados. Uno de ellos es la interacción del TARGA con sustancias fitoterapéuticas. Actualmente, se ha detectado un aumento en el uso de las hierbas medicinales (medicina alternativa) en nuestro medio. El uso de hierbas medicinales tiene un riesgo alto de interacciones con el TARGA<sup>2</sup>. Este riesgo aumenta en las drogas, con un margen terapéutico estrecho, debido a que al ser los productos fitoterapéuticos mezclas complejas de compuestos orgánicos, pueden inducir o inhibir las enzimas que se encargan del metabolismo del TARGA. De este modo, las concentraciones plasmáticas de estos fármacos pueden disminuir, con lo que desciende su eficacia, o, por el contrario, aumentar, lo que exacerbaría su toxicidad<sup>3</sup>.

El objetivo del presente estudio es analizar la incidencia del uso de plantas medicinales en pacientes infectados por el VIH y en TARGA, así como analizar la existencia de posibles interacciones con la ayuda de bases bibliográficas documentadas.

## Material y métodos

El estudio se llevó a cabo de forma prospectiva (octubre-diciembre de 2007) en la consulta de pacientes externos del Servicio de Farmacia del Hospital San Pedro de Logroño. Los pacientes debían estar infectados por el VIH, estar en TARGA y acudir de forma regular al Servicio de Enfermedades Infecciosas de nuestro hospital.

Se realizó una búsqueda bibliográfica en PubMed de los artículos publicados sobre las interacciones de antirretrovirales con plantas medicinales y la recopilación de páginas de sociedades científicas con bases de datos de interacciones entre esos 2 grupos terapéuticos, consideradas relevantes.

Se utilizaron los términos médicos siguientes extraídos de MeSH database: “herbal medicine”, “herb”, “phytoterapy”, “interactions”, “drug interactions and antirretroviral”. Por otro lado, las bases de datos consultadas fueron:

- [www.interaccioneshiv.com](http://www.interaccioneshiv.com) (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria).
- [www.hiv-druginteractions.org/frames.asp?drug/drg\\_main.asp](http://www.hiv-druginteractions.org/frames.asp?drug/drg_main.asp) (Universidad de Liverpool).
- [www.cofbizkaia.net/COFBI/Publicaciones.nsf/fwContNumeros?OpenForm&rev=Argibideak](http://www.cofbizkaia.net/COFBI/Publicaciones.nsf/fwContNumeros?OpenForm&rev=Argibideak) (Colegio Oficial de Farmacéuticos de Vizcaya).

En la tabla 1 se resume la repercusión clínica de las interacciones de las plantas medicinales en la eficacia y la toxicidad del tratamiento antirretroviral.

Los pacientes que accedieron a participar en el estudio debían cumplimentar una encuesta dirigida sobre el empleo de la medicina alternativa, entendiéndose como medicina alternativa “la rama de la medicina que compila sistemas médicos, métodos diagnósticos y aproximaciones terapéuticas no convencionales, tanto ancestrales como modernos, con la finalidad de comprenderlos y validarlos, para así ofrecerlos a la población como alternativas o complemento a la medicina convencional actual”, definición de la Organización Mundial de la Salud de 2002<sup>4</sup>. En la encuesta se incluían aspectos como si consideraban que las plantas medicinales eran medicamentos, o si los encuestados habrían informado de su consumo de no haber sido preguntados de forma específica. Las cuestiones que se formulaban eran: ¿Consume plantas medicinales, hierbas, infusiones o algún tipo de sustancia alternativa a la medicación antirretroviral?; en caso de respuesta afirmativa: ¿Cuál? ¿Cree que puede verse afectada la eficacia del tratamiento antirretroviral con estas sustancias?, en caso afirmativo: ¿De qué forma? El motivo de no tenerlo registrado en su historial farmacoterapéutico, ¿a qué se debe?

Las variables incluidas en el estudio se tomaron del programa informático SELENE<sup>5</sup>, en el que se recoge la historia clínica de los pacientes (edad, sexo, vía de adquisición de la infección por el VIH, carga viral plasmática del VIH y cifra de linfocitos CD4). La adherencia al TARGA se analizó mediante el cálculo del programa de dispensación de medicamentos a pacientes externos PRISMA<sup>6</sup>.

**Tabla 1** Repercusión clínica de las interacciones de las plantas medicinales en la eficacia y toxicidad del tratamiento antirretroviral

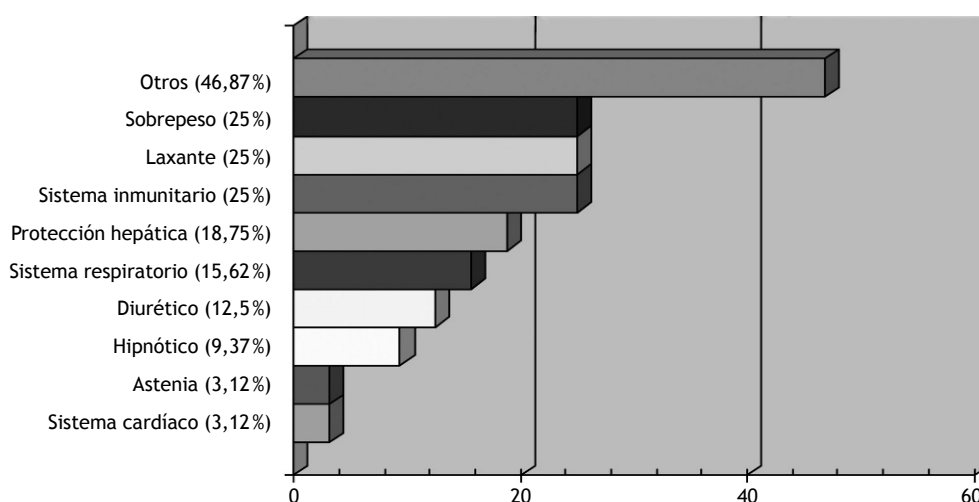
Planta	Mecanismo de interacción	Antirretroviral	Efecto	Tipo de interacción
Pomelo <sup>10,11</sup>	Inhibe la CYP3A4	IP ITINAN	Las concentraciones de indinavir se reducen entre el 15 y el 30%. Aumenta la concentración de saquinavir	Interacción moderada
Cardo <sup>12</sup>	Inducción de la CYP3A4	IP ITINAN	Reducción de las concentraciones de indinavir (ABC 21%)	Interacción moderada
Equinácea <sup>3-9,13,14</sup>	Inhibe la CYP3A4 y la glucoproteína P intestinal, pero induce la CYP3A4 hepática	IP ITINAN ITIAN	Descenso de valores plasmáticos. Saquinavir (debido al efecto sobre CYP3A4) pueden aumentar los valores	Asociación contraindicada
Omega-3 <sup>21-25</sup>				Efectos beneficiosos al reducir el riesgo de hipertrigliceridemia
Hierbas chinas <sup>21-25</sup>				Efectos beneficiosos
Ginseng <sup>21-25</sup>	Induce la CYP3A4		Reduce las concentraciones plasmáticas de los antirretrovirales	Interacción moderada
Valeriana <sup>21-25</sup>			Aumenta la toxicidad hepática con fármacos hepatotóxicos	Interacción baja
Marihuana <sup>3-9,13,14</sup>		Nelfinavir Indinavir	Reducción en un 17% de la C <sub>máx</sub> de nelfinavir, y un 34% de la C <sub>máx</sub> de indinavir	Potencial interacción que puede justificar el ajuste de dosis
<i>Hypericum</i> <sup>3-9,13,14</sup>	Interacción farmacocinética con CYP3A4 y glucoproteína P	IP	Reducción del 57% sobre indinavir, y del 35% con la nevirapina, probablemente también sobre otros IP	Asociación contraindicada
Ajo <sup>3-9,13,14</sup>	Inducción de la CYP3A4 y a la glucoproteína P	IP ITINAN	Disminuye las concentraciones de saquinavir, en un 50%. Ritonavir puede tener un metabolismo inhibido por el ajo, con efectos tóxicos	Interacción moderada
Uña de gato <sup>21-25</sup>	Inhibe CYP3A4	IP ITINAN	Incrementar la vida media y los valores séricos	Interacción moderada

ABC: área bajo la curva; C<sub>máx</sub>: concentración máxima; IP: inhibidores de la proteasa; ITIAN: inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos; ITINAN: inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

Los datos se codificaron e introdujeron en una base de datos (Microsoft Access, 2007). Para su tratamiento estadístico, se utilizó una hoja de cálculo (Microsoft Excel Office, 2003) y el programa estadístico SpSS® v12.0. Para buscar la asociación entre 2 variables cualitativas nominales, utilizamos la prueba de la  $\chi^2$ , y cuando trabajamos en una asociación entre una variable cualitativa y otra variable cuantitativa empleamos las pruebas no paramétricas de U de Mann-Whitney o de Kruskal Wallis. Había una variación estadísticamente significativa cuando la p era inferior a 0,05.

## Resultados

Los pacientes que inicialmente accedieron a participar en el estudio fueron 193 (44,33%). De estos pacientes, la edad media  $\pm$  desviación estándar fue de  $43,8 \pm 10,51$  años, y el 67,3% eran varones. De los 193 pacientes, 32 (16,6%) afirmaron consumir una o más plantas medicinales. En la tabla 2 se muestran sus características. De los 32 pacientes que consumían alguna planta medicinal, en 12 (37,5%) había información bibliográfica que advertía sobre la potencial toxicidad.

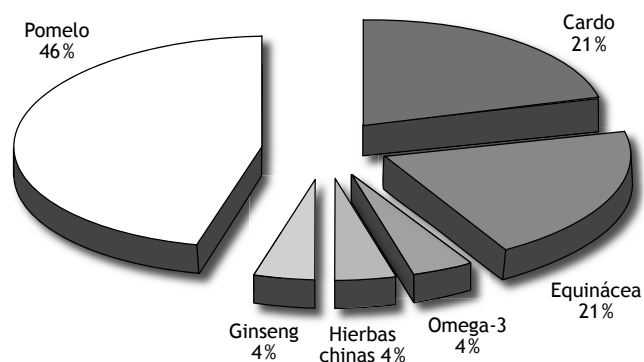


**Figura 1** Medicina alternativa consumida y distribuida en función de su actividad farmacológica. En el apartado “Otros” se incluyen los productos siguientes: pomelo, marihuana, áloe vera, hierbas chinas, grama angélica, soja, levadura de cerveza y uña de gato.

**Tabla 2** Características de los pacientes analizados

	Pacientes en TARGA (n = 193)	Pacientes que usan medicina alternativa (n = 32)
Edad media (años)	43,89	44,93
Varones (%)	67,36	65,63
Vía de contagio (%)		
UDVP	63,21	65,63
Otras	36,79	34,37
Estadio sida (%)	12,95	15,63
Carga viral < 50 copias/ml (%)	74,61	81,25
Linfocitos CD4 (mediana)	529,6	556,5
Adherencia (%)	94,16	93,79

TARGA: tratamiento antirretroviral de gran actividad; UDVP: usuario de drogas por vía parenteral.



**Figura 2** Plantas medicinales más consumidas por los pacientes en tratamiento con antirretrovirales.

Entre los pacientes que tomaban plantas medicinales, un 37,5% consideraba que éstas eran medicamentos. Este mismo porcentaje (37,5%) desconocía que las plantas medi-

nales podían producir efectos adversos y el 100% no sabía que estos tratamientos pudiesen tener un efecto negativo en su TARGA.

Entre los pacientes en TARGA que consumían algún tipo de planta medicinal, el 21,9% estaba con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, el 34,4% estaba con un inhibidor de la proteasa y un 43,7%, con inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos.

No hay diferencias estadísticas en ninguna de las variables estudiadas (edad, sexo, vía de contagio, carga viral plasmática, cifra de linfocitos CD4, adherencia o tipo de TARGA) entre el grupo de pacientes que consumía plantas medicinales y el resto de pacientes.

En la figura 1 se recogen las propiedades farmacológicas de los productos empleados. Los resultados se muestran en relación con el total de los pacientes que afirmaron consumir alguna hierba medicinal, por lo que el resultado de la suma es mayor que el 100%. Un total de 20 pacientes (62,5%) admitieron el consumo de una sola planta medicinal; 9 (28,1%), estar consumiendo 2 plantas medicinales, y 3 (9,4%), el consumo de 3 o más plantas medicinales. En la figura 2 se muestra el porcentaje de las plantas medicinales más consumidas por los pacientes en tratamiento con TARGA. Del total de las plantas medicinales que los pacientes afirmaron consumir, en un 54% de ellas no encontramos referencias bibliográficas acerca de posibles interacciones adversas con la medicación antirretroviral consumida. Sin embargo, en el 46% de las plantas medicinales consumidas, sí hallamos información en las bases bibliográficas sobre su influencia en la eficacia del TARGA (11 casos de pomelo, 5 de equinácea y 5 de cardo mariano).

## Discusión

Los pacientes que reciben TARGA emplean de forma habitual las plantas medicinales y a menudo esto sucede sin el conocimiento del médico, ni del farmacéutico. Hay evidencia de que las preparaciones herbales pueden producir

interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas que representan un riesgo potencial en los pacientes que están en TARGA<sup>3</sup>. Aunque encontramos ejemplos de interacciones no significativas clínicamente con agentes antirretrovirales, también hay otras que sí pueden tener serias consecuencias en la eficacia del tratamiento.

A pesar de que no se conoce con exactitud la prevalencia real del consumo de plantas medicinales en la población española, parece innegable que en los últimos años se ha incrementado de forma muy importante<sup>7</sup>. No obstante, algunos resultados podrían ayudarnos a extrapolar estos datos. El 19,6% de los pacientes reconocen su consumo en atención primaria; en las consultas externas de digestivo, el 34,7% ha consumido alguna vez plantas medicinales, y en las consultas de anestésicas un 35,7% de los pacientes también refiere haber consumido algún tipo de planta medicinal<sup>8</sup>. En nuestro caso, los resultados son similares a los observados en atención primaria (19,6% en su caso por 16,6% en nuestro estudio).

La población general y nuestros pacientes perciben estas sustancias como saludables. Los pacientes no tienen conciencia de los efectos adversos que en ocasiones producen e incluso que pueden ser la causa del fracaso del TARGA. Los motivos que alegan para consumir plantas medicinales es porque consideran que aumenta la eficacia de su tratamiento, mejora su calidad de vida, disminuye los efectos adversos del TARGA y les da un sentimiento de control<sup>9</sup>.

Como observamos en este estudio, un porcentaje importante de nuestros pacientes afirmaron estar tomando algún tipo de planta medicinal, aunque de algunos de estos productos encontramos escasa documentación bibliográfica sobre posibles interacciones adversas<sup>10-14</sup>. Sin embargo, otras plantas sí producían interacciones, como el pomelo, el cardo mariano o la equinácea<sup>3,15-18</sup>.

Otro aspecto destacable es que, en nuestro medio, el 62,5% de los pacientes que estaba tomando plantas medicinales no sabía exactamente qué tipo estaba consumiendo, no podía determinar cuál era su acción específica y muchos de ellos habían comenzado a utilizarlas simplemente por recomendaciones de personal no sanitario. Un 37,5% de los pacientes que tomaba plantas medicinales no sabía que éstas pudieran tener efectos perjudiciales en su salud. De hecho, ninguno de ellos informaría a su médico o al farmacéutico en una consulta habitual. Estos resultados concuerdan con otros estudios realizados en nuestro medio<sup>7</sup>. Entre las razones por las que no informarían está la falta de conocimiento de que las plantas medicinales sean medicamentos. Debido a estos datos, es necesario interrogar a los pacientes de forma dirigida sobre el consumo de estos productos e informarles de forma específica tanto desde los servicios médicos, como desde la farmacia.

Son pocas las investigaciones que se han llevado a cabo sobre las interacciones entre los antirretrovirales y los tratamientos con plantas medicinales, pero en algunos casos hay una amplia evidencia científica para hacer recomendaciones (p. ej., *hypericum*, ajo, equinácea, marihuana)<sup>3,18-25</sup>. Con el fin de reducir el riesgo de interacciones, sería conveniente llevar a cabo cuestionarios dirigidos sobre el uso de plantas medicinales, tanto en los servicios de farmacia, como médicos. Éste debe ser un punto de intervención del profesional sanitario, con el fin de intentar mejorar la eficacia del tratamiento antirretroviral, ya que hay datos que

indican que los pacientes necesitan refuerzo en la comunicación para así obtener una información más completa sobre determinados hábitos.

Por último, hay un importante vacío científico sobre el estudio de las plantas medicinales y el TARGA. En algunos casos, los estudios publicados son pocos e incluso contradictorios<sup>10-25</sup>. Es preciso mejorar el conocimiento sobre las potenciales interacciones entre muchas de estas plantas medicinales y los diferentes TARGA.

## Conflicto de intereses

Este trabajo no se ha publicado previamente, ni hay conflictos de intereses.

## Bibliografía

1. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero de 2008) [Acceso 28-04-2008]. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Disponible en: <http://www.gesida.seimc.org/index.asp>
2. Izzo AA. Herb-drug interactions: an overview of the clinical evidence. *Fundamental Clinical Pharmacology*. 2004;19:1-16.
3. Lee LS, Andrade AS, Flexner C. Interactions between Natural health products and antiretroviral drugs. *Pharmacokinetic Pharmacodynamic Effects*. 2006;43:1052-9.
4. ¿Qué es la Sociedad Peruana de Medicina Alternativa y Complementaria? (SPEMAC) [citado 28-04-2008]. Sociedad Peruana de Medicina Alternativa y Complementaria. Disponible en: <http://www.geocities.com/spemac2000/Quienessomos.htm>
5. Sánchez Ros N, Reigosa Gago LF, Selene. Informatización de la historia clínica electrónica: implicación sobre el proceso de enfermería. *Enfermería Global* [revista en internet] 2006; 8 [citado 28-04-2008]. Disponible en: <http://www.um.es/eglobal>
6. Planells C. Prescripción asistida por ordenador [monografía en internet] Ediciones Mayo; 2002 [citado 28-04-2008]. Disponible en: <http://www.combino-pharm.es/upload/publicaciones/incripcion.pdf>
7. Valencia Orgaz O, Orts Castro A, Castells Armenter MV, Pérez-Cerdá Silvestre F. Valoración del consumo preoperatorio de plantas medicinales en la consulta preanestésica. *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2005;52:453-8.
8. Tres JC. Interacción entre fármacos y plantas medicinales. *An Sist Sanit Navar*. 2006;29:233-52.
9. Diggan J, Peterson WS, Schutz M, Khuder S, Charkraborty J. Use of complementary and alternative therapies in HIV-infected patients. *AIDS Patient Care STDS*. 2001;15:159-67.
10. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *Clin Infect Dis*. 2002;34:234-8.
11. Muñoz MJ, Frías S, Sánchez VR, Castillo I. Interacciones entre plantas medicinales y fármacos. *Actualidad terapéutica*. Centro de Información del Medicamento del Colegio de Farmacéuticos de Madrid. 2002;2:1-16.
12. Zardain E. Plantas medicinales: interacciones adversas. *FarmAs*. 2003;12:1-6.
13. De Truchis P, Kirstetter M, Perier A, Meunier C, Zucman D, Force G, et al. Reduction in triglyceride level with N-3 polyunsaturated fatty acids in HIV-infected patients taking potent antiretroviral therapy: a randomized prospective study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;44:278-85.

14. Liu JP, Manheimer E, Yang M. Herbal medicines for treating HIV infection and AIDS. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(3): CD003937.
15. Tuset M, Miro JM, Codina C, Blanco JL, Soy D. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miro JM, Mallolas J, editores. *Guía práctica del SIDA: clínica, diagnóstico y tratamiento.* Barcelona: Ed. Masson; 2002. p. 555-93.
16. Tuset M, Miro JM, Codina C, Martinez E, Garcia F, Mallolas J, et al. Interacciones de los fármacos antirretrovirales. *AIDS Caber J.* 1998;1:140-230.
17. Venkataramanan R, Ramachandran V, Komoroski BJ, Zhang S, Schiff PL, Strom SC. Milk thistle, an herbal supplement, decreases the activity of CYP3A4 and uridine diphosphoglucuronosyl transferase in human hepatocyte cultures. *Drug Metab Dis.* 2000;28:1270-3.
18. Scott GN, Elmer G. Update on natural product-drug interactions. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;59:339-47.
19. Gorski JC, Huang SM, Pinto A, Hamman MA, Hilligoss JK, Zaheer NA, et al. The effect of Echinacea (*Echinacea purpurea* root) on cytochrome P450 activity in vivo. *Clin Pharmacol Ther.* 2004; 75:89-100.
20. Henderson L, Yue QY, Bergquist C, Gerden B, Arlett P. St John's wort (*Hypericum perforatum*): drug interactions and clinical outcomes. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;54:349-56.
21. Hennessy M, Kelleher D, Spiers JP, Barry M, Kavanagh P, Back D, et al. St John's wort increases expression of P-glycoprotein: implications for drug interactions. *Br J Clin Pharmacol.* 2002;53: 75-82.
22. Wang Z, Gorski JC, Hamman MA, Huang SM, Lesko LJ, Hall SD. The effects of St John's Wort (*Hypericum perforatum*) on human cytochrome P450 activity. *Clin Pharmacol Ther.* 2001;70: 317-26.
23. Wenk M, Todesco L, Krähenbühl S. Effect of St John's wort on the activities of CYP1A2, CYP3A4, CYP2D6, N-acetyltransferase 2, and xanthine oxidase in healthy males and females. *Br J Clin Pharmacol.* 2004;57:495-9.
24. Piscitelli SC, Burstein AH, Welden N, Gallicano KD, Falloon J. The effect of garlic supplements on the pharmacokinetics of saquinavir. *CID.* 2002;34:234-8.
25. Abrams DI, Milton JF, Leiser RJ, Shade SB, Elbeik TA, Aweeka FT, et al. Short-term effects of cannabinoids in patients with HIV-1: a randomized, placebo-controlled clinical trial. *Ann Intern Med.* 2003;139:258-66.