

Antirretrovirales

Efavirenz

Características generales

Efavirenz (DMP-266) ha sido el tercer inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de los nucleósidos (NNRTI) aprobado por la FDA, en septiembre de 1.998, para uso en combinación con otros antirretrovirales en el tratamiento de la infección VIH-1/SIDA. No está comercializado en España.

In vitro, efavirenz inhibe de manera no competitiva la transcriptasa inversa del VIH-1 (pero no la del VIH-2 ni tampoco es activo frente a polimerasas de ADN humano) y actúa de un modo sinérgico con otros antirretrovirales como AZT, ddI e indinavir.

Se absorbe bien por vía oral (biodisponibilidad superior al 66%) alcanzando un pico sérico de 1,4-3,9 mg/l tras la administración de una dosis oral de 200-600 mg. En más del 99% se une a proteínas plasmáticas y en LCR alcanza concentraciones que son aproximadamente un 1% de las plasmáticas. Tras la administración de múltiples dosis su vida media es de 40-55 horas. Su metabolismo es fundamentalmente hepático por la vía del citocromo P450, actuando como inhibidor o inductor de algunos de sus isoenzimas. Se elimina fundamentalmente por heces y orina en forma de metabolitos inactivos.

Efavirenz (Sustiva) está indicado en asociación con otros agentes antirretrovirales para el tratamiento de la infección VIH-1. Esta indicación en basa los resultados obtenidos en estudios controlados sobre los niveles de ARN VIH-1 plasmáticos y los recuentos de células CD4, sin embargo no existen estudios clínicos controlados a largo plazo que evalúen su efecto sobre la progresión clínica de la infección VIH (presentación de infecciones oportunistas o prolongación de la supervivencia).

Presentación y dosis

Efavirenz se presenta en cápsulas de 50, 100 y 200 mg. que deben conservarse a temperatura ambiente (25 °C).

La dosis diaria recomendada para adultos es de 600 mg día (3 cápsulas de 200 mg) en una sola dosis.

En niños que pesan más de 10 kilos y tienen más de 3 años de edad se han establecido las siguientes dosis (en una sola toma diaria): Entre 10-<15 Kg de peso corporal, 200 mg; 15-<20 Kg, 250 mg; 20-<25 Kg, 300 mg; 25-<32,5 Kg , 350 mg; 32,5-<40 Kg, 400 mg; >40 Kg, 600 mg.

Presenta una buena absorción oral y puede tomarse en ayunas o junto con las comidas. Sin embargo no se recomienda la toma de efavirenz con comidas ricas en grasas ya que pueden aumentar hasta un 50% su absorción, aunque ésta no se modifica por comidas con contenido normal en grasas.

Para paliar los efectos que puede ocasionar sobre el sistema nervioso se recomienda que efavirenz se tome antes de acostarse, al menos durante las primeras semanas de tratamiento.

No se ha establecido si es necesario el ajuste de las dosis en los casos de insuficiencias hepática o renal ni en los pacientes dializados.

Reacciones adversas

Los efectos secundarios de efavirenz se han asociado fundamentalmente a síntomas del sistema nervioso, psiquiátricos y rash.

En un porcentaje pequeño de pacientes se han producido severos cuadros depresivos agudos con ideas o intento de suicidio; en

tales casos puede ser necesario retirar el medicamento.

Entre los síntomas del sistema nervioso y psiquiátricos se han informado dolores de cabeza, vértigo, alteración de la concentración, alteraciones del sueño (somnia, insomnio, pesadillas), amnesia, agitación, confusión, despersonalización, alucinaciones y euforia.

Estos efectos son más probables durante los primeros días de tratamiento y pueden mejorar si la dosis se toma al acostarse y con el paso de las 2-4 primeras semanas de tratamiento, pero pueden potenciarse cuando efavirenz se asocia con drogas psicoactivas y/o alcohol.

El salpullido cutáneo (rash) puede presentar distintos grados de severidad. Por lo general se trata de una erupción maculopapular que se presenta en las dos primeras semanas de tratamiento; la descamación extensa, ampollas, afectación de mucosas o la presencia de fiebre debe plantear la suspensión de la medicación. En niños el rash se presenta con mayor frecuencia, antes que en adultos y suele ser de mayor intensidad. La toma de antihistamínicos o corticoides puede contribuir a atenuar la virulencia del salpullido y a acelerar su resolución. Los salpullidos cutáneos severos que obligaron a abandonar el tratamiento se han detectado en cerca del 2% de los adultos y hasta en un 8,8% de niños.

Otros efectos secundarios descritos y que aparecen con menos frecuencia incluyen alteraciones gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia), fatiga, cálculos renales (en las asociaciones con indinavir), hematuria, sinusitis y síntomas de resfriado, edema periférico, síncope, ataxia, parestesias, neuralgias, temblores, hepatitis, pancreatitis, tromboflebitis, artralgias, mialgias, crisis asmáticas, alopecia, foliculitis, alteraciones del gusto, alteraciones de la visión, etc.

Se ha detectado aumento de los enzimas hepáticos y del colesterol por lo que se recomienda que en los pacientes que reciben el fármaco se controlen, especialmente los parámetros de función hepática en los que tienen una hepatitis vírica subyacente.

Por lo general se acepta que se tolera bien y los efectos indeseables pueden desaparecer tras algunas semanas de tratamiento, con la administración de la dosis en dos tomas y tomándolo antes de acostarse.

A tener en cuenta

El uso de esta droga debe interrumpirse si se desarrolla un rash asociado con síntomas constitucionales o aparecen alteraciones psiquiátricas importantes.

En personas que trabajen con maquinas o conduzcan vehículos se debe tener en cuenta los efectos que efavirenz puede ocasionar sobre la concentración, alteraciones del sueño y psiquiátricas.

Su empleo en monoterapia ha demostrado la rápida emergencia de resistencias al fármaco por lo que se desaconseja su utilización como tal.

En la actualidad se considera que cualquier NNRTI junto con 2 NRTI pueden ser una alternativa a los IP en las combinaciones de 3 fármacos antirretrovirales. En estas combinaciones efavirenz se considera como un régimen preferencial. No se recomienda la administración conjunta de los NNRTI.

Aunque se desconoce la trascendencia clínica del hallazgo en humanos, y a pesar de que efavirenz no se debe administrar a mujeres embarazadas hasta que no existan más estudios que puedan aclarar los efectos que el fármaco puede tener sobre el producto de la gestación, estudios experimentales en primates con dosis similares a las administradas en humanos han demostrado que se pueden sufrir importantes malformaciones fetales. Tres de las 13 hembras bajo tratamiento tuvieron recién nacidos con graves malformaciones (paladar hendido, microftalmia - ojo de pequeño tamaño -, anoftalmia - ausencia de ojo - y anencefalia - ausencia de cerebro -). Por lo tanto se deben emplear medidas apropiadas de anticoncepción hasta que los datos preliminares permitan conocer el alcance que

los hallazgos en primates pueden tener en los humanos. En la aprobación de la FDA se advierte que la toma del medicamento por mujeres debe acompañarse de medidas de contracepción eficaces.

Contraindicaciones e interacciones

Efavirenz está contraindicado en los pacientes que presentan hipersensibilidad conocida al fármaco o a cualquiera de los integrantes de la formulación que lo contiene.

No administrar en caso de embarazo. Antes de iniciar el tratamiento con efavirenz se aconseja que las mujeres se realicen una prueba de embarazo y que durante el tratamiento utilicen contracepción.

No se aconseja que durante la toma de efavirenz la mujer amamante a su hijo (en general en nuestro país se desaconseja la lactancia natural cuando existe infección VIH).

Como los otros NNRTIs puede interferir con el metabolismo de otros fármacos. Está contraindicado el uso conjunto de efavirenz con astemizol, cisaprida, midazolam, triazolam y derivados ergotamínicos.

Su administración conjunta con indinavir precisa ajuste de las dosis del IP. Puede ser necesario el ajuste de dosis en asociación con otros medicamentos.

Nelfinavir: Aumento de los niveles del IP. No parece ser necesario un reajuste de dosis aunque se piensa que podría inhibir un enzima necesario para el metabolismo del IP ya que el metabolito AG-1402 desciende sus niveles hasta un 40%. Los niveles de efavirenz no se alteran.

Ritonavir: Aumento de los niveles del IP y de efavirenz. La asociación se considera que puede producir un aumento de los efectos indeseables, especialmente se aconseja el control de la función hepática.

Indinavir: Descenso de los niveles del IP (cuya dosis se aconseja aumentar, posiblemente a

1.000 mg cada 8 horas). Los niveles de efavirenz no se alteran.

Saquinavir (SGC): Descenso importante de los niveles del IP. Su uso conjunto como único IP no se recomienda. Así mismo, excepto que no sea posible otro régimen, los demás regímenes con dos inhibidores de la proteasa que incluyan saquinavir son especialmente desaconsejados con la posible excepción de ritonavir/saquinavir (se debe seleccionar la dosis de saquinavir que deba usarse con ritonavir y efavirenz, sopesando el riesgo de una posible infradosificación de saquinavir en contraste con la posibilidad de un incremento de los efectos secundarios de mayores dosis de saquinavir). Descenso de los niveles de efavirenz.

Amprenavir: Descenso de los niveles del IP.

No parece modificar los niveles de AZT o 3TC.

No parece interferir con fluconazol. Su uso con azitromicina no parece requerir un ajuste de las dosis de ninguno de los dos; pero la claritromicina aumenta cerca de un 10% las concentraciones de efavirenz, aunque posiblemente carezca de significación clínica, y puede ser necesario un ajuste de la dosis del macrólido porque aumenta su metabolito activo posiblemente por inducción del isoenzima CYP3A4 del citocromo P450. Aunque rifampina reduce los niveles de efavirenz no parece ser necesario un reajuste de la dosis del NNRTI. Los niveles de etinilestradiol aumentan con efavirenz aunque se desconoce su significación.

Resistencia

A diferencia de otros NNRTI, la resistencia del VIH al efavirenz parece que no se desarrolla por una sola mutación, por lo tanto puede ser efectivo frente a la 'cepa salvaje' y a las cepas que han desarrollado resistencia a otros NNRTI, sin embargo, debe utilizarse siempre en combinación con otros antirretrovirales y nunca como monoterapia.

Parece ser que la principal mutación que conduce a la resistencia a efavirenz se produce en el codón 103 (K103N) y parece

que también es responsable de la resistencia de alto nivel a otros NNRTI.

Las mutaciones múltiples confieren un alto nivel de resistencia a efavirenz (>380 veces la IC₉₀ inicial); se han verificado las resistencias para mutaciones en los codones 103 y 108, 100 y 103 o 103 y 190 (V108I, L100I, G190S)..

Al menos in vitro tiene actividad frente a cepas con las mutaciones V106A, Y181C o G190S que producen resistencia en otros NNRTI por lo que efavirenz podría suprimir la replicación viral después de que se desarrollase

resistencia a nevirapina o delavirdina. Se piensa que dado que la mutación en el codón 181 de la transcriptasa inversa es la que confiere la mayoría de las resistencias descritas a los otros dos NNRTI, efavirenz podría usarse como alternativa, aunque mutaciones dobles 181 y 103 podrían conferir un descenso de la sensibilidad al compuesto.

- La infección por el VIH requiere cuidados precisos que sólo un equipo multidisciplinario puede prestar. La información que se da sobre medicamentos tiene sólo carácter informativo, **de ningún modo** debe servir como guía para 'automedicarse'; tampoco se debe tomar la sintomatología como guía para 'autodiagnosticarse'.
- En el momento de su edición, las Hojas Informativas VIH y SIDA reproducen el contenido del sitio web "VIH y SIDA" (<http://www.ctv.es/USERS/fpardo/home.html>). La información a la que hacen referencia cambia constantemente por lo que algunos de los datos recogidos pueden no estar actualizados. Su contenido y mantenimiento son responsabilidad exclusiva de su autor que, en la medida de su conocimiento y posibilidades, incluye información científicamente contrastada que considera puede ser de utilidad general.
- Las Hojas Informativas y por lo tanto su contenido pueden ser reproducidos con fines no comerciales ni lucrativos sin que sea necesaria ninguna autorización. Si lo desea puede ponerse en contacto mediante correo electrónico: fpardo@ctv.es.
- Estas hojas tienen un mero carácter divulgativo. Su distribución es gratuita, no debe pagar nada por ellas: EJEMPLAR GRATUITO