

EFAVIRENZ

Informe de evaluación

Dra Ana Salas (Unidad de E. Infecciosas del Servicio de Medicina Interna)

EFAVIRENZ (DMP-266, Nombre comercial SUSTIVA) Es un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa del HIV-1 con potente actividad antirretroviral utilizado en combinación con otros fármacos.

Mecanismo de acción: Inhibe la transcriptasa inversa, no es activo frente al HIV-2H. No se conoce su acción frente otros virus. No precisa transformación intracelular. La inhibición de la transcriptasa inversa produce interrupción de la replicación viral. Se desarrolla resistencia al fármaco en pocas semanas cuando se administra como monoterapia, a través de la aparición de mutaciones (K103N) que producen aumento de la IC 90. Es el más activo de los NNRTI (Nevirapina, Delavirdina). Es teratogénico en animales (microftalmía y anencefalia) por lo que está contraindicado en mujeres embarazadas.

Farmacocinética: Activo por vía oral. Biodisponibilidad del 66%. Pico tras 3-5 h después de la dosis y vida media de 40-55 h. lo que permite una dosificación cada 24 horas. No hay diferencias entre administrar el fármaco en ayunas o con alimentos en cuanto a su absorción y no se altera la absorción si se toman antiácidos o agentes antiulcerosos (es decir, se puede administrar junto a DDI). Se une a proteínas un 99,5 %. Penetración al LCR 0,69 de los niveles plasmáticos. Metabolismo vía Citocromo P450, predominantemente $\text{yp}3\text{a}4$ y $2\text{b}6$. Induce las enzimas implicadas en su propio metabolismo, alcanzándose el estado de equilibrio en 2 semanas.

ESTUDIOS CLINICOS CON EFAVIRENZ

Estudio 006. Compara AZT/3TC/EFV versus INDINAVIR/EFV versus AZT/3TC/INDINAVIR en 1266 pacientes naïve con CD 345 y CV 4,77 log, los resultados virológicos e inmunológicos fueron similares a las 48 semanas con menor interrupción del tratamiento por efectos adversos en la rama EFV.

Estudio 020. Pacientes previamente tratados con INDI + placebo versus INDI+EFV más nuevos nucleótidos. A las 24 semanas mejor resultado del grupo que contiene EFV en cuanto a negativización de la CV, no hay diferencias en cuanto a aumento de CD4.

Estudio ACTG 364: 195 pacientes previamente tratados. 3 ramas. Cambian uno o dos nuevos nucleótidos más: Nelfinavir, Efavirenz o ambos. A las 16 semanas mejor resultado del grupo cuádruple con significación versus nelfinavir solo.

TOXICIDAD: Solo se conocen datos de tto durante 18 meses. Mas frecuente: -Alteraciones del SNC: vertigo, tinnitus, pesadillas, problemas de concentración, insomnio. Se ha reportado alucinaciones y cuadros psicóticos. Los síntomas en general revierten a las 2-3 semanas. Ocurre en el 54% de los pts y solo en el 3% son severos (tasa de discontinuación del 2,7%) Rash cutáneo maculopapular que se puede manejar con antihistamínicos y no requiere interrupción en el 28% de los pacientes y con discontinuación del tto en el 2%. Tiempo medio del rash 11 días. Anomalías de laboratorio; aumento de GPT en el 2-3%.

CONCLUSIONES: EFAVIRENZ es un fármaco eficaz en el tratamiento de la infección HIV-1 junto con análogos de nucleótidos y/o inhibidores de proteasa del HIV-1. No debe ser administrado en monoterapia. Está contraindicado en embarazo. Su perfil farmacocinético hace más probable el cumplimiento de los pacientes. Está indicado (siempre en combinación) como tratamiento de primera elección en pacientes naïve con cargas virales intermedias y en tratamientos de rescate junto con IP así como tratamiento de segunda elección en pacientes que han presentado toxicidad con IP. No se conoce su toxicidad más allá de 18 meses.