

Efectos adversos neuropsiquiátricos asociados con efavirenz

Sr. Editor: Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa del VIH no análogo de nucleósido que constituye una de las piezas clave de tratamiento antirretroviral actual. Si bien tiene frecuentes efectos adversos, sobre todo neuropsiquiátricos, no es frecuente que éstos obliguen a interrumpir el tratamiento. Dado que los pacientes a los que se les prescribe este fármaco con cierta frecuencia tienen antecedentes de trastornos de la personalidad, esquizofrenia, alcoholismo e incluso encefalopatía por el VIH, es conveniente conocer la posible relación de estas alteraciones con este fármaco para evitar diagnósticos erróneos y, en casos graves, retirarlo lo antes posible¹. Presentamos 3 casos en los que el uso de efavirenz se asoció a trastornos psiquiátricos severos.

Caso 1

Varón de 27 años, con antecedentes de adicción a drogas por vía intravenosa como factor de adquisición de la infección por el VIH y usuario habitual de drogas por vía inhalada, que fue diagnosticado de neumonía por *Pneumocystis jiroveci* en agosto de 2001 y de tuberculosis miliar en octubre del mismo año. En ese momento, su peso era de 55 kg, tenía un recuento de CD4 de 70/μl y una carga viral VIH de 227.000 copias/ml. Inició tratamiento con rifampicina 600 mg/24 h, isoniazida 300 mg/24 h, piracinamida 1,5 g/24 h, zidovudina 30 mg/24 h, lamivudina 300 mg/24 h y efavirenz (600 mg/24 h). Al tercer día de tratamiento presentó un cuadro de alucinaciones visuales y auditivas, sin que la exploración neurológica pusiera de manifiesto otras alteraciones. Se mantuvieron todos los fármacos excepto efavirenz, con lo que el cuadro remitió rápidamente tras suspensión del efavirenz; por ello, no se realizaron otras exploraciones complementarias. Efavirenz se reintrodujo en dosis de

200 g/24 h, con aumento progresivo, hasta alcanzar una dosis de 800 mg/24 h, sin reaparición de efectos adversos. El paciente abandonó el tratamiento antirretroviral poco después por interacción con metadona a pesar del aumento de dosis.

Caso 2

Varón de 42 años con coinfección VIH-VHC conocida desde el año 2000 sin tratamiento previo ni seguimiento clínico. En enero de 2003 se diagnosticó de tuberculosis miliar. Dos semanas después de iniciar tratamiento con rifampicina 600 mg/24 h, isoniazida 300 mg/24 h y piracinamida 1,5 g/24 h, comenzó tratamiento antirretroviral una vez al día con lamivudina (300 mg), didanosina (250 mg) y efavirenz (800 mg). En ese momento, su peso era de 47 kg, el recuento de CD4 de 21/ μ l y la carga viral de VIH de 150.000 copias por ml. El paciente carecía de antecedentes psiquiátricos y como medicación concomitante sólo recibía cotrimoxazol 800/160 mg/24 h. Un total de 25 días después de comenzar el tratamiento, el paciente acudió a consulta porque refería alucinaciones visuales y trastornos del sueño. La exploración neurológica no mostraba alteraciones. La carga viral en esa fecha era de 1.670 copias/ml y el recuento de CD4 de 45/ml. El tratamiento se mantuvo con vigilancia estrecha y la sintomatología desapareció en 4 semanas.

Caso 3

Mujer de 29 años con antecedentes de adicción a drogas por vía parenteral e inhalada, diagnosticada de infección por el VIH en agosto de 2003, estadio C3 (CD4:182/ml y ARN-VIH: 812.831 copias/ml), por una tuberculosis diseminada. Inició tratamiento tuberculostático con rifampicina 600 mg/24 h, isoniazida 300 mg/24 h y piracinamida 1,5 g/24 h junto con cotrimoxazol en dosis profilácticas y, en septiembre de 2003, tratamiento antirretroviral con zidovudina 30 mg/24 h, lamivudina 300 mg/24 h y efavirenz 800 mg/24 h. Su peso era de 41 kg. La concentración valle de efavirenz era de 1,5 mg/ml un mes después de haber iniciado el tratamiento. Ingresó en noviembre de 2003 por cuadro de catatonía, bradipsiquia y confusión acompañado de vómitos, sin otra sintomatología. La medicación antirretroviral fue retirada, así como la metoclopropamida 10 mg/8 h vía oral, que la paciente había comenzado a tomar una semana antes del ingreso para las náuseas. La exploración no mostraba alteraciones salvo rigidez catatónica generalizada. Se realizó resonancia magnética cerebral, que no mostró ningún hallazgo patológico. El recuento de

CD4 era 374/ml y la carga viral < 50 copias/ml. La sintomatología desapareció en pocos días y se atribuyó a la metoclopropamida. Un mes más tarde se reintrodujo el mismo tratamiento antirretroviral. Dos meses después acude a consultas con disartria y bradipsiquia. La exploración no mostraba alteraciones excepto imposibilidad de marchar en tándem, disartria y dismetría. En ese momento, la concentración plasmática de efavirenz, 3 h después de su toma, fue > 100 mg/ml y de 24 mg/ml a las 24 h. El comienzo de la sintomatología neurológica coincidió con el abandono del tratamiento tuberculostático. El tratamiento antirretroviral fue suspendido con desaparición de la sintomatología en pocos días.

La introducción de la terapia intensiva antirretroviral ha disminuido la morbimortalidad asociada a VIH; sin embargo, estos fármacos no están exentos de efectos secundarios, que los clínicos deben conocer para un correcto manejo de los pacientes.

Efavirenz presenta una elevada fijación a proteínas plasmáticas ($\geq 99,5\%$), especialmente a la albúmina. Su metabolismo es principalmente hepático a través del citocromo P450 a metabolitos hidroxilados con posterior glucuronidación de los mismos a metabolitos inactivos². Posee una semivida plasmática larga (15-36 h) en estado de equilibrio^{3,4}. Entre los efectos secundarios asociados a la terapia con efavirenz destacan las erupciones cutáneas, generalmente leves, y los síntomas neuropsiquiátricos (trastornos del sueño, pesadillas, mareos, dificultad en la concentración, discinesias, confusión, alucinaciones y trastornos del comportamiento) que pueden aparecer hasta en el 50% de los pacientes, generalmente leves y autolimitados y que, raramente, obligan a suspender el tratamiento^{1,2,5,6}. Aunque estos efectos adversos se han intentado relacionar con las concentraciones plasmáticas de efavirenz, tal relación no es estrecha⁶⁻⁸. Ello probablemente se debe a varios factores. Por un lado, los efectos adversos son más frecuentes e intensos durante los primeros días y en las primeras horas de la toma del fármaco; de hecho, se recomienda tomar el fármaco por la noche para evitar en lo posible dichas reacciones adversas. Por otro lado, efavirenz induce su propio metabolismo, aumentando su aclaramiento y disminuyendo su semivida tras dosis repetidas, disminuyendo sus concentraciones plasmáticas y alcanzando el estado de equilibrio pasados 6 o 7 días². Esto hace suponer que estos efectos adversos pueden estar relacionados con las concentraciones pico, que son más elevadas durante los primeros días. Sin em-

bargo, los estudios farmacocinéticos suelen realizarse cuando se ha alcanzado dicho estado de equilibrio y es difícil obtener concentraciones pico (de madrugada) o valles (antes de ir a dormir). De hecho, en los estudios en los que se han correlacionado los efectos adversos con las concentraciones plasmáticas, las muestras se obtuvieron entre las 8 y 20 h después de la toma del fármaco, sin representar concentraciones pico ni valles^{7,8}. Además, estas concentraciones no son predecibles con muestras tomadas en este intervalo⁹. El hecho de que los síntomas no reaparecieran tras la reintroducción de efavirenz con dosis escalonada en el caso 1 y que desaparecieran paulatinamente en el tercero, podría explicarse por estos datos.

Así mismo, se han publicado casos de alteraciones del sueño asociadas al tratamiento con nevirapina, y se ha sugerido que podría ser un efecto adverso común a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos¹⁰.

Presentamos 3 casos en los que el tratamiento con efavirenz se asoció a síntomas neuropsiquiátricos graves e infrecuentes. En dos de ellos, los pacientes recibieron dosis elevadas de efavirenz debido a su interacción con rifampicina. Es posible que esta dosis fuera excesiva ya que todos los pacientes tenían un peso ≤ 55 kg³. Se añadió la suspensión de la rifampicina como factor precipitante en el último caso, aunque sólo en éste pudimos comprobar unas concentraciones plasmáticas muy superiores a las habituales.

En cualquier paciente en tratamiento con efavirenz, la presencia de síntomas neuropsiquiátricos nos debe hacer sospechar que se trata de un efecto adverso secundario a este fármaco y considerar su interrupción o disminuir su dosis.

Nieves Ramírez-Duque^a
y Luis Fernando López-Cortés^b
Servicios de ^aMedicina Interna
y ^bEnfermedades Infecciosas.
Hospitales Universitarios Virgen
del Rocío. Sevilla. España.

Bibliografía

1. Treisman GJ, Kaplin AI. Neurologic and psychiatric complications of antiretroviral agents. *AIDS*. 2002;16:1201-15.
2. Efavirenz. Ficha técnica del producto. Bristol-Myers Squibb. 2002
3. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Viciano P, et al. Pharmacokinetic interactions between efavirenz and rifampicin in HIV-infected patients with tuberculosis. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41:681-90.
4. Veldkamp AI, Harris M, Montaner JS, et al. The steady-state pharmacokinetics of efavirenz and nevirapine when used in combina-

- tion in human immunodeficiency virus type 1-infected persons. *J Infect Dis.* 2001;184:37-42.
5. Sabato S, Wesselingh S, Fuller A, Ray J, Mijch A. Efavirenz-induced catatonia. *AIDS.* 2002;16:1841-2.
 6. Gallego L, Barreiro P, Del Río R, et al. Analyzing sleep abnormalities in HIV-infected patients treated with efavirenz. *Clin Infect Dis.* 2004;38:430-2.
 7. Marzolini C, Telenti A, Decosterd LA, et al. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS.* 2001;15:71-5.
 8. Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther.* 2003;73:20-30.
 9. López-Cortés LF, Ruiz-Valderas R, Marín-Niebla A, Pascual-Carrasco R, Rodríguez-Díez M, Lucero-Muñoz MJ. Therapeutic drug monitorization of efavirenz: trough levels can not be estimated on the basis of earlier plasma determinations. *J Acquir Immune Defic Syndr.* (en prensa).
 10. Morlese JF, Qazy NA, Gazzard BG, Nelson MR. Nevirapine-induced neuropsychiatric complications: a class effect on non nucleoside reverse transcriptase inhibitors? *AIDS.* 2002;16:1840-1.