

Toxicidad asociada a efavirenz en personas infectadas por el VIH incluidas en el programa de acceso expandido

Carmen Dona, Vicenç Soriano, Pablo Barreiro, Inmaculada Jiménez-Nácher^a y Juan González-Lahoz

Servicios de Enfermedades Infecciosas y ^aFarmacia.
Hospital Carlos III. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

FUNDAMENTO: El efavirenz es uno de los antirretrovirales de más reciente comercialización. Su perfil de toxicidad no se conoce bien.

PACIENTES Y MÉTODOS: Se examinó la frecuencia de efectos adversos en 250 pacientes incluidos en el programa de acceso expandido de efavirenz en una institución de Madrid.

RESULTADOS: Se recogieron efectos adversos de grado ≥ 2 en la escala de la Organización Mundial de Salud en 33 (13,2%) pacientes. Los más frecuentes fueron los trastornos neuropsiquiátricos (8,4%), cutáneos (3,2%) y gastrointestinales (0,8%). En 17 pacientes (6,8%) tuvo que ser suspendido el efavirenz.

CONCLUSIONES: La frecuencia de efectos adversos por efavirenz de grado moderado-grave es relativamente baja (13,4%), sin evidencia de toxicidad cruzada (p. ej., exantema por nevirapina). Las complicaciones más frecuentes son neuropsiquiátricas y/o cutáneas, y se resuelven espontáneamente en dos semanas.

Palabras clave: VIH. Infección por VIH; Antirretrovirales; Efavirenz; Toxicidad medicamentosa

Toxicity associated to efavirenz in HIV-infected persons enrolled in an expanded access program

BACKGROUND: Efavirenz (EFV) is one of the latest antiretroviral compounds appeared in the market. Its toxicity profile is not well known.

PATIENTS AND METHODS: The rate of adverse events was examined in 250 subjects enrolled in the expanded access program in a single institution located in Madrid, Spain.

RESULTS: Adverse events grade ≥ 2 (WHO) were recorded in 33 (13.2%) persons. The most common were neuropsychiatric disorders (8.4%), cutaneous lesions (3.2%), and gastrointestinal problems (0.8%). The drug needed to be discontinued in 17 (6.8%) patients.

CONCLUSION: The rate of adverse events grade moderate-to-severe in patients receiving EFV is relatively low (13.4%), without evidence of cross-toxicity (i.e., rash by nevirapine). Neuropsychiatric and dermatological conditions are the most common, and ten to resolve spontaneously in two weeks.

Med Clin (Barc) 2000; 115: 337-338

Correspondencia: Dr. V. Soriano.
Rafael Calvo, 7, 2.ª A. 20810 Madrid.
Correo electrónico: vsoriano@dragonet.es

Recibido el 21-10-1999; aceptado para su publicación el 27-6-2000

El efavirenz (EFV) es un antirretroviral perteneciente a la familia de los inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (ITINN)¹, que recientemente han sido considerados una buena alternativa a los inhibidores de la proteasa en el tratamiento de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), tanto en la terapia triple de inicio²⁻⁴ como en estrategias de simplificación tras la toma prolongada de inhibidores de la proteasa⁵. El EFV actúa disminuyendo específicamente la actividad de la transcriptasa inversa del VIH-1 mediante su unión reversible y no competitiva a un lugar próximo al centro catalítico de la enzima¹. Los datos disponibles de los ensayos clínicos han subrayado que los efectos secundarios asociados al EFV son frecuentes: ocurren hasta en un 50% de los pacientes, particularmente los de carácter neuropsiquiátrico^{1,6}.

La disponibilidad del EFV en España desde finales de 1998, a través de un programa de acceso expandido, nos ha permitido utilizar el fármaco antes de su comercialización en septiembre de 1999. Describimos aquí la frecuencia de efectos adversos en sujetos positivos para el VIH en un contexto distinto del de los ensayos clínicos. Son escasas las comunicaciones de este tipo con EFV, dado que su aparición en el mercado ha sido reciente.

Pacientes y métodos

Se incluyeron todos los pacientes infectados por el VIH a los que se administró EFV en nuestro centro, a través del programa de acceso expandido, que se inició en septiembre de 1998 y que concluyó cuando el fármaco se comercializó, en septiembre de 1999. Todos eran adultos, habían tenido en algún momento una cifra de linfocitos CD4+ $< 0,2 \times 10^9$ células/l y presentaban intolerancia, mal cumplimiento o fracaso virológico con la administración previa de antirretrovirales, sin tener otras opciones terapéuticas más apropiadas. Fueron excluidas las mujeres embarazadas y los pacientes con cifras de hemoglobina ≤ 80 f/l, neutrófilos $\leq 0,75 \times 10^9$ /l, plaquetas $\leq 50 \times 10^9$ /l, creatinina $\leq 2,5$ mg/dl, o valores de transaminasas ≥ 5 veces los límites de normalidad.

El programa de acceso expandido tampoco permitía la inclusión de pacientes que tomaran terfenamida, astemizol o cisaprida. Se excluyeron de igual modo los pacientes hospitalizados, o los que estaban recibiendo tratamiento para alguna enfermedad intercurrente, como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, sepsis o quimioterapia.

Por último, no se incluyó a sujetos que participaban en otros ensayos clínicos. En todos los casos, el EFV se solicitaba para ser administrado con otros dos fármacos por lo menos, generalmente dos análogos de nucleósidos. A todas las personas se les solicitó por escrito el consentimiento informado. Se recogieron aquellos efectos secundarios potencialmente atribuibles al EFV y no los asociados clásicamente a otros fármacos en uso (p.ej., neuropatía por estavudina). La recogida de datos se realizó tanto en atención a lo que refería el paciente como a través de preguntas dirigidas por parte del médico.

Los pacientes siguieron controles trimestrales en las consultas externas. En cada ocasión se efectuaban examen analítico, con carga viral, recuento de linfocitos CD4+ y recogida de datos sobre tolerancia y toxicidad de la medicación. Todos los pacientes habían sido informados en la primera visita sobre los posibles efectos adversos del EFV. Se les facilitó un teléfono directo de contacto para informar de cualquier efecto adverso o duda sobre el tratamiento. El análisis estadístico de los resultados se realizó con el programa Microstat de Microsoft Access.

Resultados

Un total de 250 pacientes infectados por el VIH (185 varones y 65 mujeres) fueron incluidos en el programa de acceso expandido en nuestro hospital. Se recogieron efectos adversos de grado ≥ 2 en la escala de la Organización Mundial de la Salud (OMS) en un total de 33 (13,2%) pacientes. En 5 de ellos (15%) se reconoció más de un efecto adverso y en 17 (6,8%) se suspendió el tratamiento con EFV (tabla 1).

En 24 (72,7%) pacientes los efectos adversos fueron de carácter neurológico y, entre ellos, destacaron por su frecuencia los mareos (45,8%). Fue necesario retirar el EFV por este motivo en 3 pacientes. Una dificultad moderada-importante para la concentración fue comunicada por 4 sujetos. Otros trastornos neuropsiquiátricos recogidos fueron un episodio comicial, otro de delirio, un trastorno conductual mal definido y un cuadro de sensación de despersonalización. Se recomendó la suspensión del tratamiento en todos ellos.

La toxicidad dermatológica fue la segunda en frecuencia. Alcanzaron grado 2 en la escala de la OMS un total de 8 sujetos, lo que representa el 24,2% del total de efectos adversos. El más frecuente fue el exantema, típicamente pruriginoso y generalizado, que se resolvió espontáneamente en la mayoría de pacientes, aun

con la toma continuada de la medicación. Sin embargo, en tres sujetos el exantema obligó a suspender el EFV, aunque en uno de ellos pudo ser reintroducido más adelante con éxito, utilizando dosis escalonadas y corticoides.

Otros efectos adversos menos frecuentes, aunque algunos de relevancia, fueron una pancreatitis y un caso de lipodistrofia grave. El paciente que desarrolló la pancreatitis consultó por dolor abdominal y vómitos; estaba recibiendo a la vez estavudina y didanosina, los cuales también pueden producir pancreatitis. La paciente que desarrolló lipodistrofia lo hizo a los 6 meses de estar recibiendo EFV junto con d4T y 3TC, que esporádicamente se han asociado a la producción de esta complicación^{7,8}.

De forma global, el EFV se suspendió por efectos adversos en 17 pacientes, lo que representa un 6,8% del total de pacientes que recibieron el fármaco. Sin embargo, ya hemos señalado que en uno de ellos, que había desarrollado un exantema grado III, se reintrodujo posteriormente con éxito. Cabe destacar que sólo uno de los 8 pacientes que habían accedido al programa de acceso expandido de EFV tras desarrollar un exantema por nevirapina (NVP) desarrolló esta complicación con EFV.

Discusión

Los ITINN constituyen una familia de fármacos que han supuesto una buena alternativa a los inhibidores de la proteasa en el arsenal antirretroviral. Frente a su limitada potencia antiviral señalada por algunos^{9,10}, los resultados de un estudio comparativo reciente de EFV con indinavir, que ha sido suspendido con antelación al demostrarse una mayor eficacia del primero³, indican que el rendimiento clínico de los ITINN es, por lo menos, tan favorable como el de los inhibidores de la proteasa. A su favor están su prolongada vida media, que mitiga las consecuencias desfavorables de un mal cumplimiento de la medicación por parte del paciente, su menor producción de efectos secundarios y su mejor tolerancia al requerir su

TABLA 1

Efectos adversos de grado ≥ 2 en la escala de la OMS atribuidos al efavirenz en 250 pacientes infectados por el VIH incluidos en el programa de acceso expandido

Efectos adversos	Frecuencia	Suspensión
Neurológicos y psiquiátricos	24 (8,4%)	9
Mareos y/o vértigo	11	4
Dificultad para la concentración	4	1
Sueños vívidos	2	1
Epilepsia	3	1
Irritabilidad	1	0
Insomnio	1	0
Ansiedad	1	0
Despersonalización	1	1
Delirio	1	1
Conducta anormal	1	1
Gastrointestinales	2 (0,8%)	2
Dispepsia	2	1
Pancreatitis	1	1
Cardiovasculares	1*	1
Rubor	1	1
Taquicardia	1	1
Palpitaciones	1	1
Dermatológicos	8 (3,2%)	3
Exantema	5	3**
Prurito	3	0
Lipodistrofia	1	1
Total	33 (13,2%)	17 (6,8%)

*Un solo paciente desarrolló los tres síntomas cardiovasculares que se señalan; **uno de estos pacientes pudo reintroducir más adelante efavirenz.

administración una sola toma al día y un número reducido de pastillas, sin restricciones dietéticas. La incidencia de efectos adversos recogida en los ensayos clínicos con EFV ha sido elevada, próxima al 50%, lo cual ha frenado su amplia utilización en las pautas anti-VIH. La demostración de una frecuencia de efectos adversos del 13,2% en nuestra serie sólo se refiere a toxicidad de grado moderado-grave. De todos modos, pensamos que la frecuencia de aparición de efectos adversos neuropsiquiátricos durante el tratamiento con EFV puede ser sobrestimada si se consideran exclusivamente los resultados de los ensayos clínicos. Nuestra experiencia subraya que generalmente éstos son ligeros y transitorios, de modo que la suspensión del EFV sólo se recomendó en un 6,8% de nuestros pacientes.

En definitiva, la utilidad del EFV en el tratamiento de la infección por el VIH en un contexto clínico ordinario, fuera de los ensayos clínicos, probablemente no se ve comprometida de forma importante por sus efectos adversos. Su uso tiene ventajas claras respecto a los inhibidores de la proteasa, como son la menor toma de pastillas, una sola administración diaria y la menor toxicidad metabólica, incluyendo la lipodistrofia^{5,7}. Por tanto, constituye una buena alternativa a los inhibidores de la proteasa para la combinación con análogos de nucleósidos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Adkins J, Noble S. Efavirenz. *Drugs* 1998; 56: 1055-1067.
- Montaner J, Reiss P, Cooper D, Vella S, Harris M, Conway B et al. A randomized double-blind trial comparing combinations of nevirapine, didanosine and zidovudine for HIV-1 infected patients: the INCAS Trial. *JAMA* 1998; 279: 930-937.
- Staszewski S, Morales-Ramírez J, Tashima K, Rachlis A, Skiest D, Standford J et al. Efavirenz plus zidovudine and lamivudine, efavirenz plus indinavir, and indinavir plus zidovudine and lamivudine in the treatment of HIV-1 infection in adults. Study 006 Team. *N Engl J Med* 1999; 341: 1865-1873.
- Murphy R, Katlama C, Johnson V, Collier A, Lange J, Gatell JM et al. A randomized open-label trial comparing two protease inhibitors (PI)-sparing antiretroviral strategies versus a standard PI-containing regimen 48 week data (The Atlantic study) [resumen LB-22]. San Francisco, 39th ICAAC, 1999.
- Martínez E, Conget I, Lozano L, Casamitjana R, Gatell J. Reversion of metabolic abnormalities after switching from HIV-1 protease inhibitors to nevirapine. *AIDS* 1999; 13: 805-810.
- Gazzard B. Efavirenz in the management of HIV infection. *Int J Clin Pract* 1999; 53: 60-64.
- Saint-Marc T, Partisani M, Poizat-Martin I, Bruno F, Rouviere O, Lange J et al. A syndrome of peripheral fat wasting (lipodystrophy) in patients receiving long-term nucleoside analogue therapy. *AIDS* 1999; 13: 1659-1667.
- Gervasoni C, Ridolfo AL, Trifiro G, Santambrogio S, Norbiato G, Musicco M et al. Redistribution of body fat in HIV-infected women undergoing combined antiretroviral therapy. *AIDS* 1999; 13: 465-471.
- Ruiz L, Van Lunzen J, Arno A, Clotet B. Protease inhibitor-containing regimens compared with nucleoside analogues alone in the suppression of persistent HIV-1 replication in lymphoid tissue. *AIDS* 1999; 13: F1-F8.
- De Mendoza C, Soriano V, Rodríguez-Rosado R, González-Lahoz J. Higher antiviral activity of antiretroviral regimens including protease inhibitors. *AIDS* 1999; 13: 998-999.