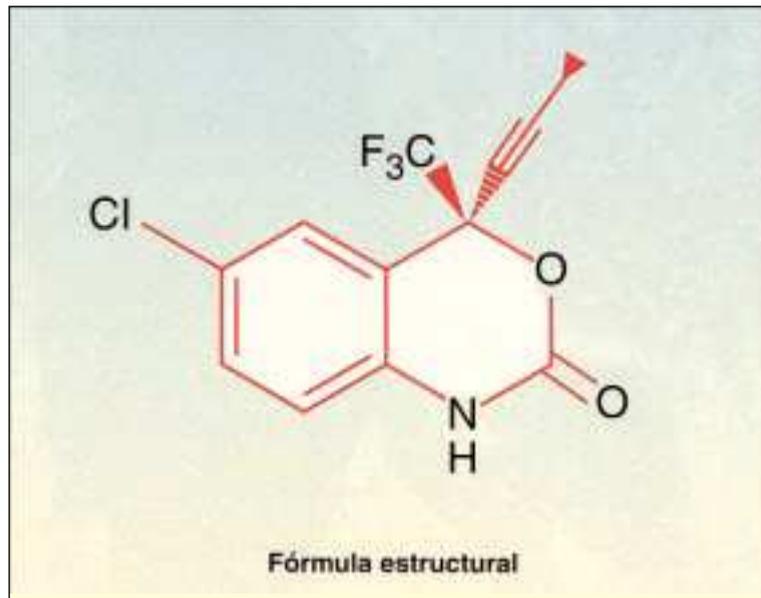


# Efavirenz

MARIÁN CARRETERO

Vocal de Distribución del COF de Barcelona.



Efavirenz es un nuevo, potente e innovador fármaco para el tratamiento de la infección por VIH/sida. Pertenece a la familia de fármacos conocida como inhibidores de la transcriptasa inversa de tipo no nucleósido y puede compararse directa y favorablemente con los mejores tratamientos disponibles hasta la fecha: los inhibidores de la proteasa.

El virus de inmunodeficiencia humana se transmite mediante los líquidos corporales, fundamentalmente a través de contacto sexual, uso intravenoso de drogas o transfusiones. Las causas principales de esta infección varían en los distintos países y cambian con el tiempo. El VIH destruye los leucocitos, por lo que causa un deterioro gradual de la función inmunológica. La infección puede ser asintomática en el inicio, pero finalmente origina el desarrollo de infecciones graves que definen el síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Existen dos marcadores fundamentales de la progresión de la enfermedad: la carga vírica y el re-

cuento CD4 y se ha demostrado que su valor pronóstico es superior al de otros marcadores.

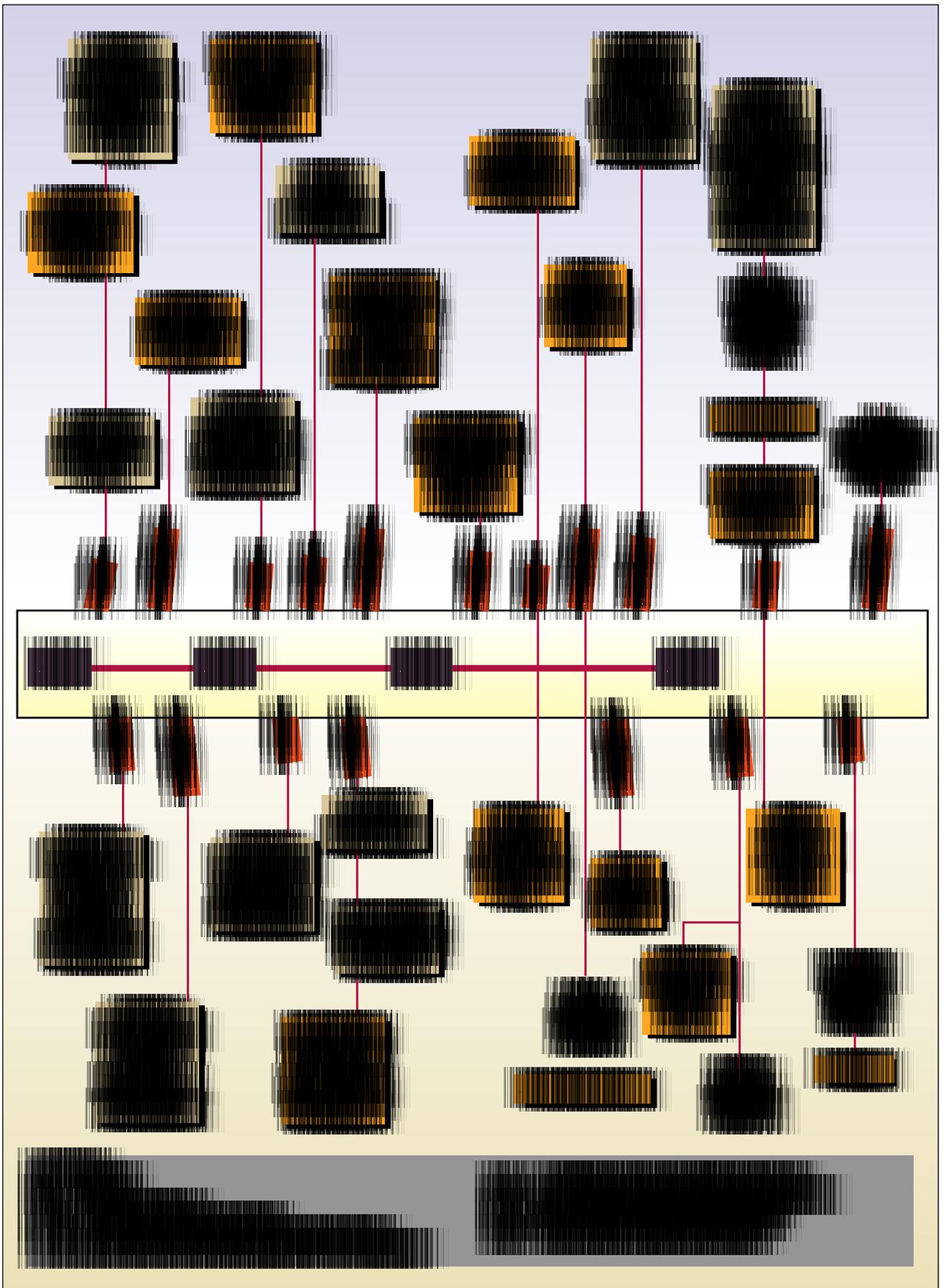
La carga vírica es la cantidad de virus circulante en sangre. Aumenta con la replicación vírica, indicando que se está produciendo una progresión de la enfermedad. Los resultados de algunos estudios recientes indican que las personas con una carga vírica elevada progresan a sida y mueren antes que los individuos con una carga vírica baja. El tratamiento ideal es el que consigue disminuir la carga vírica hasta valores inferiores al límite de detección.

El recuento CD4<sup>+</sup> es el número de un tipo particular de leucocitos.

El VIH inutiliza y produce la muerte de estas células. La reducción del recuento de células CD4<sup>+</sup> se emplea como marcador de la progresión de la enfermedad. Estas células desempeñan una función fundamental en la respuesta inmune y la resistencia del organismo a la enfermedad.

Una persona sana no infectada por VIH tiene habitualmente 800-1.200 células CD4<sup>+</sup> por milímetro cúbico en sangre. Durante la infección por VIH se produce una disminución progresiva en sangre del número de células CD4<sup>+</sup>. Raramente los pacientes desarrollan síntomas cuando el recuento CD4<sup>+</sup> es superior a 300 células/ $\mu\text{l}^3$ .

Algunos datos relevantes de la historia de efavirenz



Se considera que una persona está infectada por VIH (VIH positiva) cuando existen virus detectables en la sangre; a pesar de ello, la persona infectada puede parecer y sentirse totalmente sano durante años, aunque tras esa apariencia de bienestar, la enfermedad continúa progresando. Sin tratamiento, la carga vírica aumentará y el recuento de CD4<sup>+</sup> disminuirá, por lo que el paciente comenzará a tener síntomas, siendo probable que en el plazo de unos 5 años progrese a sida, aunque también puede permanecer asintomático durante más de 6 años.

Después de que el sistema inmunológico se haya lesionado de forma importante, muchas personas comienzan a experimentar algunos síntomas leves: exantemas cutáneos, pérdida de peso, fatiga, sudación nocturna e infecciones oportunistas leves tales como aftas orales. A pesar de estos síntomas, se considera que la persona no ha desarrollado todavía el sida.

Cuando la lesión del sistema inmunológico es más importante, las personas pueden desarrollar infecciones oportunistas bacterianas, víricas y fúngicas más graves, y neoplasias. El resultado de extensos estudios epidemiológicos muestra que el tiempo medio transcurrido desde la infección por VIH hasta el desarrollo de síntomas relacionados con el sida es de aproximadamente 10 años.

### Efavirenz

Efavirenz es un potente y altamente selectivo inhibidor de la enzima denominada transcriptasa inversa del VIH-1. Mediante la inhibición de esta enzima se consigue bloquear la capacidad de replicarse del virus.

Efavirenz, en combinación con otros fármacos antirretrovirales, está indicado en el tratamiento de la infección por VIH-1 en adultos, adolescentes y niños mayores de 3 años. El fármaco no ha sido estudiado adecuadamente en pacientes que padecen VIH avanzado, es decir, en aquellos pacientes con recuentos de CD4 < 50 células/ $\mu$ l, o después del fracaso de regímenes

que contienen un inhibidor de proteasa (IP)

Efavirenz no debe usarse como agente único para el tratamiento de VIH ni añadirse como agente único a un regimen que fracasa. El tratamiento con efavirenz deberá iniciarse siempre en combinación con uno o más agentes antirretrovirales nuevos que el paciente no haya recibido con anterioridad.

### Mecanismo de acción

Efavirenz es un inhibidor de la transcriptasa inversa no nucleósido (NNRTI) de VIH-1. Es un inhibidor no competitivo de la transcriptasa inversa del VIH-1 y no inhibe de manera significativa la transcriptasa inversa del VIH-2 o las polimerasas de ADN celular.

Efavirenz,  
en combinación  
con otros fármacos  
antirretrovirales,  
está indicado en  
el tratamiento  
de la infección por  
VIH-1 en adultos,  
adolescentes y niños  
mayores de 3 años.

### Farmacocinética

Los picos de las concentraciones plasmáticas de efavirenz de 1,6-9,1  $\mu$ M se lograron a las 5 horas de la administración de dosis orales únicas de 100 mg a 1.600 mg a voluntarios no infectados. Se observaron aumentos de C<sub>máx</sub> y AUC relacionados con las dosis, para dosis de hasta 1.600 mg. Los aumentos fueron inferiores a la proporción esperada, lo que sugiere que hay una absorción reducida a dosis más elevadas.

Los alimentos no modifican de forma apreciable la biodisponibilidad de 100 mg de efavirenz administrados 2 veces al día durante 10 días con las comidas.

La biodisponibilidad relativa de una sola dosis de 1.200 mg de efavirenz en voluntarios no infectados aumentó en un 50% tras la ingestión de una comida rica en grasas.

Efavirenz presenta una alta fijación a proteínas plasmáticas humanas, en especial albúmina.

Efavirenz se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 a metabolitos hidroxilados, con posterior glucuronidación de éstos. El fármaco posee una vida relativamente larga: 52-76 horas tras dosis únicas y 40-55 horas tras dosis múltiples. Aproximadamente un 14-34% de la dosis de efavirenz marcada radioactivamente se recupera en la orina y menos de un 1% de la dosis se excreta en la orina con efavirenz sin alterar.

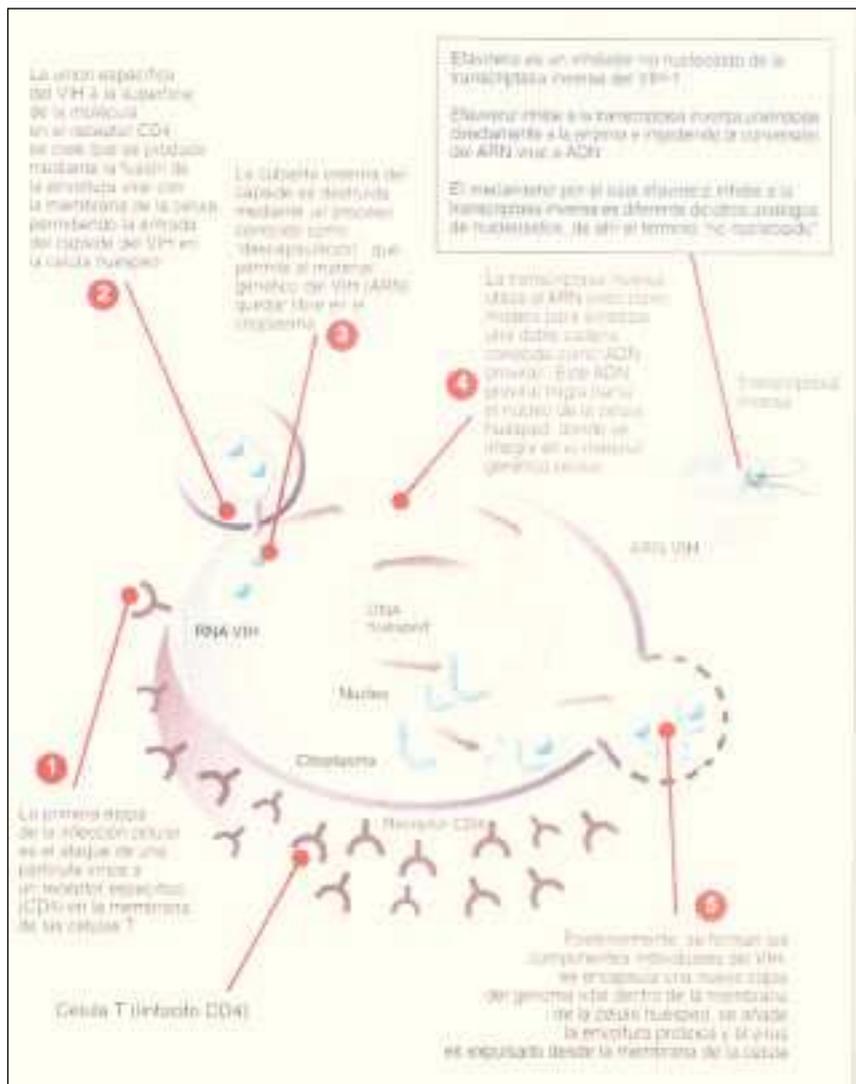
### Reacciones adversas

Efavirenz se ha estudiado en más de 2.000 pacientes. Las reacciones adversas descritas más frecuentemente, relacionadas con el tratamiento, de gravedad por lo menos moderada fueron: erupción cutánea, náuseas, mareos, diarrea, cefalea, insomnio, fatiga y trastornos de la concentración. Por lo general, estos efectos aparecen durante los primeros días de tratamiento y tienden a desaparecer por sí solos en las 2-3 semanas siguientes, sin que sea necesario suspender el tratamiento.

### Conclusión

El tratamiento frente al VIH empleado en la práctica clínica depende, en gran medida, de la combinación de fármacos de un régimen HAART (Highly Active Antiretroviral Treatment) que incluye IP (inhibidores de la proteasa). Se ha demostrado que estos regímenes son muy eficaces. Los mejores tratamientos antirretrovirales antes de la comercialización de dichos fármacos eran los inhibidores

**Mecanismo de acción de efavirenz (ciclo de vida del VIH)**



de la transcriptasa inversa (INTI) administrados en monoterapia, fundamentalmente AZT y posteriormente 2 INTI.

El objetivo del tratamiento frente al VIH consiste en inhibir la replicación vírica hasta los niveles más bajos posibles (inferiores al límite de detección). Esto evita la destrucción adicional del sistema inmunológico, que se manifiesta mediante una estabilización o un incremento del recuento de CD4<sup>+</sup>.

La opinión médica se encuentra dividida respecto al momento en el que se debe instaurar el tratamiento antirretroviral en una persona VIH positiva, ya que debe valorarse el beneficio obtenido por el inicio del tratamiento frente a la aparición de los efectos secunda-

rios, que pueden disminuir de forma importante la calidad de vida y el sentimiento de bienestar de los individuos VIH positivos.

Efavirenz ha mostrado resultados superiores a los de los tratamientos considerados hasta el momento como los más potentes, reduciendo la carga vírica en sangre incluso en aquellos pacientes que partían de cargas víricas iniciales muy elevadas. Su administración en dosis única diaria, unida a su potencia y la duración en el tiempo de sus efectos, convierten a efavirenz en una inestimable ayuda para que las personas infectadas por VIH, que ingieren una media de 10-15 pastillas diarias, puedan seguir un tratamiento menos complicado además de combatir el virus en la forma más efectiva. □