



Revisión breve

LA IMPORTANCIA DE CONOCER LA FARMACOCINÉTICA DE LAS DROGAS:

EFAVIRENZ Y TRASTORNOS NEUROPSIQUIÁTRICOS

García Nicolás¹

1 Servicio Clínica Médica Prof. Dr. José Carena. Hospital Luis Lagomaggiore. Mendoza.

Correo electrónico de contacto: nico.garcia248@hotmail.com

Si bien el uso de la terapia antirretroviral (TARV) ha reducido significativamente el índice de mortalidad de pacientes infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en muchos casos los efectos adversos relacionados con este tratamiento conducen a su abandono. La importancia de la toxicidad a largo plazo, en particular, es crítica, ya que el tratamiento ha de administrarse de forma continuada. Se ha descrito un amplio espectro de efectos adversos por el uso de TARV, que incluyen trastornos neuropsiquiátricos, los cuales se asocian con baja adhesión a la terapia, interrupción del tratamiento y cambio de régimen.

Es bien conocido que la toxicidad farmacológica se produce en unos pacientes y no en otros. Aunque las razones por las que algunos individuos son más susceptibles de sufrir efectos adversos todavía no se conocen bien, existen cada vez más evidencias de que los factores inmunogenéticos (HLA/genes de la respuesta inmunitaria) y farmacogenéticos (genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos, las proteínas transportadoras y los receptores) pueden ser

importantes. La variabilidad genética entre individuos podría, así, desempeñar una función determinante en la predisposición a sufrir efectos adversos en algunos de los pacientes que reciben tratamiento antirretroviral.¹

En los últimos años se ha puesto de manifiesto que existe una gran variabilidad interpaciente en las concentraciones plasmáticas e intracelulares de la mayoría de los fármacos antirretrovirales. Esta variabilidad, atribuida a la variación en los procesos farmacocinéticos que determinan la exposición sistémica al fármaco, contribuye a la heterogeneidad en la respuesta al tratamiento y, como cabría esperar, constituye uno de los determinantes de la eficacia y, en algunos casos, de la toxicidad. Entre los factores implicados en la variabilidad farmacocinética de los antirretrovirales, uno de los que ha recibido mayor atención en los últimos años ha sido las diferencias en la expresión de los sistemas de transporte o el metabolismo de los fármacos en el organismo.²

Efavirenz (EFV) es un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósidos (IINTI) que se metaboliza a nivel

hepático mediante el complejo enzimático del CYP450, como ocurre con otros antiretrovirales como los IP y con el resto de los ITINAN. El tratamiento con EFV ocasiona efectos secundarios sobre el sistema nervioso central (SNC) hasta en la mitad de los pacientes. Los síntomas suelen aparecer en los primeros días o semanas de tratamiento y en la mayoría de los casos consisten en mareos, insomnio, pesadillas, inestabilidad, somnolencia y alteración en la capacidad de concentración que tienden a mejorar progresivamente en unas pocas semanas. Sin embargo, también se han descrito síndromes depresivos graves, psicosis, agresividad, y reacciones maníacas y paranoides.³⁻⁵

El metabolismo de EFV se realiza principalmente por medio de la isoenzima 2B6 del sistema del CYP450 (CYP2B6), responsable del aclaramiento del 90% del EFV circulante. Se ha demostrado que el gen que codifica esta isoenzima es extraordinariamente polimórfico (28 alelos descritos), sobre todo en la población de raza negra, y que existe una gran variabilidad interindividual en la cantidad y en la actividad catalítica de esta isoenzima en el hígado humano. La variante alélica del gen que parece afectar más a la expresión del CYP2B6 en el hígado y que altera más el metabolismo del EFV es un cambio de G a T en el codón 516 (polimorfismo 516G>T), marcador del alelo CYP2B6*616. Diversos estudios han demostrado que los pacientes con este polimorfismo, en especial los homocigotos con 2 copias de alelos no funcionantes (genotipo TT), presentan las concentraciones plasmáticas de EFV más elevadas y pueden tener un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos neuropsiquiátricos graves. Aunque otras isoenzimas del CYP450, entre ellas el CYP3A4 y el CYP3A5, se han implicado también en el metabolismo del EFV, su papel parece muy limitado.⁶⁻⁷

En un análisis farmacogenético de los estudios *AIDS Clinical Trial Groups (ACTG) A5095/5097s* se investigó la relación de los polimorfismos genéticos de las isoenzimas CYP2B6, CYP3A4 y CYP3A5 con las concentraciones plasmáticas de

EFV y los efectos adversos sobre el SNC en 157 pacientes de diferentes razas (89 blancos europeoamericanos, 50 negros afroamericanos, 15 hispanos, 3 de otras razas). El genotipo TT en la posición 516 del CYP2B6 fue más prevalente en los pacientes de raza negra (20%) que en los blancos (3%) y se asoció con concentraciones plasmáticas de EFV 3 veces más elevadas que las encontradas en las personas con genotipo GG. Los pacientes con genotipo GG tuvieron las concentraciones plasmáticas más bajas y aquellos con el genotipo GT presentaron concentraciones intermedias. Esta gradación en las concentraciones plasmáticas de EFV según el genotipo CYP2B6 G516T se observó también cuando se analizaron por separado los pacientes de raza blanca y negra, y se mantuvo a lo largo de las 24 semanas que duró el estudio. El genotipo CYP2B6 G516T se asoció también con la presencia de efectos adversos neuropsiquiátricos durante la primera semana de tratamiento con EFV. Del resto de los polimorfismos estudiados, sólo el CYP3A4 A-392G y el CYP3A5 A6986G se asociaron débilmente con las concentraciones plasmáticas de EFV.⁸

En el momento actual este fármaco se administra a una dosis fija de 600 mg una vez al día. La posibilidad de que una dosis más baja pudiera reducir los efectos adversos sin afectar a la eficacia en pacientes con variantes alélicas del CYP2B6 asociadas con una mayor exposición al fármaco, resulta particularmente atractiva.⁹

En un paciente homocigota para el gen alterado de CYP2B6 se encontró que la concentración plasmática del antirretroviral era 30 veces mayor al límite superior tolerable. Los síntomas psiquiátricos desaparecieron al suspenderse la administración de efavirenz. Al reiniciarse la terapia con dosis de 200 mg, un tercio de la recomendada, los síntomas no reaparecieron, y el paciente alcanzó a los 6 meses un buen nivel de supresión viral y de CD4.¹⁰

Esta estrategia se ha empleado con éxito en casos aislados¹⁰ y en un estudio reciente en el

que se emplearon dosis más bajas de EFV en pacientes con genotipos CYP2B6 516G>T se observó una reducción de los síntomas del SNC en 10 de 14 casos que recibieron dosis ajustadas según las concentraciones plasmáticas del fármaco (200-400 mg/día) y se mantuvo la eficacia virológica del tratamiento. La genotipificación del CYP2B6 podría, así, ser de utilidad como adyuvante para una estrategia de terapia personalizada, basada en la medición de las concentraciones plasmáticas de EFV, orientada a incrementar la seguridad y la tolerancia de este fármaco. No obstante, el alto grado de superposición entre los genotipos y la multiplicidad de factores que pueden influir en la exposición al fármaco es probable que limiten el valor de los polimorfismos individuales en la práctica clínica.⁹

Conclusión

Si bien se han observado síntomas neuropsiquiátricos con el uso de todos los fármacos antirretrovirales, el EFV resulta ser el

más asociado, y si bien el mecanismo es todavía un tema en estudio la correlación entre las concentraciones plasmáticas y las manifestaciones neuropsiquiátricas podrían tener un papel preponderante, teniendo en cuenta que el metabolismo individual que la citocromo p450 que el paciente posea actúe disminuyendo o aumentan la eliminación de la droga. Estos factores genéticos afectan particularmente a poblaciones afroamericanas e hispánicas.

No se recomienda disminuir las dosis de EFV, dado que se podría perder el efecto antirretroviral. Una alternativa para mantener las concentraciones plasmáticas en valores terapéuticos podría ser el monitoreo de los niveles plasmáticos del fármaco. Por último, aunque el uso de EFV se asocie con este tipo de complicaciones, el fármaco aún es una buena opción como TARV para pacientes infectados por el VIH, aun con antecedentes de enfermedades psiquiátricas.

Referencias bibliográficas

1-Telenti A, Zanger UM. Pharmacogenetics of anti-HIV Drugs. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 2008;48:9.1-9.30.

2-Huisman MT, Smit JW, Schinkel AH. Significance of P-glycoprotein for the pharmacology and clinical use of HIV protease inhibitors. *AIDS*. 2000; 14:237-42.

3-Marzolini C, Telenti A, Decosterd L, Biollaz J, Buclin T. Efavirenz plasma levels can predict treatment failure and central nervous system side effects in HIV-1-infected patients. *AIDS*. 2001;15:1193-4.

4-Csajka C, Marzolini C, Fattinger K, Decosterd LA, Fellay J, Telenti A, et al. Population pharmacokinetics and effects of efavirenz in patients with human immunodeficiency virus infection. *Clin Pharmacol Ther*. 2003;73:20-30.

5-Lowenhaupt E, Matson K, Qureishi B, Saitoh A, Pugatch D. Psychosis in a 12-year-old HIV-positive girl with an increased serum concentration of efavirenz. *Clin Infect Dis*. 2007;45:e128-30.

6-Klein K, Lang T, Saussele T, Barbosa-Sicard E, Schunck WH, et al. Genetic variability of CYP2B6 in populations of African and Asian origin: allele frequencies, novel functional variants, and possible implications for anti-HIV therapy with efavirenz. *Pharmacogenet. Genomics*. 2005;15:861-73. 15.

7-Lang T, Klein K, Fischer J, Nüssler AK, Neuhaus P, Hofmann U, et al. Extensive genetic polymorphism in the human CYP2B6 gene with impact on expression and function in human liver. *Pharmacogenetics*. 2001;11: 399-415.

-
- 8-Haas DW, Ribaud H, Kim R, Tierney C, Wilkinson G, Gulick R et al. Pharmacogenetics of efavirenz and central nervous system side effects: an Adult AIDS Clinical Group study. *AIDS*. 2004;18:2391-400.
- 9-Gatanaga H, Hayashida T, Tsuchiya K, Yoshino M, Kuwahara T, Tsukada H, et al. Successful efavirenz dose reduction in HIV type 1-infected individuals with cytochrome P450 2B6 *6 and *26. *Clin Infect Dis*. 2007; 45:1230-7.
- 10-Cespedes M, Aberg J. Neuropsychiatric Complications of Antiretroviral Therapy. *Drug Safety* 2006; 29(10):865-874.