

Maraviroc: farmacocinética, interacciones y mecanismo de acción

Vicente Soriano y Eva Poveda

Departamento de Enfermedades infecciosas. Hospital Carlos III. Madrid. España.

Maraviroc (MVC, Celsentri®) es un inhibidor alostérico y reversible del receptor de quimiocinas CCR5. MVC es el primer antagonista de CCR5 comercializado y el único inhibidor de la entrada del VIH de administración oral. Se ha aprobado para el tratamiento de pacientes VIH+ adultos con exposición previa a otros antirretrovirales. Debe prescribirse en combinación con otros antirretrovirales. MVC inhibe específicamente la replicación de variantes virales R5-tropicas mediante su unión al dominio transmembrana del receptor CCR5. MVC se absorbe rápidamente tras su administración oral, y alcanza la T_{\max} entre las 0,5 y 4 h después de una dosis oral de 300 mg. El aclaramiento renal es aproximadamente de 10-12 l/h. MVC es sustrato del citocromo P450 isoenzima 3A4, de modo que requiere ajuste de dosis cuando se coadministra con otros fármacos inductores o inhibidores del CYP3A4. De igual forma, se recomienda un ajuste de la dosis de MVC en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) sólo si toman inhibidores del CYP3A4.

Palabras clave: Antagonistas de CCR5. Maraviroc. VIH. Farmacocinética. Interacciones farmacológicas.

Pharmacokinetics, interactions and mechanism of action of maraviroc

Maraviroc (MVC, Celsentri®) is an allosteric and reversible inhibitor of the CCR5 chemokine coreceptor. MVC is the first marketed CCR5 antagonist and the only oral entry inhibitor approved so far for the treatment of HIV infection. It has been approved for adults with previous antiretroviral exposure. MVC exclusively inhibits the replication of R5-tropic HIV-1 variants after binding to the transmembrane CCR5 receptor cavity. MVC is rapidly absorbed following oral administration, and plasma T_{\max} is achieved within 0.5-4 hours after a 300 mg dose. Renal clearance is approximately 10-12 L/h. MVC is a substrate of the cytochrome P450 isoenzyme 3A4; therefore dose adjustments are required when co-administrated with

other drugs that induce or inhibit CYP3A4. In addition, MVC dose adjustments are advised in patients with renal failure (CLcr <80 ml/min) only if they receive CYP3A4 inhibitors.

Key words: CCR5 antagonists. Maraviroc. HIV. Pharmacokinetics. Drug interactions.

Farmacocinética

El maraviroc (MVC) está indicado en combinación con otros antirretrovirales en el tratamiento de pacientes infectados sólo por variantes del VIH-1 que utilizan el receptor CCR5 para entrar en la célula (R5-tropicas)¹.

Dosis y administración

El MVC se administra de forma oral y se presenta en comprimidos recubiertos con película. Presenta una estabilidad de 2 años y no requiere condiciones especiales de conservación¹.

La dosis recomendada de MVC en adultos es de 150, 300 o 600 mg, 2 veces al día, en razón de las interacciones presentes con otra medicación administrada de forma concomitante²⁻⁴ (tabla 1).

Parámetros farmacocinéticos

La absorción de MVC tras su administración por vía oral es variable, y alcanza múltiples picos plasmáticos. La T_{\max} presenta un valor medio de 2 h, con un rango de entre 0,5 y 4 h después de la administración de dosis únicas de comprimidos comerciales de 300 mg por vía oral a voluntarios sanos. La farmacocinética de MVC oral no es proporcional a la dosis, al menos dentro del rango de dosis estudiado. La biodisponibilidad absoluta de una dosis de 100 mg es del 23%, y alcanza el 33% para la dosis de 300 mg² (tabla 2).

La administración de MVC con un desayuno de alto contenido graso disminuyó la C_{\max} y el área bajo la curva (AUC) de MVC en un 33% en voluntarios sanos. En los estudios MOTIVATE, que demostraron la eficacia y la seguridad de MVC en pacientes VIH+ pretratados, no se realizó ninguna restricción alimentaria y no observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta. De este modo, el MVC a las dosis recomendadas puede administrarse con o sin alimentos.

El MVC se une aproximadamente en un 76% a proteínas plasmáticas humanas y muestra una afinidad moderada por la albúmina y la alfa-1-glucoproteína ácida. El volumen de distribución del MVC es de aproximadamente 194 l.

Recientemente se ha demostrado que el MVC (300 mg, 2 veces al día) alcanza similares concentraciones en plasma

Correspondencia: Dr. V. Soriano.
Departamento de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Carlos III.
Sinesio Delgado, 10. 28029 Madrid. España
Correo electrónico: vsoriano@dragonet.es

TABLA 1. Posología de Celsentri®. Ajustes de dosis recomendados según medicación concomitante

	Tratamientos concomitantes	Dosis recomendada (mg)	
		Mañana	Tarde
Inhibidores del CYP3A4	Inhibidores de proteasa (excepto tipranavir/r o fosamprenavir) Antifúngicos: ketoconazol, itraconazol Antibióticos: claritromicina, telitromicina	150	150
Sin efecto en CYP3A4	Inhibidores de la RT análogos de nucleos(t)idos Inhibidores de la RT no análogos de nucleos(t)idos: nevirapina Inhibidores de la PR: tipranavir/r, fosamprenavir/r Agentes anti-VHC: interferón pegilado, ribavirina Anticonceptivos orales: etilestradiol, levonorgestrel Antifúngicos: fluconazol Antibióticos: sulfametoxazol/trimetoprima Sedantes: midazolam Agentes antilipemiantes: estatinas Drogas de abuso: metadona, buprenorfina	300	300
Inductores del CYP3A4	Inhibidores de la RT no análogos de nucleósido: efavirenz, etravirina Antibiótico: rifampicina	2 × 600	2 × 600

TABLA 2. Farmacología de Maraviroc

Absorción	T _{máx} = 0,5-4 h después de la dosis* C _{máx} = 854 ng/dl AUC = 4.561 ng × h/ml Biodisponibilidad: ~33% Puede administrarse con o sin alimentos
Distribución	Volumen de distribución en estado estacionario: ~194 l Unión a proteínas: ~76%
Metabolismo	Sustrato de la isoenzima CYP3A4 y sin efecto en otras isoenzimas Sustrato de la glucoproteína P
Excreción	T _{1/2} = 16 h Secreción en orina: ~20% Secreción en heces: ~76%

*300 mg.

y fluido cervicovaginal, y alcanza mayores concentraciones relativas en la vagina que el resto de antirretrovirales³. Este hecho, sumado a que las variantes R5-trópicas son las causantes mayoritarias del establecimiento de la infección por el VIH, indica que el MVC podría ser de elección para su evaluación en la profilaxis antes o después de exposición heterosexual.

Metabolismo y eliminación

Los estudios realizados in vitro y en humanos, con microsomas de hígado humano y enzimas expresadas, han demostrado que el MVC se metaboliza principalmente por el sistema del citocromo P450 (CYP450), a través de la isoenzima CYP3A4, y se producen metabolitos básicamente inactivos frente al VIH-1. Las enzimas polimórficas (CYP2C9, CYP2D6 y CYP2C19) no contribuyen de forma significativa al metabolismo del MVC. Por otro lado, el MVC también es sustrato de la glucoproteína P⁴.

Después de una única dosis oral de 300 mg, el MVC es el principal componente circulante (aproximadamente, el 42%). El metabolito circulante mayoritario en el ser humano es una amina secundaria (aproximadamente el 22%) que se produce tras N-desalquilación. Este metabolito polar no tiene actividad farmacológica significativa. Otros metabolitos son productos de la monooxidación y solamente son componentes minoritarios en el plasma.

En un estudio realizado con una dosis única de 300 mg de MVC marcado con carbono-14 (¹⁴C), se recuperó aproximadamente el 20% del radiomarcador en la orina y el 76% en las heces durante un período de 168 h. El MVC fue el principal componente presente en la orina (el 8% de la dosis) y heces (el 25% de la dosis). El resto se excretó como metabolitos. Tras la administración intravenosa (30 mg), la semivida de maraviroc fue de 13,2 h, el 22% de la dosis fue excretada inalterada en la orina, y los valores del aclaramiento renal fueron de 44 l/h.

Farmacocinética en situaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

El MVC se metaboliza y se elimina principalmente por el hígado. La administración de MVC en dosis única de 300 mg en sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada fue segura y bien tolerada, aunque se produjo un aumento en el AUC del 25 y el 46%, respectivamente, comparado con sujetos con función hepática normal. Las diferencias en la C_{máx} fueron inferiores al 11 y el 32%, respectivamente. Como era previsible, el aclaramiento disminuyó con la insuficiencia hepática, aunque las diferencias entre los sujetos con insuficiencia hepática leve y aquellos con función hepática normal fueron mínimas. El MVC no se ha estudiado en sujetos con insuficiencia hepática grave.

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética del MVC en pacientes con insuficiencia renal. Debido a que el aclara-

miento renal del MVC es inferior al 25% del aclaramiento total, no se espera que la insuficiencia renal altere significativamente la exposición a MVC. Sin embargo, en presencia de inhibidores metabólicos del CYP3A4, el aclaramiento renal podría aumentar hasta representar el 70% del aclaramiento total de MVC. En estos casos, la insuficiencia renal podría dar lugar a un aumento de la exposición a MVC, que podría obligar a un ajuste de dosis. La respuesta clínica al tratamiento con MVC debe controlarse cuidadosamente en estos pacientes.

Pacientes pediátricos y ancianos

El MVC no está recomendado en pacientes menores de 16 años debido a la ausencia de datos de su seguridad, eficacia y farmacocinética. De igual modo, la farmacocinética de MVC no se ha estudiado en pacientes mayores de 65 años. Aunque se han realizado estudios poblacionales dentro de los ensayos clínicos con MVC en pacientes entre 16 y 65 años sin observarse ningún efecto de la edad, el MVC debe administrarse con precaución en estos pacientes.

Raza y sexo

En los estudios farmacocinéticos con MVC no se han observado diferencias relevantes en cuanto a la farmacocinética al comparar sujetos caucásicos, asiáticos o de raza negra. La farmacocinética en otras razas no se ha estudiado. No se han observado diferencias relevantes en la farmacocinética de MVC relacionadas con el sexo.

Interacciones de maraviroc con otros fármacos

El MVC es sustrato del citocromo P450 (CYP3A4); de modo que existe riesgo de interacción cuando es coadministrado con otros antirretrovirales metabolizados y/o inducen o inhiben este sistema⁵⁻⁸ (tabla 1).

Inhibidores de CYP3A4

Aumentan la concentración de MVC. En este grupo se incluyen todos los inhibidores de la proteasa (excepto tipranavir/r y fosamprenavir/r), los antifúngicos ketoconazol e itraconazol y los antibióticos claritromicina y telitromicina. En este caso debe reducirse la dosis de MVC a 150 mg, 2 veces al día.

Inductores de CYP3A4

Disminuyen la concentración de MVC. En este grupo se incluyen los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósidos, efavirenz y etravirina, y el antibiótico rifampicina, entre otros. Cuando se coadministran,

la dosis recomendada de MVC debe incrementarse a 600 mg, 2 veces al día.

El MVC no tuvo ningún efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de midazolam, los anticonceptivos etinilestradiol y levonorgestrel⁷, ni sobre la proporción de 6-hidrocortisol/cortisol en orina, lo que sugiere que no hay inhibición ni inducción del CYP3A4 in vivo al recibir MVC.

El aclaramiento renal representa aproximadamente el 23% del aclaramiento total de MVC cuando se administra sin inhibidores del CYP3A4. La administración concomitante de MVC con tenofovir, que presenta eliminación renal, y cotrimoxazol, que contiene un inhibidor del transporte de cationes en el riñón (trimetoprima), no mostró ningún efecto relevante sobre la farmacocinética de MVC⁶. De igual forma, la administración concomitante de MVC con lamivudina/zidovudina no modificó la farmacocinética de estos antirretrovirales, que presentan aclaramiento principalmente renal⁷.

Se recomienda ajuste de dosis de MVC en pacientes con insuficiencia renal que están recibiendo potentes inhibidores del CYP3A4. El MVC debe utilizarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal (aclaramiento de creatinina < 80 ml/min) que están tomando inhibidores del CYP3A4. Se han propuesto unas directrices para el ajuste del intervalo de dosis basadas en simulaciones de agravamiento de la insuficiencia renal en pacientes en los que se administran de forma concomitante inhibidores potentes del CYP3A4 (tabla 3). La seguridad y la eficacia clínica de estos ajustes en el intervalo de dosis no se ha evaluado clínicamente, por lo que se recomienda un control estrecho de estos pacientes.

Mecanismo de acción de maraviroc

El MVC es una imidazopiridina de pequeño tamaño, que se une de forma altamente selectiva y reversible al receptor de quimiocinas CCR5. Muestra una potente actividad antirretroviral frente a variantes del VIH-1 que utilizan el receptor CCR5 para entrar en las células identificadas como R5-trópicas⁹.

El MVC inhibe la entrada del VIH en la célula. Durante el proceso de entrada, la interacción de la envuelta viral a través de la glucoproteína gp120 con el receptor celular CD4 induce cambios conformacionales en la envuelta viral que exponen el sitio de unión al receptor de quimiocinas. Esto permite que el complejo CD4-gp120 interactúe con uno de los receptores de quimiocinas, principalmente CCR5 o CXCR4. La unión del complejo CD4-gp120 a los receptores de quimiocinas se produce principalmente mediante interacciones con la región V3 de gp120, aunque

TABLA 3. Ajustes del intervalo de dosis basados en simulación de aumento de la insuficiencia renal

Intervalo de dosis de Celsentri® recomendado	Aclaramiento de creatinina (ml/min)		
	50-80 ml/min	< 50-30 ml/min	< 30 ml/min
Sin inhibidores potentes del CYP3A4 o coadministrado con tipranavir/r o fosamprenavir	No se requiere ajuste del intervalo de dosis		
Si se coadministra con potentes inhibidores del CYP3A4 (lopinavir/r, darunavir/r, atazanavir/r, ketoconazol)		Cada 24 h	
Si se coadministra con saquinavir/r	Cada 24 h	Cada 48 h	Cada 72 h

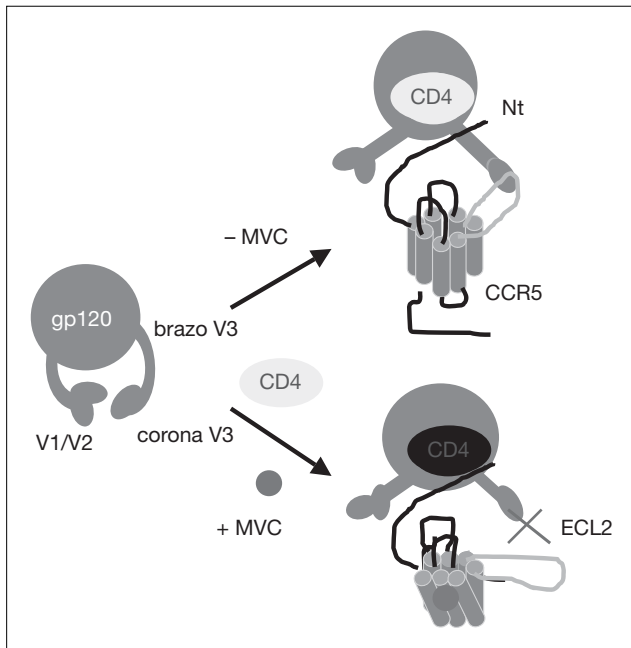


Figura 1. Mecanismo de acción de maraviroc (MVC).

otras regiones de gp120 como V1/V2 y C4 también están implicadas¹⁰.

Se ha sugerido que para los virus R5-trópicos la unión entre gp120 y el receptor CCR5 ocurre principalmente a través del dominio N-terminal del receptor CCR5 y el segundo bucle extracelular (ECL2)^{11,12}. El mecanismo de acción propuesto para MVC es su unión a una cavidad transmembrana del receptor CCR5 formada específicamente por los dominios transmembrana 2, 3, 6 y 7¹³. Esta unión provoca una serie de cambios en la estructura en el receptor CCR5, especialmente en el dominio ECL2, que impiden las interacciones entre la región V3 de la envuelta viral y el receptor. De esta forma se bloquea el segundo paso del proceso de entrada y se impiden los cambios conformacionales necesarios para la inserción del péptido de fusión de gp41 en la membrana celular. De este modo, la entrada del virus en la célula queda bloqueada (fig. 1).

A diferencia de la mayoría de los antirretrovirales disponibles, que actúan inhibiendo enzimas virales, el MVC es el primer antirretroviral aprobado para el tratamiento de la infección por el VIH que actúa frente a una diana del huésped, esto es, el receptor CCR5. A mediados de los años noventa se identificaron los receptores de quimiocinas como esenciales para que el VIH-1 entre en la célula. Los ligandos naturales de CCR5, las betaquimiocinas RANTES, MIP1 α y MIP1 β , se identificaron como los factores supresores de la replicación del VIH en los linfocitos T CD8⁺¹⁴. Estos hallazgos, junto con la observación de que individuos con defectos en la expresión del receptor CCR5, como ocurre en los portadores de la mutación $\Delta 32$ -CCR5, presentaban un menor riesgo de transmisión del VIH y una menor progresión a sida, sentaron las bases para el desarrollo de antagonistas de los receptores de quimiocinas para el tratamiento de la infección por el VIH^{15,16}. En 1999 se describió la actividad de TAK-779, el primer antagonista de CCR5 que bloqueaba la replicación de va-

riantes R5-trópicas in vitro, mediante la unión al receptor CCR5¹⁷. Once años después del descubrimiento del papel crítico de las quimiocinas y sus receptores en la infección por el VIH, se aprobó el MVC, el primer antagonista de CCR5 para el tratamiento de la infección por el VIH¹⁸.

En resumen, el MVC es un inhibidor alostérico del receptor CCR5, de administración oral, que ha demostrado una potente actividad in vitro para inhibir la replicación de variantes R5-trópicas del VIH-1 a concentraciones nanomolares ($IC_{90} \approx 2$ nmol). El MVC es altamente selectivo por el receptor CCR5 y no parece unirse a otros receptores de quimiocinas, como el receptor CCR2, a pesar de presentar una elevada homología de secuencia. El MVC presenta actividad antiviral frente a diferentes variantes del VIH-1, incluyendo todos los subtipos del grupo M y O. Además y como era de esperar, al tratarse de una nueva diana terapéutica, el MVC es activo frente a virus portadores de mutaciones de resistencia a ITIAN, ITINAN o IP⁹. En los ensayos MOTIVATE, además, se ha demostrado el efecto sinérgico de la administración conjunta de MVC y el inhibidor de la fusión enfuvirtida¹⁹.

Declaración de conflicto de intereses

Los autores ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Ficha técnica de Maraviroc. Agencia Europea del medicamento. Publicada 15-10-2007. Disponible en: www.emea.europa.eu
2. Abel S, Van der Ryst E, Rosario M, Ridgway C, Medhurst C, Taylor-Worth R, et al. Assessment of the pharmacokinetics, safety and tolerability of maraviroc, a novel CCR5 antagonist, in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:5-18.
3. Dumond J, Patterson K, Pecha A, Werner R, Andrews E, Damle B, et al. Maraviroc pharmacokinetics in blood plasma, genital tract fluid and tissue in healthy female volunteers. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Boston, 2007 [abstract 135LB].
4. Abel S, Russell D, Whitlock A, Ridgway G, Nedderman A, Walker D. Assessment of the absorption, metabolism and absolute bioavailability of maraviroc in healthy male subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:60-7.
5. Abel S, Jenkins T, Whitlock L, Ridgway C, Muirhead G. Effects of CYP3A4 inducers with and without CYP3A4 inhibitors on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:38-46.
6. Abel S, Russell D, Whitlock L, Ridgway C, Muirhead G. The effects of cotrimoxazole or tenofovir co-administration on the pharmacokinetics of maraviroc in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:47-53.
7. Abel S, Russell D, Whitlock L, Ridgway C, Muirhead G. Effect of maraviroc on the pharmacokinetics of midazolam, lamivudine/zidovudine, and ethinylestradiol/levonorgestrel in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol.* 2008; 65:19-26.
8. Pozniak A, Boffito M, Russell D, Ridgway C, Muirhead G. A novel drug interaction study to investigate the effect of selected antiretroviral combinations on the pharmacokinetics of a single oral dose of maraviroc in HIV-positive subjects. *Br J Clin Pharmacol.* 2008;65:54-9.
9. Dorr P, Westby M, Dobbs S, Griffin P, Irvine B, Mcartney M, et al. Maraviroc (UK-427,857), a potent, orally bioavailable, and selective small-molecule inhibitor of chemokine receptor CCR5 with broad-spectrum anti-HIV type 1 activity. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005;49:4721-32.
10. Comier E, Dragic T. The crown and stem of the V3 loop play distinct roles in HIV type 1 envelope glycoprotein interactions with the CCR5 coreceptor. *J Virol.* 2002;76:8953-7.
11. Chan S, Speck R, Power C, Gaffen S, Chesebro B, Godsmith M. V3 recombinants indicate a central role for CCR5 as coreceptor in tissue infection by HIV type 1. *J Virol.* 1999;73:2350-8.
12. Jensen M, Van't Wout A. Predicting HIV-1 coreceptor usage with sequence analysis. *AIDS Rev.* 2003;19:145-9.
13. Castonguay L, Weng Y, Adolfsen W, Di Salvo J, Kilburn R, Caldwell C, et al. Binding of 2-aryl-4(piperidin-1yl)butanamines and 1, 3, 4-trisubstituted pyrrolidines to human CCR5: a molecular modelling-guide mutagenesis study of the binding pocket. *Biochemistry.* 2003;42:1544-50.

14. Cocchi F, DeVico A, Garzino-Demo A, Cara A, Gallo R, Lusso P. Identification of RANTES, MIP-1 alpha, and MIP-1 beta as the major HIV-suppressive factors produced by CD8+T cells. *Science*. 1995;270:1811-5.
15. Liu R, Paxton W, Choe S, Unutmaz D, Burkhart M, Di Marzio P, et al. Homozygous defect in HIV-1 coreceptor accounts for resistance of some multiply-exposed individuals to HIV-1 infection. *Cell*. 1996;86:367-77.
16. Dean M, Carrington M, Winkler C, Huttley G, Smith M, Allikments R, et al. Genetic restriction of HIV-1 infection and progression to AIDS by a deletion allele of the CKR5 structural gene. Hemophilia Growth and Development Study, Multicenter AIDS Cohort Study, San Francisco City Cohort, ALIVE Study. *Science*. 1996;273:1856-62.
17. Baba M, Nishimura O, Kanzaki N, Okamoto M, Sawada H, Lizawa Y, et al. A small-molecule, non-peptide CCR5 antagonist with highly potent and selective anti-HIV-1 activity. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1999;96: 5698-703.
18. FDA approves maraviroc tablets. *AIDS Patient Care & STDs*. 2007; 21:702.
19. Hardy D, Reynes J, Konourina I, Wheeler R, Moreno S, Van der Ryst E, et al. Efficacy and safety of Maraviroc plus optimized background therapy in treatment-experienced patients infected with CCR5-tropic HIV-1: 48-week combined analysis of the MOTIVATE studies. 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston; 2008 [abstract 792].