

Nuevos fármacos antirretrovirales: inhibidores del CCR5 y de la integrasa

V. J. Moreno Cuerda^a, R. Rubio García^b, C. Barros Aguado^a y M. Morales Conejo^a

^aServicio de Medicina Interna. Hospital de Móstoles. Móstoles. España.

^bServicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Doce de Octubre. Madrid. España.

Recientemente se han comercializado en España dos fármacos antirretrovirales que pertenecen a nuevas familias farmacológicas: maraviroc (inhibidor del correceptor CCR5) y raltegravir (inhibidor de la integrasa). Tienen la ventaja de no presentar resistencia cruzada con otros fármacos antirretrovirales administrados previamente, lo que los convierte en la piedra angular del tratamiento de rescate en el paciente infectado por una cepa viral multiresistente. En este trabajo se revisa la evidencia científica disponible de estos dos fármacos, y se comentan cuáles son sus indicaciones en el paciente infectado por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

Moreno Cuerda VJ, Rubio García R, Barros Aguado C, Morales Conejo M. Nuevos fármacos antirretrovirales: inhibidores del CCR5 y de la integrasa. *Rev Clin Esp.* 2008;208(9):463-6.

New CCR5 inhibitor antiretroviral drugs and integrase inhibitors
Two new antiretroviral drugs belonging to a new drug family have recently been marketed in Spain. These are maraviroc (CCR5 correceptor inhibitor) and raltegravir (integrase inhibitor). These have the advantage of not presenting crossed resistance with other previously administered antiretroviral drugs, converting them into the cornerstone of the rescue treatment in the patient infected by a multiresistant viral strain. The scientific evidence available on these two drugs is reviewed in this work and its indications in the HIV infected patient are discussed.

En la actualidad estamos asistiendo a la aparición de nuevos fármacos antirretrovirales, algunos de ellos pertenecen a familias farmacológicas clásicas, mientras que otros actúan sobre nuevas dianas (tabla 1). En este sentido, se dispone de dos nuevos fármacos recientemente comercializados en nuestro medio que pertenecen a familias farmacológicas nuevas: maraviroc (antagonista de los correceptores CCR5) y raltegravir (inhibidor de la integrasa).

Este trabajo tiene como objetivo repasar la evidencia científica de estos dos nuevos fármacos antirretrovirales, describir sus mecanismos de acción y su papel como parte integrante del tratamiento antirretroviral.

¿Son necesarios nuevos fármacos antirretrovirales?

Con los fármacos actualmente disponibles se pueden construir regímenes potentes y eficaces con un perfil de toxicidad aceptable. Sin embargo, se precisa de nuevos fármacos por dos razones: a) la toxicidad a largo plazo de los fármacos actualmente disponibles, y b) la

TABLA 1
Nuevos fármacos antirretrovirales por grupos farmacológicos

Clases farmacológicas	Fármacos
ITIAN	Apricitabina (AVX-201)
ITINN	Etravirina (TMC-125) Raltegravir (TMC-278)
Inhibidores de la entrada Antagonistas de CCR5	Maraviroc UK427, 857 Vicriviroc SCH-D
Anti-CD4	TNX-355
Inhibidores de la integrasa	Raltegravir (MK-0518) Elvitegravir (GS-9137)
Inhibidores de la maduración	Bevirimat (PA-457)

aparición de cepas virales resistentes a múltiples fármacos antirretrovirales¹.

Es bien conocido que el tratamiento antirretroviral (TARV) una vez iniciado, se debe continuar de forma indefinida salvo aparición de efectos secundarios que motiven una suspensión temporal del mismo. El estudio SMART¹ se desarrolló para evaluar la eficacia a largo plazo de una suspensión del tratamiento antirretroviral con un seguimiento inmunológico estrecho y posterior reinicio del TARV cuando la cifra de linfocitos CD4 fuera inferior a 250 células/ μ l, frente a una pauta en la que no se suspendía el mismo. Este estu-

Correspondencia: V. J. Moreno Cuerda
Secretaría de Medicina Interna (planta 5ª). Hospital de Móstoles.
C/ Río Júcar s/n.
28935 Madrid.

Correo electrónico: vjmorenocuerda@yahoo.es

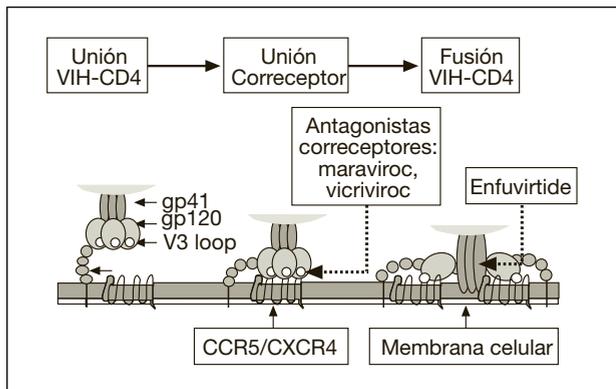


Fig. 1. Dibujo que representa las distintas fases de la entrada del VIH en la célula huésped: unión principal, unión del correceptor y fusión de membranas.

dio debió ser suspendido de forma prematura al describirse un incremento en la incidencia tanto de la mortalidad como de los procesos oportunistas en el grupo aleatorizado a la suspensión estructurada del TARV. Como consecuencia de los resultados de este estudio, no se puede recomendar una suspensión estructurada del tratamiento. Es decir, una vez iniciado el TARV éste debe administrarse de forma indefinida, debiéndose manejar adecuadamente los posibles efectos secundarios a largo plazo. Los efectos secundarios a largo plazo del TARV son múltiples, entre los que destacan las alteraciones metabólicas (resistencia a la insulina, incremento de las cifras de colesterol total, colesterol LDL y triglicéridos) y la lipodistrofia. En relación con estas alteraciones metabólicas, los pacientes infectados por VIH presentan un aumento relativo de la incidencia de infarto agudo de miocardio del 26% por cada año acumulado de TARV³.

Por otro lado, se estima que entre el 5-10% de los pacientes que acuden a consulta presentan mutaciones en el genoma viral que condiciona resistencia a uno o múltiples fármacos antirretrovirales, sin que sea excepcional la presencia de pacientes resistentes a todos y cada uno de los fármacos antirretrovirales que pertenecen a familias farmacológicas clásicas. En este sentido, en un estudio de cohortes británico que incluye 7.916 pacientes que inician TARV con tres fármacos se observa que el 9,2% de los pacientes presentan fracaso virológico a los 10 años de tratamiento, con resistencia a tres inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósido, un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido y al menos un inhibidor de la proteasa⁴.

Por estas dos razones, se precisa de nuevos fármacos que sean mejor tolerados a largo plazo, y que sean activos en el rescate de los pacientes portadores de cepas virales multirresistentes.

Papel del correceptor CCR5 en la entrada viral

A finales de los años ochenta se describió que aquellos pacientes con una situación más avanzada de la infec-

ción por VIH y peor pronóstico estaban infectados por cepas virales en las que, cuando se ponían en un medio de cultivo celular, los linfocitos tendían a agregarse. A estos virus se los denominó virus formadores de sincitios. Por otro lado, las cepas virales procedentes de pacientes con mejor pronóstico tenían un comportamiento distinto en un medio de cultivo celular: los linfocitos no presentaban tendencia a agregarse. Se los denominó virus no formadores de sincitios. En ese momento no se pudo explicar cuál era la causa de esta diferencia.

Sin embargo, en el año 1995 se describieron los correceptores CCR5 y CXCR4 como eslabón fundamental para la entrada del virus en el interior del linfocito CD4. Aquellas cepas virales que usaban el correceptor CCR5 se comportaban como virus no formadores de sincitios, a diferencia de aquellas que usaban el correceptor CXCR4 que se comportaban como virus formadores de sincitios.

Para que sea posible el fenómeno de la entrada viral es preciso que tengan lugar tres pasos secuenciales (fig. 1). En primer término, el receptor principal del linfocito CD4 (glucoproteína gp120) debe unirse con el receptor principal del linfocito CD4 (receptor CD4). En un segundo paso, la glucoproteína gp120 viral debe unirse con uno de los correceptores de la superficie del linfocito CD4, el correceptor CCR5 o CXCR4. En un tercer paso, como consecuencia de la unión al correceptor, se produce un cambio conformacional de la gp120 que deja visible otra glucoproteína de la superficie viral (gp41), permitiendo así la fusión de las membranas viral y celular.

El hecho de que la glucoproteína gp120 se una a un correceptor u otro depende de una secuencia de aminoácidos del dominio V3 de esta glucoproteína. Si ésta tiene capacidad de unirse al correceptor CCR5 se dice que la cepa viral es R5 trópica; si ésta se une al correceptor CXCR4 se dice que la cepa viral es X4 trópica. En cambio, si es capaz de unirse de forma indiferente a uno u otro correceptor se dice que la cepa presenta un tropismo dual.

Los antagonistas del correceptor CXCR4 actualmente están en fase de desarrollo preclínico. Con respecto a los antagonistas del correceptor CCR5 existen dos moléculas: maraviroc y vicriviroc. Mientras que vicriviroc está actualmente en fase de desarrollo clínico (estudios fase III), el maraviroc ha sido comercializado en febrero de 2008 (Celsentry[®], Pfizer).

Antagonistas del correceptor CCR5: maraviroc

El maraviroc actúa bloqueando la unión de la glucoproteína gp120 con el correceptor CCR5. Este fármaco se ha demostrado eficaz para aquellas cepas virales que usan este correceptor, aunque no es eficaz para las cepas virales con tropismo X4 o dual⁵.

La prevalencia de tropismo R5 varía dependiendo de las características del paciente. Mientras que la prevalencia del tropismo R5 entre los pacientes *naïve* es del 80-90%, entre los pacientes politratados desciende a un 50-60%.

Los principales estudios realizados con este fármaco son los estudios MOTIVATE 1 y 2 y el estudio MERIT. Los estudios MOTIVATE⁶ son dos estudios paralelos fase IIb/III diseñados para demostrar la eficacia del maraviroc entre pacientes pretratados con presencia de múltiples mutaciones del genoma viral que confieren resistencia a fármacos de las tres familias farmacológicas clásicas, y que presentasen un tropismo R5. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o maraviroc dos veces al día o maraviroc una vez al día. Todos los pacientes, además, recibieron un tratamiento de base optimizado en función de la prueba de resistencias realizada inicialmente. A las 48 semanas, el análisis combinado de ambos estudios demostró la superioridad del maraviroc frente al placebo, con una carga viral inferior a 50 copias/ml del 45,5% en el grupo de maraviroc dos veces al día, 43,2% en el grupo de maraviroc una vez al día, frente al 16,7% de los pacientes que recibieron placebo. En cuanto a toxicidad, el maraviroc ha sido tan bien tolerado como el placebo. A partir de los resultados de los estudios MOTIVATE 1 y 2, la FDA y la Agencia Europea del Medicamento han aprobado el uso de este fármaco en pacientes politratados. El éxito de un tratamiento de rescate que contiene maraviroc depende esencialmente del número de fármacos activos que contenga este régimen en base a la prueba de resistencia genotípica o fenotipo virtual. El maraviroc, al pertenecer a un grupo farmacológico nuevo, no presenta resistencia cruzada con otros fármacos antirretrovirales.

El estudio MERIT⁷ se diseñó como estudio de no inferioridad en el que se comparaba zidovudina, lamivudina y efavirenz frente a zidovudina, lamivudina y maraviroc dos veces al día en pacientes *naïve* en los que se había demostrado previamente un tropismo R5. En este estudio se demostró la no inferioridad de maraviroc frente a efavirenz cuando se analiza la proporción de pacientes que alcanza una carga viral inferior a 400 copias/ml a las 48 semanas de seguimiento. Sin embargo, no pudo demostrarse la no inferioridad de maraviroc frente a efavirenz cuando se analiza la proporción de pacientes con carga viral inferior a 50 copias/ml a las 48 semanas de seguimiento (65,3% frente 69,3% respectivamente; intervalo de confianza [IC] 97,5%: -10,9%). Los cambios en el tropismo R5 en el *screening* a cepas con tropismo dual (3,5% de los pacientes) en el momento de iniciar el tratamiento pueden explicar algunos fracasos. Por todo ello, ni la FDA ni la Agencia Europea del Medicamento han aprobado el uso de este fármaco en pacientes *naïve*. Así pues, maraviroc es un fármaco útil como parte integrante de un TARV de rescate en un paciente infectado por una cepa viral multiresistente. Sin embargo, antes de iniciar su uso es imprescindible la determinación del tropismo de la cepa viral. Si la cepa viral tiene un tropismo X4 o dual no está indicado el uso de maraviroc.

Otro aspecto interesante es el fracaso terapéutico de un régimen que contiene maraviroc. Éste se ha asociado con la detección de cepas virales X4 trópicas preexistentes y que no habían sido detectadas previamente

en el estudio del tropismo. Por tanto, después de un fracaso virológico de un TARV que contiene maraviroc debe realizarse un estudio de tropismo para descartar la presencia de una cepa viral X4 trópica. En este caso no estaría indicado continuar la administración de este fármaco.

Sin embargo, una cepa viral resistente a maraviroc no significa necesariamente una modificación del tropismo viral. Existen cepas virales CCR5 trópicas resistentes a maraviroc. Esto es debido a una sustitución de dos aminoácidos en el dominio V3 de la glucoproteína gp120 (A316T, I323V), o bien a la delección de tres aminoácidos en el dominio V3 en las posiciones 315-317. La relevancia de las mutaciones específicas en la glucoproteína gp120 aisladas en cepas resistentes a maraviroc en medios de cultivo celulares no se conocen.

Inhibidores de la integrasa: raltegravir

Los inhibidores de la integrasa actúan inhibiendo la enzima encargada de unir el ADN viral precedente de la retrotranscripción en el ADN de la célula huésped. Las moléculas con capacidad de inhibir la enzima integrasa son: raltegravir y elvitegravir. Mientras que el elvitegravir se encuentra en fase de desarrollo clínico (estudios en fase III) el raltegravir ha sido comercializado en febrero de 2008 (Isentress[®], Merck).

Los estudios principales realizados en fase III con raltegravir son los estudios BENCHMRK 1 y 2^{8,9}. Ambos son estudios paralelos en los que se incluyeron pacientes politratados que presentaban mutaciones del genoma viral que conferían resistencia a fármacos de las tres familias farmacológicas clásicas. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir placebo o raltegravir 400 mg dos veces al día asociado a un tratamiento de base optimizado. Los resultados en la semana 48 arrojan la superioridad de raltegravir frente a placebo con un perfil de efectos secundarios similar al del placebo. En un análisis por intención de tratar, la proporción de pacientes que alcanzan carga viral por debajo de las 50 copias/ml a las 48 semanas es del 65% y 60% entre los pacientes que recibieron raltegravir, y del 31% y 34% entre aquellos que recibieron placebo para los estudios BENCHMRK 1 y 2 respectivamente. La respuesta virológica mejora ostensiblemente si el raltegravir se combina con al menos uno o más fármacos activos¹⁰. A partir de los resultados de estos estudios, tanto la FDA como la Agencia Europea del Medicamento han aprobado su uso como parte integrante de un tratamiento de rescate en pacientes pretratados. El raltegravir también está siendo desarrollado no sólo en los pacientes previamente tratados y con presencia de mutaciones en el genoma viral que confieren resistencia, sino también en pacientes *naïve*. En este sentido, el protocolo 004 es un estudio en fase IIb diseñado para comparar raltegravir a distintas dosis dos veces al día frente a efavirenz en combinación con tenofovir y lamivudina¹¹. En la semana 48 de seguimiento, la proporción de pacientes que alcanzó carga viral por debajo de las 50 copias/ml fue similar en todas las ramas, tanto si

se administró raltegravir como efavirenz. Sin embargo, en este estudio también se observó un hecho curioso, cuyo impacto clínico es todavía desconocido: aquellos pacientes que recibieron raltegravir alcanzaron carga viral por debajo de 50 copias/ml de una forma más rápida que aquellos pacientes que recibieron efavirenz. Debido a la ausencia de estudios en fase III todavía no puede recomendarse este fármaco en pacientes *naïve*.

Raltegravir presenta un elemento adicional que lo convierte en un fármaco atractivo en el diseño de un tratamiento de rescate: su metabolismo. El raltegravir no se metaboliza a través del citocromo P-450, sino a través de la glucoronconjugación. Esto significa que este fármaco no precisa ser potenciado con ritonavir (a diferencia de los inhibidores de la proteasa), además de presentar muchas menos interacciones medicamentosas¹² (a diferencia del maraviroc).

Sin embargo, debe ser resaltada su baja barrera genética, es decir, si raltegravir es administrado en el seno de TARV con fármacos no activos por presencia de resistencias, existe riesgo de desarrollar mutaciones en el genoma viral encargado de sintetizar la enzima integrasa que conferirán resistencia tanto a raltegravir como al evitegravir.

Conclusiones

Recientemente se han comercializado en España dos fármacos pertenecientes a nuevas familias antirretrovirales: maraviroc y raltegravir. Estos fármacos son potentes y bien tolerados, con la ventaja de no presentar resistencia cruzada con otros antirretrovirales administrados previamente. Todo ello contribuye a su importancia en la terapia de rescate de pacientes con fracasos a las tres familias clásicas de antirretrovirales. Este hecho tiene un impacto positivo incuestionable en el diseño de un tratamiento de rescate de un paciente infectado por una cepa viral multiresistente. Sin embargo, y como se recomienda en las distintas guías de TARV, es necesario utilizar al menos dos fármacos activos, y si es posible tres, con el fin de lograr el objetivo de carga viral indetectable, incluso en los pacientes muy pretratados.

La información disponible sobre el impacto de estos nuevos fármacos a nivel metabólico es todavía escasa. Aunque maraviroc y raltegravir producen mínimas alteraciones del perfil lipídico, todavía no se conocen cua-

les son sus posibles repercusiones sobre la resistencia a la insulina y lipodistrofia a largo plazo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Panel de expertos de Gesida y Plan Nacional sobre el Sida. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización en enero de 2008). Disponible en: www.gesida.seimc.org
2. The Strategies for Management of Antiretroviral Therapy (SMART) Study Group. CD4+ count-guided interruption of antiretroviral treatment. *N Engl J Med.* 2006;355:2283-96.
3. The Data Collection on Adverse Events of anti-HIV Drugs (DAD) Study Group. Combination antiretroviral therapy and the risk of myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003;349:1993-2003.
4. Phillips AN, Leen C, Wilson A, Anderson J, Dunn D, Schwenk A, et al. Risk of extensive virological failure to the three original antiretroviral drug classes over long-term follow-up from the start of therapy in patients with HIV infection: an observational cohort study. *Lancet.* 2007;370:1923-8.
5. Mayer H, van der Ryst E, Saag M, et al. Safety and efficacy of maraviroc (MVC), a novel CCR5 antagonist, when used in combination with optimized background therapy (OBT) for the treatment of antiretroviral experienced subjects infected with dual/mixed-tropic HIV-1: 24-week results of a phase 2b exploratory trial. En: Program and abstracts of the XVI International AIDS Conference; Toronto, Canada; August 13-18, 2006. Abstract THLB0215.
6. Hardy D, Reynes J, Konourina I, Wheeler D, 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. En: Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, USA; February 3-6, 2008. Poster 792.
7. Saag M, Iye P, Heera J. A multicenter, randomized, double-blind, comparative trial of a novel CCR5 antagonist, maraviroc vs efavirenz, both in combination with Combivir (zidovudine [ZDV]/lamivudine [3TC]), for the treatment of antiretroviral naive patients infected with R5 HIV 1: week 48 results of the MERIT study. En: Program and abstracts of the 4th International AIDS Society conference on HIV Pathogenesis, Treatment and Prevention; Sydney, Australia; July 22-25, 2007. Abstract WESS104.
8. Cooper DA, Gatell J, Rockstroh J, Katlama C, Yeni P, Lazzarin A, et al. for the BENCHMRK-1 Study Group. 48-Week Results from BENCHMRK-1, a Phase III Study of Raltegravir (RAL) in Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART) with Triple-Class Resistant HIV-1. En: Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, USA; February 3-6, 2008. Poster 788.
9. Steigbigel R, Kumar P, Eron J, Schechter M, Markowitz M, Loutfy M, et al. for the BENCHMRK-2 Study Group. 48-Week Results from BENCHMRK-2, a Phase III Study of Raltegravir (RAL) in Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART) with Triple-Class Resistant HIV-1. En: Program and Abstracts of the 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections; Boston, USA; February 3-6, 2008. Poster 789.
10. Kumar P, Cooper D, Steigbigel R, Zhao J, Tepler H, Nguyen B, et al. Efficacy of raltegravir, an HIV-1 integrase inhibitor, in combination with regimens containing enfuvirtide, darunavir, or tipranavir in patients with triple-class resistant virus: combined results from Benchmrk 1 and Benchmrk 2. En: The 11th European AIDS Conference /EACS; Madrid, Spain; October 24-27, 2007. Abstract P7.2/06.
11. Markowitz M, Nguyen B-Y, Gotuzzo F, Mendo F, Ratanasuwan W, Kovacs C, et al. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment naive patients with HIV-1 infection: results of a 48-week controlled study week data. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2007;46:125-33.
12. Long K, Soulié C, Schneider L, Ghosn J, Piketty C, Boué F, et al. Therapeutic drug monitoring of raltegravir (MK-0518) in experienced HIV-infected patients. En: Program and abstracts of the 11th European AIDS Conference /EACS; Madrid, Spain; October 24-27, 2007. Abstract PS4/6.