

[van Welzen BJ, Van Lelyveld SFL, Ter Beest G, Gisolf JH, Geerlings SE, Prins JM, Van Twillert G, Van Nieuwkoop C, Van der Valk M, Burger D, Wensing AMJ. **Virological failure after switch to long-acting cabotegravir and rilpivirine injectable therapy: an in-depth analysis.** Clin Infect Dis. 2024 Jan 11:ciae016. doi: 10.1093/cid/ciae016. Epub ahead of print. PMID: 38207125.](#)

En este artículo van Welzen et al. describen con detalle los cinco casos de fracaso virológico (FV) con cabotegravir/rilpivirina de acción prolongada (LA CAB/RPV) en personas con VIH (PCV) procedentes de diferentes centros de Países Bajos que ya comunicaron en el pasado EACS [1]. En el momento del fracaso detectaron mutaciones de resistencia (RAM) a inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos (NNRTI) y a inhibidores de la integrasa (INSTI) y encontraron niveles plasmáticos bajos de los fármacos, lo que creen que pudo contribuir al desarrollo del FV.

En los ensayos clínicos de CAB/RPV se documentaron solamente 26 casos de FV en 2105 participantes (1,2%), la mayoría durante el primer año de tratamiento. En un análisis *post hoc* buscando predictores de fracaso con los datos combinados de todos los pacientes incluidos en los ensayos de fase 3, se encontró una estrecha relación con el subtipo A6/A1 del VIH, la presencia de resistencias a RPV y un índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² (asociado con las concentraciones valle de CAB). El riesgo de fracaso fue muy bajo cuando los participantes no tenían ninguno de estos factores de riesgo (0.9% [4/970]) o solo tenían uno (2% [8/404]), y era más elevado en las personas con dos o más factores [2]. Aunque en los análisis preliminares se encontró una asociación significativa con niveles plasmáticos valle de los fármacos más bajos, cuando esta variable se añadió a los modelos con el resto de las variables no mejoraba sustancialmente la capacidad predictora [2].

Los autores del artículo justifican el interés de sus casos en que tenían *a priori* bajo riesgo de FV, si bien describen que dos de ellos tenían un IMC >30 kg/m², en un tercero que inicialmente no tenía sobrepeso, el IMC aumentó posteriormente por encima de 30 kg/m² y un cuarto paciente omitió o retrasó más allá del período ventana una de las dosis de CAB/RPV LA durante el curso del tratamiento. En el momento del fracaso, todos los pacientes presentaban RAM a los NNRTI y en cuatro de los cinco encontraron mutaciones de resistencia a INSTI que requerirían la administración de dolutegravir (DTG) a dosis más altas de lo habitual (dos veces al día) para superarla. El patrón de adquisición de RAM a los INSTI coincide con lo observado en los ensayos clínicos de CAB/RPV. Este fenómeno es probablemente debido a que la barrera genética de CAB es menor que la de DTG. Los investigadores aportan los resultados de las concentraciones plasmáticas valle de los fármacos, que en cuatro de los cinco casos eran bajas en el momento del FV (CAB y/o RPV \leq Q1) y especulan que, en caso de administración incorrecta, el intervalo de dosificación prolongado podría conducir a una exposición más larga a niveles subterapéuticos de medicamentos que en la terapia oral, aumentando el riesgo de desarrollo de resistencia.

Los cinco casos examinados en esta publicación procedían de un total de 588 tratados en Países Bajos vinculados a la cohorte nacional ATHENA [3]. Esto supone una tasa de FV del 0.9%, en línea con la frecuencia observada en el desarrollo clínico de CAB/RPV. En un estudio complementario a esta serie de casos presentado también en el pasado EACS, los

investigadores compararon la tasa de FV en personas que cambiaron a CAB/RPV LA con una pauta oral estándar en un estudio de casos y controles anidado en la cohorte ATHENA [3]. Aparearon a los pacientes que comenzaron con CAB/RPV LA con personas elegibles para comenzar que no iniciaron la pauta inyectable. Los casos se emparejaron (1:2) con 1238 controles por edad, género, ruta de adquisición del VIH, pauta de TAR previa, duración de la terapia antirretroviral, CD4 y momento de las visitas clínicas (+/- 3 meses desde el inicio de CAB/RPV). En el grupo control se produjeron 18 casos de FV (1,8%) con un tiempo medio hasta el fracaso similar al de los pacientes que cambiaron a CAB/RPV LA. La conclusión de este análisis de casos y controles fue que cambiar a CAB/RPR LA no se asoció con un mayor riesgo de fracaso virológico en comparación con un TAR oral estándar.

La principal lección de estos cinco casos es recordar a los médicos que, aunque infrecuente, en la práctica clínica puede producirse FV con CAB/RPR LA. Es importante tener en cuenta los factores identificados en los ensayos clínicos para minimizar el riesgo y administrar correctamente todas las dosis de los fármacos, evitando retrasos excesivos u omisiones. En tres de los cinco casos de esta serie los pacientes tenían un aumento del IMC, inicial o posterior al inicio de tratamiento, una situación en la que la probabilidad de inyectar CAB/RPV en el tejido adiposo en lugar del músculo es mayor debido a que la capa de tejido celular subcutáneo es más gruesa que la de las personas de peso normal. Por lo tanto, es crucial que las inyecciones se realicen con una aguja suficientemente larga.

1. van Welsen BJ, van Lelyveld S, ter Beest G, et al. Failure following switch from long-term suppressive oral ART to long-acting cabotegravir plus rilpivirine. EACS 2023, October 18-21, 2023, Warsaw.
2. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, Kuritzkes DR, Patel P, DeMoor R, et al. Expanded Multivariable Models to Assist Patient Selection for Long-Acting Cabotegravir + Rilpivirine Treatment: Clinical Utility of a Combination of Patient, Drug Concentration, and Viral Factors Associated With Virologic Failure. Clin Infect Dis. 2023;77(10):1423-31.
3. Jongen V, Wit F, van Eeden A, et al. Effectiveness of injectable long-acting cabotegravir and rilpivirine for the treatment of HIV-1: results from the Dutch ATHENA national observational cohort. EACS 2023, October 18-21, 2023, Warsaw.

Comentado por Félix Gutiérrez, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche.