

[Bettonte S, Berton M, Stader F, Battegay M, Marzolini C. Effect of obesity on the exposure of long-acting cabotegravir and rilpivirine: a modelling study. Clin Infect Dis. 2024 Feb 3;ciae060. doi: 10.1093/cid/ciae060. Epub ahead of print. PMID: 38309958.](#)

En este estudio Bettonte et al. describen con detalle el posible impacto que podría tener la obesidad en la reducción de la exposición a cabotegravir/rilpivirina de acción prolongada (LA CAB/RPV) en personas con VIH (PCV), mediante el empleo de un modelo de simulación farmacocinética (o modelo farmacocinético fisiológico -PBPK-). A raíz de los resultados obtenidos con este modelo predictivo, advierten del potencial mayor riesgo de concentraciones subóptimas de LA CAB/RPV en población con obesidad, no solo después de la primera inyección, sino también durante las semanas posteriores, especialmente con la pauta de administración bimestral.

La prevalencia de obesidad ha aumentado en los últimos años tanto en población general como en las PCV y esta conlleva una serie de cambios fisiológicos que pueden reducir la exposición a ciertos fármacos, mediante el incremento del gasto cardíaco y la metabolización de los fármacos acelerada al aumentar el flujo sanguíneo hepato-renal. Presentar un índice de masa corporal (IMC) por encima de 30 kg/m² se ha establecido como uno de los predictores de fracaso terapéutico con LA CAB/RPV, en combinación con otro segundo factor como la existencia de mutaciones archivadas a RPV o el subtipo de VIH-1 A1/A6 [1].

Sin embargo los datos disponibles de farmacocinética en población obesa son escasos, habiéndose observado en los ensayos clínicos concentraciones plasmáticas subóptimas tras la primera dosis del fármaco en pacientes con obesidad, tendiendo a alcanzar concentraciones adecuadas con el resto de dosis en estado estacionario [2, 3].

Los modelos PBPK son herramientas matemáticas que predicen el comportamiento de fármacos en el cuerpo humano, simulando cómo se distribuirían y metabolizarían en diferentes tejidos, pudiendo comprender y predecir así la eficacia y seguridad en escenarios clínicos poco representados en los ensayos clínicos, como podría ser el de la población con obesidad. Estos modelos han sido previamente empleados para evaluar el impacto de la obesidad en tratamientos antirretrovirales orales y en la evaluación de posibles interacciones farmacológicas [4, 5].

En el modelo se analizaron seis categorías de índice de masa corporal (IMC), incluyendo en cada una de ellas, 100 pacientes virtuales entre 20-50 años, y el objetivo fue calcular la reducción en el área bajo la curva de concentración/tiempo (AUC) y en la concentración valle (C_{min}) a la semana 96 en cada categoría, comparada con la categoría de referencia de normopeso. Además calcular el % individuos que no alcanzarían a las 8, 48 y 96 semanas una concentración plasmática mínima y una concentración plasmática terapéuticamente efectiva.

Los autores del artículo describen un mayor impacto de la obesidad en la farmacocinética del CAB, comparado con RPV, reduciéndose el AUC y C_{min} >35% en pacientes con un IMC >35 kg/m², mientras que con RPV, la reducción fue menor (>18%) en pacientes con un IMC mayor (>40 kg/m²). Donde reside el mayor interés de sus resultados es en el % de pacientes que no alcanzarían concentraciones terapéuticamente efectivas. Observan que tanto con CAB como con RPV, un % elevado de pacientes con IMC entre 35-40 kg/m² presentarían concentraciones subóptimas a las 8 semanas (tras la primera dosis), que con la administración mensual normalizarían posteriormente, pero que sin embargo

se mantendrían infraterapéuticas tanto a las 48 como a las 96 semanas, si la administración fuera cada dos meses.

La principal conclusión de este trabajo es que las personas con obesidad mórbida podrían presentar un mayor riesgo de exposición mantenida a concentraciones subóptimas de LA CAB/RPV, tanto en las primeras semanas como posteriormente, especialmente con la pauta de administración bimestral. Estos datos sugerirían que deberíamos mostrar una especial precaución con este tipo de tratamientos de acción prolongada en población con obesidad, sobre todo con pautas bimestrales y abre el debate de la necesidad de aprobar e incorporar en Europa la posología mensual, sobre todo en escenarios clínicos de mayor riesgo de fracaso terapéutico, como podría ser pacientes con obesidad mórbida. Por otro lado, en este perfil de pacientes adquiriría mayor importancia optimizar las estrategias de administración del tratamiento intramuscular, mediante el empleo de agujas de mayor longitud, para facilitar una administración en músculo en lugar de en tejido adiposo subcutáneo. [3]

Como limitaciones de este trabajo, se trata de un modelo predictivo de simulación farmacocinética, no de datos clínicos de pacientes. Hasta el momento, los resultados obtenidos procedentes de los ensayos clínicos FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M a la semana 48, no han mostrado diferencias en el porcentaje de supresión virológica en función de la categoría de IMC [3]. Un estudio recientemente presentado en el CROI 2024 por Maguire C et al en vida real, tampoco mostró diferencias en la tasa de fracaso virológico ni de viremias de bajo grado (>50 copias/ml) en los pacientes con IMC >30 kg/m² comparado con IMC <30 kg/m² [6].

1. Orkin C, Schapiro JM, Perno CF, 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.

2. Patel P, Ford SL, Crauwels H, et al. Pharmacokinetics of cabotegravir (CAB) and rilpivirine (RPV) long-acting (LA) injectables in HIV-infected individuals through 48 weeks in the FLAIR and ATLAS phase 3 studies. *Open Forum Infect Dis* 2019; 6:S865–6.

3. Elliot E, Polli JW, Patel P, et al. Efficacy, safety and pharmacokinetics by BMI category in phase 3/3b cabotegravir and rilpivirine long-acting trials. *J Infect Dis* 2023;jiad580. doi:10.1093/infdis/jiad580

4. Berton M, Bettonte S, Stader F, et al. Antiretroviral drug exposure and response in obese and morbidly obese people with HIV: a study combining modelling and Swiss HIV cohort data. *Clin Infect Dis* 2024; 78:98–110.

5. Berton M, Bettonte S, Stader F, Battegay M, Marzolini C. Impact of obesity on the drug-drug interaction between dolutegravir and rifampicin or any other strong inducers. *Open Forum Infect Dis* 2023; 10:ofad361.

6. Maguire C, Farmer E, Huesgen E, et al. Real-World Virologic Outcomes of Cabotegravir/Rilpivirine in Patients With Elevated Body Mass Index. Abstract number 626, March 3-6, 2024; Denver, Colorado.

Comentado por Javier García-Abellán y Mar Masiá, Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital General Universitario de Elche.