

Comentario a [“Switch to long-acting cabotegravir and rilpivirine in virologically suppressed adults with HIV in Africa \(CARES\): week 48 results from a randomised, multicentre, open-label, non-inferiority trial”](#)

Cissy Kityo, Ivan K Mambule, Joseph Musaazi, Simiso Sokhela, Henry Mugerwa, Gilbert Ategeka, Fiona Cresswell, Abraham Siika, Josphat Kosgei, Reena Shah, Logashvari Naidoo, Kimton Opiyo, Caroline Otike, Karlien Möller, Arvind Kaimal, Charity Wambui, Veerle Van Eygen, Perry Mohammed, Fafa Addo Boateng, Nicholas I Paton, for the CARES trial team*. Lancet Infect Dis 2024. Published Online May 28, 2024 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00289-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00289-5).

Pere Domingo

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Institut de Recerca de l’Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya.

Barcelona

La no inferioridad del tratamiento con fármacos antirretrovirales de acción prolongada (FAR-AP), tales como la combinación de cabotegravir (CAB) y rilpivirina (RPV), administrados por vía intramuscular, con respecto a mantener el tratamiento antirretroviral de base ha sido demostrado en los diversos estudios de registro (FLAIR, ATLAS y ATLAS-2M). La constatación de que esta estrategia de simplificación supone algunas ventajas para las personas que viven con el VIH (PVV) sin comprometer la eficacia y seguridad del tratamiento ha hecho que los FAR-AP se hayan ido incorporando paulatinamente al arsenal de fármacos antirretrovirales, en los países desarrollados.

El estudio CARES (Cambio a Cabotegravir y Rilpivirina de Larga Duración en Adultos con VIH Suprimidos Virologicamente en África) examina la eficacia y seguridad de cambiar a un régimen de antirretrovirales de larga duración en una población de PVV, suprimidos virológicamente, en tres países del África subsahariana (Uganda, Kenia y Sudáfrica). El objetivo principal del estudio fue demostrar la no inferioridad de CAB + RPV, administrados por vía IM cada dos meses, con respecto a seguir tratamiento por vía oral (93% de los pacientes de dicha rama tomaron TDF+3TC+DTG) tras 48 semanas de seguimiento, en pacientes con supresión viral previa. Dicho objetivo se alcanzó, demostrándose la no-inferioridad de la estrategia experimental frente al tratamiento antirretroviral estándar oral. No se hallaron tampoco señales de exceso de toxicidad en la rama de tratamiento experimental.

La implementación del tratamiento con FAR-AP en los países desarrollados ha sido cautelosa y los clínicos prescriptores tienen buen cuidado al seleccionar a las PVV candidatas a tratamiento con dichos fármacos. Esta discriminación positiva suele incluir PVV con una bien probada adherencia, sin evidencia de mutaciones de resistencia previa a los inhibidores de la transcriptasa inversa no análogos de nucleósido, y suele obviar infecciones con algunos subtipos del virus (especialmente A6 y A1), PVV con un índice de masa corporal de obesidad y por supuesto, PVV con infección activa por el virus de la hepatitis B (VHB) dada la inactividad de CAB y RPV frente al mismo, lo que conllevaría riesgo de activación. A priori, la población representativa del África subsahariana, que es la incluida en el estudio CARES, incumple algunas de estas condiciones. Se trata de un

estudio en el que existe una mayor proporción de mujeres (57,6%), con una elevada exposición previa a no análogos de nucleósidos (74%), y en consecuencia presencia a nivel basal de mutaciones de resistencia a RPV (13,6%), con importante representación del subtipo A1 (53,8%) y una prevalencia de obesidad del 21.1%. Aunque no se proporciona el desglose de las categorías de peso de los pacientes, conviene constatar que la mediana de un índice de masa corporal fue superior a 25 en ambas ramas del estudio. En estudios previos se ha constatado que los factores independientes predictores de fracaso virológico en PVV en tratamiento con CAB + RPV de acción prolongada son en orden decreciente de importancia, la existencia de mutaciones de resistencia previas a RPV, la presencia de un subtipo A6 y en menor medida de un subtipo A1 y un índice de masa corporal superior a 30 kg/m² [1]. Estos factores actuaban de forma sinérgica sobre el riesgo de fracaso virológico y así, si estaban presentes dos o más factores el riesgo de fracaso virológico era del 25,7%, si se hallaba presente sólo uno el riesgo era del 2%, mientras que, si no existía ninguno de ellos, el riesgo era del 0,9% [1]. A pesar del apriorismo previamente señalado los resultados del estudio CARES fueron satisfactorios tanto desde el punto de vista de la eficacia (2 fracasos virológicos de 255 participantes en la rama experimental, 0,8%) como de la seguridad del tratamiento y ello quizás deba modular el indudable impacto de las mutaciones frente a no análogos de nucleósidos sobre el régimen de FAR-AP, sobre todo en función de la edad de dichas mutaciones (no consta en el estudio la duración de la indetectabilidad previa). No obstante, las tasas globales de resistencia a no nucleósidos en África oscilan alrededor del 10% [2]. El subtipo A1 es el más frecuente en África [2] y el estudio CARES proporciona una evidencia convincente de que no comporta un riesgo sustantivo de fracaso virológico y ello puede hacerse extensivo a los subtipos C y D que también se hallan bien representados en el estudio. La obesidad que se halla bien representada en el estudio no comportó tampoco un incremento de riesgo de fracaso virológico.

El estudio CARES presenta diversas fortalezas; en primer lugar, se centra en el África subsahariana, una región con elevada prevalencia de PVV, y en este sentido el estudio y los similares que se realicen en el mundo real siguiendo su estela representan elementos cruciales para entender cómo los tratamientos de larga duración pueden funcionar en entornos con recursos limitados y diferentes desafíos epidemiológicos y sociales. Esta innovación terapéutica podría potencialmente mejorar la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de las PVV al reducir la frecuencia de las dosis. Ello se ejemplifica con la mejoría de la satisfacción con el tratamiento de los pacientes en la rama experimental del estudio.

La gran aportación del tratamiento con CAB + RPV es una mejora de la adherencia producto de simplificar los regímenes de tratamiento y reducir el riesgo de resistencia a los medicamentos debido a la omisión de dosis. La toma diaria de medicamentos activos frente al VIH puede asociarse a estigmatización, especialmente en comunidades con altos niveles de discriminación relacionada con el VIH. En este sentido, la administración de FAR-AP puede reducir el estigma asociado con la toma de la medicación. Todo ello potencialmente puede incidir en una mejora de la calidad de vida (constatada en la rama experimental del ensayo), al facilitar el mantenimiento de un régimen de tratamiento sin impactar en sus actividades de la vida diaria (p.e. sin necesidad de recordar tomas o de llevar consigo la medicación cuando ésta es diaria). Estos últimos puntos no son baladís,

especialmente en entornos como el África subsahariana. Para emular el mundo real, a las PVV del estudio CARES, se les monitorizó virológicamente cada 24 semanas, sin impacto en los resultados virológicos, y esto es de una indudable practicidad tanto en el entorno subsahariano como en otros ámbitos de tratamiento.

Sin embargo, existen ciertas debilidades en el estudio, siendo la primera de ellas, el enfoque en África (que es una fortaleza) ya que puede limitar la generalización de los resultados a otras regiones del mundo con diferentes características demográficas y sistemas de salud. Incluso en zonas geográficas tan cercanas como el África Occidental los resultados pueden no ser aplicables, ya que los autores no se plantearon incluir pacientes de dicha área por las diferencias en la distribución de subtipos del VIH entre África oriental y África occidental. La dificultad de generalizar o extrapolar los resultados obtenidos en un determinado ámbito geográfico y cultural a otro diferente se ha ejemplificado en numerosas ocasiones y es bidireccional; es difícil aplicar resultados de países en vías de desarrollo al mundo desarrollado y viceversa y uno de los ejemplos más recientes lo constituye el estudio ADVANCE.

La implementación de tratamientos inyectables de larga duración requiere de una infraestructura robusta para el almacenamiento y administración de medicamentos, que puede ser un desafío en algunas áreas de África. A este respecto pueden ser ilustrativos los requisitos de la cadena de frío, que se requiere fiable para el almacenamiento y transporte de estos fármacos, lo cual puede ser un reto en regiones con infraestructura limitada. Administrar inyecciones bimensuales requiere que los pacientes visiten las instalaciones de salud regularmente, lo que puede ser difícil para aquellos de áreas remotas, con acceso limitado a la atención médica. La capacidad del estudio para abordar estos desafíos logísticos se halla disimulada por el hecho de que para la realización de éste se arbitraron recursos adicionales incluyendo el reembolso de los gastos de viaje para todas las visitas de los participantes y se consiguieron recursos humanos en forma de trabajadores para el estudio con objeto de facilitar el cumplimiento de los pacientes. Esto puede modificar los resultados y para clarificar este punto los autores tienen planeado un estudio de coste-beneficio. Este estudio debería incluir el impacto en la mejora de la calidad de vida de las PVV al reducir la frecuencia de dosificación, lo cual proporcionaría una visión más completa del beneficio o beneficios potenciales. Los costes de los tratamientos de larga duración pueden ser más altos que los de los regímenes orales tradicionales, lo cual es un factor importante que considerar en entornos con recursos limitados, sobre todo si se pretende extenderlos a nivel poblacional. El estudio planteado deberá abordar la viabilidad económica y la accesibilidad de estos tratamientos.

Los resultados del estudio demuestran que los pacientes mantienen la supresión virológica con CAB + RPV de larga duración. Esto podría incidir en una mejora significativa en la adherencia al tratamiento y, por ende, en los resultados clínicos si esta estrategia tuviera una aplicación más amplia. Se considera que, si se excede el 96% de éxito virológico, lo que sucede en el estudio, va a incidir en la reducción de la incidencia de la infección por VIH a nivel poblacional. Para que dicha estrategia pueda implementarse se requerirá de una capacitación adecuada de los profesionales de la salud para la administración de los FAR-AP y para el manejo de sus posibles efectos adversos. Asegurar una fuerza laboral capacitada es crucial para el éxito de la implementación de estos

tratamientos y en áreas con escasez de profesionales de salud, el desplazamiento de tareas (por ejemplo, capacitar a trabajadores de salud comunitarios) puede ser necesario para asegurar el acceso a población suficiente.

Los FAR-AP son más caros que los medicamentos orales tradicionales, lo que plantea un desafío para los presupuestos de salud en entornos con recursos limitados. Asegurar financiamiento y la asignación de recursos que aseguren la administración de los FAR-AP de manera segura y efectiva para asegurar que su impacto en la práctica clínica y en última instancia en la calidad de vida de los pacientes sea óptima. Finalmente, toda implementación de una terapia novedosa debe acompañarse de la aceptación del paciente (siempre imprescindible) y de su educación y así los pacientes necesitan estar informados sobre los beneficios y los posibles efectos secundarios de los inyectables de larga duración para asegurar su aceptación y adherencia. En ámbitos culturales como el África subsahariana combatir la desinformación y las barreras culturales relacionadas con los tratamientos inyectables es vital para la aceptación comunitaria. Por ello, integrar los FAR-AP en los marcos de atención del VIH ya existentes puede agilizar su adopción y asegurar un enfoque cohesivo para el tratamiento de las PVV.

Aunque no es de aplicación al estudio CARES, existe cada vez mayor generación de evidencias en el uso de CAB + RPV de acción prolongada en pacientes en principio considerados poco aptos para dicho tratamiento. Estas evidencias proceden del estudio Latitude, de la cohorte Opera, el programa Splash y otros [3-6]. Este conjunto de datos ha motivado que el Panel de las guías IAS-USA haya modificado su recomendación de uso de CAB + RPV. Recomienda considerar su uso, con las precauciones que especifica, en pacientes virémicos con riesgo de progresión e incapacidad persistente para tomar tratamiento antirretroviral oral [7].

Conclusión

El estudio CARES sobre el cambio a CAB + RPV de larga duración en PVV suprimidas virológicamente en África aborda una necesidad en el manejo del VIH en una región con alta prevalencia de la infección. Aunque presenta importantes resultados innovadores y potenciales beneficios clínicos, también enfrenta desafíos significativos en términos de infraestructura, costos y generalización de los resultados. Los hallazgos de este estudio podrían tener un impacto sustancial en la práctica clínica y en las políticas de salud pública, mejorando la adherencia al tratamiento y la calidad de vida de las PVV en África. Sin embargo, como sucede casi siempre en el África subsahariana, los déficits en infraestructuras y la problemática logística tienen un peso más importante que el propio tratamiento antirretroviral y sólo el abordaje de los desafíos relacionados con las infraestructuras, el coste, la fuerza laboral en salud y la educación del paciente permitirá su implementación exitosa.

Referencias

1. Cutrell AG, Schapiro JM, Perno CF, et al. Exploring predictors of HIV-1 virologic failure to long-acting cabotegravir and rilpivirine: a multivariable analysis. *AIDS*. 2021; 35: 1333-42.
2. Mambule I, Norcross C, Ombajo LA, et al. Two-drug regimens for the treatment of HIV in Africa. *Lancet HIV* 2024; 11: e419–26.
3. Christopoulos KA, Grochowski J, Mayorga-Munoz F, et al. First Demonstration Project of Long-Acting Injectable Antiretroviral Therapy for Persons With and Without Detectable Human Immunodeficiency Virus (HIV) Viremia in an Urban HIV Clinic. *Clin Infect Dis* 2023; 76: e645-e651.
4. Gandhi M, Hickey M, Imbert E, et al. Demonstration Project of Long-Acting Antiretroviral Therapy in a Diverse Population of People With HIV. *Ann Intern Med* 2023;176: 969-974.
5. Hsu RK, Sension M, Fusco JS, *et al*. Real-World Effectiveness of Cabotegravir + Rilpivirine vs Standard of Care Oral Regimens in the US. P623. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Denver, March 3-6, 2024.
6. Rana A, Bao Y, Lu Zheng L, et al. Long-Acting Injectable CAB/RPV Is Superior to Oral ART in PWH With Adherence Challenges: ACTG A5359. O212. *Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI)*. Denver, March 3-6, 2024.
7. Sax P, Thompson MA, Saag MA, et al. Updated Treatment Recommendation on Use of Cabotegravir and Rilpivirine for People With HIV From the IAS-USA Guidelines Panel. *JAMA* 2024; 331:1060-1061.