



## **Cátedra de Enfermedades Infecciosas & VIH/sida**

[Landovitz RJ, Delany-Moretlwe S, Fogel JM, et al. HPTN 083 and 084 Study Teams. Features of HIV Infection in the Context of Long-Acting Cabotegravir Preexposure Prophylaxis. NEJM. 2024 Jul 24.](#)

Este artículo se basa en el análisis de los ensayos clínicos HPTN 083 [1] y 084 [2], los cuales demostraron que la administración intramuscular de Cabotegravir (CAB-LA) cada dos meses es significativamente más efectiva que la PrEP oral diaria con TDF/FTC para prevenir la transmisión sexual del VIH.

En este contexto, el artículo de Landovitz et al [3] explora las características específicas de las infecciones por VIH que ocurren en personas que utilizan CAB-LA como parte de su profilaxis preexposición. Introducen el concepto del fenómeno de LEVI de sus siglas en inglés: “*long-acting early viral inhibition*” (inhibición viral precoz de acción prolongada). Esta forma de presentación de la infección por VIH es única en el contexto del uso de CAB-LA.

LEVI hace referencia a una infección en la cual la replicación viral se ve atenuada o "latente" debido a la potente acción del cabotegravir, lo que resulta en cargas virales extremadamente bajas o indetectables y una producción de anticuerpos tardía o disminuida. Esta característica plantea un desafío significativo para la detección de la infección, ya que las pruebas diagnósticas estándar (pruebas rápidas de VIH o combinadas de antígeno/anticuerpos) no son lo suficientemente sensibles para identificar precozmente a los individuos infectados.

El fenómeno de LEVI se manifiesta principalmente cuando las personas inician CAB-LA con una infección aguda de VIH no diagnosticada o cuando adquieren la infección mientras reciben el tratamiento. En estos casos, el virus se replica de manera muy lenta y silenciosa, lo que dificulta la detección de la infección incluso después de que las concentraciones del fármaco disminuyen tras la interrupción del tratamiento.

Esta situación es especialmente compleja en la práctica clínica, ya que los niveles bajos de ARN viral y anticuerpos pueden generar resultados que fluctúan entre reactivo, indeterminado o no reactivo, lo que puede resultar difícil de interpretar.

Aunque el fenómeno de LEVI es poco frecuente (solo 14 pacientes entre miles que recibieron CAB-LA lo presentaron), su relevancia clínica es significativa debido a las características únicas y los desafíos diagnósticos que plantea. En los ensayos HPTN 083 y 084, se detectaron 41 infecciones por VIH entre 3446 participantes que fueron asignados aleatoriamente para recibir CAB-LA. En 17 de esos casos (41%), la detección de la infección se retrasó al utilizar pruebas rápidas de VIH y pruebas combinadas de antígeno y anticuerpos. De estos 17 participantes, 14 habían recibido al menos una

inyección de CAB-LA dentro de los 6 meses antes o después de la primera prueba positiva para VIH.

El suplemento de este estudio [3] aporta datos adicionales que refuerzan esta dificultad diagnóstica. Se documenta que la detección de la infección por VIH en pacientes con LEVI puede retrasarse durante meses debido a la baja sensibilidad de las pruebas diagnósticas convencionales. Incluso en casos donde las concentraciones del fármaco ya han disminuido, las pruebas pueden continuar mostrando resultados negativos o indeterminados, a pesar de la presencia de la infección. A su vez, puede haber una reversión de los resultados, es decir, pueden pasar de positivo (o reactivo) a negativo (o no reactivo), o de indeterminado a no detectable, durante el seguimiento del paciente.

### **Desafíos Diagnósticos: El Uso de Pruebas de ARN del VIH**

En el trabajo se destaca la importancia de utilizar pruebas de detección del ARN del VIH para mejorar la detección en individuos con infección por VIH bajo CAB-LA. Mientras que las pruebas estándar de antígeno y anticuerpos son insuficientes para identificar infecciones en el contexto de LEVI, las pruebas de ARN del VIH pueden detectar la presencia del virus de manera más temprana. Esto es crucial para prevenir el desarrollo de resistencia a los inhibidores de la integrasa (INSTI), un problema que se documenta en varios casos del estudio.

El uso de pruebas de detección de ARN no está exento de desafíos. Aunque son capaces de detectar la infección de forma más temprana que las pruebas estándar, también presentan el riesgo de generar falsos positivos. Esto puede ser problemático, ya que podría llevar a la interrupción innecesaria del CAB-LA y al inicio prematuro de la terapia antirretroviral, además de causar ansiedad y estrés en el paciente.

La información de prescripción aprobada por la FDA de EE.UU. para CAB-LA [4] incluye el uso de una prueba de ARN del VIH para la detección de la infección antes de iniciar la PrEP con CAB-LA y en cada visita de inyección. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades [5] de EE.UU. recomiendan la detección de ARN del VIH dentro de la semana anterior a la iniciación de la PrEP con CAB-LA, en cada visita de inyección y cada tres meses durante un año después de interrumpir las inyecciones. Sin embargo, las guías actuales de la Organización Mundial de la Salud [6] no incluyen el uso rutinario de pruebas de ARN en este contexto. Esto plantea la necesidad de realizar más investigaciones para evaluar el coste-efectividad y la viabilidad de estas pruebas en entornos con recursos limitados, donde la disponibilidad de pruebas sofisticadas como el ARN es limitada.

Por otra parte, según indican en el artículo, los ensayos HPTN 083 y 084 están en fases de extensión abierta, y en esta fase se incluyen las pruebas de ARN como parte de los algoritmos de detección prospectiva del VIH. El análisis de los datos de estos estudios ayudará a evaluar la utilidad de la detección prospectiva de ARN en este contexto.

### **Resistencia a los Inhibidores de la Integrasa**

Uno de los aspectos más preocupantes del estudio es la aparición temprana de resistencia a los INSTI en pacientes que adquieren el VIH mientras están en tratamiento con CAB-LA. Este fenómeno fue particularmente común en aquellos que contrajeron la infección

dentro de los 6 meses antes o después de su última inyección. Cabe destacar que, en el caso de las mujeres, estos intervalos tendieron a ser más prolongados.

Un total de 10 de los 14 participantes (71,4%) presentaron resistencia a INSTI, incluyendo a los 6 participantes con infección por VIH incidente que ocurrió mientras recibían las inyecciones a tiempo. Según los datos del estudio, la resistencia a los INSTI, como el dolutegravir y el bictegravir, puede desarrollarse en el contexto de LEVI, debido a las bajas cargas virales persistentes en estos pacientes.

En el suplemento se describe un caso en el que se detectó las mutaciones N155H y S230R que confieren alta resistencia a elvitegravir y raltegravir, resistencia intermedia a cabotegravir y dolutegravir, y resistencia de bajo nivel a bictegravir. Este hallazgo tiene implicaciones importantes para el manejo de las infecciones emergentes en el contexto de CAB-LA pues puede requerir el uso de regímenes basados en inhibidores de la proteasa, como darunavir.

### **Implicaciones Clínicas del Estudio**

Este estudio tiene importantes implicaciones clínicas para los facultativos que tratan a pacientes que reciben PrEP con CAB-LA. Es crucial que los médicos mantengan un alto grado de sospecha de infección por VIH cuando se obtienen resultados reactivos o positivos en las pruebas, incluso si el paciente no presenta síntomas. Al interpretar estos resultados, se debe considerar que los niveles de antígenos, anticuerpos, ARN y ADN del VIH pueden ser extremadamente bajos; los resultados de las pruebas pueden cambiar de reactivos o positivos a negativos en infecciones verdaderas. En algunos casos, se requerirá un seguimiento prolongado con pruebas frecuentes antes de poder confirmar la infección, lo cual puede complicar la atención médica. Además, los retrasos en el diagnóstico o en el inicio de la terapia antirretroviral podrían facilitar la aparición de resistencia a INSTI, incluyendo resistencia cruzada a fármacos como dolutegravir y bictegravir

Por otro lado, es importante desarrollar pruebas diagnósticas más sensibles y específicas para detectar infecciones en personas que reciben CAB-LA. Si bien las pruebas de ARN del VIH pueden ser útiles, también es necesario desarrollar métodos diagnósticos que sean más asequibles y disponibles en entornos con recursos limitados.

### **Conclusiones**

El cabotegravir de acción prolongada es altamente eficaz en la prevención del VIH, superando a la PrEP diaria con TDF/FTC. Sin embargo, el fenómeno LEVI, aunque raro, presenta desafíos clínicos importantes, ya que la baja carga viral y la producción retardada de anticuerpos complican el diagnóstico. Además, se observa un riesgo significativo de desarrollar resistencia a los INSTI en estos pacientes. Es crucial un seguimiento cercano y el uso de pruebas más sensibles para la detección temprana y el manejo adecuado.

## REFERENCIAS

1. Marzinke MA, Fogel JM, Wang Z, et al. Extended Analysis of HIV Infection in Cisgender Men and Transgender Women Who Have Sex with Men Receiving Injectable Cabotegravir for HIV Prevention: HPTN 083. *Antimicrob Agents Chemother.* 2023 Apr 18;67(4):e0005323.
2. Delany-Moretlwe S, Hughes JP, Bock P, et al. HPTN 084 study group. Cabotegravir for the prevention of HIV-1 in women: results from HPTN 084, a phase 3, randomised clinical trial. *Lancet.* 2022 May 7;399(10337):1779-1789.
3. Landovitz RJ, Delany-Moretlwe S, Fogel JM, et al. HPTN 083 and 084 Study Teams. Features of HIV Infection in the Context of Long-Acting Cabotegravir Preexposure Prophylaxis. *N Engl J Med.* 2024 Jul 24.
4. ViiV Healthcare Limited. Apretude (Package Insert). Available at: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2021/215499s000lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2021/215499s000lbl.pdf)
5. Centers for Disease Control and Prevention: US Public Health Service. Preexposure prophylaxis for the prevention of HIV infection in the United States 2021 Update. Available at: <https://www.cdc.gov/hiv/pdf/risk/prep/cdc-hiv-prep-guidelines-2021.pdf>
6. World Health Organization. Guidelines on long-acting injectable cabotegravir for HIV prevention (2022). Available at: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240054097>

Comentado por Enrique Bernal Morell. Servicio de Medicina Interna. Sección de Enfermedades Infecciosas. Hospital General Universitario Reina Sofía de Murcia.