

# Virological Failure on Long-Acting Injectable Cabotegravir and Rilpivirine: An Analysis of Subtypes, Drug Levels, Resistance, and Therapeutic Implications

Maria Mazzitelli , Milosz Parczewski , David Burger , Annemarie Wensing Author Notes

[Clinical Infectious Diseases, ciag046, https://doi.org/10.1093/cid/ciag046](https://doi.org/10.1093/cid/ciag046)

Published: 11 March 2026

El artículo de Mazzitelli et al. aborda una cuestión de gran relevancia clínica en la era de los tratamientos antirretrovirales de acción prolongada: comprender mejor los determinantes y las consecuencias del fracaso virológico (VF) en pacientes tratados con cabotegravir/rilpivirina de acción prolongada (CAB/RPV-LA). Aunque los ensayos pivotaes demostraron una elevada eficacia de esta estrategia, el VF, aunque infrecuente, preocupa debido a su asociación con la selección de resistencias.

## Objetivos y preguntas del estudio

El objetivo principal del trabajo es caracterizar los primeros ~100 casos reportados de VF con CAB/RPV-LA, centrándose en cuatro dimensiones clave: subtipos virales, niveles plasmáticos de fármacos, patrones de resistencia y sus implicaciones terapéuticas. De forma implícita, el estudio también evalúa la validez externa de los modelos predictivos derivados de los ensayos clínicos, que identificaban como factores de riesgo la presencia de mutaciones de resistencia a rilpivirina (RPV), subtipos A1/A6 y un índice de masa corporal (IMC) elevado.

## Métodos y validez

Se trata de un análisis secundario basado en una revisión sistemática de la literatura hasta julio de 2025, incluyendo ensayos clínicos, cohortes observacionales y series de casos. Los autores identificaron 102 casos de VF, que tras eliminar duplicados se redujeron a 94. La extracción de datos se realizó de forma independiente por dos revisores, lo que refuerza la validez metodológica y reduce sesgos de selección. Las mutaciones de resistencia se interpretaron mediante la base de datos Stanford HIVdb, estándar ampliamente aceptado en la práctica clínica y la investigación.

No obstante, el estudio presenta limitaciones inherentes al diseño. La heterogeneidad de las fuentes (ensayos, cohortes, casos clínicos) introduce variabilidad en la calidad y el grado de exhaustividad de los datos. La ausencia de secuencias virales en muchos casos limita la precisión en la asignación de subtipos y en el análisis detallado de resistencias. Asimismo, el análisis de niveles plasmáticos se basa en datos incompletos y comparaciones indirectas con cohortes externas, lo que reduce la capacidad de establecer relaciones causales. En conjunto, los métodos son apropiados para generar hipótesis, pero menos robustos para establecer inferencias definitivas.

## **Resultados principales**

El VF fue infrecuente, con tasas generalmente inferiores al 2%, en línea con los ensayos clínicos. Sin embargo, un hallazgo clave es que solo el 4.4% de los casos cumplían el perfil de alto riesgo definido por los modelos derivados de los ensayos, lo que pone en cuestión su aplicabilidad en la práctica real.

En cuanto a los factores analizados, los subtipos A (incluyendo A1 y A6) estuvieron sobrerrepresentados (26.4% de los casos), sugiriendo un posible papel biológico en la predisposición al fracaso. Por el contrario, la presencia de mutaciones basales a RPV (14.7%) y el IMC elevado (36.9%) no explican por sí solos la mayoría de los casos.

Un aspecto especialmente relevante es que los niveles plasmáticos bajos de CAB o RPV se observaron en aproximadamente el 29% de los casos, pero no fueron significativamente diferentes de los pacientes con supresión virológica, lo que sugiere que la farmacocinética aislada no es el principal determinante del VF.

En cambio, la selección de resistencias fue muy frecuente: el 87.2% de los casos presentaron susceptibilidad reducida a CAB o RPV, y más de la mitad a ambos fármacos. Destaca la mayor frecuencia de la mutación N155H en subtipos A, lo que podría reflejar diferencias en las vías de selección de resistencia. A pesar de ello, la resistencia de alto nivel a fármacos de rescate como dolutegravir o bictegravir fue poco común, lo que mantiene opciones terapéuticas viables.

## **Conclusiones e implicaciones**

El estudio concluye que el VF con CAB/RPV-LA sigue siendo raro, pero cuando ocurre se asocia frecuentemente con la emergencia de resistencias y potencial resistencia cruzada, lo que puede comprometer futuras opciones terapéuticas. Un resultado relevante de este análisis es que los modelos predictivos actuales derivados de ensayos clínicos no identifican adecuadamente a los pacientes en riesgo en la práctica real, lo que subraya la necesidad de nuevas herramientas de estratificación.

Desde el punto de vista clínico, estos resultados tienen varias implicaciones. En primer lugar, refuerzan la importancia de una selección cuidadosa de pacientes, aunque los criterios actuales son insuficientes. En segundo lugar, sugieren que factores virales, como el subtipo, podrían tener un papel más relevante de lo previamente reconocido, especialmente en contextos geográficos con mayor prevalencia de subtipos A. Finalmente, cuestionan la utilidad de monitorizar niveles plasmáticos como herramienta predictiva aislada.

En conjunto, este trabajo aporta una visión más compleja y realista del VF en la era de los tratamientos de acción prolongada. Aunque no modifica la percepción global de alta eficacia de CAB/RPV-LA, sí introduce matices importantes sobre sus limitaciones y áreas de incertidumbre, señalando claramente la necesidad de investigación adicional para optimizar su uso en la práctica clínica.

**Artículo comentado por Félix Gutiérrez, Hospital General Universitario de Elche**



Cátedra de  
Enfermedades  
Infecciosas y  
VIH/SIDA

