

Tratamiento antirretroviral: lo que viene

La mayoría de las personas que viven con el virus del VIH y acceden y adhieren al tratamiento antirretroviral (TAR) oral pueden gozar de una esperanza de vida normal. Sin embargo, el estigma (el recordatorio diario de su condición y el miedo a revelarla), el olvido y la incomodidad de tomar pastillas a diario siguen siendo barreras para el éxito del TAR en algunas personas (1). Existe un gran interés por las modalidades de tratamiento de acción prolongada, y en 2021 se autorizó el uso del primer régimen completo de inyecciones intramusculares de acción prolongada (cada dos meses) para personas con supresión viral. El mismo se compone de un nuevo inhibidor de la transferencia de cadenas de la integrasa (INSTI) llamado cabotegravir y rilpivirina, un inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa (INNTI). Las personas que lo toman lo prefieren al tratamiento oral diario, con altos índices de satisfacción y bajas tasas de abandono. Se ha demostrado que la eficacia es similar a la del tratamiento antirretroviral oral diario, tanto en ensayos clínicos como en la práctica clínica. No obstante, la barrera genética a la resistencia es menor y, cuando se produce un fallo virológico, es muy común la resistencia a una o a ambas clases de fármacos (2). Administrar inyecciones cada dos meses requiere mucho trabajo por parte de los profesionales de la salud y la aceptación no ha sido tan alta como se esperaba, principalmente porque no se presenta como una opción universal. Los datos sobre el uso fuera de lo indicado en personas que no presentan supresión viral son limitados.

Los estudios realizados en los Estados Unidos tras la autorización y el uso de cabotegravir/rilpivirina han puesto de manifiesto el interés por otras opciones de acción prolongada (como ser inyecciones cada seis meses), así como también una mayor flexibilidad respecto a la forma de administración, con una marcada preferencia por los tratamientos que pueden administrarse en el domicilio. La terapia oral semanal también ha surgido como una opción de gran relevancia para las personas que no desean recibir inyecciones.

Cabe destacar que los tratamientos frente al VIH en fase de desarrollo solo contienen regímenes de dos fármacos. El concepto de “menos es más” parece haberse adoptado de forma universal en el diseño de futuros tratamientos. También vale mencionar que ninguna de las opciones en fase de desarrollo incluye actualmente un inhibidor nucleósido de la transcriptasa inversa (INTI). El tenofovir y la lamivudina, ambos INTI, constituyen en conjunto la base del tratamiento de la hepatitis B en personas con infección crónica por este virus. Esto significa que, en el futuro, las personas que tengan coinfección VIH-hepatitis B y que tomen estos regímenes sin INTI también tendrán que tomar terapia oral además de su terapia contra el VIH.

Dos nuevas combinaciones de biterapia oral diaria se encuentran en fase avanzada (fase III) de desarrollo clínico (3). La primera es una formulación combinada de doravirina (INNTI) e islatravir, el primer inhibidor nucleósido de la translocación de la transcriptasa inversa (INTTI). Los estudios MK 8591-051 y 052 han alcanzado las 48 semanas mostrando una eficacia y seguridad similares a la de otros TAR orales o bictegravir/emtricitabina/tenofovir, respectivamente, sin resistencia emergente y sin efectos adversos sobre los parámetros inmunitarios. El otro régimen oral diario es una formulación combinada de bictegravir y lenacapavir (el primer inhibidor de la cápside) (3). El ensayo Artistry-2 evaluó esta combinación en una población con supresión virológica, pero con resistencia previa y experiencia en tratamientos antirretrovirales. Un estudio de fase II con alrededor de 50 participantes por rama mostró resultados no inferiores a los de quienes continuaron con su terapia anterior. Se están llevando a cabo estudios de fase III.

Las terapias orales semanales también se encuentran en fase III de desarrollo (3). Se ha demostrado que el comprimido oral semanal en fase de investigación islatravir/lenacapavir no fue inferior al comparador oral a la semana 96. Los estudios ISLEND 1-2 de fase III darán a conocer sus resultados en breve. Es importante destacar que un ensayo de fase II de otra terapia semanal candidata que comprende el INSTI GS 1720 y el inhibidor de la cápside GS 4172 se ha interrumpido definitivamente debido al deterioro de los parámetros inmunitarios, por lo que no se seguirá adelante con ese régimen.

Actualmente existe una terapia inyectable de acción ultra prolongada, el lenacapavir, que se administra cada

seis meses mediante una inyección subcutánea. En la PrEP ha tenido mucho éxito como agente único, pero para el tratamiento requiere un agente complementario. En personas sin otras opciones de tratamiento se ha utilizado como complemento de la terapia oral de base optimizada (3), con excelentes resultados en quienes están dispuestos y son capaces de seguir la terapia oral de base. Actualmente no existe ningún agente complementario de este tipo. Otros compuestos inyectables se encuentran en fase inicial de desarrollo clínico, como el VH499 (un inhibidor de la cápside), el GS 6212 (un INSTI) y el GS 1614 (un INTTI), que se administran en dosis variables cada dos y tres meses, respectivamente. En base a modelos farmacocinéticos se han planificado ensayos para evaluar una nueva formulación de cabotegravir y rilpivirina cada cuatro meses.

Otros posibles complementos del lenacapavir son los inhibidores de la entrada, como los anticuerpos ampliamente neutralizantes (bNAbs). Estos fármacos presentan varias limitaciones importantes, ya que requieren pruebas de susceptibilidad antes de su uso y deben administrarse en forma de infusión (3). En un pequeño estudio se ha evaluado el uso de lenacapavir junto con dos bNAbs, znlirivimab y terapovimab. Pero al día de la fecha, los bNAbs son experimentales y no se utilizarán en la clínica por un largo tiempo.

Es necesario continuar con el desarrollo de fármacos para mejorar las opciones de tratamiento de las personas que viven con el virus del VIH.

Chloe Orkin 

Queen Mary University of London

Referencias

1. Perspectives of People With HIV on Implementing Long-acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in Clinics and Community Settings in the United Kingdom: Results From the Antisexist, Antiracist, Antiageist Implementing Long-acting Novel Antiretrovirals Study (Perspectivas de las personas con VIH sobre la implementación del cabotegravir de acción prolongada más rilpivirina en clínicas y entornos comunitarios en el Reino Unido: resultados del estudio antisexistista, antirracista y antiedadista para la implementación de nuevos antirretrovirales de acción prolongada). Orkin et al. *Clinical Infectious Diseases*, Volumen 80, Edición 5, 15 de mayo de 2025, Páginas 1103–1113, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae523>
2. Long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in observational cohort studies: A systematic review on virological failure, resistance and re-suppression outcomes in virally suppressed individuals living with HIV (Cabotegravir y rilpivirina inyectables de acción prolongada en estudios de cohortes observacionales: revisión sistemática sobre los resultados de fallo virológico, resistencia y resupresión en personas con VIH con supresión viral). Ring et al. *HIV Medicine*, Volumen 26, Edición 8, agosto de 2025, Páginas 1267-1288. <https://doi.org/10.1111/hiv.70057>
3. From antiretrovirals to curative therapies: Current developments in HIV treatment and prevention (De los antirretrovirales a las terapias curativas: avances actuales en el tratamiento y la prevención del VIH). Mundlia et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volumen 300, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118190>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>

Antiretroviral treatment: what is coming

Most people living with HIV who can access and take oral anti-retroviral therapy (ART) can enjoy a normal life expectancy. However, stigma (daily reminder of status and fear of disclosure), forgetting and the inconvenience of daily pills remain barriers to successful ART for some people (1). There is significant interest in longer-acting treatment modalities and the first ever complete long-acting (2-monthly) intramuscular injectable regimen for people who are virally suppressed was licensed for use in 2021. It consists of a novel integrase strand transfer inhibitor (INSTI) called cabotegravir, and rilpivirine, a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NNRTI). People who take it prefer it to daily oral therapy with high rates of treatment satisfaction and the discontinuation rates are low. The efficacy has been shown to be similar to that of daily oral ART in both clinical trials and clinical practice. However, the genetic barrier to resistance is lower and when virological failure occurs, single or dual class resistance is very common (2). Providing 2-monthly injections is labour-intensive for clinicians and uptake has not been as high as expected, mainly because it is not presented as an option universally. Data of off-license use in people who are not-virally suppressed are limited.

Interest studies performed in the US subsequent to the license and use of cabotegravir and rilpivirine have shown interest in longer-acting injections (i.e. 6 monthly), which can be given at home. There was a clear focus on greater leeway in the timing of injections and in the mode of delivery, with a strong preference for therapies that can be given at home. Weekly oral therapy has also emerged as something that is of significant interest to people who don't want to receive injections.

It is notable that the future HIV pipeline only contains two-drug regimens. The concept of 'less-is-more' seems to have been universally adopted in future drug development. It is also noteworthy that none of the options under development currently include a nucleoside reverse transcriptase inhibitor (NRTI). The NRTI's tenofovir and lamivudine together form the

basis of hepatitis B treatment for people with chronic hepatitis infection. This means that in the future people living with HIV and chronic hepatitis B who take these NRTI-free regimens will also need to take oral therapy in addition to their HIV therapy.

Two novel daily oral 2-drug ART combinations are in late phase (phase 3) (3) clinical development. The first is co-formulated doravirine (an NNRTI) and islatravir -the first nucleoside reverse transcriptase translocation inhibitor (NRTTI). Two studies (MK 8591-051 and 052) have reached 48 weeks. Results showed similar efficacy and safety to all oral ART or bicittegravir/emtricitabine/tenofovir respectively) with no emergent resistance and no adverse effect on immune parameters. The other new daily oral regimen is co-formulated bicittegravir and lenacapavir (the first ever capsid inhibitor)(3). The Artistry-2 trial evaluated this combination in a population who were virally suppressed but had very high rates of prior resistance and treatment experience. A phase 2 study with around 50 participants per arm, showed non-inferior results to those who continued their previous therapy. Phase 3 studies are underway.

Weekly oral therapies are also in phase 3 development (3). The investigational weekly oral tablet islatravir/lenacapavir has been shown to be non-inferior to the oral comparator out to 96 weeks. The ISLEND 1-2 phase 3 studies will shortly report their findings. Importantly, a phase 2 trial of another candidate weekly therapy comprising the INSTI GS 1720 and the capsid inhibitor (GS 4172) has been permanently discontinued due to declines in immune parameters and that regimen will not be pursued.

One ultra long-acting injectable therapy currently exists, lenacapavir which is dosed 6 monthly as a subcutaneous injection. In PrEP it has been highly successful as a single agent, however for treatment it requires a partner agent. In people with no other treatment options it has been used as an adjunct to optimised background (3) oral therapy to excellent effect in those who are willing and able to take the oral background therapy. Currently no such partner exists. Other injectable compounds are in early clinical development -namely such as VH499 (a capsid inhibitor), GS 6212 (an INSTI) , GS 1614 (an NRTTI) are variably dosed 2-monthly and 3-monthly respectively. Based on pharmacokinetic modelling, trials evaluating a new 4-monthly formulation of cabotegravir and rilpivirine 4 monthly are planned.

Other potential partners for lenacapavir include entry inhibitors such as broadly neutralising antibodies (bNAbs). These drugs have several major limitations—namely they require susceptibility testing before use and they must be given as infusions (3). This limits their potential for implementation. A small study using lenacapavir plus two BnAbs zinlirivimab and terapovimab have been evaluated in a small study. bNAbs are experimental and will not be used in the clinic for a long time.

Ongoing drug development is needed to improve options for people living with HIV.

Chloe Orkin 

Queen Mary University of London

Referencias

1. *Perspectives of People With HIV on Implementing Long-acting Cabotegravir Plus Rilpivirine in Clinics and Community Settings in the United Kingdom: Results From the Antisexist, Antiracist, Antiageist Implementing Long-acting Novel Antiretrovirals Study.* Orkin et al. *Clinical Infectious Diseases*, Volume 80, Issue 5, 15 May 2025, Pages 1103–1113, <https://doi.org/10.1093/cid/ciae523>
2. *Long-acting injectable cabotegravir and rilpivirine in observational cohort studies: A systematic review on virological failure, resistance and re-suppression outcomes in virally suppressed individuals living with HIV.* Ring et al. *HIV Medicine* Volume 26, Issue 8, August 2025, Pages 1267-1288. <https://doi.org/10.1111/hiv.70057>
3. *From antiretrovirals to curative therapies: Current developments in HIV treatment and prevention.* Mundlia et al. *European Journal of Medicinal Chemistry*, Volume 300, 2025. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2025.118190>.



Esta obra está bajo una licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/deed.es>