

Seguridad y tolerabilidad del islatravir oral una vez al mes como profilaxis previa a la exposición en hombres cisgénero y mujeres transgénero con un riesgo elevado de exposición al VIH-1: resultados del estudio aleatorizado de fase III. IMPOWER-24

Referencia Original. Landovitz R, Pinedo Y, Hineostroza F, Crofoot G, Brinson C, Buchbi S, et al. Safety and Tolerability of Oral Islatravir Once Monthly as Pre-exposure Prophylaxis in Cisgender Men and Transgender Women Who Have an Elevated Likelihood of HIV-1 Exposure: Results From the IMPOWER-24. *Clinical Infectious Diseases* 2026;83(2):e310–9. DOI: <https://doi.org/10.1093/cid/ciag171>.

Introducción. Islatravir una vez al mes (qm), un inhibidor de la translocación de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido con una vida media prolongada se evaluó en cuanto a seguridad y tolerabilidad en hombres cisgénero y mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres y presentan una mayor probabilidad de exposición al VIH-1 (VIH).

Métodos. IMPOWER-24 (NCT04652700) fue un estudio de fase 3, doble ciego. Los participantes fueron asignados aleatoriamente en una proporción 2:1 a islatravir oral de 60 mg una vez al mes o a emtricitabina (FTC; 200 mg) coformulada con tenofovir disoproxilo (245 mg) o tenofovir alafenamida (TAF; 25 mg), una vez al día (qd). Tras aproximadamente 9 meses, se suspendió el islatravir enmascarado debido a reducciones de linfocitos; a los participantes se les ofreció el comparador de etiqueta abierta durante 20 meses.

Resultados. En total, se incluyeron 494 participantes (328 con islatravir; 166 con comparador): el 91,5 % eran hombres cisgénero, el 41,7 % eran blancos y la mediana de edad fue de 27 años. La duración media de la administración enmascarada fue de 4,7 meses con islatravir frente a 4,3 meses con el comparador. En conjunto, 211 participantes (64,3 %) del grupo de islatravir y 128 (77,1 %) del grupo comparador presentaron ≥ 1 acontecimiento adverso (AA). La mayoría de los AA fueron leves o moderados, y 1 AA llevó a la interrupción del producto (islatravir; reflujo gastroesofágico). Se produjeron AA graves en menos del 2 %; ninguno se relacionó con el producto del estudio. El cambio en los linfocitos totales en el grupo de islatravir al mes 3 fue de -7,4 %; se observó una tendencia a la recuperación tras la suspensión de

islatravir. La media de linfocitos totales se mantuvo dentro del intervalo normal. No se produjeron infecciones por VIH en ninguno de los grupos durante la fase doble ciego.

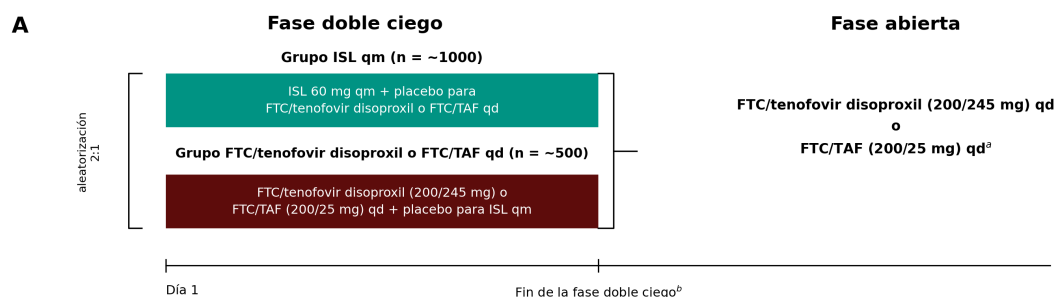
Conclusión. Islatravir una vez al mes fue, en general, bien tolerado; se observó disminución de cifra de los linfocitos totales con islatravir. Los objetivos primarios de eficacia originales no se evaluaron debido a la interrupción temprana del estudio.

Comentario. Se han logrado avances significativos en la reducción de nuevos casos de VIH-1 y VIH-2: las nuevas infecciones descendieron a una cifra estimado de 1,3 millones en 2023, lo que representa una reducción del 39 % desde 2010 y del 60 % desde 1995. Sin embargo, esta cifra sigue estando por encima del objetivo de menos de 370 000 nuevas infecciones por VIH y VIH-2 a nivel mundial para 2025. Este progreso se ve amenazado por las limitaciones del apoyo nacional y mundial a los servicios de prevención y tratamiento del VIH y VIH-2. Entre la población general mundial de 15 a 49 años, la prevalencia de VIH y VIH-2 es desproporcionadamente mayor (7,7 %) en hombres cisgénero y mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres. En 2015, la Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó la recomendación de ofrecer profilaxis preexposición (PrEP) a todas las personas con una probabilidad elevada de exposición al VIH, lo que condujo a su incorporación en políticas y programas nacionales. Aunque más de 3,5 millones de personas recibieron PrEP en 2023, su uso continúa por debajo del objetivo de 10 millones de personas que utilicen PrEP para 2025. En 2012, la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos aprobó emtricitabina/tenofovir disoproxilo (FTC/tenofovir disoproxilo), administrado por vía oral una vez al día (qd), como PrEP para prevenir la adquisición del VIH; en 2019 se aprobó FTC con tenofovir alafenamida (TAF) como PrEP para hombres que tienen relaciones sexuales con hombres y mujeres transgénero. Los regímenes de PrEP actualmente aprobados incluyen tratamientos orales diarios, un anillo vaginal de acción prolongada —aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos para su uso en países con una elevada carga de enfermedad— y opciones inyectables de acción prolongada. Todas estas formulaciones plantean diversos desafíos, y la PrEP oral de acción prolongada podría proporcionar una opción adicional para superar las barreras existentes para su adopción, incluso considerando el éxito demostrado de los agentes de PrEP disponibles actualmente.

El islatravir (ISL) es un fármaco antirretroviral de una clase novedosa-inhibidor de translocación de la transcriptasa reversa nucleósida (NRTTI)-que fue investigado como profilaxis preexposición (PrEP) oral de administración mensual, con el objetivo de reducir la carga de dosificación frente a los regímenes orales diarios ya aprobados. El metabolito activo, islatravir trifosfato (islatravir-TP), presenta potencia nanomolar contra el VIH de tipo salvaje, así como contra variantes resistentes a los inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa inversa (INTI) —por ejemplo, M184I/V—, y tiene una vida media terminal de 195 horas en células mononucleares de sangre periférica humana (PBMC). En estudios de fase 1 realizados en adultos sin VIH, dosis únicas de islatravir (5–400 mg) y dosis múltiples (10–100 mg una vez por semana [qw] durante 3 semanas) fueron, en general, bien toleradas. En un estudio de fase 2 en adultos con baja probabilidad de exposición al VIH, las dosis de islatravir de 60 y 120 mg una vez al mes (qm) fueron, en general, bien toleradas y alcanzaron el umbral farmacocinético (FC) preespecificado para la PrEP. Aunque islatravir ya no se seguirá desarrollando como PrEP oral o implantable por las razones expuestas a continuación, los resultados de este estudio contribuirán al desarrollo futuro de otros agentes de acción prolongada para la prevención del VIH, incluido MK-8527, un nuevo NRTTI actualmente en desarrollo clínico como opción de PrEP oral mensual.

El ensayo IMPOWER-24 (NCT04652700) es un estudio de Fase 3, aleatorizado y doble ciego, con control activo, realizado en hombres cisgénero y mujeres transgénero que tienen sexo con hombres y presentan una probabilidad elevada de exposición al VIH, diseñado originalmente para investigar la eficacia de islatravir oral mensual para reducir la infección por VIH en comparación con la tasa del comparador, así como para estudiar la seguridad y tolerabilidad de islatravir mensual frente a FTC/tenofovir disoproxilo o FTC/TAF orales diarios en hombres cisgénero y mujeres transgénero que tienen relaciones sexuales con hombres (Figura 1). Sin embargo, debido a las reducciones dependientes de la dosis en los recuentos totales de linfocitos y de células T CD4+ observadas en todo el programa de desarrollo de islatravir, se suspendieron prematuramente el reclutamiento y la intervención enmascarada. Por lo tanto, los objetivos de seguridad y eficacia preespecificados no pudieron evaluarse formalmente.

Figura 1. Diseño previsto del estudio



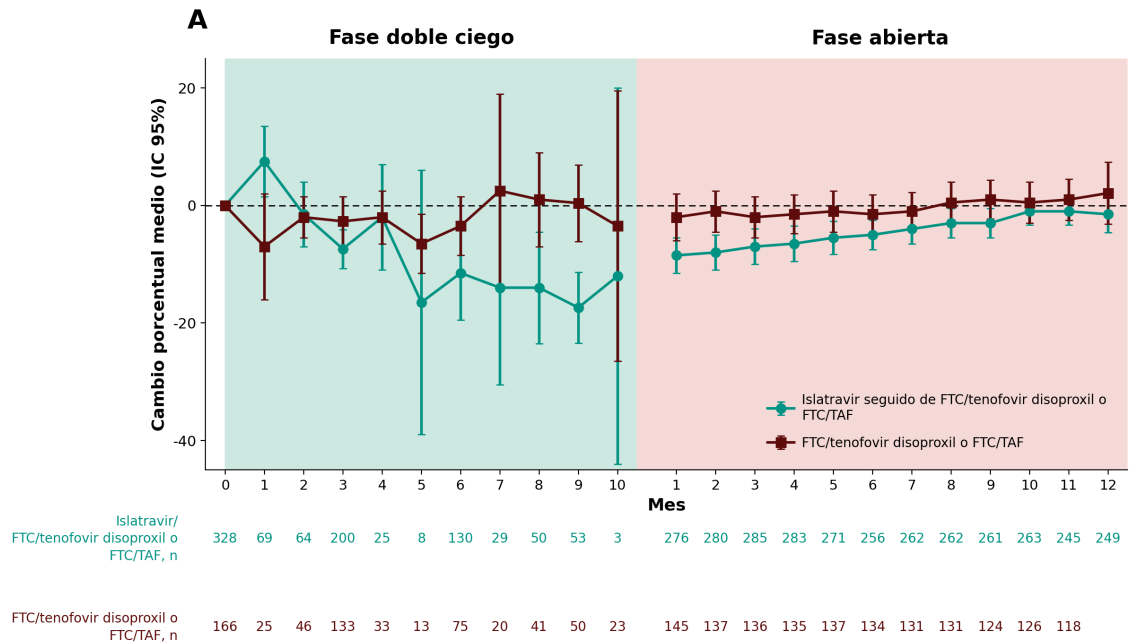
En este artículo se resumen los datos disponibles, incluidos los relativos a seguridad y tolerabilidad, que pasaron a ser los objetivos primarios modificados del estudio.

El hallazgo central de IMPOWER-24 no es de eficacia, sino de seguridad: la disminución de linfocitos totales asociada al islatravir (Figura 2), probablemente relacionada con la acumulación intracelular de su metabolito activo y una posible inhibición de la ADN polimerasa α , llevó a detener por completo su desarrollo como PrEP oral o implantable.

Sin embargo, el perfil general de eventos adversos del islatravir fue comparable, e incluso más favorable en frecuencia, que el de la PrEP oral diaria estándar. Esto sugiere que el problema no fue de tolerabilidad general, sino un efecto hematológico específico no observado (hasta ahora) con las otras estrategias de PrEP inyectables. Ningún participante adquirió VIH durante la fase doble ciego ni en los 42 días posteriores a la suspensión del fármaco. En la fase abierta (con FTC/TDF o FTC/TAF), 7 de 478 participantes (1.5%) adquirieron VIH, una tasa anualizada de 1.2 por 100 personas-año

En el panorama actual de la PrEP, el cabotegravir y el lenacapavir inyectables han demostrado una eficacia superior notable frente a la PrEP oral diaria, consolidándose como las opciones de acción prolongada más avanzadas. El desarrollo de un sucesor del islatravir, el compuesto MK-8527 (misma clase NRTTI, mecanismo oral mensual), continúa en ensayos Fase 3 y hasta el momento no ha mostrado el mismo efecto sobre los linfocitos, lo que podría reabrir la posibilidad de una PrEP oral mensual en el futuro.

Figura 2. Variación porcentual media con respecto al valor inicial en el recuento total de linfocitos



En conclusión, Islatravir 60 mg mensual mostró un perfil de eventos adversos generalmente similar al de la PrEP oral diaria, pero se asoció con una reducción de linfocitos totales dependiente de la dosis que motivó la interrupción de su desarrollo como PrEP. No se pudo determinar su eficacia para prevenir el VIH. Mientras tanto, el cabotegravir y el lenacapavir inyectables representan actualmente las opciones de acción prolongada con la evidencia de eficacia más sólida para evitar la infección por VIH, en la tabla 1 se compara el islatravir mensual con las principales estrategias de PrEP disponibles o en desarrollo avanzado: la PrEP oral diaria, el cabotegravir inyectable de acción prolongada (Apretude®) y el lenacapavir inyectable de acción prolongada (Yeztugo®).

Tabla 1. Comparación de Islatravir con otras opciones de PrEP*.

Característica	Islatravir mensual (IMPOWER-24)	Oral diario (FTC/TDF o FTC/TAF)	Cabotegravir LA inyectable (HPTN 083/084)	Lenacapavir inyectable (PURPOSE 1/2)
Vía / frecuencia	Oral, 1 vez al mes	Oral, 1 vez al día	Inyección intramuscular cada 2 meses	Inyección subcutánea cada 6 meses
Mecanismo	Inhibidor de translocación de la transcriptasa reversa (NRTTI)	Inhibidores nucleós(t)idos de la transcriptasa reversa	Inhibidor de la integrasa	Inhibidor de la cápside del VIH
Estado regulatorio	Desarrollo detenido (no continuará como PrEP)	Aprobado (FDA 2012 / 2019)	Aprobado (FDA 2021)	Aprobado (FDA 2025, Yeztugo)
Eficacia frente a comparador	No evaluable (estudio detenido antes de tiempo; sin objetivo de eficacia)	Referencia estándar de comparación en otros ensayos	≈66% más eficaz que FTC/TDF en HSH y mujeres trans (HPTN 083); ≈89% más eficaz en mujeres cisgénero (HPTN 084)	96% de reducción de infecciones frente a incidencia de referencia en hombres/personas de género diverso (PURPOSE 2); superioridad frente a FTC/TDF
Seguridad / motivo de preocupación	Disminución de linfocitos totales dependiente de dosis (posible toxicidad por acumulación intracelular)	Perfil de seguridad bien establecido; posibles efectos renales/óseos (TDF) o metabólicos (TAF)	Reacciones en el sitio de inyección; posible aumento de peso	Reacciones en el sitio de inyección; posible aumento de peso
Ventaja principal	Menor carga de dosificación oral (posible preferencia frente a la vía diaria)	Amplia experiencia clínica y disponibilidad	Muy alta eficacia; evita la toma diaria	Eficacia muy alta; solo 2 dosis al año
Principal limitación	Descontinuado por toxicidad linfocitaria antes de confirmar eficacia	Requiere adherencia diaria estricta	Requiere visitas clínicas cada 2 meses; implementación logística compleja	Requiere infraestructura para inyecciones; costo y acceso

* Datos de Cabotegravir HPTN 083/084. Lenacapavir PURPOSE 1/2.

Luis Enrique Morano Amado

Servicio de Enfermedades Infecciosas

Hospital Universitario Álvaro Cunqueiro

Vigo