

Eficacia del raltegravir: desde los voluntarios sanos a la fase III

José M. Gatell

Servicio de Infecciones. Hospital Clinic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

Raltegravir es el primer inhibidor de la integración del ADN del VIH en el ADN del cromosoma humano. En los estudios realizados desde fase I a fase III ha demostrado que posee una potente acción antirretroviral, más rápida que la de los inhibidores de proteasa. La dosis seleccionada en los estudios de eficacia es de 400 mg cada 12 h, si bien se está estudiando la posibilidad, gracias a su favorable perfil farmacocinético, de la administración de 600 a 800 mg una vez al día. Dado que no se metaboliza por el sistema del citocromo P450, su potencial para las interacciones farmacológicas es bajo. Además, al no existir una enzima celular humana análoga a la integrasa del VIH, su potencial toxicidad es baja. Posee una barrera genética intermedia, por lo que la selección de mutaciones de resistencia le confiere al VIH una alta resistencia fenotípica que podría ser cruzada con otros inhibidores de la integrasa. Por todo ello, raltegravir se perfila como un fármaco atractivo tanto en pacientes *naïves*, pretratados y en pautas de simplificación.

Palabras clave: Raltegravir. Inhibidor de la integrasa. VIH. Simplificación.

Efficacy of raltegravir: from healthy volunteers to phase III trials

Raltegravir is the first in a new class of antiretroviral treatments called integrase inhibitors, which work by preventing HIV from inserting its genetic material into the DNA of the human chromosome. Phase I-III studies have shown this drug to have potent antiretroviral action, which is more rapid than that of protease inhibitors. The dose selected in efficacy studies is 400 mg every 12 h. However, due to the favorable pharmacokinetic profile of raltegravir, the possibility of administration of 600 to 800 mg once daily is under study. Given that this drug is not metabolized by the cytochrome P450 system, the potential for pharmacological interactions is low. Moreover, because humans lack a cellular homologue for HIV integrase, raltegravir has a low potential for toxicity. Raltegravir has an intermediate genetic barrier and consequently there

may be cross-resistance across the integrase inhibitor class. For all these reasons, raltegravir is an attractive option in treatment-naïve and pretreated patients and in those receiving simplification regimens.

Key words: Raltegravir. Integrase inhibitor. HIV. Simplification.

Introducción

El raltegravir, antes MK518, es el primer inhibidor de uno de los pasos del complejo proceso de integración del ADN proviral del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) en el ADN de los cromosomas humanos. La integrasa es una enzima viral que no tiene análogos en la célula humana y, por lo tanto, es de esperar que su inhibición no cause ninguna disrupción significativa en las células del huésped y que su potencial toxicidad sea baja. El raltegravir es un fármaco potente, con un mecanismo de acción más rápido que el de inhibidores de la transcriptasa inversa y con una barrera genética intermedia o baja (es de prever que los pacientes en que fracase una pauta que contenga raltegravir seleccionen mutaciones de resistencia que se asocie a un grado intermedio o alto de resistencia fenotípica) y que podría ser cruzada con otros miembros de la familia como el elvitegravir. No se metaboliza por el sistema del citocromo P450, por lo que su potencial para las interacciones farmacológicas sería bajo.

Un estudio piloto inicial¹ en monoterapia en pacientes *naïve* demostró que su potencia intrínseca se acerca a 2 log₁₀ cuando se utilizó a dosis que oscilaban entre los 100 y los 600 mg cada 12 h. En otro estudio con 170 pacientes *naïve*, el raltegravir, a dosis de 100, 200, 400 y 600 mg/12 h, se comparó con efavirenz, ambos en combinación con Truvada®. La eficacia a las 48 semanas fue del orden del 80% en todas las ramas y la caída de la carga viral plasmática fue más rápida en las ramas de raltegravir². En el estudio 005³, el raltegravir también se administró a dosis entre 200 y 600 mg cada 12 h, combinado con una terapia optimizada en pacientes con múltiples fracasos y resistencia a las 3 clases de fármacos. La diferencia fue significativa a favor de las ramas con raltegravir y los pacientes que respondieron a las 16 semanas mantuvieron prácticamente todos la respuesta hasta las 96 semanas. Según los resultados de estos y otros estudios farmacocinéticos, se seleccionó la dosis de 400 mg/12 h para el desarrollo de la fase III.

Los 2 estudios en fase III (BENCHMRK I y II)^{4,5} reclutaron un total de 700 pacientes que fueron aleatorizados 2:1 a un tratamiento optimizado más raltegravir o sólo el tratamiento optimizado. De nuevo se trataba de pacientes

Correspondencia: Dr. J.M. Gatell.
Servicio de Infecciones. Hospital Clinic. IDIBAPS. Universidad de Barcelona.
Villarroel, 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: gatell0@attglobal.net

con historia de múltiples fracasos y resistencia a las 3 clases de fármacos. También de nuevo la respuesta fue significativa a favor de la rama que contenía raltegravir y la respuesta se mantuvo a las 48 semanas. La tasa de respuesta de los pacientes expuestos a raltegravir más otros 2 medicamentos nuevos o eficaces fue mayor del 90%.

El papel que tendrán los nuevos fármacos, como el raltegravir, el maraviroc, el darunavir y en el futuro la rilpivirina (TMC-278), en el tratamiento inicial, está por determinar y dependerá de su tolerancia, su capacidad para reemplazar con ventaja fármacos actuales, como los análogos de nucleósidos o nucleótidos o los inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir y, sobre todo, para el caso de los inhibidores de la integrasa, y su capacidad para minimizar la replicación residual o deplecionar los reservorios.

La evolución de los estudios citados anteriormente y otros preliminares en voluntarios sanos fueron la base para que la Agencia Europea del Medicamento (EMA) aprobara, en diciembre de 2007, la utilización del raltegravir a dosis de 400 mg 2 veces al día, en combinación con otros antirretrovirales, para el tratamiento de pacientes infectados por el VIH expuestos previamente a otros antirretrovirales y con carga viral detectable.

Estudios preliminares en voluntarios sanos y demostración de eficacia en pacientes infectados por el VIH

En al menos 4 estudios diferentes en voluntarios sanos, cerca de 80 individuos fueron expuestos a dosis únicas de raltegravir, que oscilaron entre 10 y 1.600 mg, y a dosis múltiples que oscilaron entre 100 y 800 mg. Ello permitió definir los parámetros farmacocinéticos y estudiar el metabolismo del raltegravir y concluir que el medicamento podría administrarse con o sin comida, preferentemente 2 veces al día, sin necesidad de ajustes en caso de insuficiencia hepática o renal y que, al no metabolizarse por el sistema del citocromo P450, el potencial para interactuar con otros medicamentos sería escaso (véase “Efectos secundarios asociados al raltegravir”)⁶⁻¹⁰. Finalmente, la exposición al fármaco no se incrementaba de forma lineal a partir de dosis mayores de 600 mg 2 veces al día.

En la parte 1 del estudio 004¹, un total de 35 pacientes (aproximadamente 7 en cada una de las 5 ramas del estudio) fueron aleatorizados a recibir raltegravir 100, 200, 400 o 600 mg 2 veces al día o un placebo. Los pacientes no podían haber recibido tratamiento antirretroviral previo, la carga viral tenía que ser mayor de 5.000 copias/ml y el recuento de linfocitos CD4 mayor de 100 células/ml. Se trataba de una monoterapia durante un período de 10 días. La reducción media de la carga viral a los 10 días fue de 0,2 log₁₀ en el grupo placebo y de aproximadamente 2 log₁₀ en los 4 grupos que recibieron tratamiento activo. De hecho, más del 50% de los pacientes que recibieron raltegravir estaban por debajo de 400 copias/ml (fig. 1). La reducción en todos los grupos fue significativamente mayor que el placebo, no hubo diferencias entre los grupos. Tampoco se detectó un gradiente dosis-respuesta, probablemente porque con cualquiera de las dosis utilizadas las concentraciones valle medias de raltegravir siempre estaban por encima de la IC₉₅ (aproximadamente, 35 nmol). La tolerancia fue buena, no hubo ningún efecto adverso serio ni tampoco interrupciones de tratamiento por efectos secundarios. Con este estudio quedaba demostrada la eficacia antirretroviral del raltegravir. De hecho, se trata de uno de los fármacos más potentes en monoterapia.

Estudios en pacientes *naïves*

El estudio 004² es un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego. Los pacientes fueron aleatorizados a recibir tenofovir más lamivudina más raltegravir (100, 200, 400 o 600 mg 2 veces al día) o efavirenz. Treinta pacientes procedían de la parte 1 del estudio 004¹ y, por lo tanto, habían recibido 10 días de monoterapia con raltegravir o placebo. Los 171 pacientes restantes (estudio 004, parte 2) eran pacientes *naïves* con los mismos criterios de inclusión que en la parte 1. La aleatorización se estratificó teniendo en cuenta la carga viral basal con un punto de corte de 50.000 copias/ml. Los pacientes procedentes de la parte 1 que habían recibido placebo fueron asignados a recibir efavirenz y los que habían recibido raltegravir fueron asignados a la misma dosis de raltegravir. El número total de pacientes evaluables fue de 198 ya que 3 de los 201 aleatorizados no llegaron a recibir nin-

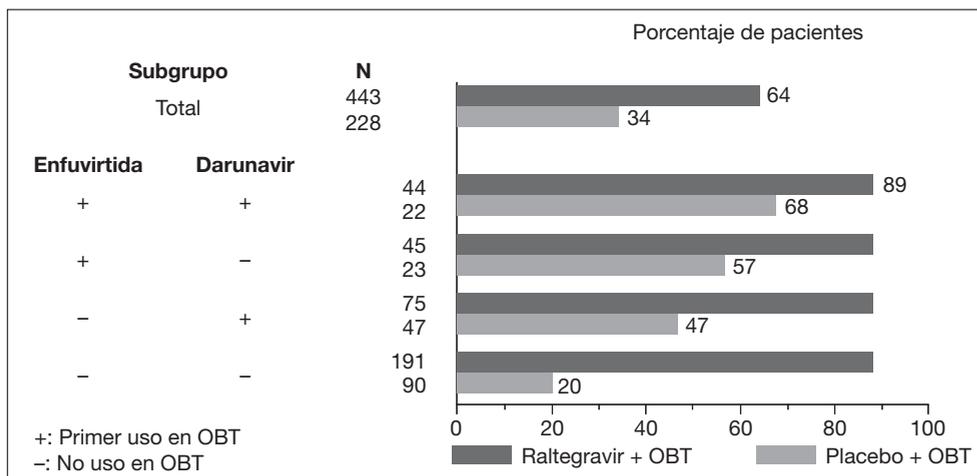


Figura 1. Reducción de la carga viral tras 10 días de monoterapia con raltegravir en la parte 1 del estudio 004¹.

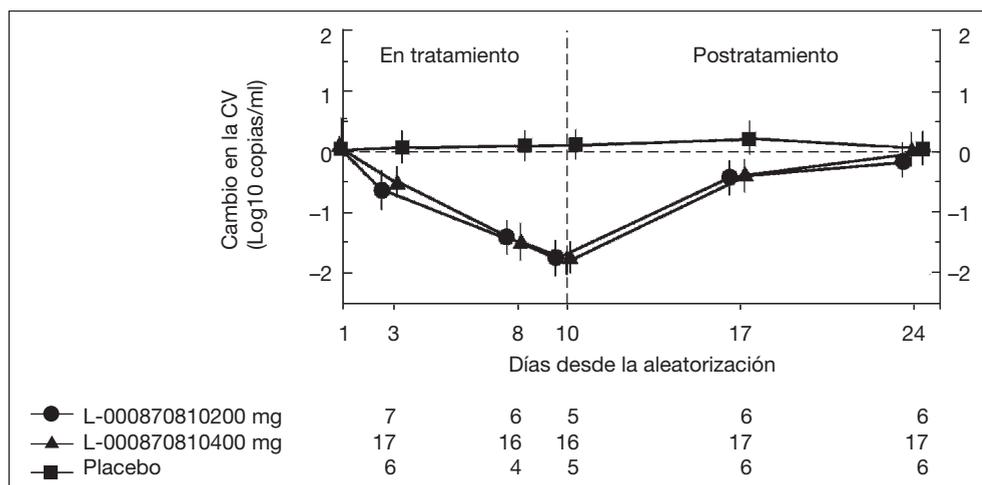


Figura 2. Respuesta virológica en el estudio 004². Obsérvese que la respuesta es más rápida en todas las ramas asignadas a raltegravir, pero que a las 24 y 48 semanas la tasa de respuesta es prácticamente idéntica.

guna dosis de medicación. A las 24 y 48 semanas, el porcentaje de pacientes con menos de 50 copias/ml (por intención de tratamiento, no completo = fracaso) osciló entre el 85 y el 95% sin que la diferencia entre las ramas fuera significativa (fig. 2). A las 48 semanas, la ganancia media de linfocitos CD4+ estuvo cerca o por encima de las 150 células/ml en todas las ramas. De los 5 pacientes con fallo virológico de las ramas de raltegravir, 2 seleccionaron mutaciones en el gen de la integrasa, 2 solamente en el gen de la transcriptasa inversa y el paciente restante no seleccionó mutaciones de resistencia. Las interrupciones de tratamiento por efectos secundarios prácticamente no existieron. La tasa de efectos secundarios relacionada con la medicación fue mayor en la rama de efavirenz. Finalmente, el raltegravir prácticamente no alteró ninguno de los parámetros lipídicos. Por el contrario, en la rama de efavirenz se produjo una elevación discreta pero estadísticamente significativa de los triglicéridos, colesterol total y colesterol de las lipoproteínas de baja densidad.

Uno de los hallazgos más llamativos de este estudio fue que entre los días 15 y 60, un porcentaje significativamente mayor de pacientes que recibieron raltegravir alcanzaron la indetectabilidad (< 50 copias/ml) respecto al grupo que recibió efavirenz. A las 24 semanas, esta diferencia había desaparecido (fig. 2). No se conoce el significado clínico que pueda tener esta capacidad del raltegravir de alcanzar con mayor rapidez una carga viral indetectable. Un modelo matemático basado en estos hallazgos permite cuestionar la creencia de que la segunda fase de la caída de la carga viral plasmática se debe a la inhibición de la producción de virus que se originarían en células de vida media larga (*long lived cells*) infectadas, puesto que un inhibidor de la integrasa no podría actuar en ellas¹¹.

Los resultados de un estudio en fase II en pacientes *naïves* que compara efavirenz con raltegravir (400 mg/12 h) probablemente estarán disponible hacia finales de 2008 y estos resultados, si son favorables, se utilizarán para que se apruebe la indicación del raltegravir en pacientes sin tratamiento previo (*naïves*).

Finalmente, también en pacientes *naïves* se está considerando la posibilidad de utilizar el raltegravir en dosis única diaria (posiblemente, 800 mg/día).

Estudios de simplificación

Las características del raltegravir lo hacen atractivo para reemplazar a un inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, estable y con buena respuesta virológica (< 50 copias/ml), en pacientes que nunca hayan estado expuestos a un inhibidor de la integrasa.

Como mínimo hay 2 estudios multicéntricos aleatorizados para analizar esta hipótesis. Uno es un estudio internacional en el que el criterio de inclusión es que el paciente esté tomando lopinavir y el otro (estudio SPIRAL) es un estudio en el que el criterio de inclusión es que el paciente esté tomando cualquier inhibidor de proteasa (IP) potenciado con ritonavir. La hipótesis de trabajo es que no haya diferencia en cuanto a la capacidad de mantener la carga viral plasmática por debajo de 50 copias/ml y que mejore la tolerancia, sobre todo por lo que se refiere al perfil lipídico y, por tanto, al riesgo cardiovascular a medio-largo plazo.

Estudios de rescate

El estudio 005³ es un estudio multicéntrico, aleatorizado, en el que se incluyó a 179 pacientes con carga viral plasmática > 5.000 copias/ml y resistencia al menos a un inhibidor de la transcriptasa inversa análogo de nucleósido (ITIAN), un inhibidor de la transcriptasa inversa no análogo de nucleósido (ITINN) y un IP. Los pacientes fueron asignados a recibir un tratamiento optimizado (OBT) según las pruebas de resistencias, más raltegravir (200, 400 o 600 mg, 2 veces al día) o un placebo. La aleatorización se estratificó por la utilización o no de atazanavir (fármaco capaz de aumentar la exposición al raltegravir) y con la utilización o no de enfuvirtida en el OBT. El *end point* principal fue la reducción de la carga viral a las 24 semanas, pero si no había respuesta virológica a las 16 semanas se podía pasar a un régimen abierto con raltegravir. A las 24 semanas la proporción de pacientes con carga viral plasmática < 50 copias/ml en las 3 ramas de raltegravir fue similar y osciló en el 56-66% y fue sólo del 13% en el grupo placebo. A partir de la semana 24, todos los pacientes de las ramas de raltegravir pasaron a recibir 400 mg 2 veces al día (ésta es la dosis que, según los estudios 005 y otros, se seleccionó para los estudios de registro en fase

III) y se continuó el estudio hasta la semana 96 y se planea continuarlo hasta la 240 (5 años). Los resultados virológicos a las semanas 48¹² y 96¹³ en las ramas de raltegravir son prácticamente idénticos a los de la semana 24. La mayoría de los pacientes asignados a una de las 3 ramas de raltegravir y que presentaron una falta de respuesta o un fallo virológico tras responder estaban efectuando una monoterapia funcional (ninguno de los medicamentos del OBT era potencialmente eficaz según las pruebas de resistencia genotípicas o fenotípicas). En los 38 pacientes que fueron asignados a recibir raltegravir y presentaron un fallo virológico se pudo efectuar una prueba de resistencia genotípica¹⁴. En prácticamente todos (35 de los 38) se detectaron mutaciones en el gen de la integrasa siguiendo la vía de la N155H o de la Q148H/R/K, casi siempre asociadas a una o más mutaciones. Por sí solas, la Q148 y la N155 se asocian a grados altos o intermedios de resistencia que se convierten en resistencia de muy alto grado cuando se asocian a otras mutaciones. Es posible que existan otras vías. Con ello se acepta el concepto de que el raltegravir es un medicamento muy potente, pero su barrera genética es intermedia o baja. La tolerancia hasta la semana 96^{3,12,13} fue buena y similar a la del placebo hasta la semana 24³.

Los 2 estudios de rescate^{4,5} que han sido la base de la aprobación del raltegravir se conocen con la denominación de BENCHMRK I y II. Si bien el *end point* principal fue definido como porcentaje de pacientes con carga viral > 400 copias/ml a las 16 semanas, en el momento actual

se dispone ya de datos a las 48 semanas y se publicarán como un análisis combinado de los 2 estudios. La aleatorización fue 2:1 y se asignaron 462 a la rama de raltegravir (400 mg 2 veces al día) y 237 a la rama de placebo. Los pacientes tenían que estar en fallo virológico (> 1.000 copias/ml) y tener resistencia demostrada al menos a un ITIAN, un ITINN y un IP. No se excluyó a los pacientes estables con hepatitis B o C. En el tratamiento optimizado de base se permitieron todos los medicamentos comercializados y también darunavir y tipranavir que se estaban comercializando cuando se diseñó el estudio. El análisis combinado por intención de tratamiento (ITT, NC = F) a las 48 semanas, utilizando como punto de corte < 50 copias/ml, demostró una tasa de respuesta del 62% en el grupo de raltegravir frente al 33% (p < 0,001) del grupo placebo. El incremento de linfocitos CD4+ fue también significativamente mayor (fig. 3) (p < 0,001) en el grupo que recibió raltegravir (+109) frente al placebo (+45). Los efectos secundarios fueron escasos y similares en ambos grupos (la tasa de interrupción por efectos secundarios graves potencialmente relacionados con la medicación fue inferior al 1%). La tasa de tumores malignos en la rama de raltegravir fue del 3,5 frente al 1,7% en el grupo placebo (riesgo relativo = 1,54; intervalo de confianza del 95%, 0,50-6,34). La tasa del 3,5% no fue mayor que la esperada en la población general.

La superioridad del raltegravir frente al placebo fue independiente de las características basales de los pacien-

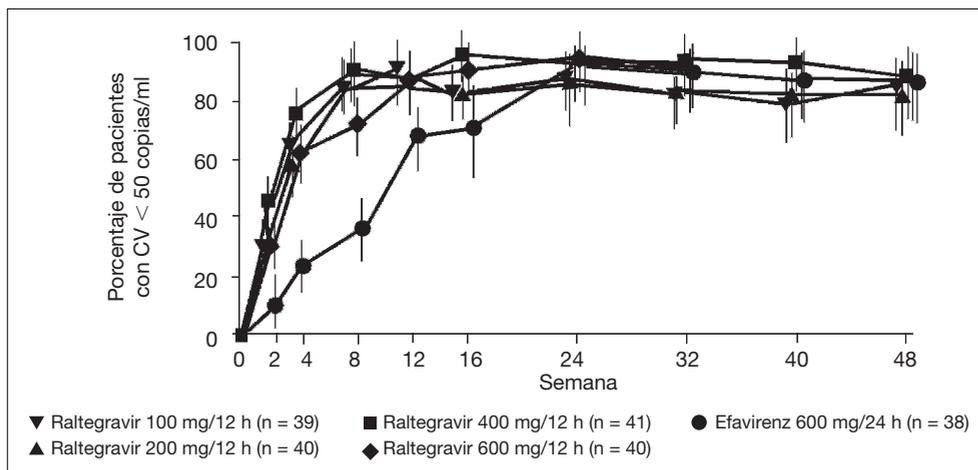


Figura 3. Respuesta virológica e inmunológica en los estudios BENCHMRK I y II.

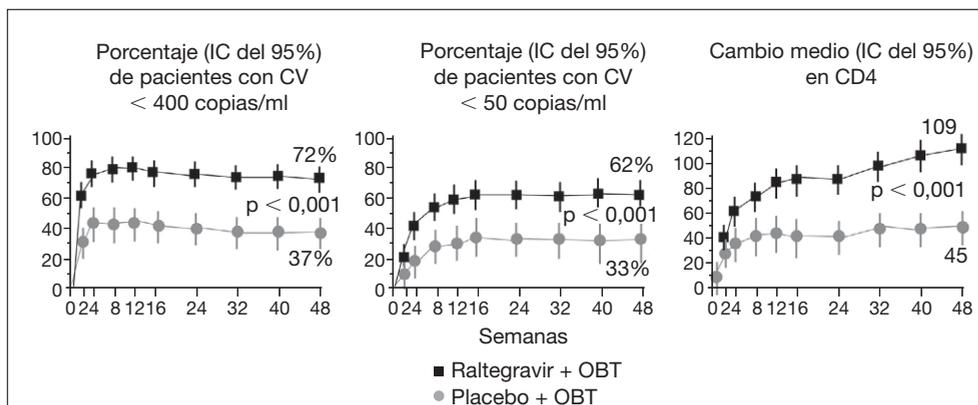


Figura 4. Respuesta virológica e inmunológica en los estudios BENCHMRK I y II, estratificado según el contenido de darunavir o enfuvirtida en el tratamiento optimizado de base.

tes (demografía, carga viral, linfocitos CD4 y *score* genotípico y fenotípico). Es importante destacar que cerca del 50% de los pacientes asignados a raltegravir, frente a virtualmente ninguno (3%) de los asignados a placebo, mantuvieron una respuesta virológica (< 50 copias/ml) sostenida a las 48 semanas cuando el *score* fenotípico o genotípico basal era 0 (monoterapia funcional con raltegravir), lo que indica que en la práctica, la barrera genética del raltegravir posiblemente no sea tan baja o que la predicción de pérdida de actividad basada en las pruebas de resistencia respecto a los componentes del OBТ no sea completamente cierta. En el otro extremo, cuando el OBТ contiene 2 o incluso más medicamentos activos, el raltegravir todavía aporta actividad adicional (el 70% de respuesta frente al 40-60%, respectivamente). La tasa de respuesta puede acercarse al 90% cuando además del raltegravir se utilizó darunavir o tipranavir y enfuvirtida en pacientes que no los habían tomado previamente (fig. 4). Finalmente, de los 94 pacientes sin respuesta al raltegravir (n = 13) o con fallo virológico tras respuesta inicial (n = 81), aproximadamente en el 30% no se detectaron mutaciones en el gen de la integrasa y en el 70% restante se detectaron mutaciones por las vías de la Q148H, la N155H, con más frecuencia, o la Y143R con otras mutaciones asociadas y con patrones mixtos.

Raltegravir en situaciones especiales

El raltegravir puede administrarse con o sin comida y no precisa ajustes en caso de insuficiencia hepática o renal moderadas¹⁵⁻¹⁷.

No se ha demostrado teratogenia en ratas o conejos¹⁵⁻¹⁷. Raltegravir está clasificado en la categoría C de la FDA.

No hay datos en niños menores de 16 años, pero hay un programa en marcha.

La toxicidad hepática en pacientes coinfectados por el virus de la hepatitis C es algo mayor que la que se observa en pacientes sin esta coinfección, pero la tasa es baja y este hecho es similar al que se detecta con todos los antirretrovirales.

Finalmente, la asociación con rifampicina reduce sustancialmente la exposición al raltegravir, pero posiblemente con las dosis habituales (400 mg/12 h) o algo más elevadas se siga alcanzando niveles terapéuticos. No hay datos clínicos al respecto.

Por último, los datos clínicos de eficacia con dosis menores que las recomendadas (100-200 mg/12 h) y los datos de modelos farmacocinéticos indican que una dosificación de 600-800 mg en dosis única diaria podría ser suficiente, al menos en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo.

Declaración de conflictos de intereses

El autor ha declarado haber recibido honorarios de MSD por participación en conferencias y en «Advisory Boards» y también becas de investigación.

Bibliografía

1. Markowitz M, Morales-Ramirez JO, Nguyen BY. Antiretroviral activity, pharmacokinetics, and tolerability of MK-0518, a novel inhibitor of HIV-1 integrase, dosed as monotherapy for 10 days in treatment-naive HIV-1 infected individuals. Study 004. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2006;43: 509-15.
2. Markowitz M, Nguyen BY, Gotuzzo E, Mendo F, Ratamasuwan W, Kovacs C, for the Protocol 004 Part II Study Team. Rapid and durable antiretroviral effect of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir as part of combination therapy in treatment-naive patients with HIV-1 infection. Results of a 48-week controlled study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46:125.
3. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarini A, Vitteq D, for the Protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multi-drug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial (Study 005). *Lancet*. 2007;369:1261-9.
4. Steigbigel RT, Cooper D, Kumar PN, Eron JE, Schecter M, Markowitz, et al for the BENCHMRK Study Team. Efficacy and safety of the HIV integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with unsuppressed multi-drug resistant HIV-1 infection. Primary results of the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *N Engl J Med*. 2008 [en prensa].
5. Cooper D, Steigbigel RT, Gatell JM, Rockstroh JK, Katlama C, Yeni P, et al for the BENCHMRK Study Team. Efficacy of the HIV-integrase-inhibitor raltegravir (MK-0518) combined with optimized background therapy in treatment experienced patients with unsuppressed multi-drug resistant HIV-1 infection. Subgroup and resistance analyses from the BENCHMRK 1 and 2 phase III trials. *N Engl J Med*. 2008 [en prensa].
6. Kassahun K, McIntosh I, Cui D, Hreniuk D, Merschman S, Lasseter K, et al. Metabolism and disposition in humans of raltegravir (MK-0518), an anti-AIDS drug targeting the human immunodeficiency virus 1 integrase enzyme. *Drug Metab Dispos*. 2007;35:1657-63.
7. Mistry GC, Wenning LA, Petry A, Liou S, Merschman S, Gosh K, et al. Atazanavir modestly increases plasma levels of MK-0518. Abstract MOPEB 109. 4th International AIDS Society Conf on Pathogenesis, Treatment and Prevention. Sydney; 2007.
8. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem M, De Smet M, Kost JT, et al. Minimal effect of ritonavir (RTV) and efavirenz (EFV) on the pharmacokinetics (PK) of MK-0518. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-373.
9. Iwamoto M, Wenning LA, Petry AS, Laethem M, De Smet M, Kost JT, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics of raltegravir after single and multiple doses in healthy subjects. *Clin Pharmacol Ther*. 2007;83:293-9.
10. Petry A, Wenning LA, Laethem T, De Smet M, Kost JT, Merchman S, et al. Safety, tolerability, and pharmacokinetics after single and multiple doses of MK-0518 in healthy subjects. 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy. San Francisco, CA. September 27-30, 2006. Abstract A-376.
11. Murray JM, Emery S, Kelleher AD, Law M, Chen J, Hazuda DJ, et al. Antiretroviral therapy with the integrase inhibitor raltegravir alters decay kinetics of HIV, significantly reducing the second phase. *AIDS*. 2007;21:2315-21.
12. Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecoq D, et al; Protocol 005 Team. 48 week efficacy and safety of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. ICAAC, 2007. Chicago.
13. Gatell JM, Nguyen BY, Grinsztejn B, et al. The Protocol 005 Team. 96 week efficacy and safety of raltegravir in treatment experienced patients in phase II. Aceptado en XVII Internat Conf AIDS. 2008.
14. Hazuda DJ, Millar MD, Nguyen BY, Zhao J. Resistance to the integrase inhibitor raltegravir: analysis of protocol 005, a phase 2 study in patients with triple class resistant HIV infection. 16th Intl HIV Drug resistance workshop. Barbados, 2007.
15. Malet I, Delelis O, Valantin MA, Montes B, Soulie C, Wirden M, et al. Mutations associated with failure of raltegravir treatment affect integrase sensitivity to the inhibitor in vitro. *Antimicrob Agents Chemother*. 2008;52:1351-8.
16. Merck & Co Inc. Isentress Prescribing information. October 2007 [citado 07 Dic 2007]. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2007/0221451bl.pdf>
17. European Public Assessment Report. Isentress. Product information. EMEA. 2008.