

Efectos secundarios asociados al raltegravir

José M. Gatell y Laura Zamora

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

Los inhibidores de la integrasa son una nueva modalidad terapéutica contra el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Raltegravir es el primer inhibidor de la integrasa que tiene la aprobación de las autoridades sanitarias para su uso en humanos. Actúa inhibiendo la enzima del VIH que cataliza la integración del virus en el interior del genoma de la célula hospedadora. En la célula hospedadora no existe un homólogo de la integrasa viral, por lo que su potencial toxicidad es probablemente baja. Los resultados de los estudios de seguridad en modelos animales han demostrado que la dosis recomendada en humanos es menor que la dosis por debajo de la cual no se observaron efectos secundarios. Los estudios de genotoxicidad y carcinogenicidad, así como los de fertilidad y desarrollo embrionario han resultado negativos hasta la fecha. Durante los ensayos clínicos, raltegravir ha mostrado un perfil de seguridad muy bueno, con escasos efectos adversos, de intensidad de leve a moderada y similar al comparador. Los más destacables fueron diarrea, náuseas y cefalea. Es destacable que el perfil lipídico de raltegravir resultó mejor que el de efavirenz. Por todo ello, se puede afirmar que el análisis riesgo-beneficio para raltegravir es positivo.

Palabras clave: Raltegravir. Inhibidor de la integrasa. Integrasa viral. Efectos adversos. Integración.

Secondary effects associated with raltegravir

Integrase inhibitors are a new therapeutic modality against HIV. Raltegravir is the first integrase inhibitor to have been approved by the health authorities for human use. This drug acts by inhibiting the HIV enzyme that catalyzes integration of the virus inside the genome of the host cell. In the host cell, there is no homologue to viral integrase and consequently the potential toxicity of this drug is probably low. The results of safety studies in animal models have shown that the recommended dose in humans is lower than the dose below which no secondary effects are observed. Studies of genotoxicity and carcinogenicity, as well as of fertility and embryo

development, have been negative to date. During clinical trials, raltegravir has been shown to have a very good safety profile, with few adverse effects, which were mild-to-moderate and similar to those of the comparator. The most notable were diarrhea, nausea and headache. The lipid profile of raltegravir was better than that of efavirenz. In view of the above, the risk-benefit ratio for raltegravir is positive.

Key words: Raltegravir. Integrase inhibitor. Viral integrase. Adverse effects. Integration.

Introducción

La integrasa es una enzima específica del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) tipo 1 que cataliza la integración del virus en el interior del genoma de la célula hospedadora¹. La integración es necesaria para que el genoma viral se mantenga estable en el genoma hospedador y para su expresión y es un paso clave en el ciclo de la replicación viral. En la célula hospedadora no existe un homólogo de la integrasa viral por lo que los inhibidores de la integrasa, dirigidos a esta diana viral, constituyen una modalidad terapéutica que no interfiere con los procesos celulares normales.

Los inhibidores de la integrasa del VIH son una clase de fármacos con un mecanismo de acción independiente del de los inhibidores de la transcriptasa inversa (ITI) y de los inhibidores de la proteasa (IP). Estos compuestos inhiben específicamente la integración y tienen actividad antiviral únicamente como consecuencia de su capacidad para inhibir la actividad de transferencia de la cadena que posee la integrasa. Los inhibidores de la integrasa del VIH no actúan frente a la transcriptasa inversa (TI) ni la proteasa del VIH²⁻⁴.

Raltegravir es un análogo estructural de los compuestos dicetoácidos, compartiendo con ellos la parte estructural beta-hidroxi-cetona⁵. Su mecanismo de acción es similar al de estos compuestos^{6,7}. Raltegravir inhibe el segundo paso de la integración, con lo que resulta la inhibición de la transferencia de cadena. Esta forma de inhibición de la integrasa bloquea la integración estable del ADN del VIH en el genoma de la célula hospedadora, impidiendo que se establezca la latencia viral en la célula y previniendo de forma eficaz la replicación del VIH-1 y, por lo tanto, la infección de nuevas células mediante virus competentes⁵⁻⁷.

Estudios preclínicos

Previamente y de forma paralela a los estudios clínicos, se desarrolló un programa de estudios de toxicidad in vitro

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

y en animales de experimentación. Las especies elegidas para los estudios preclínicos de toxicología fueron el ratón, la rata, el conejo y el perro. Se desarrollaron, además, estudios in vitro e in vivo de genotoxicidad.

Se realizaron estudios in vitro para investigar el potencial de raltegravir (RAL) para actuar sobre dianas humanas. La evaluación de la especificidad de RAL sobre la actividad ADN polimerasa ARN dependiente demostró que no es un inhibidor de esta enzima a las concentraciones utilizadas. En los estudios bioquímicos in vitro de inhibición de la actividad ARNasa H de la TI del VIH, no se observó actividad de RAL a la dosis utilizada de 25 μmol . Por lo tanto, raltegravir no inhibe la TI del VIH ni tampoco inhibe las polimerasas humanas alfa, beta ni gamma (concentración inhibitoria media $[CI_{50}] > 50 \mu\text{mol}$ para cada enzima). En los estudios realizados sobre actividad enzimática, de transporte y de desplazamiento ligando-receptor, raltegravir no inhibió ninguna de las 166 enzimas estudiadas ($CI_{50} > 10 \mu\text{mol}$)⁸.

La integrasa es una enzima viral que no tiene análogos en la célula humana. No es probable que su inhibición cause alteraciones significativas en los procesos celulares, por lo que es de prever que su potencial toxicidad sea baja. Además, no se metaboliza por el sistema del citocromo P450, por lo que su potencial para las interacciones farmacológicas es relativamente bajo.

Toxicología en modelos animales

La toxicidad de raltegravir se ha estudiado en modelos animales con dosis únicas y dosis repetidas⁸.

Se realizaron 5 estudios con dosis únicas orales en ratones, ratas y perros para determinar la toxicidad aguda. La tolerancia fue buena hasta dosis de 2.000 mg/kg (dosis letal media $DL_{50} > 2.000 \text{ mg/kg}$). Se administró raltegravir disuelto en suero fisiológico a ratas. La muerte de los animales se relacionó con dosis intravenosas mayores de 200 mg/kg. Se observó efectos secundarios relacionados con el fármaco a partir de dosis de 100 mg/kg.

El estudio realizado en ratones a los que se les administró raltegravir durante 14 semanas, por vía oral, a dosis entre 50 y 5.000 mg/kg/día, mostró que la dosis por debajo de la cual no aparecen efectos secundarios es de 50 mg/kg/día. A partir de 1.000 mg/kg/día se observó diversos signos que incluían distensión abdominal, respiración disneica, disminución de la actividad y pérdida de peso y muerte del animal. Los hallazgos histológicos se limitaron a cambios en el estómago en los animales que murieron precozmente y que indican un efecto irritante del fármaco.

En ratas se realizaron estudios con 5, 14 y 27 semanas de duración. En el estudio de toxicidad de 5 semanas de administración oral únicamente se observó irritación de la mucosa gástrica y aumentos leves de las transaminasas. Raltegravir provocó la muerte de los animales a dosis repetidas superiores a 600 mg/kg/día en el estudio de 27 semanas. La muerte estuvo precedida de pérdida de peso de hasta el 17%, coluria y disminución del consumo de alimentos. No se observaron alteraciones de los parámetros hematológicos o bioquímicos antemórtem. La dosis por debajo de la cual no se observaron síntomas fue de 120 mg/kg/día, que proporciona un margen de 1,6 veces la exposición esperada para una dosis de 400 mg/12 h en humanos.

En los estudios realizados en perros, de administración oral con 5, 14, 27 y 53 semanas de duración, no se observaron muertes relacionadas con el fármaco en estudio. Los vómitos, con o sin pérdida de peso, fueron el único síntoma observado tras 53 semanas de tratamiento a dosis mayores de 360 mg/kg/día.

La administración intravenosa repetida en perros causó alteraciones de las enzimas hepáticas y de la función renal, a dosis de 100 mg/kg/día. Los cambios histopatológicos observados fueron inflamación intersticial leve del córtex renal en hembras, caracterizada por una mezcla de linfocitos y macrófagos, asociada a dilatación tubular. El estudio histológico del hígado resultó normal. La mortalidad se asoció a la sal potásica de raltegravir que produjo arritmia cardíaca a dosis de 358 mg/kg. Formulada como sal monopotásica y administrado por vía intravenosa, la dosis debe ser inferior a 358 mg/kg. Tras 7 días de tratamiento intravenoso, de 30 o 100 mg/kg/día, los efectos secundarios fueron vómitos y cambios locales en la zona de inyección (induración/inflamación y enrojecimiento). A la dosis de 100 mg/kg/día se pudo observar, además, inflamación y enrojecimiento de las extremidades, pérdida de peso, aumento del nitrógeno ureico sérico, aumento de las enzimas hepáticas y de la fosfatasa alcalina, hipercolesterolemia y ligera dilatación multifocal tubular del córtex renal. La dosis por debajo de la cual no se observaron efectos secundarios es de 30 mg/kg/día, lo que supone 6,5 y 24 veces el área bajo la curva (AUC) y la concentración máxima ($C_{\text{máx}}$) de la dosis recomendada de 400 mg/12 h en humanos⁸.

Genotoxicidad y carcinogenicidad

Se han llevado a cabo 4 estudios de genotoxicidad in vitro. Raltegravir no mostró efectos mutagénicos ni genotóxicos en los ensayos in vitro de mutación bacteriana realizados en cepas de *Salmonella typhimurium* y *Escherichia coli*, en ensayos de elusión alcalina de hepatocito de rata, en los ensayos de aberración cromosómica (en células ováricas de hámster chino) y en los ensayos in vivo de micronúcleo de ratón (Mouse/CRL). Todos los estudios se realizaron a diversas dosis y los resultados fueron uniformemente negativos, lo que indica ausencia de genotoxicidad del raltegravir.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad a corto plazo mediante modelos transgénicos. Los estudios a largo plazo en ratas y ratones están aún en marcha y se espera tener los resultados definitivos a finales de 2008. Las dosis escogidas en ratones son, para las hembras, de 50, 250 y 400 mg/kg/día y para los machos, de 50, 100 y 250 mg/kg/día. En ratas, las dosis escogidas fueron, para los machos, de 50, 150 y 300 mg/kg/día, y para las hembras, de 50, 300 y 600 mg/kg/día. En el análisis intermedio realizado al cabo de 1 año, se ha observado una mortalidad del 38% en las hembras de ratón con dosis de 400 mg/kg/día, del 26% en ratas hembras con dosis de 600 mg/kg/día y del 20% en ratas macho con dosis de 300 mg/kg/día. La causa de las muertes fue atribuida a irritación nasofaríngea por aspiración con inflamación crónica e hiperplasia y metaplasia epitelial⁸.

Fertilidad y desarrollo embrionario

Los estudios de reproducción se han realizado en ratas y conejos. Las dosis administradas tanto a machos como a hembras fueron de 100, 300 y 600 mg/kg/día. No hubo en las hembras hallazgos significativos ni alteraciones rela-

cionadas con raltegravir en la fertilidad ni en la supervivencia de los embriones y fetos. En los machos no se observó mortalidad relacionada con el tratamiento, signos físicos, pérdida de peso, consumo de alimentos, capacidad sexual, fertilidad, supervivencia de los embriones y fetos, recuento espermático o motilidad espermática. En relación con estos parámetros, la dosis por debajo de la cual no aparecen síntomas es mayor de 600 mg/kg/día.

En conejos, las dosis de raltegravir administradas llegaron hasta 1.000 mg/kg/día, sin que se evidenciara toxicidad materno-fetal ni otros efectos secundarios.

Según estos estudios en modelos animales, la dosis de seguridad fue de 3,4 veces la dosis máxima recomendada en humanos⁸.

Seguridad clínica

La seguridad de raltegravir se ha estudiado en varios ensayos clínicos realizados en voluntarios sanos, pacientes infectados y pacientes con insuficiencia renal y hepática. Los datos de seguridad de raltegravir se basan en estos estudios y en la vigilancia farmacológica.

Markowitz et al⁹, en un estudio en fase I, multicéntrico, aleatorizado y a doble ciego, incluyeron a 35 pacientes infectados por el VIH, sin experiencia previa a antirretrovirales. En la primera parte del estudio administraron raltegravir (MK-0518) a dosis de 100, 200, 400 o 600 mg 2 veces al día comparado con placebo, durante 10 días. El tratamiento se administró sin relación con la comida. El tratamiento a todas las dosis obtuvo reducciones de la carga viral significativas frente al placebo. El estudio se diseñó para el análisis farmacocinético. Raltegravir se toleró bien y no se interrumpió ningún tratamiento por efectos secundarios. La mayor parte de los efectos secundarios observados, independientemente de su relación con el fármaco en estudio, en 19 de los 35 pacientes incluidos, fueron leves o moderados y fueron cefalea y sensación de vértigo. En 10 pacientes el fármaco estuvo relacionado di-

rectamente con el efecto secundario, 8 en los grupos de tratamiento y 2 en el grupo placebo. Los efectos secundarios más frecuentes fueron estreñimiento, flatulencia, malestar, escalofríos, anorexia, cefalea, aumento de la frecuencia cardíaca e hiperhidrosis. No se observó toxicidad relacionada con raltegravir. En la segunda parte del estudio¹⁰, se incluyó a otros 30 pacientes en cada grupo (170 pacientes en total) que recibieron raltegravir a diversas dosis, combinado con tenofovir y lamivudina. El grupo placebo recibió, además, efavirenz. La tasa de respuesta virológica fue del 90-95% en las 3 ramas. El perfil de seguridad fue similar entre los distintos grupos, incluido el grupo tratado con efavirenz. Las náuseas, la cefalea y el vértigo fueron los efectos secundarios más frecuentes. Ninguno de los efectos secundarios graves (el 4% en los grupos con raltegravir y el 3% en el grupo de efavirenz) estuvo relacionado con el fármaco. Se estudiaron las concentraciones de lípidos en suero¹¹. Las muestras se tomaron en ayunas. En la figura 1 se puede observar los cambios a las semanas 12 y 24 en el colesterol sérico, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad y los triglicéridos. A pesar de que las diferencias no fueron significativas, raltegravir mostró un perfil lipídico más favorable que efavirenz.

En el estudio 005, Grinsztejn et al^{12,13} presentaron los datos de seguridad y eficacia de un estudio en fase II-III, en pacientes con fallo virológico, que presentaban múltiples mutaciones de resistencia. El estudio controlado por placebo y de búsqueda de dosis incluyó a 179 pacientes. Se los aleatorizó a recibir 200, 400 o 600 mg, 2 veces al día, más tratamiento de base optimizado (OBT) o placebo más OBT. La media de duración del tratamiento antirretroviral previo fue de 10 años. Según el tratamiento con atazanavir en la pauta OBT y dado su potencial para aumentar las concentraciones de raltegravir, los pacientes fueron estudiados en 2 grupos. Cuatro pacientes tuvieron que interrumpir el tratamiento debido a efectos adversos, 3 (2%) de los 133 pacientes de los grupos con raltegravir y 1 (2%) de los 45 pacientes con placebo. El perfil de seguridad de ral-

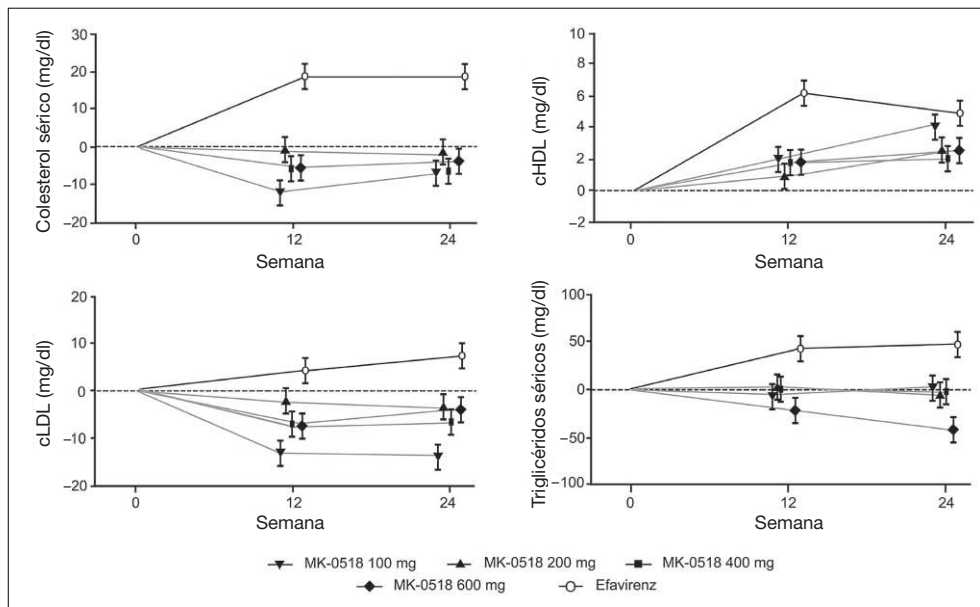


Figura 1. Cambios a las semanas 12 y 24 en el colesterol sérico, el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (cHDL), el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (cLDL) y los triglicéridos en el estudio 004¹¹.

tegravir a todas las dosis estudiadas fue similar al de placebo y no se observó toxicidad relacionada con el fármaco. Los efectos adversos más frecuentes, con una incidencia mayor del 5% incluyeron diarrea, náuseas, astenia, cefalea y prurito y no se relacionaron con la dosis. Los pacientes a quienes se administró enfuvirtida presentaron reacciones locales en la zona de inyección. La tolerancia al raltegravir en general fue buena. El tratamiento se inte-

rrumpió debido a efectos adversos o alteraciones de laboratorio en una proporción similar de pacientes (tabla 1).

En el estudio BENCHMRK-1 (estudio 018)¹⁴, en fase III, se incluyó a 352 pacientes con fracaso de las 3 clases de antirretrovirales y se los aleatorizó a recibir en una proporción 2:1 raltegravir a dosis de 400 mg/12 h o placebo junto a un tratamiento de base optimizado. Los efectos adversos pueden verse en las tablas 2-4.

TABLA 1. Interrupciones del tratamiento por efectos adversos o alteraciones de laboratorio en el estudio 005¹²

	Raltegravir, 200 mg/12 h (n = 43)	Raltegravir, 400 mg/12 h (n = 45)	Raltegravir, 600 mg/12 h (n = 45)	Placebo (n = 45)
Efectos adversos, n (%)	1 (2,3)	0	1 (2,2)	1 (2)
Alteraciones de laboratorio, n (%)	1 (2,3)	0	0	0

TABLA 2. Porcentaje de pacientes con efectos adversos en los estudios en fase III, BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2^{14,15}

	BENCHMRK-1			BENCHMRK-2		
	Raltegravir (n = 232)	Placebo (n = 118)	p ^a	Raltegravir (n = 230)	Placebo (n = 119)	p ^a
Seguimiento medio (semanas)	54,5	38,6		51,7	40,2	
Cualquier efecto adverso	90,9	84,7	0,105	89,6	91,6	0,704
Efecto adverso relacionado ^b	48,7	54,2	0,366	60,9	56,3	0,423
Efecto adverso grave	19,8	17,8	0,774	15,7	20,2	0,298
Efecto adverso grave relacionado	3	0,8	0,275	1,7	5	0,096
Muerte	1,3	2,5	0,409	3	2,5	1
Interrupción por efectos adversos	1,7	3,4	NE	3	2,5	NE

NE: no especificado en el análisis estadístico.

^aLas pruebas de significación se realizaron sobre el porcentaje de pacientes con al menos un evento de la categoría.

^bPosible, probable o definitivo.

TABLA 3. Porcentaje de pacientes con efectos adversos relacionados con el fármaco, determinado como posible, probable o definitivo y de cualquier intensidad en los estudios en fase III, BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2^{14,15}

	BENCHMRK-1		BENCHMRK-2	
	Raltegravir (n = 232)	Placebo (n = 118)	Raltegravir (n = 230)	Placebo (n = 119)
Seguimiento medio (semanas)	54,5	38,6	51,7	40,2
Distensión abdominal	0,4	3,4	4,3	0,8
Dolor abdominal	1,3	3,4	43,9	0,8
Diarrea	6,9	14,4	13,9	10,1
Náuseas	3,9	6,8	9,6	9,2
Flatulencia			4,8	1,7
Vómitos	2,6	7,6	3	2,5
Astenia	2,2	0	5,2	2,5
Reacción a la inyección	7,3	11,9	13	9,2
Artralgia	2,2	0		
Cefalea	3	6,8	8,7	5
Insomnio	1,7	3,4		
Lipodistrofia	1,7	3,4		
Prurito	2,2	0		
Nódulo subcutáneo	1,7	2,5		
Exantema			1,7	2,5

TABLA 4. Porcentaje de pacientes con alteraciones en los parámetros de laboratorio de grado 3 o 4 en los estudios en fase III, BENCHMRK-1 y BENCHMRK-2^{14,15}

	BENCHMRK-1		BENCHMRK-2	
	Raltegravir (n = 232)	Placebo (n = 118)	Raltegravir (n = 230)	Placebo (n = 119)
Seguimiento medio (semanas)	54,5	38,6	51,7	40,2
Neutropenia (10 ³ µl)				
750-500	2,6	2,5	3,5	4,2
< 500	0,9	0	1,3	1,7
Hemoglobina (g/dl)				
7,4-6,5	1,3	0,8	0,4	0
< 6,5	0,4	0	0	0
Plaquetas (10 ³ µl)				
50.000-25.000	0,9	0,8	0,4	0
< 25.000	1,7	0,8	0	0
cLDL ≥ 190 mg/dl	7,8	6,4	2,8	1,9
Colesterol > 300 mg/dl	11,6	4,2	4,3	5
Triglicéridos (mg/dl)				
750-1.200	4,3	1,7	6,1	4,2
> 1.200	3	0,8	3,5	3,4
Glucemia (mg/dl)				
250-500	1,7	1,7	1,7	1,7
> 500	0	0	0	0
Bilirrubina (mg/dl)				
2,6-5	2,6	0,8	3	4,2
> 5	1,7	0	0	0
AST (< 10 × LSN)	2,6	2,5	3,5	3,4
ALT (< 10 × LSN)	5,2	2,5	1,7	0,8
Amilasa (< 5 × LSN)	3,9	2,5	4,3	5,2
Lipasa (< 5 × LSN)	1,7	0,8	0,4	0,8
CPK (< 20 × LSN)	1,3	0	3	2,5

cLDL: colesterol de las lipoproteínas de baja densidad; CPK: creatinfosfocinasa; LSN: límite superior normal.

TABLA 5. Riesgo relativo y asociado de aparición de neoplasias en los estudios BENCHMRK-1 y 2^{14,15}

	Raltegravir		Control		Riesgo relativo
	n	Casos/PYR ^a (incidencia ^b)	n	Casos/PYR ^a (incidencia ^b)	(IC del 95%)
Total	462	16/460 (3,5)	237	4/178 (2,3)	1,5 (0,5-6,3)
BENCHMRK-1	232	8/237 (3,4)	118	1/87 (1,2)	
BENCHMRK-2	230	8/224 (3,6)	119	3/91 (3,3)	

IC: intervalo de confianza.
^aPYR: por 100 personas/año.
^bPacientes-años en riesgo.

El estudio BENCHMRK-2 (estudio 019)¹⁵ se realizó en América, con igual diseño del BENCHMRK-1 y se incluyó a 350 pacientes. El estudio mostró unos resultados muy similares. La tolerancia fue igualmente buena (tablas 2-4) y comparable a la observada en el grupo de placebo combinado con el tratamiento optimizado. Se produjeron muy pocos efectos adversos que requirieran la interrupción del tratamiento y la incidencia de aparición de neoplasias fue similar a la del grupo comparador (tabla 5). El análisis del riesgo relativo de desarrollar neoplasias se realizó en todos los estudios en fase II y III^{9,12,14,15}. La incidencia de neoplasias fue para raltegra-

vir de 2,2 por 100 pacientes-año, comparable al 1,8 por 100 pacientes-año de los grupos comparadores, lo que supone un riesgo relativo de 1,2 (intervalo de confianza del 95%, 0,4-4,1).

En resumen, los efectos adversos más frecuentes durante el tratamiento con raltegravir son diarrea, náuseas y cefalea. Asimismo, se ha descrito, aunque con una frecuencia muy baja, síndrome de reconstitución inmunitario, erupción cutánea severa y aumento moderado de las transaminasas. Por ello, raltegravir es un fármaco bien tolerado con un perfil de toxicidad aceptable, y con un análisis riesgo-beneficio positivo.

Declaración de conflicto de intereses

Laura Zamora ha declarado no tener ningún conflicto de intereses.

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

Bibliografía

- Pommier Y, Jonson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV/AIDS. *Nat Rev Drug Discov*. 2005;4:236-48.
- Asante-Appiah E, Skalka AM. HIV-1 integrase: structural organization, conformational changes and catalysis. *Adv Virus Res*. 1999;52:351-69.
- Goldgur Y, Craigie R, Gerson H, Fujiwara T, Yoshinaga T, Fujishita T, et al. Structure of the HIV-1 integrase catalytic domain complexed with an inhibitor: A platform for antiviral drug design. *Biochemistry*. 1999;96:13040-3.
- Esposito D, Craigie R. HIV integrase structure and function. *Adv Virus Res*. 1999;52:319-33.
- Hazuda DJ, Felock P, Witmer M, Wolfe A, Stillmock K, Grobler JA, et al. Inhibitors of strand transfer that prevent intergration and inhibit HIV-1 replication in cells. *Science*. 2000;287:646-50.
- Miller M, Witmer M, Stillmock K, et al. Biochemical and antiviral activity of MK-0518, a potent HIV integrase inhibitor. 16th Int AIDS Conf, 2006. Toronto.
- Wainberg MA, Kendall O, Gilmore N. Vaccine and antiviral strategies against infections caused by human immunodeficiency virus. *Canad Med Assoc J*. 1988;138:797-807.
- EPARs for authorised medicinal products for human use. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/isentress>
- 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.
- Markowitz M. Potent antiretroviral effect of MK-0518, a novel HIV-1 integrase inhibitor, as part of combination ART in treatment-naive HIV-1 infected patients. 16th International AIDS Conference, Toronto, Canada. Aug 13-18, 2006. Ab THL0214.
- Teppler H, Azrolan N, Chen J, et al. Differential Effects of MK-0518 and Efavirenz on Serum Lipids and Lipoproteins in Antiretroviral Therapy (ART) – naive Patients (24 Week Results). 46th Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy, San Francisco, CA, 2006. H-0256a.
- Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, et al. Potent antiviral effect of MK0518 a novel HIV-1 integrase inhibitor, in patients with triple-class resistant virus. Study 005. 13th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections, Denver, CO. Feb 5-8, 2006. Ab 159LB.
- Grinsztejn B, Nguyen BY, Katlama C, Gatell JM, Lazzarin A, Vittecod D, et al. Protocol 005 Team. Safety and efficacy of the HIV-1 integrase inhibitor raltegravir (MK-0518) in treatment-experienced patients with multidrug-resistant virus: a phase II randomised controlled trial (Study 005). *Lancet*. 2007;369:1261-9.
- Cooper DA, Gatell JM, Rockstroh J, for the BENCHMRK-1 Study Group. 48-Week Results from BENCHMRK-1, a Phase III Study of Raltegravir (RAL) in Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART) with Triple-Class Resistant HIV-1 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections Poster #788. Boston; 2008.
- Steigbigel R, Kumar P, Eron J, for the BENCHMRK-2 Study. 48-Week Results from BENCHMRK-2, a Phase III Study of Raltegravir (RAL) in Patients Failing Antiretroviral Therapy (ART) with Triple-Class Resistant HIV-1. Poster #789 15th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. Boston 2008.