

Inhibidores de la proteasa o inhibidores de la polimerasa en el tratamiento de la hepatitis C crónica

ÓSCAR NÚÑEZ MARTÍNEZ Y ALFONSO ENCINAS SOTILLOS

Unidad de Digestivo. Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid. España.

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es una de las principales causas de hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular en el mundo occidental; para las próximas décadas se estima un aumento de las complicaciones derivadas de la enfermedad hepática y sus costes asistenciales¹.

El tratamiento actual de la hepatitis C crónica (HCC) es la combinación de interferón alfa pegilado (IFN-pg) y ribavirina (RBV) con pautas de tratamiento entre 24 y 48 semanas. Si bien significó un aumento de la respuesta virológica sostenida (RVS), respecto a la terapia previa, de forma global únicamente entre el 54 y el 63% de los pacientes la alcanzan²⁻⁴. Esta RVS es inferior en el genotipo 1, el más prevalente en nuestro medio, que se sitúa en torno al 40%⁵.

Aunque se ha buscado optimizar este tratamiento antiviral, tanto en eficacia como en el manejo de sus efectos secundarios⁶⁻¹⁰, sigue existiendo una urgente necesidad de mejorar las estrategias terapéuticas y superar sus contraindicaciones y, por lo tanto, su aplicabilidad¹¹. En este sentido, el mejor conocimiento del ciclo celular y de las características estructurales de las proteínas del VHC ha dado paso al desarrollo de inhibidores específicos directamente dirigidos a estas dianas¹¹⁻¹⁴.

CICLO REPLICATIVO DEL VHC Y NUEVAS TERAPIAS ESPECÍFICAMENTE DIRIGIDAS

El VHC es un virus ARN de cadena simple positiva de 9,6 kb y que se encuadra dentro del género *Hepacivirus*, perteneciente a la familia de los *Flaviviridae*. Su genoma contiene una única pauta de lectura abierta, que codifica una poliproteína precursora de unos 3.000 aminoácidos, y en ambos extremos 5' y 3' regiones no codificantes^{11,14}. La obtención y el desarrollo de sistemas de cultivos celulares más eficientes, junto con modelos animales para la investigación en laboratorio, han permitido un rápido y creciente conocimiento del ciclo vital del VHC¹¹.

En la figura 1 se expone la organización genómica del VHC y su ciclo de replicación en la célula hepática. De forma resumida, la entrada del VHC en la célula es un proceso con múltiples pasos en el cual la interacción de las glucoproteínas de la envuelta E1-E2 con proteínas de la membrana celular van a conllevar su anclaje y endocitosis. Una vez en el interior celular, se va a producir la liberación del ARN del VHC. La región 5' no traducida junto con los primeros nucleótidos de la región que codifica la proteína *core* constituyen la región IRES que se unirá a la fracción 40S del ribosoma y posibilitará su traducción a una poliproteína. Su posterior procesamiento, por peptidasas celulares y proteasas del VHC (NS2 proteasa y NS3 proteasa junto a su cofactor, la NS4A), genera las proteínas virales estructurales y no estructurales. Por la acción de las proteínas virales NS4B y NS5A se van a inducir y acumular en el interior celular las vesículas membranosas de replicación, donde la NS5B ARN-polimerasa ARN-dependiente (Rd-Rp), junto con la acción de otras proteínas virales no estructurales y celulares, como la ciclo-

Puntos clave

- La terapia antiviral contra el VHC se verá modificada en un futuro muy cercano en relación con el desarrollo de nuevos antivirales específicamente diseñados para el tratamiento del VHC (STAT-C).
- El avance en la investigación del VHC en sistemas de cultivos celulares más eficientes ha permitido estudiar el ciclo vital del VHC e identificar potenciales dianas terapéuticas y el desarrollo preclínico de los STAT-C.
- El desarrollo clínico de los STAT-C se basa en el estudio de su eficacia y seguridad en combinación con IFN-pg y RBV, dado el rápido desarrollo de resistencias cuando se administran en monoterapia.
- Los STAT-C más avanzados son los inhibidores de la NS3/4A proteasa, boceprevir y telaprevir, que en los ensayos de fase III han demostrado un marcado aumento de la eficacia, pero con un aumento paralelo de efectos adversos.
- Los inhibidores de la NS5B Rd-Rp, si bien inicialmente van a seguir un desarrollo clínico similar a los inhibidores de la proteasa, van a permitir el estudio de combinaciones de STAT-C, con lo que en el futuro se podrá prescindir del IFN-pg y/o de la RBV.

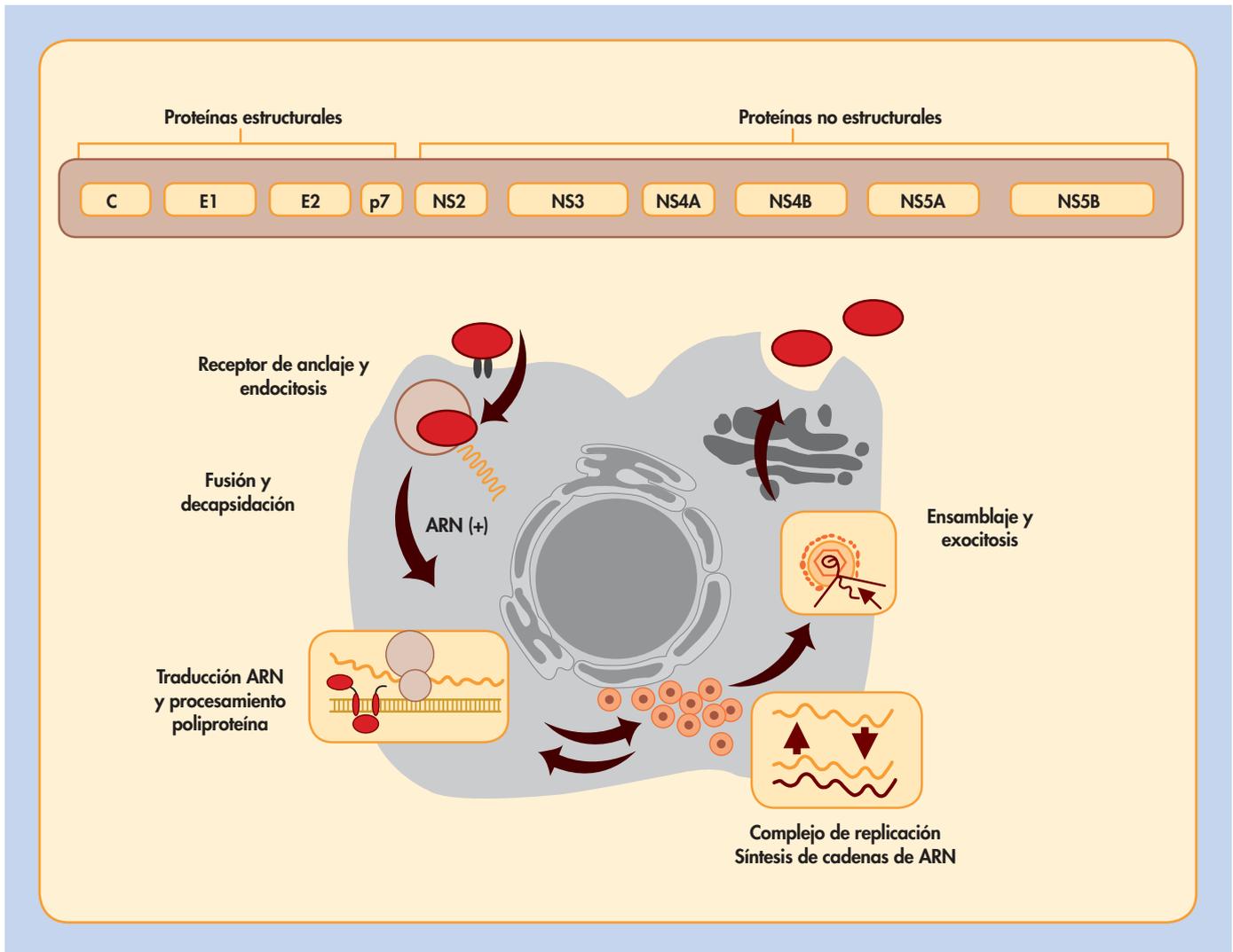


Figura 1. Organización genómica del VHC y ciclo vital de replicación en el hepatocito.

filina A, sintetizará la hebra ARN negativa que servirá de molde para la producción de las hebras de ARN positivas para su incorporación a nuevos viriones, para su traducción y producción de nuevas proteínas virales y también para su reincorporación al proceso de replicación. Finalmente, se producirá el ensamblaje y liberación de los nuevos viriones por exocitosis^{12,14,15}.

Prácticamente, todos los puntos comentados del ciclo vital del VHC son susceptibles de ser inhibidos mediante agentes antivirales selectivos, como se muestra en la tabla 1. Si bien en la actualidad la mayoría de los compuestos desarrollados tienen como diana la NS3 proteasa o la NS5B Rd-Rp, siendo los primeros los más adelantados en su desarrollo y próxima disponibilidad para el tratamiento de la HCC.

NUEVAS MODALIDADES EN EL TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C CRÓNICA

El tratamiento de la HCC va a entrar en un profundo, acelerado y esperanzador cambio en los próximos años. Se han desarrollado nuevas moléculas denominadas STAT-C (*specifically targeted*

antiviral therapy) o DAA (*direct acting antivirals*) que inhiben dianas clave del ciclo vital del VHC, pero su uso en monoterapia está desaconsejado, desde sus fases iniciales de desarrollo, por la rápida selección de mutantes resistentes¹⁶⁻¹⁸. Tanto la barrera genética a la resistencia como su eficacia en inhibir la replicación del VHC, aunque es diferente entre los diferentes compuestos (tabla 2), no modifica la necesidad de dirigir la investigación actual en el tratamiento de la HCC, tanto con inhibidores de proteasa como con los de la NS5B Rd-Rp, en su combinación con IFN-pg y RBV. Por lo tanto el desarrollo inicial, a expensas de futuras combinaciones de fármacos que lo eviten, va a estar limitado por diferentes aspectos:

- La pauta de tratamiento va a ser una triple terapia con IFN-pg y RBV, lo cual limita la posibilidad de expandir el tratamiento antiviral a pacientes con HCC con contraindicaciones o problemas de tolerancia al IFN o la RBV.

- No se han descrito resistencias del VHC frente al IFN ni se ha observado un efecto aditivo, incluso sinérgico, de este con los nuevos STAT-C¹⁹. El uso de una pauta inicial de 4 semanas de IFN-pg y RBV (*lead-in phase*) antes de la introducción del STAT-C puede disminuir las resistencias y aumentar la eficacia del tratamiento.

Tabla 1. Dianas moleculares del ciclo vital del VHC y tipo de inhibidor farmacológico en estudio. Agentes antivirales contra el VHC con información aportada durante la 61.ª Reunión de la AASLD (American Association for the Study of the Liver Diseases) del 29 de octubre al 2 de noviembre de 2010

Diana molecular	Tipo de inhibidor	Agente antiviral	Fase
Potenciar una acción inespecífica o de inmunidad innata frente al VHC	Agonista TLR	IMO-2125	Fase I
	Thymosin Vacunas terapéuticas	ChronVac-C GI-5005	Fase I/II Fase II
Inhibidores entrada celular	Ig poli/monoclonales frente a VHC Bloqueo E2	ITX5061	Fase II
Inhibición-bloqueo transporte ARN VHC (acción sobre IRES)	Ribozimas Oligonucleótidos antisentido ARN de interferencia	SPC3649	Fase I
Procesamiento poliproteína	Inhibidores proteasa NS3/4A	Telaprevir (VX-950)	Fase III
		Boceprevir (SCH 503034)	Fase III
		TMC435	Fase IIa
		R7227 (ITMN-191)	Fase II
		Vaniprevir (MK-7009)	Fase II
		BI201335	Fase II
		Narlaprevir (SCH 900518)	Fase II
		BMS-650032	Fase II
		PSI7977	Fase II
		ABT 450	Fase I
		ACH 2684	Fase I
		GS9256	Fase I
		GS9451	Fase I
		MK5172	Fase I
Replicación	Inhibidores de la polimerasa (RdRp)	Análogos de nucleós(t)idos	
		RG7128	Fase IIb
		IDX184	Fase IIa
		PSI-7851	Fase II
		Tegobuvir	Fase II
		PSI352938	Fase I
		Inhibidores no nucleósidos	
		GS-9190	Fase II
		ANA598	Fase II
		BI207127	Fase II
		VCH-916	Fase II
		Filibuvir (PF-00868554)	Fase II
		VX-222	Fase II
	IDX375	Fase I	
	Inhibidores NS5A	BMS-790052	Fase II
		BMS-24393	Fase I
		EDP-239	Fase I
		GS5885	Fase I
	Inhibidores helicasa		
		Inhibidores ciclofilina	DEBIO-025
SCY-635	Fase II		
NIM811	Fase II		

Ensamblaje/exocitosis VHC

Tabla 2. Comparación entre inhibidores de proteasa y de la polimerasa del VHC

Agente antiviral	Barrera genética	Eficacia	Actividad
Inhibidores de proteasa	Baja	Alta	Genotipo 1
Inhibidores de polimerasa AN	Alta	Baja	Todos los genotipos
Inhibidores de polimerasa NN	Baja	Media	Genotipo 1

AN: análogos de nucleósidos; Barrera genética: capacidad del fármaco en evitar la selección de resistencias, que se define como el número de mutaciones requeridas para producir una disminución significativa en la sensibilidad; Eficacia: capacidad en disminuir la carga viral del VHC sérica en monoterapia; NN: inhibidores no nucleósidos.

– La RBV seguirá teniendo un papel fundamental en el tratamiento, ya que su uso disminuye la probabilidad de *breakthrough* durante el tratamiento y de recidiva tras finalizarlo, a pesar de que sigamos sin conocer su mecanismo de acción¹⁹.

– Los tratamientos, en muchos casos, son dependientes del genotipo, lo que evitará su uso generalizado. Incluso habrá diferencias de eficacia o de tasa de desarrollo de resistencias según el subgenotipo¹⁶.

– La tolerancia inicialmente no mejorará. Los nuevos inhibidores de proteasa añadirán o aumentarán efectos adversos a la doble terapia previa, lo que parece que aumentará la tasa de discontinuaciones, y será fundamental establecer en cada paciente el balance del beneficio por eficacia y del riesgo por toxicidad medicamentosa¹⁹.

– El coste del tratamiento se verá incrementado de forma significativa, por lo tanto habrá que evaluar qué pacientes se benefician más de esta terapia. En pacientes con genotipo 1 que consiguen una respuesta virológica rápida (RVR) en la semana 4 con IFN-pg y RBV puede que los STAT-C más avanzados en su desarrollo no añadan un beneficio neto y en pacientes no respondedores nulos (< 1 log de disminución del ARN VHC sérico en la semana 4) quizá la RVS obtenida no justifique el gasto en una triple terapia. En este sentido, la determinación del polimorfismo de la IL-28B puede tener un gran valor añadido en la predicción de la RVS y la individualización del tratamiento^{20,21}.

A finales de 2011 y principios de 2012, se espera tener en el mercado los primeros 2 inhibidores de proteasa (IP), boceprevir (BOC) y telaprevir (TVR), y para 2013 o 2014, nuevos IP y los primeros inhibidores de la polimerasa, junto con IFN-pg y RBV, o quizá en alguna triple o cuádruple terapia. Pautas sin IFN-pg y/o RBV no son esperables antes de 2015, e incluso nuevos IFN más eficaces o con mejor perfil de seguridad^{18,22}, al igual que análogos de RBV, puede que los sustituyan y persistan en pautas de tratamiento futuras. Hay que tener en cuenta que el VHC no se integra en el núcleo celular y, por lo tanto, es un virus erradicable, por lo que el objetivo no es inhibir su replicación, sino conseguir la curación de la infección.

INHIBIDORES DE LA NS3/4A PROTEASA DEL VHC

La NS3 proteasa tiene un papel fundamental en el ciclo vital del VHC, lo que lo hizo ser una diana ideal para el desarrollo de terapias contra el VHC. Actualmente disponemos de dos tipos de IP, de unión no covalente, como el ITMN-191, y los de unión covalente y reversible, como el BOC y el TVR; estos últimos dos compuestos son los que han alcanzado la fase III en su desarrollo²³.

El BOC demostró su seguridad y eficacia en combinación con IFN-pg y RBV en el estudio de fase II, SPRINT-1²⁴, por lo que prosiguió su investigación a fase III, SPRINT-2²⁵ en pacientes *naïve* y el RESPOND-2²⁶, en pacientes no respondedores. En el diseño de los estudios se ha mantenido una fase previa de tratamiento con IFN-pg y RBV durante 4 semanas antes de la introducción del BOC, en cuanto optimiza su eficacia, maximiza la respuesta inmunológica y disminuye la posibilidad de la selección de resistencias. Además, se ha seguido un diseño de “terapia guiada por la respuesta”, siendo la RVR tras la introducción de

BOC el mejor predictor para la RVS, pudiendo seleccionar tratamientos más cortos en los pacientes que la alcanzan²⁷.

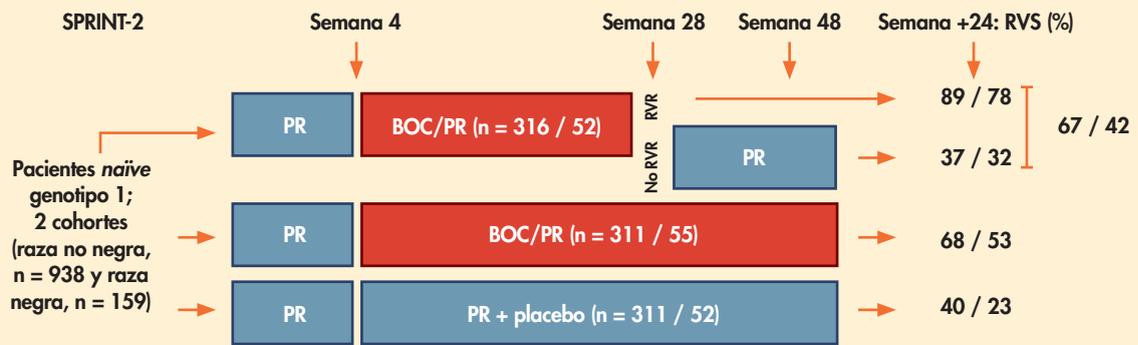
El TVR en los estudios de fase II, tanto para pacientes *naïve* (PROVE 1 y 2)^{28,29} como en pacientes previamente tratados (PROVE 3)³⁰, demostró un significativo incremento en la RVS con un tratamiento en genotipo 1 acortado a 24 semanas, si bien, con la necesidad de mantener la RBV en la pauta terapéutica. Ya se han comunicado datos de los ensayos de fase III en pacientes *naïve* en los que también se ha estudiado una duración de la terapia guiada según la respuesta virológica durante el tratamiento. En el estudio ILLUMINATE³¹, se valoró tratamiento de 24 semanas si se obtenía RVR, confirmada en la semana 12, respecto a 48 semanas de terapia. Aquellos que no la conseguían eran tratados durante 48 semanas. En el estudio ADVANCE³², se valoró si el tiempo de triple terapia podría ser reducido de 12 a 8 semanas. Se tienen datos parciales no comunicados del estudio REALIZE³³ en pacientes previamente tratados, en el que se ha valorado si se mejora la RVS con un *lead-in* de 4 semanas con IFN-pg y RBV, siendo todos los grupos tratados a 48 semanas. Una diferencia entre ambos IP es que, mientras el BOC se administra durante todo el tiempo de tratamiento, en el caso del TVR es solamente durante las primeras 12 semanas. Un punto significativo, por su marcada implicación en la adherencia del paciente, es que su administración debe ser cada 8 horas. Los IP de segunda generación y los inhibidores de la NS5B Rd-Rp mejorarán con seguridad este aspecto.

En las figuras 2 y 3 se muestran los diseños de los estudios en fase III de ambos IP y la RVS obtenida. El diseño de los estudios difiere, al igual que las características de los pacientes incluidos, por lo que los datos no son comparables directamente y tendremos que esperar a tener todos los datos publicados para poder hacer un análisis más exhaustivo. Los resultados de estos estudios se han presentado recientemente, queda, por lo tanto, que se confirmen de forma definitiva y así disponer de todos los resultados de los análisis realizados. No obstante, resulta claro y palpable el significativo aumento en la RVS obtenida en el genotipo 1, incluso con terapias de duración inferior a las 48 semanas en un porcentaje muy significativo de pacientes. Aunque en cuanto a la seguridad de los fármacos, se ha observado una mayor tasa de anemia y disgeusia en los estudios con BOC, y de *rash* cutáneo, anemia, náuseas y diarrea con el TVR^{25,26,31,32}. El uso de eritropoyetina estuvo permitido sólo en los estudios con BOC.

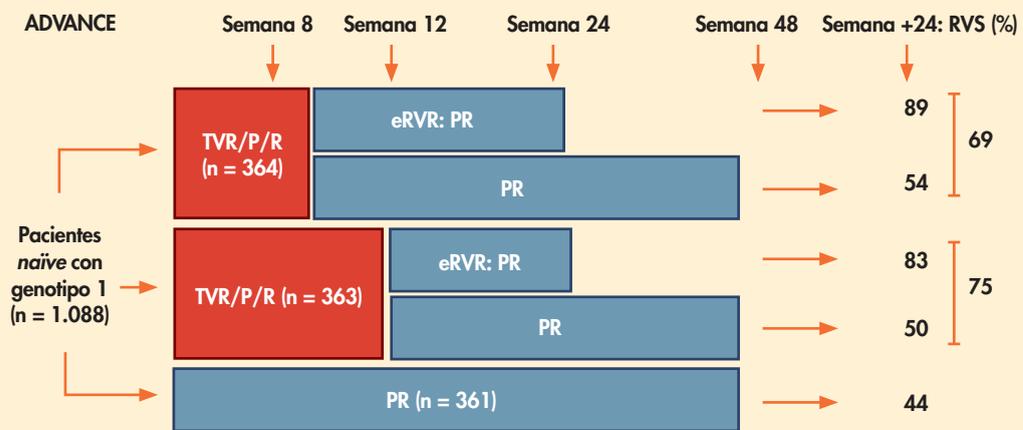
INHIBIDORES DE LA NS5B POLIMERASA DEL VHC

Se han desarrollado dos tipos de inhibidores de la NS5B Rd-Rp. Los análogos de nucleósidos/nucleótidos (AN) que actúan sobre el sitio activo de la enzima, tras su conversión a su forma activa trifosfato, mimetizando el sustrato de la enzima y produciendo la terminación de la cadena en síntesis. Los inhibidores no nucleósidos (NN) que son inhibidores alostéricos que producen cambios conformacionales en la enzima. Se han desarrollado 4 tipos diferentes de NN según los sitios que se pueden inhibir de este modo en la enzima^{34,35}.

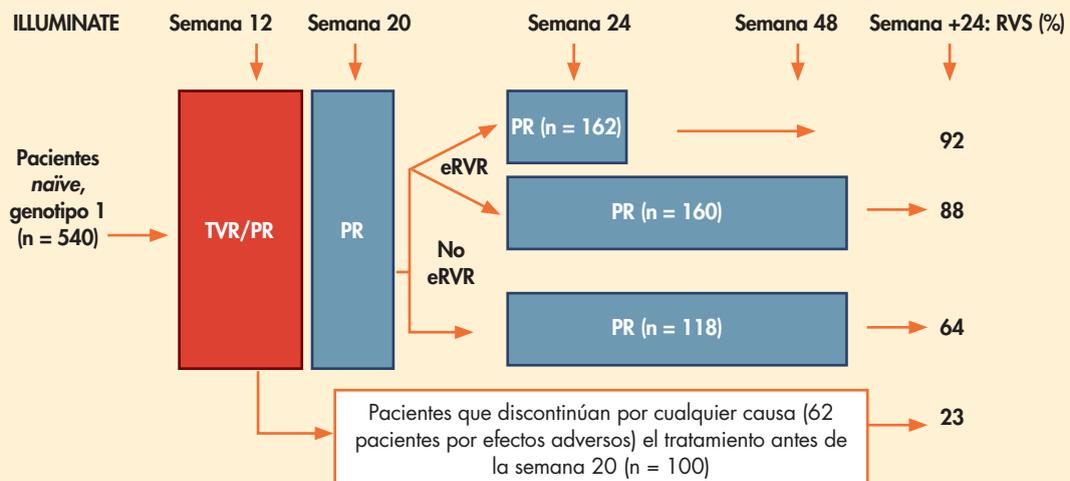
Si bien se espera menor toxicidad de estos compuestos, dada la diferente estructura de la polimerasa viral respecto a las del huésped, los dos AN más avanzados fueron retirados durante su



BOC: boceprevir, 800 mg/8 h; P: IFN-pg alfa-2b 1,5 µg/kg/semana; R: RBV 600-1.400 mg/día según peso.
 RVR: ARN VHC indetectable en semana 4 de tratamiento con BOC (semana 8 de tratamiento) y siguientes determinaciones.
 Resultados de SVR según intención de tratamiento



TVR: telaprevir 750 mg/8 h; P: IFN-pg alfa-2a 180 µg/semana; R: RBV 1.000-1.200 mg/día.
 eRVR: RVR extendida = ARN VHC indetectable en semanas 4 y 12



TVR: telaprevir 750 mg/8 h; P: IFN-pg alfa-2a 180 µg/semana; R: RBV 1.000-1.200 mg/día.
 eRVR: RVR extendida = ARN VHC indetectable en semanas 4 y 12

Figura 2. Diseño y RVS obtenidos por brazo de los estudios de fase III en pacientes naïve con boceprevir y telaprevir. Se ha diferenciado con el color rojo las fases durante el estudio en que se administra el IP.

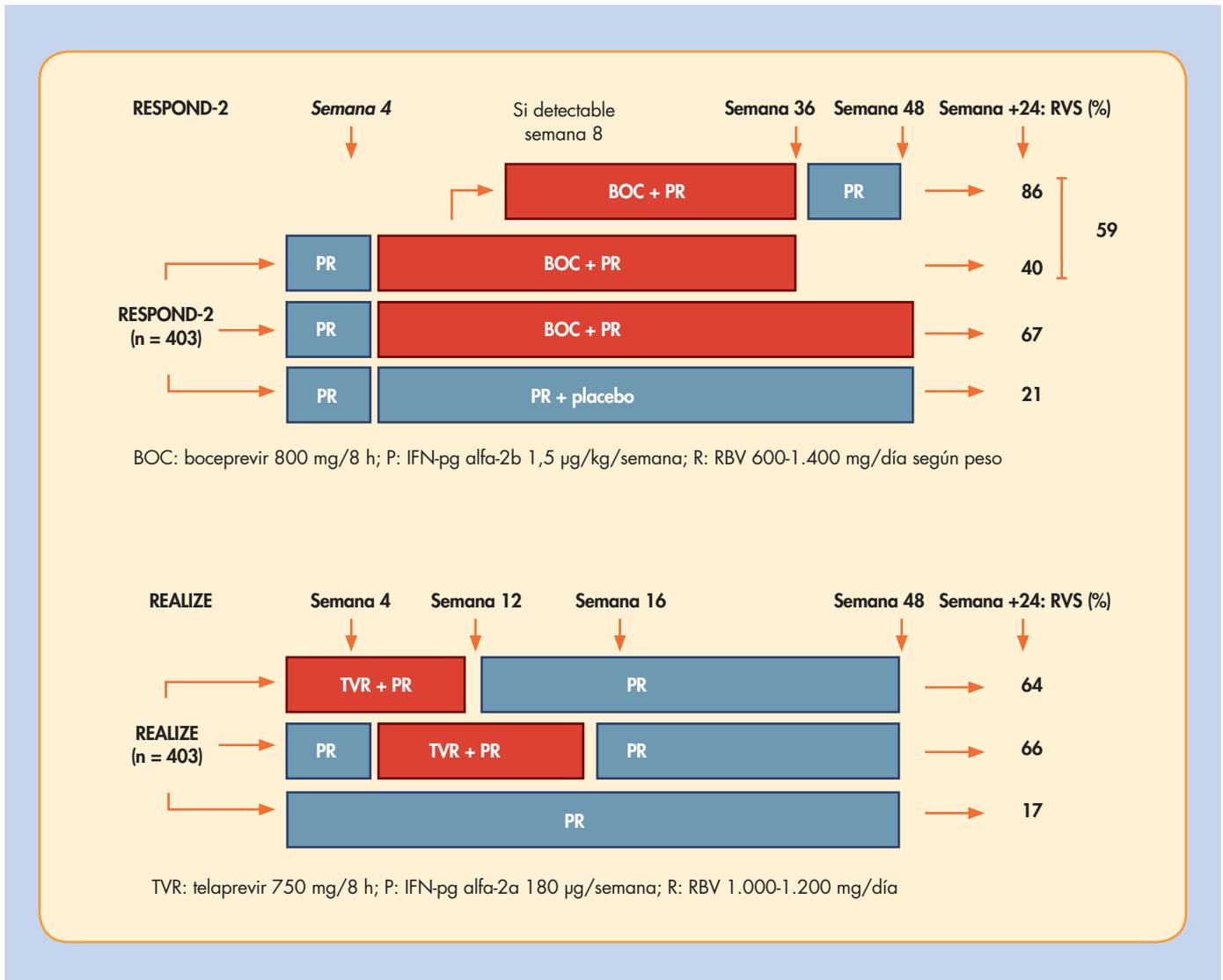


Figura 3. Diseño y RVS obtenidos por brazo de los estudios de fase III en pacientes en retratamiento con boceprevir y telaprevir. Los datos del estudio REALIZE son por comunicado de prensa de sus resultados (datos no comunicados durante la 61.ª Reunión de la AASLD). Se ha diferenciado con el color rojo las fases durante el estudio en que se administra el IP.

desarrollo por este motivo (toxicidad gastrointestinal en el caso de la valpocitabina y hematológica en el caso del R1626)^{34,35}, por lo que el desarrollo de los inhibidores de la polimerasa va más retrasado respecto a su llegada a la práctica clínica respecto a los IP previamente comentados. Su capacidad de inhibir la replicación del VHC es inferior a la de los IP, pero su barrera genética a la resistencia es, de forma general, superior (tabla 2). Se espera que los AN tengan actividad contra todos los genotipos, dado que la polimerasa del VHC está muy conservada entre ellos, en cambio los NN serán activos probablemente solamente frente al genotipo 1, e incluso con diferencias según el subgenotipo³⁵. Un punto importante en la investigación con los inhibidores de la NS5B Rd-Rp es que desde fases tempranas se está valorando su eficacia y seguridad en tratamientos combinados con IP, con o sin IFN-pg y/o RBV. Un ejemplo patente de esta línea de investigación es la reciente publicación de un estudio en fase I de combinación del AN RG7128 con el IP danoprevir en el estudio INFORM-1³⁶.

CONCLUSIONES

La llegada a la práctica clínica de los nuevos antivirales STAT-C producirá un antes y un después en el tratamiento de la HCC. La pauta actual de tratamiento con IFN-pg y RBV se verá combinada con diferentes IP, la fase más precoz, y con inhibidores de la polimerasa posteriormente, con un marcado incremento en su eficacia a costa de un más que probable, al menos inicialmente, aumento de efectos secundarios. Va a ser posible una terapia guiada por la respuesta virológica durante el tratamiento, consiguiendo en un porcentaje elevado de pacientes con genotipo 1, los primeros que tendrán sus STAT-C específicos, tratamientos más cortos en el tiempo.

En un futuro más lejano, combinaciones de STAT-C con o sin terapia basada en IFN y/o RBV podrán alcanzarse y, por lo tanto, expandir las indicaciones del tratamiento y su tolerancia y seguridad en un escenario de una probable muy alta eficacia terapéutica.

BIBLIOGRAFÍA



www.ghcontinuada.com
Encontrará enlaces a los
resúmenes de esta bibliografía

● Importante ●● Muy importante

■ Ensayo clínico controlado

1. Buti M, San Miguel R, Brosa M, Cabañas JM, Medina M, Angel Casado M, et al. Estimating the impact of hepatitis C virus therapy on future liver-related morbidity, mortality and costs related to chronic hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42:639-45.
2. Manns MP, McHutchison JG, Gordon SC, Rustgi VK, Shiffman M, Reindollar R, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin compared with interferon alfa-2b plus ribavirin for initial treatment of chronic hepatitis C: a randomised trial. *Lancet.* 2001;358:958-65.
3. Fried MW, Shiffman ML, Reddy KR, Smith C, Marinos G, Goncalves FL Jr, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 2002;347:975-82.
4. Hadziyannis SJ, Sette Jr H, Morgan TR, Balan V, Diago M, Marcellin P, et al. Peginterferon-a2a and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C. A randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med.* 2004;140:346-55.
5. McHutchison JG, Lawitz EJ, Shiffman ML, Muir AJ, Galler GW, McCone J, et al. Peginterferon alfa-2b or alfa-2a with ribavirin for treatment of hepatitis C infection. *N Engl J Med.* 2009;361:580-93.
6. Zeuzem S, Buti M, Ferenci P, Sperl J, Horsmans Y, Cianciara J, et al. Efficacy of 24 weeks treatment with peginterferon alfa-2b plus ribavirin in patients with chronic hepatitis C infected with genotype 1 and low pretreatment viremia. *J Hepatol.* 2006;44:97-103.
7. Jensen DM, Morgan TR, Marcellin P, Pockros PJ, Reddy KR, Hadziyannis SJ, et al. Early identification of HCV genotype 1 patients responding to 24 weeks peginterferon a-2a (40 kd)/ribavirin therapy. *Hepatology.* 2006;43:954-60.
8. Mangia A, Minerva N, Bacca D, Cozzolongo R, Ricci GL, Carretta V, et al. Individualized treatment duration for hepatitis C genotype 1 patients: A randomized controlled trial. *Hepatology.* 2008;47:43-50.
9. Shiffman ML, Suter F, Bacon BR, Nelson D, Harley H, Solá R, et al. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 16 or 24 weeks in HCV genotype 2 or 3. *N Engl J Med.* 2007;357:124-34.
10. Shiffman ML, Salvatore J, Hubbard S, Price A, Sterling RK, Stravitz T, et al. Treatment of chronic hepatitis C virus genotype 1 with peginterferon, ribavirin and epoetin alpha. *Hepatology.* 2007;46:371-9.
11. Webster DP, Klennerman P, Collier J, Jeffery KJM. Development of novel treatments for hepatitis C. *Lancet Infect Dis.* 2009;9:108-17.
12. ● Bartenschlager R, Cosset F-L, Lohmann V. Hepatitis C virus replication cycle. *J Hepatol.* 2010;53:583-5.
13. Lange CM, Sarrazin C, Zeuzem S. Review article: specifically targeted anti-viral therapy for hepatitis C — a new era in therapy. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;32:14-28.
14. ● Chung TR, Davis GL, Sherman KE. The future of HCV: Small molecules in development for chronic hepatitis C. Disponible en: www.clinicaloptions.com/HCVFuture
15. Thomas DL, Pawlotsky J-M, Schulz J, King E, Tanzola M. Update on investigational HCV agents. *Clinical Care Options. Hepatitis.* Disponible en: www.clinicaloptions.com/Hepatitis/Treatment%20Updates.aspx
16. ● Sarrazin C, Zeuzem S. Resistance to direct antiviral agents in patients with hepatitis C virus infection. *Gastroenterology.* 2010;138:447-62.
17. Thompson AJV, McHutchison JG. Antiviral resistance and specifically targeted therapy for HCV (STAT-C). *J Viral Hep.* 2009;16:377-87.
18. Shimakami T, Lanford RE, Lemon SM. Hepatitis C: recent successes and continuing challenges in the development of improved treatment modalities. *Curr Opin Pharmacol.* 2009;9:537-44.
19. ●● Naggie S, Patel K, McHutchison J. Hepatitis C virus directly acting antivirals: current developments with NS3/4A HCV serine protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2063-9.
20. ● Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461:399-401.
21. ● Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, et al. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pretreatment predictor of sustained virologic response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology.* 2010;139:120-9.
22. Quer J, Buti M, Cubero M, Guardia, Esteban R, Esteban JI. New strategies for the treatment of hepatitis C virus infection and implications of resistance to new direct-acting antiviral agents. *Infection and Drug Resistance.* 2010;3:133-45.
23. ● Chen KX, Njoroge FG. A review of HCV protease inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs.* 2009;10:821-37.
24. ●● Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, et al. Efficacy of boceprevir, an NS3 protease inhibitor in combination with peginterferon alfa-2b and ribavirin in treatment-naïve patients with genotype 1 hepatitis C infection (SPRINT-1): an open-label, randomised, multicentre phase 2 trial. *Lancet.* 2010;376:705-16.
25. ●● Poordad F, McCone J, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, et al. Boceprevir combined with peginterferon alfa-2b/ribavirin for treatment-naïve patients with HCV genotype 1: SPRINT-2 final results. Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Abstract LB4.
26. ●● Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, et al. HCV RESPOND-2 final results: High sustained virologic response among genotype 1 previous non-responders and relapsers to peginterferon/ribavirin when re-treated with boceprevir plus PEGINTRON (peginterferon alfa-2b)/ribavirin. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Disease. *Hepatology.* 2010;52:430A.
27. ● Chary A, Holodniy M. Recent advances in Hepatitis C virus treatment: Review of HCV protease inhibitor clinical trials. *Reviews on Recent Clinical Trials.* 2010;5:158-73.
28. ●● McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, et al. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1827-38.
29. ●● Hézode C, Forestier N, Dusheiko G, Ferenci P, Pol S, Goester T, et al. Telaprevir and peginterferon with or without ribavirin for chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2009;360:1839-50.
30. ●● McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, et al. Telaprevir for previously treated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2010;362:1292-303.
31. ●● Sherman KE, Flamm SL, Afdhal NH, Nelson DR, Sulkowski MS, Everson GT, et al. Telaprevir in combination with peginterferon alfa2a and ribavirin for 24 or 48 weeks in treatment-naïve genotype 1 HCV patients who achieved an extended rapid viral response: Final results of phase 3 ILLUMINATE Study. Program and abstracts of the 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. Abstract LB2.
32. ●● Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko GM, Di Bisceglie AM, Reddy R, Bzowej NH, et al. Telaprevir in combination with peginterferon and ribavirin in genotype 1 HCV treatment-naïve patients: Final results of phase 3 ADVANCE study. 61st Annual Meeting of the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology.* 2010;52:427A.
33. Drugs in development: Telaprevir. Disponible en: http://www.hcvadvocate.org/hepatitis/factsheets_pdf/Telaprevir.pdf
34. ● Watkins WJ, Ray AS, Chong LS. HCV NS5B polymerase inhibitors. *Curr Opin Investig Drugs.* 2010;13:441-65.
35. ●● Legrand-Abravanel F, Nicot F, Izopet J. New NS5B polymerase inhibitors for hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19:963-75.
36. ●● Gane EJ, Roberts SK, Stedman CAM, Angus PW, Ritchie B, Elston R, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG 7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2010;376:1467-1475.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

Naggie S, Patel K, McHutchison J. Hepatitis C virus directly acting antivirals: current developments with NS3/4A HCV serine protease inhibitors. *J Antimicrob Chemother.* 2010;65:2063-9.

Completa revisión y bien dirigida en su línea argumental desde un punto de vista muy práctico para la comprensión del desarrollo y futuro de los inhibidores de la NS3/4A proteasa en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Legrand-Abravanel F, Nicot F, Izopet J. New NS5B polymerase inhibitors for hepatitis C. *Expert Opin Investig Drugs.* 2010;19:963-75.

Detallada revisión de todos los tipos de inhibidores de la NS5B Rd-Rp y resultados obtenidos con los compuestos en desarrollo.

Gane EJ, Roberts SK, Stedman CAM, Angus PW, Ritchie B, Elston R, et al. Oral combination therapy with a nucleoside polymerase inhibitor (RG 7128) and danoprevir for chronic hepatitis C genotype 1 infection (INFORM-1): a randomised, double-blind, placebo-controlled, dose-escalation trial. *Lancet.* 2010;376:1467-75.

Primer estudio publicado de forma completa de un tratamiento de combinación de STAT-C sin IFN-pg y RBV, y que abre esta línea de investigación en el tratamiento de la hepatitis C crónica.

Chung TR, Davis GL, Sherman KE. The future of HCV: Small molecules in development for chronic hepatitis C. Disponible en: www.clinicaloptions.com/HCVFuture

Revisión en este caso en particular completa del ciclo celular del VHC y del desarrollo de las STAT-C, y que da ejemplo de la calidad del programa de formación en general para las hepatitis virales (Clinical Care Options in Hepatitis); fundamental para estar al día y obtener información sobre los últimos estudios publicados o comunicados en congresos.