

FACULTAD DE MEDICINA

Departamento de Medicina



**REACCIONES ADVERSAS CUTÁNEAS A TELAPREVIR
Y BOCEPREVIR ADMINISTRADOS EN TRIPLE
TERAPIA EN PACIENTES CON HEPATITIS C CRÓNICA
EN PRÁCTICA CLÍNICA**

TESIS DOCTORAL PRESENTADA COMO COMPENDIO DE
PUBLICACIONES

Raquel Carrascosa de Lome

Director:

Dr. Abilio Javier Sánchez Pérez

Madrid, 2016

Dedicado a mi familia.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Abilio Javier Sánchez Pérez, no solo por sus conocimientos y orientación en la realización de este proyecto, sino también por sus ganas de enseñar, su paciencia, disponibilidad y apoyo incondicional.
- A la Dra. Mar Llamas Velasco, por sus ganas de hacer nuevos proyectos y su inestimable ayuda tanto en este como en otros proyectos que hemos emprendido juntas.
- A Dr. Esteban Daudén, mi jefe los dos últimos años de residencia, y a todos los miembros del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario La Princesa, por haber colaborado en la realización de este proyecto y haber compartido mi día a día en la consulta.
- A los doctores Tomás Álvarez, Luisa Consuelo García Buey, Leticia González y Yolanda Real del Servicio de Digestivo; al Dr. Carlos Gordillo del Servicio de Anatomía Patológica y a todo el Servicio de Farmacia del Hospital Universitario La Princesa, sin los cuales este trabajo no habría sido posible.
- A mis actuales compañeros del Servicio de Dermatología del Hospital Universitario Infanta Leonor por hacerme tan fácil y agradable el trabajo del día a día y, en especial, a mi jefe el Dr. Pablo de la Cueva por sus valiosos consejos y su inestimable apoyo.
- Al Dr. Olmedo, jefe del Servicio de Digestivo del Hospital General Universitario de Ciudad Real, por su ayuda en la parte final de esta tesis.

- A mis padres, mi hermana y Jose que como siempre me han apoyado y ayudado, además de darme su cariño y comprensión.

A todos ellos, gracias.

ÍNDICE

1. PRESENTACIÓN.....	17
2. RESUMEN	19
2.1. Introducción.....	19
2.2. Objetivos.....	20
2.3. Material y métodos	20
2.4. Resultados.....	23
2.5. Discusión	25
2.6. Conclusiones.....	27
3. INTRODUCCIÓN	31
3.1. La hepatitis C: características generales	31
3.1.1. Etiología: Virus de la hepatitis C.....	31
3.1.1.1. Organización y expresión del genoma	31
3.1.1.2. Replicación.....	33
3.1.1.3. Variabilidad genética.....	34
3.1.2. Epidemiología.....	34
3.1.2.1. Incidencia y prevalencia.....	35

3.1.2.2.	Distribución de los distintos genotipos del virus de la hepatitis C.....	36
3.1.2.3.	Vías de transmisión	36
3.1.2.3.1.	Vías de transmisión parenterales	36
3.1.2.3.2.	Vías de transmisión no parenterales	37
3.1.3.	Historia natural	37
3.1.4.	Diagnóstico de la infección	38
3.1.4.1.	Pruebas moleculares	38
3.1.4.2.	Pruebas serológicas	38
3.2.	Tratamiento de la hepatitis C crónica	39
3.2.1.	Objetivo del tratamiento	39
3.2.2.	Factores a considerar antes de iniciar el tratamiento.....	40
3.2.2.1.	Genotipo del virus de la hepatitis C	40
3.2.2.2.	Tratamiento antiviral previo y respuesta al mismo	40
3.2.2.3.	Grado de fibrosis hepática.....	41
3.2.2.4.	Polimorfismos en el gen de la interleuquina 28B.....	41
3.2.3.	Tratamientos antivirales empleados	42
3.2.3.1.	Interferón α pegilado y ribavirina.....	42
3.2.3.1.1.	Biterapia interferón α pegilado/ribavirina	43
3.2.3.2.	Antivirales de acción directa: telaprevir y boceprevir.....	44
3.2.3.2.1.	Triple terapia con telaprevir	45

3.2.3.2.2.	Triple terapia con boceprevir	47
3.2.3.3.	Antivirales de acción directa de nueva generación	50
3.3.	Reacciones adversas cutáneas a fármacos.....	50
3.4.	Efectos adversos cutáneos a la triple terapia antiviral.....	52
3.4.1.	Efectos adversos cutáneos por interferón α pegilado y ribavirina.....	52
3.4.1.1.	Reacciones en el sitio de inyección.....	53
3.4.1.2.	Psoriasis.....	53
3.4.1.3.	Reacción eccematosa o tipo eccema	53
3.4.1.4.	Alopecia y otras anomalías del pelo.....	54
3.4.1.5.	Sarcoidosis	54
3.4.1.6.	Lupus.....	54
3.4.1.7.	Alteraciones en la pigmentación	55
3.4.1.8.	Erupciones liquenoides	55
3.4.1.9.	Otras reacciones cutáneas infrecuentes	55
3.4.2.	Efectos adversos cutáneos por telaprevir y boceprevir en triple terapia	55
3.4.2.1.	Efectos adversos cutáneos por telaprevir en triple terapia	55
3.4.2.2.	Efectos adversos cutáneos por boceprevir en triple terapia.....	58
4.	OBJETIVOS.....	59
5.	MATERIAL Y MÉTODOS.....	61

6. RESULTADOS	61
7. DISCUSIÓN	97
7.1. Frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual.....	97
7.1.1. Frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	97
7.1.2. Frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	98
7.1.3. Comparación entre la frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual.....	99
7.2. Características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual	100
7.2.1. Características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	100
7.2.2. Características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	102
7.2.3. Comparación entre las características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual .	102
7.3. Características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual	103

7.3.1. Características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	103
7.3.2. Características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	104
7.3.3. Comparación entre las características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual	105
7.4. Gravedad de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual.....	106
7.4.1. Gravedad de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	106
7.4.2. Gravedad de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	107
7.4.3. Comparación entre la gravedad de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual.....	108
7.5. Manejo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual.....	109
7.5.1. Manejo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	109
7.5.1.1. Interrupción del tratamiento antiviral por los efectos adversos cutáneos.....	109
7.5.1.2. Tratamiento de los efectos adversos cutáneos.....	110

7.5.2. Manejo de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	113
7.5.2.1. Interrupción del tratamiento antiviral por los efectos adversos cutáneos.....	113
7.5.2.2. Tratamiento de los efectos adversos cutáneos.....	113
7.5.3. Comparación entre el manejo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual.....	114
7.5.3.1. Interrupción del tratamiento antiviral por los efectos adversos cutáneos.....	114
7.5.3.2. Tratamiento de los efectos adversos cutáneos.....	114
7.6. Impacto de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual.....	115
7.6.1. Impacto de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual	115
7.6.2. Impacto de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual	115
7.6.3. Comparación entre el impacto de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual	116

7.7. Factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual	116
7.7.1. Factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	116
7.7.2. Factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual	118
7.7.3. Comparación entre los factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual	118
7.8. Limitaciones del estudio	119
8. CONCLUSIONES	121
9. BIBLIOGRAFÍA	123
10. ANEXOS	151

1. PRESENTACIÓN

Uno de los principales problemas a los que se enfrentan los médicos en la práctica clínica habitual son los efectos adversos que sufren los pacientes durante los tratamientos farmacológicos. Dentro de ellos destaca el desarrollo de reacciones cutáneas, que son el efecto adverso más frecuente, y suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad.

Recientemente ha tenido lugar una revolución en el tratamiento de la hepatitis C crónica, gracias al desarrollo de fármacos dirigidos contra dianas específicas del virus. Los primeros fármacos aprobados fueron telaprevir y boceprevir, los cuales inhiben la serin proteasa NS3/4A necesaria para la replicación viral. Estos fármacos se administran junto con la terapia clásica (interferón α pegilado/ribavirina) aumentando su eficacia pero también sus efectos adversos, especialmente los cutáneos.

En nuestro trabajo se estudiaron las reacciones adversas cutáneas que acontecieron en un grupo de pacientes tratados con triple terapia antiviral con ambos inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir) administrados en práctica clínica habitual. En una primera parte se estudió la frecuencia de aparición de estas reacciones cutáneas y se describieron de forma detallada sus características clínicas e histopatológicas, su gravedad y manejo terapéutico, y la necesidad de interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos. En una segunda parte se analizó si la aparición de estas reacciones cutáneas tenía algún impacto en la curación de la hepatitis C y si existían factores de riesgo implicados en el desarrollo de estas reacciones cutáneas.

2. RESUMEN

2.1. Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C representa un importante problema de salud a nivel mundial y es una de las principales causas de hepatitis crónica, cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante hepático. En nuestro medio, al igual que en Europa y en el Norte de América, el genotipo 1 del virus de la hepatitis C es el más prevalente. Hasta el año 2011, todos los pacientes con hepatitis C crónica eran tratados con interferón α pegilado y ribavirina, con unas tasas de curación inferiores al 50%. Sin embargo, ese año fueron aprobados por la US Food and Drug Administration y por la European Medicines Agency el telaprevir y el boceprevir, lo cual supuso una revolución en el tratamiento de la hepatitis C. Estos fármacos actúan directamente inhibiendo la replicación viral y se administran en triple terapia junto con interferón α pegilado y ribavirina, obteniéndose unas mayores tasas de curación y menos resistencias. El problema es que su adición a la terapia clásica no solo ha aumentado notablemente la eficacia sino también los efectos adversos, especialmente los cutáneos.

En base a las primeras descripciones de estos efectos adversos cutáneos que tuvieron lugar durante los ensayos clínicos con estos inhibidores de proteasa (sobre todo en el caso del telaprevir) y a las escasas publicaciones en práctica clínica habitual que existían en ese momento, se realizó este trabajo. Se estudió la frecuencia de aparición de estas reacciones adversas cutáneas y se describieron de forma detallada sus características clínicas e histopatológicas, su gravedad y manejo terapéutico, y la necesidad de interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos. Además, se analizó si la aparición de estas reacciones cutáneas tenía algún impacto en

la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida y si existían factores de riesgo implicados en el desarrollo de estas reacciones cutáneas.

2.2. Objetivos

Objetivo principal

Estudiar la frecuencia de las reacciones adversas cutáneas que acontecen durante la triple terapia con un inhibidor de proteasa (telaprevir o boceprevir) en la práctica clínica habitual, y describir sus características clínicas e histopatológicas, su gravedad y manejo terapéutico y la necesidad de interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos. (*Artículos 1, 2, 3 y 4*)

Objetivo secundario

Determinar si la aparición de reacciones adversas cutáneas durante la administración de telaprevir y boceprevir según práctica clínica habitual tiene algún impacto en la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida e identificar los factores de riesgo implicados en el desarrollo de estas reacciones cutáneas. (*Artículo 5*)

2.3. Material y métodos

Se realizó un estudio prospectivo para estudiar la aparición de reacciones adversas cutáneas en 82 pacientes que iniciaron tratamiento antiviral con triple terapia con interferón α pegilado/ribavirina y un inhibidor de proteasa, de los cuales 60 fueron tratados con telaprevir y 22 con boceprevir, en los Servicios de Dermatología y Digestivo del Hospital Universitario La Princesa entre Febrero de 2012 y Junio de 2014.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, subsidiarios de recibir triple terapia antiviral con telaprevir o boceprevir en el Servicio de Digestivo de nuestro Centro y en el periodo de tiempo especificado.

Se excluyó a todos aquellos pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento antiviral por falta de respuesta al mismo, por efectos adversos distintos a los cutáneos o por abandono del tratamiento.

A todos los pacientes se les realizaron controles periódicos en los servicios de Digestivo y Dermatología, siendo evaluados por al menos un dermatólogo, y con un seguimiento posterior de hasta 6 meses después de la finalización del tratamiento antiviral. Aquellos que desarrollaron una reacción cutánea tuvieron un seguimiento dermatológico más estrecho, realizándose en algunos casos una biopsia cutánea, y pautándose tratamiento adecuado.

Se recogieron los siguientes datos clínicos: edad, sexo, inicio del tratamiento antiviral, inicio del tratamiento con el inhibidor de proteasa, desarrollo de prurito y/o reacción cutánea, tipo morfológico, localización, gravedad, tiempo de aparición de la reacción cutánea desde el inicio del inhibidor de proteasa, suspensión del tratamiento antiviral debido al efecto adverso cutáneo, respuesta viral sostenida, subtipos del virus hepatitis C genotipo 1 (subtipos 1a y 1b), polimorfismos en el gen de la interleuquina 28B (rs12979860 y rs8099917), estado respecto al tratamiento antiviral previo (naïve vs previamente tratados), fibrosis hepática, anemia, administración de fármacos concomitantes, coinfección VIH y criterios de dermatitis atópica, según la versión española validada del cuestionario diagnóstico del Grupo de Trabajo de Dermatitis Atópica del Reino Unido.

Las reacciones adversas cutáneas se clasificaron en base a su morfología clínica en: maculopapulares (definidas por la presencia de máculas y pápulas eritematosas confluentes, con o sin prurito asociado, sin descamación, sin vesículas ni lesiones excoriadas ni costras; que recordaban clínicamente a un exantema vírico), eccematosas (definidas por la presencia de pápulas y placas eritematosas, pruriginosas, de superficie descamativa, con o sin vesículas, lesiones excoriadas y/o costras; clínicamente similares a un eccema), urticariformes (definidas por la presencia de pápulas y placas eritematoedematosas, pruriginosas, sin descamación, sin vesículas ni lesiones excoriadas ni costras; similares clínicamente a una urticaria convencional), liquenoides (definidas por la presencia de pápulas y placas eritemato-violáceas, pruriginosas, de superficie brillante; similares al liquen plano) y tipo eritema multiforme (definidas por la presencia de placas eritematosas con forma de diana o escarapela; similares al eritema exudativo multiforme). El diagnóstico del síndrome de reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos se llevó a cabo en base a los criterios diagnósticos del Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (RegiSCAR).

Según su gravedad, estas reacciones cutáneas se clasificaron en tres tipos: leves o grado 1 (localizadas, sin vesículas ni ampollas, sin lesiones en diana ni despegamiento epidérmico, sin erosiones mucosas ni púrpura palpable y sin síntomas sistémicos que indicasen afectación de órganos internos), moderadas o grado 2 (difusas con una extensión menor del 50% de la superficie corporal, sin vesículas ni ampollas, sin lesiones en diana ni despegamiento epidérmico, sin erosiones mucosas ni púrpura palpable y sin síntomas sistémicos que indicasen afectación de órganos internos) y graves o grado 3 (generalizadas que afectasen a más del 50% de la superficie corporal o que presentasen vesículas o ampollas, lesiones en diana, despegamiento epidérmico,

erosiones mucosas, púrpura palpable y/o síntomas sistémicos que indicasen afectación de órganos internos).

La respuesta viral sostenida se definió como la negativización de la viremia (medida mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa) que se mantiene al menos 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento antiviral.

El análisis estadístico de los datos se llevó a cabo con la ayuda del paquete estadístico SPSS 18.0. Se utilizó el test Chi cuadrado para analizar las variables cualitativas y el test t de student para las variables cuantitativas. Además, se realizó un análisis de regresión logística con la finalidad de estudiar tanto si el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante el tratamiento con telaprevir y boceprevir tenía algún impacto sobre la tasa de curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida como los factores de riesgo que pudiesen estar implicados en el desarrollo de estas reacciones cutáneas.

2.4. Resultados

De los 82 pacientes -60 con telaprevir y 22 con boceprevir- que recibieron tratamiento con la triple terapia antiviral y que cumplían los criterios de inclusión y de exclusión, 34 pacientes -29 con telaprevir y 5 con boceprevir- desarrollaron una reacción cutánea. La mayoría de estas reacciones cutáneas presentaron una morfología clínica eccematosa, aunque en el grupo con telaprevir también aparecieron erupciones de morfología maculopapular, urticariforme, liquenoide, tipo eritema multiforme, e incluso un paciente desarrolló un síndrome de reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos.

Las localizaciones predominantes fueron el tronco y los miembros superiores e inferiores, siendo menos frecuente la afectación de la cabeza; y sin lesiones en mucosas.

El periodo de latencia entre la administración del inhibidor de proteasa y el desarrollo de la reacción cutánea estaba comprendido entre la 5ª y la 12ª semana en un 69,6% de los pacientes con telaprevir y entre la 5ª y la 25ª semana en todos los pacientes con boceprevir.

Se realizó una biopsia cutánea a 14 de los 29 pacientes que desarrollaron una reacción cutánea con telaprevir, la cual mostró un infiltrado inflamatorio perivascular superficial con predominio de linfocitos, acompañado de un patrón de dermatitis espongiforme en 7 pacientes y con abundantes eosinófilos en 2.

El grado de gravedad de estas reacciones cutáneas fue: leve (grado 1) en 18 pacientes - 13 con telaprevir y 5 con boceprevir-, moderado (grado 2) en 8 pacientes con telaprevir y grave (grado 3) en 8 pacientes con telaprevir. El tratamiento antiviral tuvo que ser suspendido debido a los efectos adversos cutáneos en 6 pacientes del grupo con telaprevir y en ninguno de los del grupo con boceprevir. De esos 6 pacientes, los tres fármacos fueron suspendidos en 2 pacientes, mientras que en los 4 restantes solo se suspendió el telaprevir, continuando con la biterapia con interferón α pegilado/ribavirina.

26 pacientes -21 con telaprevir y 5 con boceprevir- desarrollaron una reacción cutánea leve-moderada, que se trató con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos de potencia alta. El manejo de los 8 pacientes en tratamiento con telaprevir que desarrollaron una reacción cutánea grave fue más variable. De los 4 pacientes en los que fue necesario suspender solamente el telaprevir, 3 fueron tratados con glucocorticoides tópicos potentes y antihistamínicos orales, mientras que en 1 fue preciso añadir glucocorticoides orales. En los 2 casos en que fue necesario suspender el tratamiento antiviral al completo se administraron glucocorticoides sistémicos. En los otros 2 casos

restantes en los que no fue necesario suspender ni el telaprevir ni el resto de fármacos antivirales se consiguió el control de la reacción cutánea utilizando glucocorticoides tópicos muy potentes. El manejo terapéutico de los 10 pacientes -8 con telaprevir y 2 con boceprevir- que desarrollaron prurito sin lesiones cutáneas asociadas fue con antihistamínicos orales.

Se analizó si el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante el tratamiento con telaprevir y boceprevir tenía algún impacto sobre la tasa de curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida y se estudiaron factores que pudiesen estar implicados en el desarrollo de estas reacciones cutáneas. De los 34 pacientes que desarrollaron una reacción cutánea, 28 alcanzaron la respuesta viral sostenida y 6 no; mientras que de los 48 pacientes que no desarrollaron una reacción cutánea, 42 alcanzaron la respuesta viral sostenida y 6 no. Los factores de riesgo analizados fueron: edad, género, edad mayor de 45 años, genotipo 1 del virus hepatitis C (subtipos 1a y 1b), polimorfismos en el gen de la interleuquina 28B (rs12979860 y rs8099917), estado respecto al tratamiento antiviral previo (naïve vs previamente tratados), grado de fibrosis hepática, anemia y administración de fármacos concomitantes. Se encontró que, en el grupo con telaprevir las mujeres presentaron un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas y que, en el total de pacientes, aquellos con el genotipo TT en el polimorfismo rs8099917 del gen de la interleuquina 28B tuvieron un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas.

2.5. Discusión

En nuestra serie de práctica clínica habitual, las reacciones cutáneas fueron más frecuentes en el grupo tratado con telaprevir que en el de boceprevir (48,3% vs 22,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. Estos resultados concuerdan con lo

descrito en los ensayos clínicos de cada fármaco, existiendo tan solo dos publicaciones que comparen dichos fármacos entre sí, sin encontrar diferencias significativas en la aparición de reacciones cutáneas.

En ambos grupos de tratamiento, tanto en nuestra serie como en las series publicadas, la morfología clínica predominante fue eczematososa, localizándose las lesiones preferentemente en el tronco y las extremidades, siendo característico un periodo de latencia entre la administración del inhibidor de proteasa y la aparición de la reacción cutánea.

El examen histopatológico mostró un infiltrado inflamatorio perivascular superficial compuesto predominantemente por linfocitos, con espongiosis en el 53,8% de los casos y abundantes eosinófilos en el 15,4%, hallazgo que apenas ha sido descrito.

Solo los pacientes tratados con telaprevir desarrollaron reacciones cutáneas graves (13,3%), siendo esta frecuencia ligeramente superior a lo descrito en la literatura. Estos resultados contrastan con los de otros autores que describieron porcentajes de reacciones cutáneas graves similares entre pacientes tratados con telaprevir y boceprevir.

El tratamiento antiviral tuvo que ser suspendido debido a los efectos adversos cutáneos en un 10% de los pacientes tratados con telaprevir (6,7% solo telaprevir y 3,3% los tres fármacos) y en ninguno de los tratados con boceprevir; resultados similares a los publicados.

Las reacciones cutáneas leves-moderadas se manejaron con glucocorticoides tópicos y antihistamínicos orales, de forma similar a lo descrito en la literatura. Por el contrario, las reacciones cutáneas graves precisaron un manejo más complejo y un seguimiento

muy estrecho, siendo incluso necesario en algunos casos administrar glucocorticoides sistémicos y hospitalizar al paciente.

No se halló ninguna diferencia estadísticamente significativa en la tasa de curación de la hepatitis C al comparar el grupo de pacientes que desarrollaron una reacción cutánea y el que no; resultados similares a los de la única publicación con telaprevir.

Respecto al estudio de los factores de riesgo implicados en el desarrollo de las reacciones cutáneas, se encontró que las mujeres tuvieron un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas en el grupo con telaprevir, lo cual no ocurrió en el grupo con boceprevir; no habiendo unanimidad en los diferentes estudios publicados. También se observó que, en el total de pacientes, aquellos con el genotipo TT en el polimorfismo rs8099917 del gen de la interleuquina 28B presentaron un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas que los que tenían los genotipos GT o GG, por lo que consideramos que quizás este polimorfismo podría usarse como un factor predictor para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia antiviral con telaprevir y boceprevir. Sin embargo, no hay estudios similares al respecto que pudieran apoyar nuestra hipótesis. En relación al resto de factores analizados, no se observaron diferencias significativas en el desarrollo de reacciones cutáneas.

2.6. Conclusiones

En nuestra serie de práctica clínica habitual:

- 1- Los pacientes tratados con telaprevir presentan una mayor *frecuencia de reacciones adversas cutáneas* que los tratados con boceprevir (48,3% vs 22,7%). Esto sugiere que el efecto sinérgico sobre el desarrollo de reacciones cutáneas que ejercen ambos

inhibidores de proteasa al administrarse con la terapia clásica es mayor en el caso del telaprevir que en el del boceprevir.

2- El *tipo de reacción cutánea* más frecuente que desarrollan los pacientes durante la triple terapia antiviral con telaprevir y boceprevir es una erupción de morfología clínica eccematosa, localizada preferentemente en el tronco y las extremidades. Existe un periodo de latencia característico entre la administración del inhibidor de proteasa y la aparición de la reacción cutánea, que oscila entre la 5ª y la 12ª semana en un 69,6% de los pacientes con telaprevir y entre la 5ª y la 25ª semana en todos los pacientes con boceprevir.

3- El *examen histopatológico* de estas reacciones cutáneas muestra un infiltrado inflamatorio perivascular superficial compuesto predominantemente por linfocitos, con espongiosis en el 53,8% de los casos y abundantes eosinófilos en el 15,4%.

4- Solo desarrollan *reacciones cutáneas graves* los pacientes tratados con telaprevir. Esto sugiere que la adición de este fármaco a la terapia clásica ejerce un efecto sinérgico aumentando la gravedad de estas reacciones cutáneas.

5- Solo es necesario *suspender el tratamiento antiviral* debido a los efectos adversos cutáneos en el grupo tratado con telaprevir. Esto sugiere que la adición del telaprevir a la terapia clásica ejerce un efecto sinérgico, aumentando la probabilidad de tener que interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos. En cuanto al *manejo terapéutico*, en las reacciones cutáneas leves-moderadas la remisión clínica se consigue mediante la aplicación de glucocorticoides tópicos y la toma de antihistamínicos orales; mientras que en las reacciones cutáneas graves el manejo terapéutico es más complejo, siendo necesario en algunos casos administrar

glucocorticoides sistémicos y hospitalizar al paciente, además de un seguimiento dermatológico muy estrecho.

6- No hay ninguna diferencia significativa en la tasa de curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida entre los pacientes que desarrollan una reacción cutánea y los que no presentan lesiones cutáneas durante la triple terapia antiviral con telaprevir y boceprevir.

7- El riesgo de desarrollar reacciones cutáneas es mayor en las mujeres en el grupo con telaprevir. En el total de pacientes, aquellos con el genotipo TT en el polimorfismo rs8099917 del gen de la interleuquina 28B también tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas, por lo que quizás este polimorfismo podría usarse como un factor predictor.

3. INTRODUCCIÓN

3.1. La hepatitis C: características generales

La hepatitis C, antes conocida como hepatitis no-A y no-B, es una enfermedad producida por el virus de la hepatitis C (VHC), que fue descubierto en 1989. (1)

3.1.1. Etiología: Virus de la hepatitis C

El VHC es un virus de ácido ribonucleico (ARN) monocatenario y de sentido positivo, perteneciente a la familia *Flaviviridae* y al género *Hepacivirus*. (2,3) Tiene un tamaño aproximado de 50-60 nanómetros de diámetro y se replica preferentemente en el citoplasma de los hepatocitos. Adopta una forma icosaédrica y está provisto de una nucleocápside, formada por unidades repetitivas de la proteína del core, y de una envoltura lipídica compuesta por dos glicoproteínas, una transmembrana (E1) y otra de superficie (E2). (4,5)

3.1.1.1. Organización y expresión del genoma

El genoma del VHC está formado por 9600 nucleótidos. Contiene dos regiones no codificantes (NC) 5' y 3' entre las que se encuentra el marco de lectura abierta (ORF u Open Reading Frame) (*Figura 1*), que codifica una gran poliproteína precursora de 3010 a 3033 aminoácidos. (6)

Las regiones NC no se traducen, sino que desempeñan funciones reguladoras de la expresión del genoma y participan en la replicación del ARN viral. Están altamente conservadas, con analogías superiores al 98% entre las distintas variantes. La región 5'NC permite el inicio de la traducción del ARN viral y la entrada al ribosoma. (6,7) La región 3'NC se divide en tres zonas: una región de 40 nucleótidos, una secuencia rica de

poliuracilo de longitud variable y una región terminal de 98 nucleótidos, esencial para iniciar la replicación viral.(8–10)

La región ORF codifica un precursor poliproteico, el cual es procesado por distintas proteasas para generar diez proteínas independientes (*Figura 1*). El tercio N-terminal de la poliproteína da lugar a las proteínas estructurales (core, E1 y E2) que serán los componentes de los nuevos viriones. La proteína del core forma la nucleocápside del virión y, además, sus primeros nucleótidos participan en el inicio de la traducción del genoma. Las glicoproteínas E1 y E2 forman la envoltura viral siguiendo un proceso de ensamblaje poco conocido, y participan en la adhesión de los viriones a la membrana de las células del huésped para infectarlas. (3,10) Los dos tercios C-terminales codifican las proteínas no estructurales (NS2, NS3, NS4A, NS4B, NS5A y NS5B) necesarias para la replicación viral. La proteína NS2 junto con la región N-terminal de la proteína NS3 conforman una autoproteasa zinc-dependiente que corta entre NS2 y NS3. Esta misma porción de la proteína NS3 presenta actividad serin-proteasa y se une al cofactor NS4A permitiendo el procesamiento del resto de la poliproteína, lo que la hace esencial para la replicación del virus.(3,10,11) La región C-terminal de la proteína NS3 tiene un dominio NTPasa/ARNhelicasa que desenrolla el ARN viral durante la replicación. Las funciones de las proteínas NS4B y NS5A son desconocidas por el momento, aunque se piensa que la proteína NS5A participa en la regulación de la replicación viral y puede estar involucrada en fenómenos de resistencia a la acción del interferón (INF). (12) Por último, la proteína NS5B tiene actividad ARN-polimerasa dependiente de ARN, que sintetiza los nuevos genomas del virus. (3,10,13)

Separando la región estructural de la no estructural, se encuentra el péptido de membrana p7, cuya función es desconocida. (7,10,14)

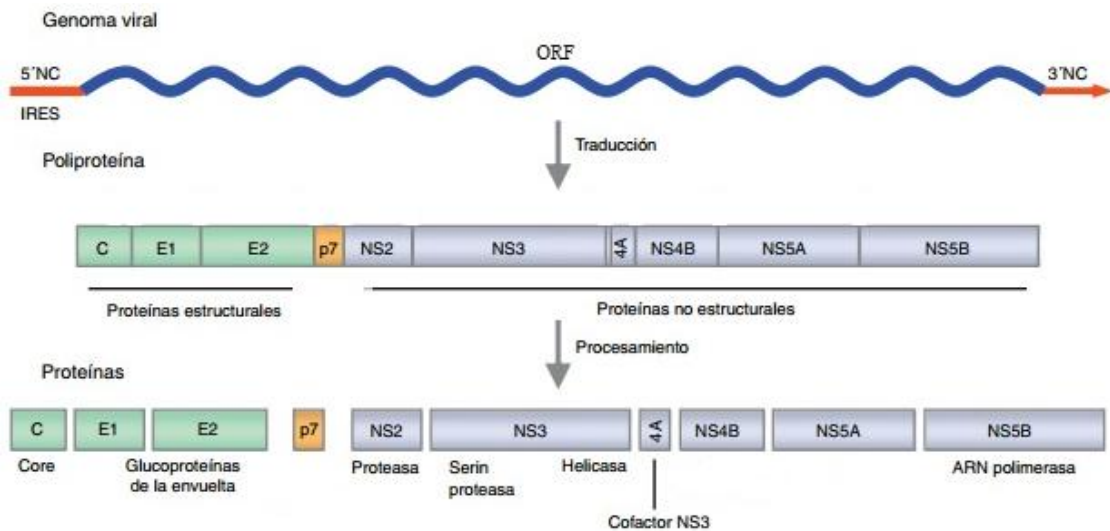


Figura 1. Organización y expresión del genoma del VHC. (14)

3.1.1.2. Replicación

El mecanismo de entrada del VHC en la célula hospedadora no está aún bien definido (Figura 2). Parece que la internalización del virus se produce gracias a la interacción de la E2 con una serie de receptores celulares, como el receptor CD81 y el receptor de lipoproteínas de baja densidad (rLDL), seguido de un proceso de endocitosis mediado probablemente por la E1. (15) Una vez que el ARN viral se encuentra en el citoplasma de la célula, éste es traducido por los ribosomas gracias a la región 5'NC, produciendo la poliproteína precursora que es procesada por las proteasas virales NS2/3 y NS3/4A liberando las proteínas estructuras y no estructurales descritas previamente. Estas últimas se asocian a las membranas del retículo endoplásmico formando el complejo replicativo, siendo la ARN polimerasa (NS5B) el componente clave para la replicación del genoma. Posteriormente se produce el ensamblaje y la formación de la nucleocápside gracias a la proteína del core. Las proteínas E1 y E2 se retendrán en el retículo endoplásmico y formarán la envoltura viral, exportándose las partículas ya completas a través del aparato de Golgi. (16)

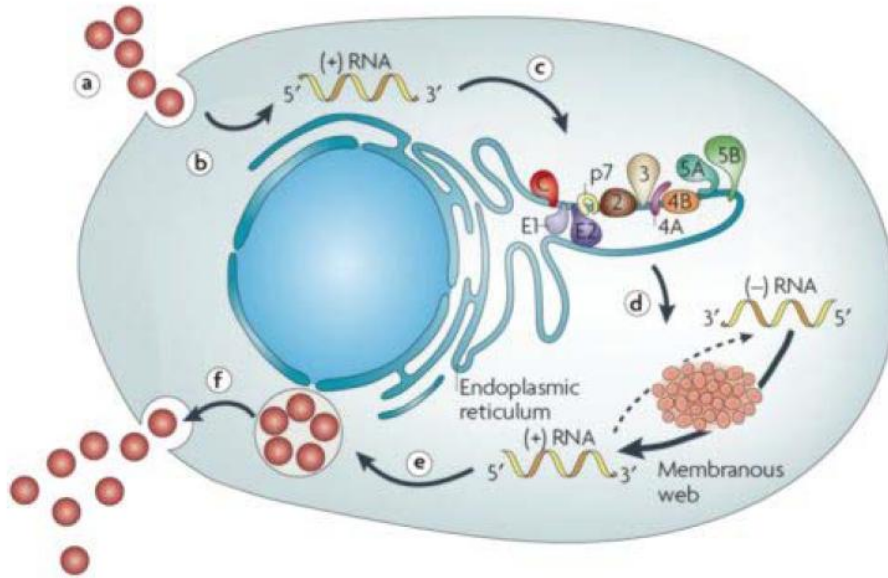


Figura 2. Ciclo replicativo del VHC. (16)

3.1.1.3. Variabilidad genética

El VHC presenta una enorme variabilidad genética gracias a sus elevadas tasas de replicación y mutación intrínseca, lo cual es debido a que la enzima viral ARN-polimerasa dependiente de ARN no tiene mecanismos de reparación de errores y, por ello, cada mutación introducida al azar es fijada en la nueva secuencia sintetizada. (17)

Esto ha llevado a identificar hasta 7 genotipos virales (genotipos 1, 2, 3, 4, 5, 6 y 7) que se diferencian en base a una diversidad del 30-35% en la secuencia de nucleótidos. (18) Dentro de cada genotipo se distinguen varios subtipos que se diferencian en un 15%-20% (1a, 1b, 1c...). A su vez, dentro de un paciente individual existen diferentes poblaciones denominadas cuasiespecies, con diferencias menores al 2%. (10,17,19)

3.1.2. Epidemiología

La infección por el VHC representa un importante problema de salud a nivel mundial y es una de las principales causas de hepatitis crónica, cirrosis, hepatocarcinoma y trasplante hepático. (19-21)

3.1.2.1. Incidencia y prevalencia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que cada año hay 3-4 millones de nuevos individuos infectados por el VHC y que entre 130-170 millones de individuos están crónicamente infectados.(22)

Aunque la infección por este virus es una epidemia mundial, su distribución es muy variable según las distintas regiones del mundo (*Figura 3*). La mayor prevalencia la encontramos en países en vías de desarrollo como África y Asia, mientras que en los países más desarrollados como Europa y Norteamérica la prevalencia es menor. (19,22–24)



Figura 3. Prevalencia de la infección por el VHC en el mundo. (24)

En Europa, la prevalencia del VHC oscila entre el 0,4-1,5% en Europa Occidental, el 0,7-3,2% en Centroeuropa y el 0,9-1,7% en Europa Oriental, destacando como áreas de mayor prevalencia Rumania y algunas zonas rurales de Grecia e Italia. (25) El número total estimado de personas infectadas está comprendido entre 11,5 y 19 millones, aunque es muy probable que estas cifras sean incluso superiores.(26,27) En España la

prevalencia estimada se situaría entre el 1,2% y el 1,9%, de modo que el número de personas infectadas estaría entre 480.000 y 760.000. (28)

Pero la prevalencia no solo varía con el área geográfica, sino que también lo hace con el sexo (más frecuente en el sexo masculino), la raza (más prevalente en individuos de raza negra) y la edad (mayor en personas de edad avanzada). (29)

3.1.2.2. Distribución de los distintos genotipos del virus de la hepatitis C

Los distintos genotipos del VHC se distribuyen de forma heterogénea, dependiendo del modo de transmisión y la variabilidad étnica. (19) El genotipo 1 es el más frecuente a nivel mundial, con una amplia distribución geográfica en Europa, Norteamérica, Suramérica y Australia. (30,31) El subtipo 1a predomina en Estados Unidos y en el Norte y Este de Europa, mientras que el 1b es el más prevalente en el resto de Europa, incluida España. (25,32) El genotipo 2 es endémico en África Central y Occidental. (33,34) El genotipo 3 es el segundo en frecuencia y se localiza principalmente en el sur de Asia. (30) El genotipo 4 predomina en Egipto, el 5 es endémico en el sur de África y el 6 en el sureste asiático. (31,33,34) Del genotipo 7 tan solo hay un caso descrito. (35)

3.1.2.3. Vías de transmisión

3.1.2.3.1. Vías de transmisión parenterales

El VHC se transmite principalmente por vía parenteral. En los años 1970 y 1980 las transfusiones de sangre, el uso de hemoderivados y los procedimientos quirúrgicos y médicos invasivos eran la principal forma de contagio. Tras la instauración en 1990 de cribados de rutina del VHC, este tipo de transmisión ha disminuido drásticamente. (25,28,32) En la actualidad, es el uso de drogas inyectables la principal forma de transmisión; aunque bien es cierto que su incidencia ha disminuido desde 1990 gracias a

diferentes programas de prevención: facilitar el acceso a equipos de inyección estériles, otorgar facilidades para la autoinyección, proporcionar asesoramiento profesional y dotar de programas de sustitución. (25,36)

Mucho menos frecuente es el contagio tras la realización de acupuntura, tatuajes o piercings en sitios inapropiados, en los que se usan equipos no estériles, las agujas no son desechables o se reutiliza tinta que pudiera estar contaminada. (37,38) También se ha descrito una vía de transmisión intranasal por el consumo de cocaína. (39)

3.1.2.3.2. *Vías de transmisión no parenterales*

Existen otras vías de transmisión mucho más infrecuentes: vertical y sexual.

La transmisión vertical (de madre a hijo) es más frecuente en madres con carga viral alta en el tercer trimestre de la gestación y coinfectadas por el VIH. (40,41) También es posible que ocurra intraútero si se realizan técnicas invasivas durante la gestación o se produce una transfusión maternofetal. (42)

La transmisión sexual se considera anecdótica en parejas heterosexuales estables. Sin embargo, sí tienen un mayor riesgo los hombres homosexuales que tienen relaciones sexuales con otros hombres, especialmente si están coinfectados por el VIH. (43,44)

3.1.3. **Historia natural**

El VHC puede causar tanto una infección aguda, que generalmente es asintomática y pasa desapercibida, como una infección crónica (*Figura 4*). Hasta un 85% de los individuos infectados desarrollarán una hepatitis crónica; y de ellos, hasta un 30% evolucionarán a cirrosis hepática en un periodo de tiempo de 20-30 años. (45,46) Estos individuos con cirrosis tienen aumentado el riesgo de desarrollar un hepatocarcinoma (2-4% de riesgo anual). (47)

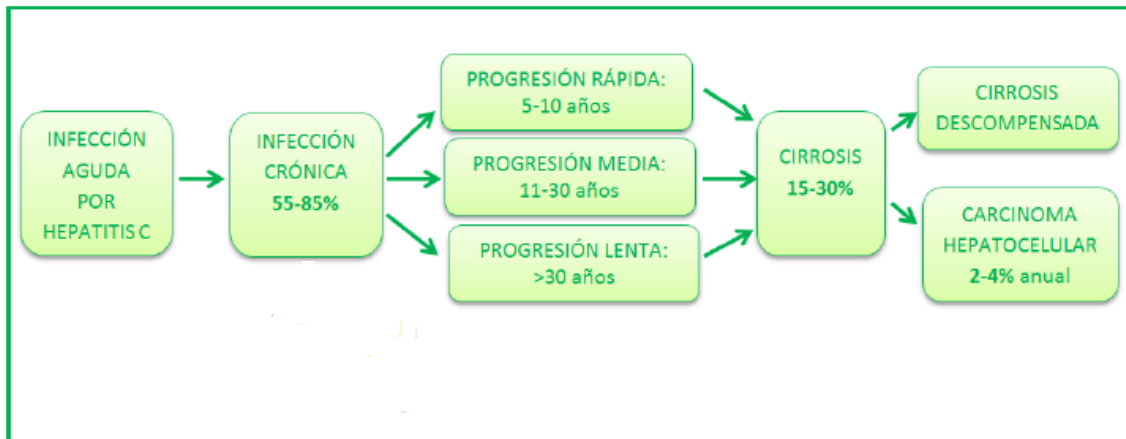


Figura 4. Historia natural de la infección por el VHC. (45)

3.1.4. Diagnóstico de la infección

El diagnóstico de la infección por el VHC se realiza mediante dos tipos de técnicas: directas (pruebas moleculares) e indirectas (pruebas serológicas). (48)

3.1.4.1. Pruebas moleculares

Estas pruebas determinan y cuantifican el ARN viral. En la actualidad, la técnica de elección para la detección del ARN-VHC es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a tiempo real. Es más sensible y rápida que las pruebas usadas previamente, con un límite inferior de detección de 15 UI/ml. Su principal característica es que permite cuantificar la cantidad de ARN viral presente en la muestra, lo cual es importante para monitorizar el tratamiento y predecir la respuesta y duración del mismo. (49)

3.1.4.2. Pruebas serológicas

Estas pruebas se basan en la detección de anticuerpos dirigidos frente a diferentes antígenos del virus. Los enzimoimmunoanálisis o ELISA de tercera generación son la técnica de elección para el diagnóstico inicial de la hepatitis C. Detectan anticuerpos dirigidos contra epítomos del core y las proteínas no estructurales NS3, NS4 y NS5 y

tienen una sensibilidad y especificidad mayor del 99% en individuos inmunocompetentes, siendo inferior en inmunodeprimidos. (50)

3.2. Tratamiento de la hepatitis C crónica

Tanto la elevada prevalencia de la infección por el VHC como las complicaciones derivadas de su cronicidad (cirrosis, hepatocarcinoma, trasplante hepático...) han llevado al desarrollo en los últimos años de gran cantidad de tratamientos para la hepatitis C crónica.

3.2.1. Objetivo del tratamiento

El objetivo del tratamiento es conseguir erradicar la infección (curación) y así prevenir las complicaciones relacionadas con la hepatitis C crónica.(51,52) Esto se consigue cuando se alcanza una situación de respuesta viral sostenida (RVS), que se define como la ausencia de ARN-VHC (medido por PCR) en el suero de un paciente 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento antiviral. Recientemente, la Food and Drug Administration (FDA) ha aceptado como RVS la ausencia de ARN-VHC medida a las 12 semanas de haber finalizado el tratamiento antiviral. (53,54)

Los beneficios a largo plazo de la RVS son evidentes; se ha visto que elimina por completo el riesgo de progresión de la hepatopatía en los pacientes no cirróticos y, también, reduce marcadamente el riesgo de descompensación y el desarrollo de hepatocarcinoma en los pacientes con cirrosis. (55)

También es importante aclarar el concepto de respuesta viral rápida (RVR), que se define como el ARN-VHC indetectable en el suero de un paciente las primeras 4 semanas del tratamiento antiviral. La RVR es relevante puesto que aquellos pacientes

que la alcancen tendrán más posibilidades de alcanzar la RVS y, por lo tanto, de erradicar la infección. (56,57)

3.2.2. Factores a considerar antes de iniciar el tratamiento

La decisión de cuándo iniciar el tratamiento antiviral y de qué régimen terapéutico usar vendrá condicionada por una serie de factores, tales como el genotipo viral, la realización de tratamiento antiviral previo y la respuesta al mismo, el grado de fibrosis hepática y la presencia de distintos polimorfismos en el gen de la interleuquina (IL) 28B, que influyen en la respuesta virológica (negativización del ARN-VHC).

3.2.2.1. Genotipo del virus de la hepatitis C

El genotipo del VHC se determina mediante una amplia variedad de procedimientos moleculares, basados todos ellos en la realización previa de una PCR a tiempo real de las regiones específicas del genoma del virus. Tal y como se ha comentado previamente se diferencian 7 genotipos. (58)

3.2.2.2. Tratamiento antiviral previo y respuesta al mismo

Los pacientes que previamente no recibieron ningún tratamiento antiviral se denominan naïve. En cuanto a los pacientes que si fueron tratados con anterioridad, tradicionalmente se distinguen tres grupos en función del grado de respuesta al tratamiento antiviral: no respondedores (cuando el ARN-VHC es detectable a lo largo del tratamiento o disminuye menos de 2 log a las 12 semanas del tratamiento), respondedores parciales (cuando el ARN-VHC es detectable en la semana 24 o al final del tratamiento) y recaedores o relapsers (cuando el ARN-VHC es indetectable al finalizar el tratamiento pero se vuelve detectable dentro de las 24 semanas posteriores).

3.2.2.3. *Grado de fibrosis hepática*

Antiguamente era necesario realizar una biopsia hepática para medir el grado de fibrosis hepática, sin embargo, en la actualidad el método más empleado es una técnica de imagen rápida, sencilla, reproducible y no invasiva denominada elastografía de transición hepática (Fibroscan®). Esta técnica estima el grado de fibrosis hepática basándose en la rigidez del hígado. (59,60) Puede detectar valores de elasticidad comprendidos entre 2,5 kPa y 75 kPa, siendo entorno a 5,5 kPa el valor en las personas sanas. (61)

Los grados de fibrosis en personas con enfermedad hepática se dividen en cuatro, siendo F0 = ausencia de fibrosis y F4= máxima fibrosis o cirrosis. Los valores del Fibroscan ® se relacionan con estos grados de fibrosis de la siguiente manera: < 7,6 kPa = F0-F1; 7,7-9,4 kPa = F2; 9,5-14 kPa = F3; > 14 kPa = F4. (61,62)

3.2.2.4. *Polimorfismos en el gen de la interleuquina 28B*

Se han identificado varios polimorfismos de nucleótido único (SNPs) localizados en el cromosoma 19 (19q13), en la región del gen de la IL28B, que están directamente relacionados con el aclaramiento del VHC, tanto de forma espontánea como después del tratamiento antiviral. Estos son rs12979860 y rs8099917. (63–65)

El mecanismo por el cual estos polimorfismos interfieren en el aclaramiento del virus se debe a que el gen IL28B codifica el INFλ3, que es una citoquina endógena muy potente capaz de activar diversas vías de señalización, como la representada por los genes estimulados por INF, que controlan la replicación viral intracelular, y por lo tanto, favorecen el aclaramiento del VHC. (66,67)

El SNP rs12979860 del gen IL28B es el más importante y se asocia con una respuesta variable al tratamiento. El alelo mayoritario C (genotipo CC) confiere a los pacientes

portadores una mayor tasa de respuesta al tratamiento, ya que estos pacientes son más sensibles al INF, mientras que el alelo minoritario T (genotipos CT y TT) confiere una peor respuesta al tratamiento y menor sensibilidad al INF. (63,68,69)

El SNP rs8099917 del gen IL28B también se ha revelado como un predictor independiente de respuesta al tratamiento, siendo el alelo mayoritario T (genotipo TT) el más favorable frente al alelo minoritario G (genotipos GT o GG), cuyos portadores presentan las mayores tasas de fracaso al tratamiento. (68,70)

3.2.3. Tratamientos antivirales empleados

A continuación se mencionan los distintos fármacos empleados en el tratamiento de la hepatitis C crónica desde el descubrimiento del VHC hasta la actualidad (*Figura 5*).

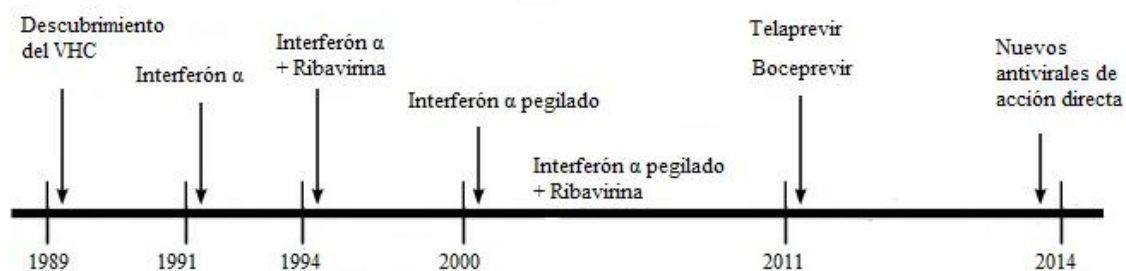


Figura 5. Evolución del tratamiento de la hepatitis C.

3.2.3.1. Interferón α pegilado y ribavirina

El INF α fue empleado por primera vez en 1986 en pacientes con hepatitis crónica no-A no-B (71); sin embargo, no fue hasta el año 1991 cuando fue aprobado por la FDA como el primer tratamiento para la hepatitis C. Este fármaco actúa favoreciendo distintas vías de señalización, como la de los genes estimulados por INF, y así induce un estado antiviral no específico en las células infectadas, lo cual interfiere en la replicación viral y potencia la respuesta inmune específica del hospedador y la apoptosis. (72,73)

A partir del año 1994 se añadió la ribavirina (RBV) al tratamiento con $\text{INF}\alpha$, demostrando ser esta combinación más eficaz. (74) La RBV (1- β -D-ribofuranosil-1,2,4-triazole-3-carboxamida) es un análogo nucleósido tipo purina, con una amplia actividad frente a patógenos virales. Su mecanismo de acción en la hepatitis C crónica es aún controvertido, aunque se han sugerido varias hipótesis: modulación inmunológica, cambiando el fenotipo de los linfocitos T de tipo 2 a tipo 1; inhibición de la actividad de la enzima inosina monofosfato deshidrogenasa en el hospedador; disminución de las reservas de guanosina trifosfato; inducción de mutaciones y un efecto antiviral directo leve y transitorio. Además, actúa sinérgicamente con el $\text{INF}\alpha$, potenciando su efecto antiviral. (72,73,75)

Desde el año 2000 se está usando $\text{INF}\alpha$ pegilado (PEG- $\text{INF}\alpha$) en lugar del clásico $\text{INF}\alpha$, ya que la pegilación (unión de polietilenglicol a la molécula de INF) reduce su velocidad de absorción y disminuye su aclaramiento renal y celular, prolongando su vida media y su biodisponibilidad, lo que se traduce en un aumento significativo de la tasa de RVS (eficacia). (73)

Desde entonces y hasta el año 2011, la combinación PEG- $\text{INF}\alpha$ /RBV ha sido el tratamiento de elección en los individuos con hepatitis C crónica.

3.2.3.1.1. *Biterapia interferón α pegilado/ribavirina*

Como ya se ha comentado, la combinación PEG- $\text{INF}\alpha$ /RBV ha sido el tratamiento de elección en los pacientes infectados por el VHC hasta hace pocos años. Tanto la duración de este tratamiento como la dosis de RBV a emplear van a depender del genotipo del VHC. En los pacientes infectados por los genotipos 2 y 3 es suficiente administrar el tratamiento durante 24 semanas y con una dosis de RBV de 800 mg/d, ya que la posibilidad de obtener una RVS es del 65-82%. Sin embargo, en los pacientes

infectados por el genotipo 1 la posibilidad de obtener una RVS es del 40-45% y, el tratamiento ha de prolongarse durante 48 semanas y con una dosis de RBV de entre 1000-1200 mg/d, en función del peso corporal. El mismo abordaje debe hacerse en los pacientes infectados por el genotipo 4, que muestran una RVS intermedia, y en los genotipos 5 y 6, aunque los datos disponibles en estos últimos son limitados. (32,76)

En cuanto a los efectos adversos de la biterapia PEG-INF α /RBV destacan: síntomas pseudogripales, astenia y pérdida de peso; trastornos hematológicos como anemia, trombocitopenia y neutropenia; trastornos psiquiátricos como depresión y ansiedad; alteraciones tiroideas que incluyen tanto hipotiroidismo como hipertiroidismo; trastornos oftalmológicos; alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal; efectos teratogénicos; y una gran variedad de efectos adversos cutáneos que describiremos con detalle más adelante. (77)

3.2.3.2. Antivirales de acción directa: telaprevir y boceprevir

Dado que las tasas de RVS alcanzadas con el tratamiento combinado con PEG-INF α /RBV en los pacientes con genotipo 1 son inferiores al 50% y, en definitiva, el éxito limitado de la biterapia, en 2011 fueron aprobados por la FDA y por la European Medicines Agency (EMA), los primeros antivirales de acción directa (AADs): telaprevir (TPV) y boceprevir (BCP). (76,78)

Estos fármacos inhiben la serin proteasa viral NS3/4A, que es una enzima esencial para la replicación del VHC. Además, parece que esta enzima podría inhibir las vías de señalización del INF en las células infectadas, por lo que estos fármacos no solo inhibirían la replicación viral, sino que también restaurarían la sensibilidad de las células infectadas al INF. (78–80)

Tanto TPV como BCP están indicados en triple terapia junto con PEG-INF α /RBV, en pacientes adultos con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 con enfermedad hepática compensada, que no han recibido tratamiento previamente o en los que ha fracasado el tratamiento antiviral previo. (55,76,81–83)

3.2.3.2.1. Triple terapia con telaprevir

El TPV es un inhibidor de la serin proteasa NS3/4A, necesaria para la replicación viral. Se administra por vía oral a una dosis diaria de 2.250 mg repartida en 3 dosis de 750 mg cada una.

La evidencia de su eficacia se basa en tres ensayos clínicos de fase III, que incluyeron pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1. Los estudios ADVANCE e ILLUMINATE incluyeron pacientes naïve (55), mientras que el estudio REALIZE incluyó pacientes tratados previamente que no habían respondido a la biterapia PEG-INF α /RBV. (81) Estos estudios demuestran que la triple terapia con TPV es más eficaz que la biterapia PEG-INF α /RBV, con tasas de RVS del 75-69% frente al 44% respectivamente en pacientes naïve (55), y del 65% frente al 17% respectivamente en pacientes no respondedores a la biterapia. (81)

El esquema terapéutico de la triple terapia con TPV es el siguiente (*Figuras 6 y 7*):

El TPV se administra desde el inicio junto con PEG-INF α /RBV durante 12 semanas y posteriormente se completan 24 o 48 semanas de tratamiento con PEG-INF α /RBV.

En los pacientes naïve o recaedores (*Figura 6*), si el ARN-VHC es indetectable en la semana 4 (RVR) y se mantiene indetectable en las semanas 12 y 24, la duración del tratamiento será de 24 semanas. Por el contrario, si el ARN-VHC es menor de log₁₀ 3

(1000) IU/ml en las semanas 4 y 12 e indetectable en la semana 24, la duración del tratamiento será de 48 semanas. (76)

ARN VHC	ID		ID		ID							
RVR	TPV			PEG-INF α /RBV								
No RVR	PEG-INF α /RBV			PEG-INF α /RBV								
Log VHC	<3		<3		ID							
Regla parada	>3		>3		+							
Semana	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48

Figura 6. Esquema terapéutico del tratamiento con triple terapia con TPV en pacientes naïve o recaedores. (76) ID:indetectable; RVR: respuesta viral rápida; Log <3: $\log_{10} 3$ (1000).

En los pacientes respondedores parciales, no respondedores y en todos aquellos con cirrosis (Figura 7), la duración del tratamiento será de 48 semanas. (76)

ARN VHC												
RVR												
No RVR	TPV			PEG-INF α /RBV								
	PEG-INF α /RBV			PEG-INF α /RBV								
Log VHC	<3		<3		ID							
Regla parada	>3		>3		+							
Semana	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48

Figura 7. Esquema terapéutico del tratamiento con triple terapia con TPV en pacientes respondedores parciales, no respondedores y en todos los pacientes con cirrosis. (76) ID:indetectable; RVR: respuesta viral rápida; Log <3: $\log_{10} 3$ (1000).

El tratamiento siempre se suspenderá si el ARN-VHC es mayor de $\log_{10} 3$ (1000) IU/ml en las semanas 4 y/o 12 y/o el ARN-VHC es detectable en la semana 24. (76)

La triple terapia con TPV no solo ha aumentado la eficacia del tratamiento antiviral, sino también sus efectos adversos. Los más frecuentes son: anemia, prurito y reacciones

cutáneas (que describiremos con detalle más adelante) y molestias ano-rectales, tales como hemorroides, quemazón o prurito anal. Aunque con menor frecuencia, también se han descrito alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea. (55,78,81,84–86)

3.2.3.2.2. Triple terapia con boceprevir

El BCP se une mediante un enlace covalente de tipo reversible al sitio activo de la serin proteasa NS3/4A, a través de un grupo funcional alfa-cetoamida, para inhibir la replicación viral en las células infectadas. Se administra por vía oral a una dosis diaria de 2.400 mg repartida en 3 dosis de 800 mg cada una.

La evidencia de su eficacia se basa en dos ensayos clínicos de fase III, que incluyeron pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1. El estudio SPRINT-2 incluyó pacientes naïve (82,87), mientras que el estudio RESPOND-2 incluyó pacientes tratados previamente que no habían respondido a la biterapia PEG-INF α /RBV. (83) En ambos estudios la eficacia de la triple terapia con BCP fue superior a la biterapia con PEG-INF α /RBV, con tasas de RVS del 63% frente al 38% respectivamente en pacientes naïve (82,87) y del 66,5% frente al 21,3% respectivamente en pacientes no respondedores a la biterapia. (83)

El esquema terapéutico de la triple terapia con BCP es el siguiente (*Figuras 8, 9 y 10*):

Se administra el BCP después de una terapia inicial de 4 semanas con PEG-INF α /RBV (lead-in).

En los pacientes naïve (*Figura 8*), si el ARN-VHC es indetectable en la semana 8 de tratamiento (RVR tras 4 semanas con BCP) y se mantiene indetectable en las semanas 12 y 24, la duración del tratamiento será de 28 semanas. Por el contrario, si el ARN-

VHC es positivo en la semana 8 (4 semanas con BCP), pero menor de $\log_{10} 2$ (100) IU/ml en la semana 12 e indetectable en la semana 24 la duración del tratamiento será de 48 semanas (hasta la semana 36 con triple terapia y 12 semanas más con PEG-INF α /RBV en biterapia). (76)

ARN VHC	*	ID	ID		ID								
RVR	PEG-INF α /RBV	BCP PEG-INF α /RBV											
No RVR		BCP PEG-INF α /RBV									PEG-INF α /RBV		
Log VHC	*	+	<2			ID							
Regla parada			>2			+							
Semana	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	

Figura 8. Esquema terapéutico del tratamiento con triple terapia con BCP en pacientes naïve. (76)
ID: indetectable; RVR: respuesta viral rápida; Log<2: $\log_{10} < 2$ (1000).

En los pacientes recaedores o respondedores parciales (Figura 9), si el ARN-VHC es indetectable en la semana 8 de tratamiento (RVR tras 4 semanas con BCP) y se mantiene indetectable en las semanas 12 y 24, la duración del tratamiento será de 36 semanas. Por el contrario, si el ARN-VHC es positivo en la semana 8 (4 semanas con BCP), pero menor de $\log_{10} 2$ (100) IU/ml en la semana 12 e indetectable en la semana 24 la duración del tratamiento será de 48 semanas (hasta la semana 36 con triple terapia y 12 semanas más con PEG-INF α /RBV en biterapia). (76)

ARN VHC	*	ID	ID		ID							
RVR	PEG- INF α / RBV	BCP PEG-INF α /RBV										
No RVR		BCP PEG-INF α /RBV									PEG-INF α /RBV	
Log VHC	*	+	<2			ID						
Regla parada			>2			+						
Semana	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48

Figura 9. Esquema terapéutico del tratamiento con triple terapia con BCP en pacientes recaedores o respondedores parciales. (76) ID:indetectable; RVR: respuesta viral rápida; Log<2: $\log_{10} < 2$ (1000).

En los pacientes no respondedores, insensibles al INF (evaluado en el lead-in) y en todos aquellos con cirrosis (Figura 10), la duración del tratamiento será de 48 semanas (44 semanas con triple terapia más las 4 semanas iniciales de lead-in con PEG-INF α /RBV). (76)

ARN VHC												
RVR												
No RVR	PEG- INF α / RBV	BCP PEG-INF α /RBV										
Log VHC	*		<2			ID						
Regla parada			>2			+						
Semana	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48

Figura 10. Esquema terapéutico del tratamiento con triple terapia con BCP en pacientes no respondedores, insensibles al INF y en todos los pacientes con cirrosis. (76) ID:indetectable; RVR: respuesta viral rápida; Log<2: $\log_{10} < 2$ (1000).

El tratamiento siempre se suspenderá si el ARN-VHC es mayor de $\log_{10} 2$ (100) IU/ml en la semana 12 de tratamiento y/o es detectable en la semana 24. (76)

Al igual que en el caso del TPV, la triple terapia con BCP no solo ha aumentado la eficacia del tratamiento antiviral, sino también sus efectos adversos. Los principales y

más frecuentes son anemia y disgeusia. Otros no tan frecuentes pero también descritos son náuseas, vómitos, diarrea y neutropenia. A nivel cutáneo destaca la aparición de xerosis y una erupción cutánea, que describiremos con detalle más adelante. (82–85,87–89)

3.2.3.3. *Antivirales de acción directa de nueva generación*

Desde 2014 se han aprobado numerosos AADs de nueva generación con tasas de RVS superiores al 90%, menos efectos adversos y menor duración del tratamiento antiviral.

(19) Se distinguen tres clases de AADs de nueva generación, que actúan sobre distintas proteínas implicadas en el ciclo replicativo del VHC:

- 1- Inhibidores de la proteasa NS3/4A: simeprevir, paritaprevir, grazoprevir.
- 2- Inhibidores de la polimerasa NS5B: sofosbuvir, dasabuvir.
- 3- Inhibidores de la proteína NS5A: ledipasvir, ombitasvir, daclatasvir, elbasvir, velpatasvir.

Estos fármacos no se administran en monoterapia, sino que se combinan dando lugar a distintas pautas terapéuticas. La elección de una u otra dependerá del genotipo viral, la presencia de cirrosis y la historia de tratamientos antivirales previos. (19,25,51,79,90)

3.3. Reacciones adversas cutáneas a fármacos

Las reacciones adversas cutáneas son el efecto adverso más frecuente de muchos fármacos y suponen una causa importante de morbilidad y mortalidad. Numerosos mecanismos patogénicos han sido implicados, aunque en general, el mecanismo por el que se producen es desconocido. (91) En su desarrollo intervienen tanto factores relacionados con el fármaco responsable (dosis, naturaleza, tiempo y vía de

administración...) como factores del propio individuo (edad, sexo, estado inmunológico, predisposición genética, uso de otras medicaciones concomitantes...).

(92)

Su forma de presentación es variable; el tiempo de aparición puede oscilar de días a semanas desde la toma del fármaco responsable y, además, existen una gran variedad de hallazgos clínicos e histopatológicos, que en la mayoría de los casos no se corresponden con ningún fármaco concreto. (93,94) Tradicionalmente se han distinguido erupciones exantemáticas o maculopapulares, urticarianas, pustulosas, ampollares, liquenoides, eccematosas, erupciones fijas medicamentosas, necrosis cutánea, pseudolinfoma cutáneo y vasculitis. (93) Sin embargo, en muchos casos no existen descripciones exhaustivas ni unanimidad entre autores. A nivel histopatológico, los fármacos pueden provocar una gran variedad de patrones de las dermatosis inflamatorias. (94)

Se debe sospechar una reacción cutánea a un fármaco ante el antecedente de la incorporación de un nuevo fármaco durante las seis semanas previas a la aparición de la reacción cutánea, la aparición brusca y distribución simétrica de la misma y el uso de fármacos de forma intermitente. Una adecuada correlación entre los hallazgos físicos, los hallazgos histopatológicos y la historia clínica permitirá establecer la posible relación causal con el fármaco. (93)

Pese a su baja frecuencia, deben tenerse en cuenta una serie de reacciones cutáneas graves potencialmente mortales que incluyen: el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la necrolisis epidérmica tóxica (NET), la pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG) y el síndrome de reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS). En estos casos es fundamental el diagnóstico precoz y la suspensión inmediata del fármaco responsable, además de un tratamiento de soporte adecuado.

(93,95) Otra reacción cutánea grave, aunque no incluida dentro de las potencialmente mortales son las erupciones tipo eritema multiforme. (95)

3.4. Efectos adversos cutáneos a la triple terapia antiviral

Como ya se ha comentado previamente, el uso de TPV y BCP en triple terapia ha aumentado los efectos adversos cutáneos respecto a la terapia clásica. Por ello, para poder entender bien las reacciones cutáneas secundarias a la adición de TPV y BCP es necesario primero explicar con detalle las características de las reacciones cutáneas secundarias al uso de PEG-INF α y RBV.

3.4.1. Efectos adversos cutáneos por interferón α pegilado y ribavirina

Los pacientes con hepatitis C crónica experimentan prurito con más frecuencia que aquellos sin hepatitis C crónica. (96) La causa de este prurito no es bien conocida, aunque se piensa que pudiera estar asociado a fibrosis hepática, lesiones en el conducto biliar y colestasis (97); o bien parece que la propia hepatitis C podría causarlo directamente. (98)

El uso del INF en monoterapia es causa de prurito (96) y, además, ha sido implicado en una gran variedad de reacciones cutáneas, con una incidencia estimada del 13 al 23%. (99,100) La terapia combinada con RBV ejerce un efecto sinérgico que empeora el prurito (96) y aumenta la incidencia de estas reacciones adversas cutáneas, con una frecuencia estimada que oscila entre el 19% (101) y el 34%. (102)

Estas reacciones cutáneas son bastante distintas a las producidas por la mayoría de fármacos; y esto se debe a que el INF tiene la propiedad de inducir reacciones que se asemejan a distintas enfermedades inflamatorias cutáneas. (93) Se han descrito: reacciones en el sitio de inyección, psoriasis, reacciones eccematosas, alopecia y

anomalías del pelo, sarcoidosis, lupus, alteraciones en la pigmentación, erupciones liquenoides y casos aislados de otras reacciones más infrecuentes. Sin embargo, no hay casos descritos de reacciones cutáneas graves potencialmente mortales como el SSJ, la NET y la PEAG, y sólo descripciones anecdóticas del síndrome DRESS y reacciones también graves como las erupciones tipo eritema multiforme. (103,104)

3.4.1.1. Reacciones en el sitio de inyección

Las reacciones en el sitio de inyección del INF son muy frecuentes y ocurren en mayor o menor grado en la mayoría de los pacientes en tratamiento con INF. (105)

Suelen presentarse como placas eritematosas pruriginosas y mal definidas localizadas en el punto de inyección del INF, aunque se han descrito otras formas de presentación con necrosis (106), ampollas (107), reacciones granulomatosas (108), alopecia en el sitio de inyección (109), reacciones tipo lupus (110) y embolia cutis medicamentosa. (111)

Suelen ser reacciones transitorias, que no requieren tratamiento; aunque si es conveniente alternar los sitios de inyección del INF.

3.4.1.2. Psoriasis

En 1986 se describieron los primeros casos de psoriasis en pacientes en tratamiento con INF. (112) Posteriormente se han descrito casos de psoriasis tanto inducida como exacerbada por el uso de PEG-INF α /RBV en pacientes con hepatitis C. (113–116)

3.4.1.3. Reacción eccematosa o tipo eccema

Es el tipo de reacción más frecuentemente descrita, si se excluyen las reacciones locales en el sitio de inyección del INF. (99) Se presenta en forma de pápulas eritematosas pruriginosas, que se agrupan formando placas mal definidas, y suelen localizarse en el tronco y las extremidades. En la mayoría de los casos no es preciso suspender o

disminuir la dosis de PEG-INF α /RBV y es suficiente con un manejo conservador con antihistamínicos orales (como hidroxicina o difenhidramina), corticoides tópicos de potencia leve-moderada y el uso de emolientes. (93)

También se han descrito otras reacciones de tipo ecematoso como el eccema numular, que se caracteriza por placas ecematosas redondeadas o con forma de moneda, (117,118) y el fenómeno de Meyerson, que consiste en una erupción ecematoso sobre un nevus melanocítico preexistente. (119,120)

3.4.1.4. Alopecia y otras anomalías del pelo

El tipo de alopecia más frecuentemente descrita en los pacientes que reciben tanto tratamiento con INF como PEG-INF α /RBV es una pérdida y adelgazamiento difuso del cabello. También se han descrito casos de alopecia areata parcial y universal en pacientes con hepatitis C tratados con PEG-INF α /RBV, algunos de los cuales repoblaron al suspender el tratamiento. (121)

Otras anomalías en el pelo descritas en relación con el uso de INF son tricomegalia de las cejas y las pestañas (122–127), hipertrichosis generalizada (128), pelo rizado (129) y repigmentación del pelo (130).

3.4.1.5. Sarcoidosis

Se han descrito múltiples casos de sarcoidosis en pacientes tratados tanto con INF como con PEG-INF α /RBV, detectándose dentro de los seis primeros meses después del inicio de la terapia antiviral en la mayoría de los casos. (131)

3.4.1.6. Lupus

Se han descrito casos de lupus eritematoso en pacientes en tratamiento por hepatitis C (132–135) y reacciones localizadas tipo lupus en los sitios de inyección del INF. (110)

3.4.1.7. Alteraciones en la pigmentación

Hay casos de hiperpigmentación de la lengua, asociada o no a hiperpigmentación cutánea (136–139), y de vitíligo. (116,129,140)

3.4.1.8. Erupciones liquenoides

Dentro de las erupciones liquenoides, destaca por su frecuencia el liquen plano, con afectación cutánea y mucosa (141–145). También hay casos aislados de liquen plano lineal (146), liquen aureus (147) y liquen nítidos. (148)

3.4.1.9. Otras reacciones cutáneas infrecuentes

Se han descritos casos aislados de erupciones fijas medicamentosas (149,150), úlceras aftosas (151), enfermedad de Grover (152), dermatitis herpetiforme (153), delirio de parasitosis (154), pioderma gangrenoso (114), granuloma anular (155), eritema facial (156), livedo reticularis (157), quistes (158), poliarteritis nodosa (159), esclerosis sistémica y acral (160,161), eritema elevatum diutinum (162), atrofia blanca (163), dermatomiositis (164), escleromixedema (165), mucinosis cutánea (166), púrpura trombocitopénica (167), vasculitis leucocitoclástica (145,168,169) y rosácea fulminante. (170,171)

3.4.2. Efectos adversos cutáneos por telaprevir y boceprevir en triple terapia

3.4.2.1. Efectos adversos cutáneos por telaprevir en triple terapia

Ya en los ensayos clínicos realizados con TPV en monoterapia se observó un aumento de los efectos adversos cutáneos. (172,173) Esto se confirmó durante los ensayos clínicos con la triple terapia con TPV que mostraron un incremento estadísticamente significativo de la incidencia de prurito y de reacciones adversas cutáneas, al comparar

pacientes en tratamiento con TPV administrado en triple terapia frente a pacientes en tratamiento con la biterapia clásica de PEG-INF α /RBV, tanto en pacientes naïve (55) como en pacientes previamente tratados. (81) Un metaanálisis publicado posteriormente confirmó estos resultados. (85)

La mayoría de estas reacciones cutáneas fueron pruriginosas y de aspecto eczematoso, similar a las reacciones cutáneas eczematosas observadas con PEG-INF α /RBV. Solían comenzar a partir de la 4^a semana del inicio del tratamiento antiviral y permanecer estables o progresar muy lentamente. (95,102,174) En los casos en que se realizó una biopsia cutánea, el examen histopatológico mostró un patrón de dermatitis espongiforme (102).

Ya en los ensayos clínicos de fase II se observó un aumento en la frecuencia de reacciones adversas cutáneas (175,176), lo que obligó a implementar un plan de manejo para estas reacciones cutáneas, según el cual fueron tratados todos los pacientes incluidos en los ensayos clínicos de fase III. Este plan permitía clasificar las reacciones cutáneas según su gravedad en tres grados: leves o grado 1 (localizadas, no vesículas ni ampollas, no lesiones en diana, no despegamiento epidérmico, no erosiones mucosas, no púrpura palpable y no síntomas sistémicos), moderadas o grado 2 (difusas con una extensión menor del 50% de la superficie corporal, no vesículas ni ampollas, no lesiones en diana, no despegamiento epidérmico, no erosiones mucosas, no púrpura palpable y no síntomas sistémicos) y graves o grado 3 (generalizadas que afectan a más del 50% de la superficie corporal o con vesículas o ampollas, lesiones en diana, despegamiento epidérmico, erosiones mucosas, púrpura palpable y/o síntomas sistémicos). (55,81) Dentro de estas últimas se incluyeron las reacciones cutáneas potencialmente mortales: el síndrome DRESS, el SSJ/NET y la PEAG; también se incluyeron las erupciones tipo

EM, que aunque no pertenecen a las reacciones cutáneas potencialmente mortales, si debían tenerse en cuenta. (95,174)

Siguiendo esta clasificación se observó que, en los ensayos clínicos de fase III la mayoría de las reacciones adversas cutáneas secundarias a la triple terapia con TPV fueron de carácter leve o moderado (grados 1 y 2) y, que existía un aumento de la frecuencia de reacciones cutáneas graves (grado 3) al comparar con la biterapia PEG-INF α /RBV. (95,102,174)

Además, en este mismo plan se estableció un algoritmo de manejo de estas reacciones adversas cutáneas con el objetivo de minimizar su impacto y, en consecuencia, de evitar la interrupción del tratamiento antiviral, siempre y cuando fuese posible. (95,174) A los pacientes se les recomendaron medidas específicas para el cuidado de la piel como aplicar cremas emolientes y lociones ricas en lípidos a diario e inmediatamente después de la ducha o del baño, limitar la exposición al sol/calor y usar cremas fotoprotectoras y vestir ropa holgada. (95)

El manejo de las reacciones cutáneas leves o moderadas (grados 1 y 2) se llevó a cabo con glucocorticoides tópicos, emolientes y antihistamínicos orales (difenhidramina, hidroxicina, levocetirizina y desloratadina; eran los únicos recomendados); sin necesidad de suspender el tratamiento antiviral, aunque con un seguimiento estrecho. En las reacciones cutáneas grado 1 los pacientes debían ser reevaluados entre los días 2 y 4 después del inicio de la reacción cutánea, y en las de grado 2 debían ser vistos el día 2; y en ambos casos posteriormente de forma regular hasta la resolución completa de la reacción cutánea. (95) En cuanto a las reacciones cutáneas graves (grado 3) se manejaron con los mismos tratamientos mencionados más arriba, pero requerían la interrupción inmediata del TPV, seguida de la interrupción de la RBV y/o el PEG-INF α

en 7 días si la reacción cutánea no mejoraba o antes si había empeoramiento. Los pacientes debían ser reevaluados los días 1, 3 y 7 desde el inicio de la reacción cutánea y de manera regular hasta su resolución completa. Si se necesitaban administrar glucocorticoides orales se recomendaba al menos haber suspendido el TPV. En los casos de reacciones cutáneas potencialmente mortales era obligatorio suspender el tratamiento antiviral al completo de forma inmediata y derivar al paciente al dermatólogo. (95,174)

3.4.2.2. Efectos adversos cutáneos por boceprevir en triple terapia

Los dos ensayos clínicos que llevaron a la aprobación del BCP, SPRINT-2 (82) y RESPOND-2 (83), mostraron resultados contradictorios respecto al aumento de la incidencia de efectos adversos cutáneos en pacientes en tratamiento con BCP administrado en triple terapia comparado con pacientes en tratamiento con la biterapia clásica de PEG-INF α /RBV. Un metaanálisis publicado posteriormente concluyó que los pacientes tratados con BCP en triple terapia, tanto naïve como previamente tratados, presentaban un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas cutáneas, pero no prurito cutáneo. (85)

A diferencia de lo que ocurre con el TPV, apenas existen descripciones de las reacciones cutáneas a la triple terapia con BCP, y las series publicadas incluyen tanto pacientes con TPV como con BCP. (177,178)

4. OBJETIVOS

Los objetivos del presente trabajo realizado en práctica clínica habitual son:

- 1- Estimar la *frecuencia* de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP administrados en triple terapia, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.
- 2- Detallar las *características clínicas* de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP administrados en triple terapia, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.
- 3- Describir las *características histopatológicas* de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP administrados en triple terapia, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.
- 4- Especificar la *gravedad* de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP administrados en triple terapia, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.
- 5- Explicar el *manejo terapéutico* de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP administrados en triple terapia, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.
- 6- Determinar el *impacto sobre la curación de la hepatitis C medida por la RVS* que tiene el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP administrados en triple terapia, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.

7- Identificar los *factores de riesgo* relacionados con el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP administrados en triple terapia, en pacientes con hepatitis C crónica genotipo 1, y comparar los resultados obtenidos en ambos grupos.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

6. RESULTADOS

Ya han sido publicados como artículos científicos:

- 1- Martín Domínguez V, **Carrascosa de Lome R**, Becerro González I, de Argila D, Villar K, García-Buey L. Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome induced by telaprevir in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38: 491-3.
- 2- **Carrascosa R**, Capusan TM, Llamas-Velasco M, García-Buey L, Gordillo C, Sánchez-Pérez J. High Frequency of Severe Telaprevir-associated Skin Eruptions in Clinical Practice. *Acta Derm Venereol*. 2016; 96: 97-9.
- 3- **Carrascosa R**, Llamas-Velasco M, Montes-Torres A, Sánchez-Pérez J. Does boceprevir really increase the risk of skin eruptions during antihepatitis C treatment? *Br J Dermatol*. 2016; 174: 460-1.
- 4- **Carrascosa R**, Montes-Torres A, Llamas-Velasco M, Gordillo C, García-Buey L, Sánchez-Pérez J. Corticoides tópicos de potencia muy alta: ¿una opción terapéutica en el manejo de las reacciones cutáneas graves asociadas a telaprevir? *Med Cut ILA*. 2016; 44: 104-9.

Pendiente de ser aceptado para publicación como artículo científico:

- 5- **Carrascosa R**, Llamas-Velasco M, Sánchez-Pérez J. Telaprevir and boceprevir-associated skin eruptions: frequency, impact in achieving sustained viral response and possible risk factors.

**ARTÍCULO 1: Drug Rash with Eosinophilia
and Systemic Symptoms syndrome induced
by telaprevir in a patient with chronic
hepatitis C virus infection.**



CARTAS CIENTÍFICAS

Síndrome de reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos secundario a triple terapia antiviral con telaprevir en un paciente con hepatitis crónica por el virus C



Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms syndrome induced by telaprevir in a patient with chronic hepatitis c virus infection

Con la incorporación de los inhibidores de proteasa (telaprevir y boceprevir) en el tratamiento de la hepatitis crónica por el virus C (VHC), asociado a interferón pegilado (peg-IFN) y ribavirina (RBV), se han incrementado las posibilidades de curación, elevándose significativamente las tasas de respuesta virológica sostenida (RVS), pero también han aumentado notablemente los efectos adversos¹. Se han descrito entre un 3 y un 7% de reacciones adversas cutáneas graves (RACG) asociadas al telaprevir, como el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y el síndrome de reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS)², que son potencialmente mortales, por lo que se requiere la suspensión de la triple terapia antiviral. El DRESS se debe a una respuesta inmune específica a fármacos y está asociado a la reactivación del virus herpes. La mayoría de los pacientes se recuperan tras la suspensión del tratamiento en un periodo de semanas a meses. Presentamos el caso excepcional en la literatura de un paciente diagnosticado de DRESS secundario a triple terapia antiviral con telaprevir.

Se trata de un varón de 53 años, diagnosticado de hepatitis crónica C desde 1992, que no había recibido tratamiento antiviral previamente (*naïve*), genotipo 1b y polimorfismo de la IL-28B (rs 12979860) CT, con esteatosis hepática, fibrosis significativa F3 por fibroscan y RNA del VHC 7×10^6 UI/ml. Inició la triple terapia antiviral con peg-IFN, RBV y telaprevir. En la semana 4 del tratamiento obtuvo respuesta viral rápida (RVR) con carga viral indetectable y presentó anemia que precisó descenso de dosis de RBV a 800 mg/día. En la semana 8 de tratamiento acudió a urgencias por la aparición de lesiones maculopapulares eritematosas, levemente pruriginosas, de inicio en la región cervical con diseminación a tronco y extremidades superiores, además de febrícula (37,3°C), por lo que se pautó tratamiento con corticoides

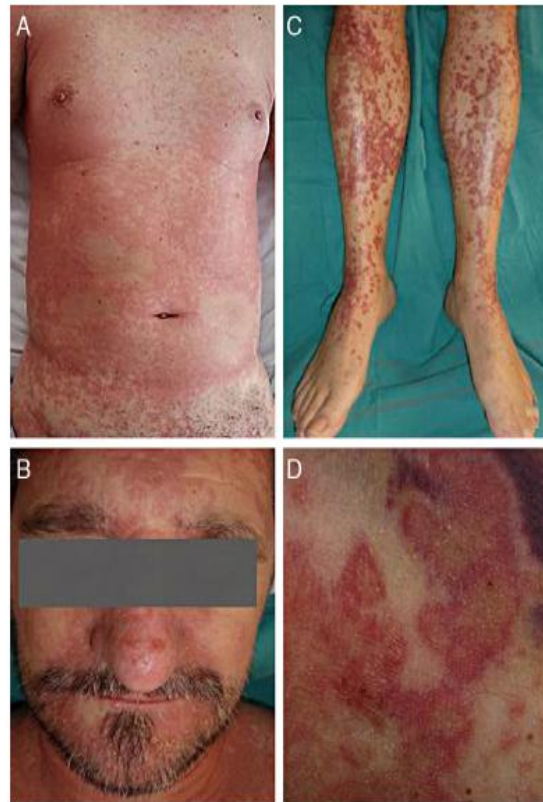


Figura 1 Exantema cutáneo en las semanas 7-10 del tratamiento con triple terapia. Extensión del exantema a tronco (A) y extremidades inferiores (C). Pústulas en dorso nasal (B). Morfología en «escarapela» (D).

tópicos y antihistamínicos orales. Dos días después consultó nuevamente por fiebre de 39°C y extensión de las lesiones cutáneas alcanzando más del 70% de la superficie corporal, haciéndose confluentes, afectando los miembros inferiores y cara con pústulas en dorso nasal. En algunas zonas las placas adoptaron una morfología anular o en diana de borde eritematoso y centro más claro (en «escarapela») (fig. 1). Aparecieron adenopatías cervicales, axilares e inguinales no dolorosas. La analítica mostró los siguientes hallazgos: hemoglobina 10,9 g/dl, leucocitos 7.500×10^3 U/L, linfocitos

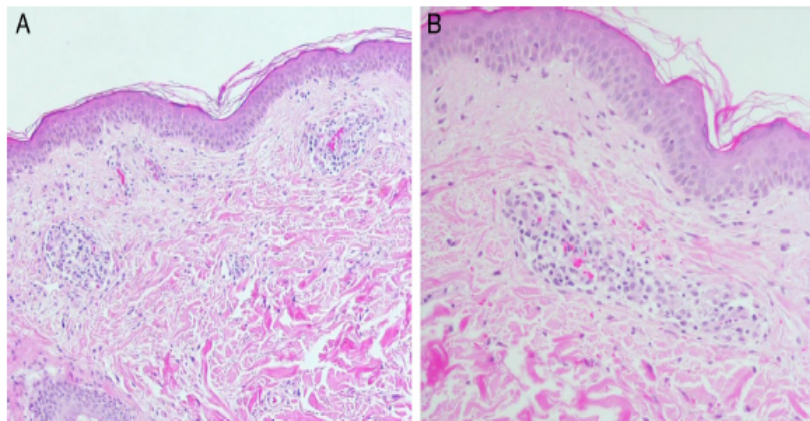


Figura 2 Biopsia cutánea. Presencia de espongiosis leve, infiltrado linfocitario en la dermis superficial, perivascular, con presencia de eosinófilos y edema dérmico (H&EA 100×, B200×).

10,3%, eosinófilos 1.087×10^3 U/l (14,5%), GGT 145 U/l, LDH 423 U/l; las transaminasas, plaquetas y coagulación fueron normales.

Se ingresó al paciente a cargo del servicio de aparato digestivo y se suspendió la triple terapia antiviral. Durante el ingreso se descartó enfermedad infecciosa (hemocultivos y urocultivo negativos) y las serologías para los virus fueron: Epstein-Barr IgG (+), Paul-Bunnell (-), *microarrays* virus herpes 7 (-). La biopsia cutánea mostró espongiosis superficial dérmica con infiltrado linfocitario perivascular y exocitosis irregular de linfocitos (hematoxilina-eosina), compatible con reacción medicamentosa (fig. 2). Se inició tratamiento con metilprednisolona intravenosa a dosis de 1 mg/kg/día. La eosinofilia alcanzó un pico de 37% en los primeros días del ingreso, la fiebre desapareció y las lesiones cutáneas fueron aclarándose. El paciente fue dado de alta con metilprednisolona oral en pauta descendente durante 3 semanas y corticoides tópicos, con resolución completa del cuadro al mes, y tanto el hemograma como el perfil hepático se normalizaron. No se observaron secuelas durante el seguimiento, sin embargo, el RNA del VHC fue detectable a los 6 meses tras la interrupción de la triple terapia antiviral.

La dermatitis relacionada con telaprevir se presenta entre el 36-60% de los pacientes tratados³; las reacciones cutáneas leves o moderadas no precisan la suspensión de la triple terapia y pueden ser tratadas utilizando principalmente emolientes/humectantes y corticoides tópicos, así como antihistamínicos tópicos o sistémicos. Según las guías clínicas, las erupciones cutáneas graves requieren la interrupción inmediata del telaprevir y si no hay mejoría o se agrava antes de 7 días, se debe interrumpir además la RBV y el peg-IFN. Algunos casos de afectación de más del 50% de la superficie corporal, sin signos RACG pueden ser manejados con corticoides tópicos sin interrupción de la triple terapia; sin embargo, se requiere la hospitalización del paciente y el seguimiento dermatológico estrecho para detectar precozmente los signos de progresión^{2,4}. En nuestra experiencia, la rápida extensión del exantema, la presencia de fiebre y la sospecha de RACG, obligó a la suspensión del telaprevir y, posteriormente, del peg-IFN y la RBV en un plazo de 24h.

No existe un consenso mundial sobre la definición de RACG, sin embargo, son conocidas como condiciones dermatológicas de peligro mortal, atribuidas con frecuencia al uso de medicamentos. Las RACG asociadas a la terapia con telaprevir incluyen el SSJ, la necrólisis epidérmica tóxica, la pustulosis exantemática generalizada aguda y el DRESS, también conocido como hipersensibilidad inducida por drogas o hipersensibilidad multiorgánica retardada inducida por fármacos^{2,3}. Los hallazgos histopatológicos de las biopsias de piel de un síndrome DRESS revelan espongiosis leve, un infiltrado linfocitario en la dermis superficial, predominantemente perivascular, con presencia variable de eosinófilos y edema dérmico⁵.

Existen 3 sistemas de diagnóstico y clasificación para el DRESS: 1) la clasificación de Bocquet et al.⁶, 2) la clasificación del grupo japonés para el diagnóstico del síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas (SCAR-J)⁷, y 3) el Registro Europeo de Reacciones Adversas Cutáneas Graves (*European Registry of Severe Cutaneous Adverse Reaction* [RegiSCAR]). Esta última es la mayormente empleada en Europa y requiere del cumplimiento de los siguientes criterios: erupción cutánea, fiebre ($> 38^\circ\text{C}$), adenopatías en al menos 2 territorios ganglionares, afectación de órganos internos (hepática, renal o pulmonar) y alteraciones hematológicas; si se cumple con 6 o más criterios diagnósticos se clasifica como DRESS definitivo, y DRESS probable si cumple con menos de 6 criterios⁸. El paciente que presentamos cumplía 6 de 7 criterios de RegiSCAR, por lo que el diagnóstico fue DRESS definitivo. Desde los estudios de registro del telaprevir (fase III y IV) así como en el programa de acceso expandido internacional, se han descrito en la literatura mundial menos de 20 casos de DRESS, siendo el paciente presentado el primer caso descrito en España^{4,9,10}.

El manejo inicial del DRESS relacionado con telaprevir se basa en una alta sospecha clínica ante una erupción cutánea que puede aparecer en cualquier momento una vez iniciado el tratamiento, aunque en la mayoría de los casos aparece entre 6 y 10 semanas después del inicio del tratamiento y progresa rápidamente¹¹. Si se encuentra algún criterio confirmatorio, se debe valorar la interrupción del tratamiento completo (peg-IFN, RBV y telaprevir) y el paciente debe ser evaluado por un servicio de

dermatología especializado. La mayoría de los pacientes se recuperan por completo en semanas o meses después de la retirada del fármaco², sin embargo, la prevalencia de secuelas es desconocida, ya que no hay estudios de seguimiento a largo plazo de casos de DRESS secundario a telaprevir.

Bibliografía

1. D'Ambrosio R, Colombo M. Safety of direct antiviral agents in real life. *Dig Liver Dis*. 2013;45 Suppl 5:S363–6.
2. Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: Patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012;56:455–63.
3. Sangrador Pelluz C, Maiques Llácer FJ, Soler Company E. Safety in the clinical practice of the triple therapy with telaprevir in chronic hepatitis C. *Farm Hosp*. 2013;37:489–93.
4. Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes monoinfectados. Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012. AEMPs (28 de Feb de 2012).
5. Walsh S, Díaz-Cano S, Higgins E, Morris-Jones R, Bashir S, Bernal W, et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms: Is cutaneous phenotype a prognostic marker for outcome? A review of clinicopathological features of 27 cases. *Br J Dermatol*. 2013;168:391–401.
6. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996;15:250–7.
7. Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007;156:1083–4.
8. Kardaun SH, Sekula P, Valeyrie-Allanore L, Liss Y, Chu CY, Creamer D, et al. RegiSCAR study group. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An original multisystem adverse drug reaction. Results from the prospective RegiSCAR study. *Br J Dermatol*. 2013;169:1071–80.
9. Montaudé H, Passeron T, Cardot-Leccia N, Sebbag N, Lacour JP. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms due to telaprevir. *Dermatology*. 2010;221:303–5.
10. Kesar V, Kesar V, Khaitova V, Motamed D, Schiano T. Telaprevir-induced DRESS. *J Drugs Dermatol*. 2014;13:199–200.
11. Ficha técnica de INCIVO® [consultado 1 Jul 2013]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/002313/WC500115529.pdf

Verónica Martín Domínguez^{a,d,*},
Raquel Carrascosa de Lome^b, Irene Becerro González^a,
Diego de Argila^b, Karen Villar^c y L. García-Buey^{a,d}

^a Servicio de Aparato Digestivo, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^b Servicio de Dermatología, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^c Servicio de Anatomía Patológica, Hospital Universitario de La Princesa, Madrid, España

^d CIBEREHD (Instituto de Salud Carlos III), Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IIS-IP), Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: veronicamartin29@yahoo.es (V. Martín Domínguez).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.gastrohep.2014.09.011>

**ARTÍCULO 2: High Frequency of Severe
Telaprevir-associated Skin Eruptions in Clinical
Practice.**

CLINICAL REPORT

High Frequency of Severe Telaprevir-associated Skin Eruptions in Clinical Practice

Raquel CARRASCOSA¹, Tania-Marusia CAPUSAN¹, Mar LLAMAS-VELASCO¹, Luisa GARCÍA-BUEY², Carlos GORDILLO³ and Javier SÁNCHEZ-PÉREZ¹

Departments of ¹Dermatology, ²Digestive and ³Pathology, Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain

Since the introduction of telaprevir, administered in combination with pegylated interferon and ribavirin for the treatment of patients with chronic hepatitis C, the incidence and severity of skin eruptions have increased significantly. The aim of this prospective study is to assess the frequency of drug-induced skin eruptions and their clinical and histological characteristics in patients who received the above treatment in daily clinical practice at our hospital. A total of 60 patients were included. The frequency of telaprevir-associated skin eruptions was 48.3%, which is slightly below, but close to, previously described ranges. There was a predominance of an eczematous clinical pattern, and spongiotic dermatitis on histological examination. A slightly high frequency of severe skin eruptions (13.3%) was found in our study series, which may be explained by all our patients being assessed and closely monitored by one or more dermatologists. **Key words:** hepatitis C; telaprevir; triple therapy; telaprevir-related dermatitis; side-effects.

Accepted Jun 11, 2015; Epub ahead of print Jun 15, 2015

Acta Derm Venereol 2016; 96: 97–99.

Raquel Carrascosa, Department of Dermatology, Hospital Universitario La Princesa, Calle Oña 57 2ºB, ES-28050 Madrid, Spain. E-mail: rachel1170786@gmail.com

Virus hepatitis C (HCV) is a significant health problem, affecting approximately 170 million people worldwide (1). Some years ago, patients with chronic hepatitis C were treated with a combination of pegylated interferon (PEG-IFN) α -2a or α -2b and ribavirin (RBV). However, in 2011 the US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) approved 2 new drugs, telaprevir (TPV) and boceprevir (BPV), for the treatment of chronic hepatitis due to genotype 1 HCV, which is the most frequent genotype in North America and Europe (1–3).

Both TPV and BPV are direct-acting antivirals (DAAs) that inhibit the NS3/4A serine protease, an enzyme essential for viral replication (3, 4). They are indicated for triple therapy in conjunction with PEG-IFN and RBV in adult patients with genotype 1 chronic hepatitis C with compensated liver disease, because this approach has shown greater antiviral effect, lower

resistance rates and a longer sustained viral response (SVR) (1, 5, 6). However, the incorporation of these new drugs has significantly increased side-effects, principally shown in clinical trials (1–3, 7). The incidence of adverse skin effects with the use of TPV has increased to 56%, and the severity has increased to 3.7% (8). However, clinical trials have shown no increase in skin-related adverse effects with BPV (9).

Due to the absence of epidemiological and clinical data in clinical practice, we performed a prospective study to assess the frequency of drug-induced skin reactions and their clinical and histological characteristics in patients who received treatment with PEG-IFN, RBV and TPV for chronic hepatitis due to genotype 1 HCV in daily clinical practice, at Hospital Universitario La Princesa, Madrid, Spain.

MATERIALS AND METHODS

A total of 60 patients who received treatment with PEG-IFN, RBV and TPV were prospectively evaluated at the Dermatology and Digestive Service of Hospital Universitario La Princesa, between February 2012 and December 2014. Of these patients, 29 developed inflammatory skin lesions localized outside the injection sites as a result of the antiviral treatment. Those who had to stop treatment prior to completing the TPV guideline due to lack of response or due to side-effects (different from the cutaneous ones) were excluded.

The following clinical data for these 29 patients were collected: age, sex, onset of antiviral treatment, onset of TPV treatment, HIV co-infection, atopic dermatitis criteria, development of a drug-induced skin reaction, morphological type, symptoms, localization, severity, onset after TPV treatment initiation (in weeks) and suspension of the antiviral treatment (entirely or only TPV) due to the adverse skin effect. Skin biopsies were taken (and analysed by the same pathologist) and their evolution was monitored. Appropriate treatment was prescribed for the skin eruption and, according to the degree of severity of the skin reaction, response to treatment and patient evolution, a decision was made as to whether to suspend the antiviral treatment (TPV only or TPV, PEG-IFN and RBV).

A diagnosis of atopic dermatitis was made based on the diagnostic questionnaire of the UK Working Group on Atopic Dermatitis, Spanish version, validated by Ortiz et al. (10). This questionnaire asked patients about: eczema, persistent pruritus causing them to scratch, asthma symptoms (cough, "wheezing"), allergy to pollen with rhinitis or pruritus of the eyes, and previous diagnosis of atopic dermatitis either in the patient or in their first-degree relatives.

Skin reactions were differentiated according to 3 grades of severity: mild or grade 1 (localized, no vesicles or blisters, no

targetoid lesions, no epidermal detachment, no mucosal erosions or palpable purpura and without systemic symptoms), moderate or grade 2 (diffused covering less than 50% of the body surface, no vesicles or blisters, no targetoid lesions, no epidermal detachment, no mucosal erosions or palpable purpura and without systemic symptoms) and severe or grade 3 (generalized, covering more than 50% of the body surface or presenting vesicles or blisters, targetoid lesions, epidermal detachment, mucosal erosions, palpable purpura and/or systematic symptoms).

Each participant was given written information about the aim of the study. The study was approved by the Clinical Research Ethics Committee at Hospital Universitario La Princesa, Madrid. Written informed consent was obtained from patients.

The patients' data were analysed with a χ^2 test and Student's *t*-test, comparing the group of patients with TVP-associated skin eruption with the group without TVP-associated skin eruption. There were no significant differences between the 2 groups, except that the frequency of females was higher in the TVP-associated skin eruption group ($p=0.045$).

RESULTS

Of the 60 patients who received triple antiviral therapy, 29 were diagnosed with TVP-associated skin eruption (48.3%) (17 men and 12 women, age range 20–66 years (mean 51 years)). Their characteristics are summarized in Table S1¹. Thirty-one patients did not develop skin eruption (26 men and 5 women, age range 29–66 years (mean 50 years)). In all cases, patients were treated with standard triple antiviral therapy in accordance with recommended guidelines, which include: TPV (750 mg every 8 h with meals for 12 weeks), PEG-IFN (weekly, for 24–48 weeks) and RBV (dosage according to weight, for 24–48 weeks). All patients who developed TVP-associated skin eruptions began the antiviral treatment with the 3 drugs simultaneously, with the exception of 7. Of these, 6 had previously shown no response to PEG-IFN and RBV, and accordingly received dual therapy with PEG-IFN and RBV to evaluate response prior to adding the TPV; 1 received dual therapy for the 4 weeks prior to administering the TPV, in order to evaluate tolerance to the PEG-IFN. All were HIV-negative. None met the criteria for atopic dermatitis.

¹<http://www.medicaljournals.se/acta/content/?doi=10.2340/00015555-2174>

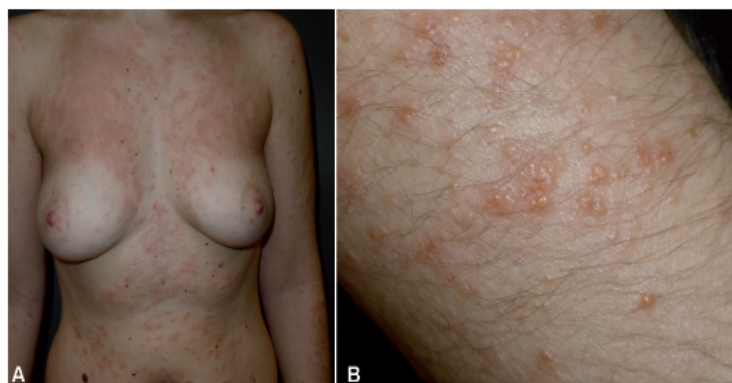


Fig. 1. (A) Generalized eczematous eruption with vesicles on the trunk and upper limbs. (B) Close-up of vesicles on the left forearm.

The onset of skin lesions ranged from 1 to 28 weeks after the beginning of the antiviral treatment (mean 9.47 weeks), appearing in 69.6% of patients between the 5th and 12th weeks. The clinical pattern was eczematous (18 patients, 1 with vesicles) (Fig. 1); 5 patients had a maculopapular eruption, 3 urticarial eruption, 1 lichenoid dermatitis, 1 erythema multiforme-like eruption, and 1 developed a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS). Skin eruptions were predominantly located on the trunk ($n=20$ patients), upper limbs ($n=17$) and lower limbs ($n=19$) and, less frequently, on the head ($n=10$). The severity of TVP-associated skin eruptions was as follows: mild (grade 1) in 13 patients, moderate (grade 2) in 8 patients, and severe (grade 3) in 8 patients.

Histological examination was performed in 14 of the 29 patients, showing in all cases a mononuclear, perivascular inflammatory infiltrate in the papillary dermis, accompanied by spongiosis in 7 patients (1 with vesiculation) and abundant eosinophils in 2 patients (Fig. S1¹).

Antiviral treatment had to be suspended due to the skin eruption in 6 patients; all 3 antiviral drugs were suspended for 2 patients, while for the remaining 4 only TPV was suspended and dual therapy with PEG-IFN and RBV was continued.

DISCUSSION

The frequency of skin eruptions in relation to TPV, administered as part of triple therapy according to daily clinical practice in our series, is 48.3% (29/60). This frequency is less than that described in phase 3 of clinical trials with triple therapy including TPV, which was 56% in a US/EU group (8) and 74.9% in a Japanese group (11). These slightly higher rates observed in clinical trials may be due to excessive reporting of skin eruptions, considering that all adverse effects occurring in clinical trials should be reported, even those that may not be due to the drug. Another explanation could be that patients who receive a prescription for TPV in daily clinical practice are advised to use specific skincare and apply emollients, since a high risk for skin eruptions in relation to TPV use is already known. More recent publications report rates of between 71.43% (25/35) (12) and 44% (70/159) (5). Orrin et al. (12) analysed the rate of skin reactions due to TPV both in patients included in clinical trials and those treated as part of the UK Expanded Access Programme. In this report only 14 of the patients presenting a skin eruption were assessed by a dermatologist. Smith et

al. (5) performed a retrospective observational study of a larger number of patients, although none of these patients was assessed by a dermatologist. On the contrary, in our series, all patients were assessed and followed-up by at least one dermatologist, whether or not they presented with a drug-induced skin eruption.

The majority of patients developed a pruritic eruption that was eczematous in appearance, similar to published descriptions, which some authors have dubbed telaprevir-related dermatitis (8). Although this type of skin eruption is the most common (8, 11), cases of urticarial reactions have also been described similar to that seen in 3 of our patients (13). In our series, 69.6% of patients presented with skin eruptions between the 5th and 12th week from onset of the antiviral treatment (mean 9.47). This latency of onset of skin eruptions has also been described in the literature, with 70% (11) and 46% (8) of patients presenting with skin eruptions from the 4th week of treatment. Also, as described in the literature (11), the locations of skin eruption sites were predominantly the trunk, and the upper and lower limbs, with lower frequency on the head.

The frequency of severe skin reactions in our series is 13.3% (8/60); slightly higher than described in the literature, where the severity of skin reactions related to TPV varies in the different studies: 3.7% in the US/EU group (8), 9% in the Japanese group (11), and 5.7% (2/35) as shown by Orrin et al. (12). In our series, 1 patient developed DRESS (14), fewer than 20 cases of which have been published thus far (8, 15). Other potentially fatal severe adverse skin reactions have been described with this drug, such as Stevens-Johnson syndrome, erythema multiforme-like eruption, toxic epidermal necrolysis or acute generalized exanthematous pustulosis (1, 8, 11, 16).

As regards histological examination, the pattern of spongiotic dermatitis should be noted with a superficial perivascular infiltrate, with a predominance of lymphocytes in 53.8% of our patients, of whom only 15.4% showed abundant eosinophils. There are virtually no published histological descriptions of TVP-associated skin eruptions. Roujeau et al. (8) obtained 36 skin biopsies of patients who developed skin eruptions during antiviral triple therapy with TPV: 95% showed a spongiotic dermatitis pattern. In agreement with these authors, our histological findings are compatible with the eczematous clinical appearance and support the use of the term telaprevir-related dermatitis (8).

In our series, 10% (6/60) of the patients had to suspend antiviral treatment due to adverse skin effects: in 6.7% of cases only TPV was removed (4/60), and in 3.3% of cases all drugs were removed (2/60). Variable rates of treatment suspension have been published elsewhere: in the US/EU group (8), treatment with TPV was suspended in 6.4% of cases, and treatment with all drugs in 0.8% of cases, while in the Japanese group (11), treatment was suspended in 8.6% of cases: 4.1% just TPV and 4.5% all

drugs. Orrin et al. (12) suspended treatment with TPV in only 1 patient (2.8%), whilst Smith et al. (5) suspended antiviral treatment in 4% of patients. A different appreciation of the severity of cutaneous reactions may explain the slightly different suspension rates.

The authors declare no conflicts of interest.

REFERENCES

- Hayashi N, Okanou T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2012; 19: 34–42.
- Shiffman ML, Esteban R. Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? *Liver Int* 2012; 32 (Suppl 1): 54–60.
- Cunningham M, Foster GR. Efficacy and safety of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection. *Therap Adv Gastroenterol* 2012; 5: 139–151.
- Bühler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 9–16.
- Smith MA, Johnson HJ, Chopra KB, Dunn MA, Ulrich AM, Mohammad RA. Incidence and management of rash in telaprevir-treated patients: lessons for simeprevir? *Ann Pharmacother* 2014; 17: 1–6.
- Liapakis AM, Jacobson I. Telaprevir user's guide. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 17–25.
- Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C: safety management in clinical practice. *Liver Int* 2012; 32 Suppl 1: 32–38.
- Roujeau J-C, Mockenhaupt M, Tahan SR, Henshaw J, Martin EC, Harding M, et al. Telaprevir-related dermatitis. *JAMA Dermatol* 2013; 149: 152–158.
- 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: 705–716.
- Ortiz FJ, Guerra A, Zarco C. Measuring the prevalence of atopic dermatitis in a school-age population. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 94: 458–463.
- Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, et al. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *J Dermatol* 2013; 40: 587–595.
- Orrin E, Barnabas A, Agarwal K, Walsh A. Cutaneous side effects of anti-hepatitis C treatment: the UK experience. *Br J Dermatol* 2014; 28: 1–6.
- López-Villaescusa MT, Pérez-García LJ, Rodríguez-Vázquez M, Martínez-Martínez ML. Skin toxicity due to telaprevir: a new drug we should be familiar with. *Actas Dermosifiliogr* 2014; 105: 317–319.
- Martín Domínguez V, Carrascosa de Lome R, Becerro González I, De Argila D, Villar K and García-Buey L. Síndrome de reacción cutánea con eosinofilia y síntomas sistémicos secundario a triple terapia antiviral con telaprevir en un paciente con hepatitis crónica por el virus C. *Gastroenterol Hepatol* 2014; Nov 13. [Epub ahead of print] (in Spanish).
- Kesar V, Kesar V, Khaitova V, Motamed D, Schiano T. Telaprevir-induced DRESS. *J Drugs Dermatol* 2014; 13: 199–200.
- Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol* 2012; 56: 455–463.

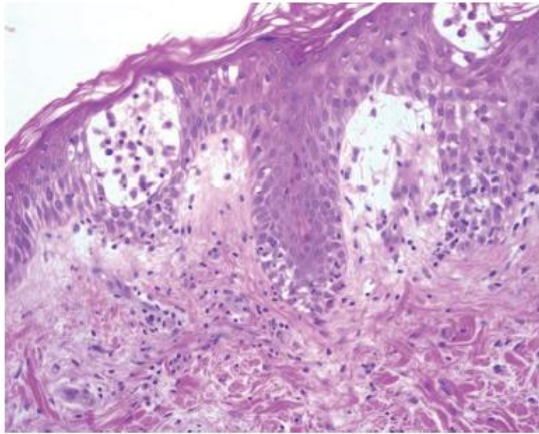


Fig. S1. Intraepidermal spongiotic vesicles and marked oedema in the papillary dermis in the arm. There was also a slight superficial perivascular lymphocytic infiltrate, accompanied by occasional eosinophils. Haematoxylin and eosin staining (H&E) $\times 20$.

Table S1. Main clinical and histological characteristics of patients with and without telaprevir-skin eruptions

Case	Age, years/ Sex	Onset of eruption (week)	Clinical pattern	Localization of skin lesions	Severity	Histological examination	Suspension of antiviral treatment due to skin eruption
1	53/M	11	Eczematous	Head	Mild	Superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	-
2	35/F	Unknown	Eczematous	Unknown	Mild	-	-
3	60/M	9	Eczematous	Head, trunk, upper limbs and lower limbs	Moderate	Epidermal spongiosis and superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	-
4	59/M	8	Urticarial	Head and trunk	Moderate	-	-
5	58/F	8	Maculopapular	Trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Epidermal spongiosis and superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	TPV
6	46/M	12	Eczematous	Trunk, upper limbs and lower limbs	Mild	Superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	-
7	53/M	2	Urticarial	Trunk, upper limbs and lower limbs	Moderate	Discrete superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	-
8	52/F	8	Urticarial	Head, trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate and mild oedema in papillary dermis	TPV
9	52/M	5	Eczematous	Upper limbs	Mild	-	-
10	20/F	24	Eczematous	Trunk	Mild	-	-
11	56/M	28	Eczematous	Trunk	Mild	Discrete epidermal spongiosis and superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	-
12	49/M	Unknown	Eczematous	Trunk and lower limbs	Mild	-	-
13 ^a	53/M	8	DRESS	Head, trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Discrete epidermal spongiosis and superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	PEG-INF, RBV and TPV
14	41/M	20	Eczematous	Trunk, upper limbs and lower limbs	Moderate	-	-
15	62/F	1	Lichenoid dermatitis	Trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate with abundant eosinophils	TPV
16	52/M	Unknown	Eczematous	Unknown	Mild	-	-
17	64/F	12	Eczematous	Head, upper limbs and lower limbs	Mild	-	-
18	37/F	9	Eczematous (with vesicles)	Head, trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Epidermal spongiosis (with vesiculation) and superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate and mild oedema in papillary dermis	PEG-INF, RBV and TPV
19	51/F	2	Maculopapular	Trunk and lower limbs	Moderate	-	-
20	53/F	11	Maculopapular	Trunk, upper limbs and lower limbs	Moderate	-	-
21	57/M	5	Maculopapular	Trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Not available	-
22	54/M	3	Erythema multiforme-like	Head, trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate	-
23	56/M	5	Eczematous	Head, trunk, upper limbs and lower limbs	Mild	-	-
24	49/M	10	Maculopapular	Trunk, upper limbs and lower limbs	Severe	Epidermal spongiosis and superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate with abundant eosinophils	TPV
25	46/M	7	Eczematous	Lower limbs	Mild	-	-
26	62/F	Unknown	Eczematous	Unknown	Moderate	-	-
27	39/M	10	Eczematous	Head, trunk, upper limbs and lower limbs	Moderate	Epidermal spongiosis and superficial perivascular predominantly lymphocytic infiltrate with exocytosis	-
28	66/F	Unknown	Eczematous	Unknown	Mild	-	-
29	45/F	Unknown	Eczematous	Unknown	Mild	-	-

^aSee Martin Domínguez et al. (14).

DRESS: drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms; TPV: telaprevir; PEG-INF: pegylated interferon; RBV: ribavirin.

**ARTÍCULO 3: Does boceprevir really increase
the risk of skin eruptions during antihepatitis C
treatment?**

Does boceprevir really increase the risk of skin eruptions during antihepatitis C treatment?

DOI: 10.1111/bjd.14169

DEAR EDITOR, We read with great interest the article by Orrin et al.¹ recently published in the *BJD*. In that article, they described the U.K. experience with protease inhibitors, specifically the cutaneous side-effects seen with telaprevir and boceprevir combined with pegylated interferon plus ribavirin, for the treatment of patients with hepatitis C virus (HCV) genotype 1. In that study they concluded that the addition of telaprevir or boceprevir to a pegylated interferon/ribavirin regimen increased the risk of cutaneous adverse reactions, suggesting that this is a class effect with protease inhibitors.

It is well known that the use of telaprevir increases the frequency and severity of skin eruptions.² However, we consider that this is not so clear in the case of boceprevir. Reviewing the literature, the two clinical trials that led to the approval of boceprevir, SPRINT-2 and RESPOND-2, showed contradictory results in relation to the increase of skin adverse events in patients who received triple therapy with boceprevir compared with pegylated interferon/ribavirin.^{3–5} A meta-analysis published later concluded that a higher risk of skin eruptions was observed with boceprevir triple antiviral therapy than with dual therapy, both in treatment-naïve patients and in treatment-experienced patients.⁶

Based on our own experience, we performed a prospective study including 82 patients with HCV genotype 1, who received treatment with telaprevir (60 patients) or boceprevir (22 patients) in combination with pegylated interferon and ribavirin in daily clinical practice. The results obtained with the 60 patients in the telaprevir group are included in an article that has already been accepted for publication.⁷ Regarding the 22 patients in the boceprevir group, five (23%) developed a drug-induced skin eruption. The onset time of the skin lesions ranged from 5 to 25 weeks after the introduction of boceprevir. In all cases, the clinical pattern was eczematous and the lesions were localized on the lower limbs, upper limbs and trunk. The severity of skin eruptions was mild, so they were treated with topical corticosteroids and resolved in a few days. Skin biopsy and discontinuation of triple antiviral treatment due to cutaneous side-effects were not required.

Searching in the PubMed database, we found a few publications that described skin eruptions during boceprevir triple therapy in clinical practice. Recently, Kłujczko et al.⁸ have published a study with 109 patients, of whom 33 received boceprevir triple therapy. Out of this cohort, 21% developed skin eruptions and the most frequent clinical pattern was eczematous dermatitis. None had to discontinue the antiviral treatment due to cutaneous side-effects.

As we mentioned above, some studies³ showed that the frequency of skin eruptions was similar when using pegylated

interferon/ribavirin alone or in combination with boceprevir. Reviewing the literature, the frequency when using the dual therapy ranged from 34%² to 19%⁹ depending on the series. Similar percentages were observed in our series (23%) and by Kłujczko et al. (21%)⁸ during boceprevir triple therapy. With both therapies the skin eruptions were mild to moderate and well controlled with the administration of topical corticosteroids. Thus, in most cases, interruption of the antiviral treatment was not necessary.^{8,10}

Recently, Descamps and Fiszenson-Albala⁹ have suggested a pathogenic mechanism to explain why protease inhibitors such as telaprevir may increase the cutaneous adverse reactions associated with interferon treatment by stimulating its production. However, to our mind, this mechanism cannot explain why skin eruptions are more frequent and more severe with telaprevir than with boceprevir.

To conclude, we consider that cutaneous side-effects seen during boceprevir triple therapy may be related mainly to the pegylated interferon/ribavirin regimen, and the effect of boceprevir may not be so relevant. In our opinion, this drug could slightly increase the frequency of skin eruptions, but not their severity. Therefore, this fact would not change the management of these patients and would not result in treatment discontinuation.

Department of Dermatology, Hospital

Universitario La Princesa, Diego de León 62,
28006 Madrid, Spain

E-mail: rachel170786@gmail.com

R. CARRASCOA

M. LLAMAS-VELASCO

A. MONTES-TORRES

J. SÁNCHEZ-PÍREZ

References

- Orrin E, Barnabas A, Agarwal K, Walsh A. Cutaneous side-effects of antihepatitis C treatment: the U.K. experience. *Br J Dermatol* 2015; **172**:292–3.
- Roujeau J-C, Mockenhaupt M, Tahan SR et al. Telaprevir-related dermatitis. *JAMA Dermatol* 2013; **149**:152–8.
- Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J 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.
- Manns MP, Markova AA, Calle Serrano B, Cornberg M. Phase III results of boceprevir in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver Int* 2012; **32** (Suppl. 1):27–31.
- Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E et al. Boceprevir for previously treated chronic HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med* 2011; **364**:1207–17.
- Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 2014; **39**:14–24.
- Carrascosa R, Capusan TM, Llamas-Velasco M et al. High frequency of severe telaprevir-associated skin eruptions in clinical practice. *Acta Derm Venereol* 2016; **96**:97–9. doi: 10.2340/00015555-2174.
- Kłujczko E, Parcheta P, Zarebska-Michaluk D et al. Dermatologic adverse events of protease inhibitor-based combination therapy in

patients with chronic hepatitis C. *J Dermatol Case Rep* 2014; **8**:95–102.

- 9 Descamps V, Fiszenson-Albala F. Dermatitis induced by first-generation hepatitis C virus protease inhibitors. *Br J Dermatol* 2015; **173**:311–12.
- 10 Kerl K, Negro F, Lübke J. Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *Br J Dermatol* 2003; **149**:655–80.

Funding sources: none.

Conflicts of interests: none declared.

Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus

DOI: 10.1111/bjd.14234

DEAR EDITOR, Ohzono et al. provide a valuable contribution to the field of paraneoplastic pemphigus with their study 'Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus'.¹ In particular, they identify a significant association between desmoglein (Dsg)3 autoantibodies and the development of bronchiolitis obliterans (BO), occurring in 19.2% of all patients with paraneoplastic pemphigus. The authors relate this finding to the experimental presence of Dsg3 expression on lung tissue from murine paraneoplastic pemphigus models.² However, the underlying disease of these patients may play a role in either the development of these Dsg3 antibodies or the development of BO.

In a review of patients with paraneoplastic pemphigus with respiratory complications, unicentric Castleman disease was found to be over-represented, accounting for 71.2% of cases.³ This can be compared with the cohorts with general paraneoplastic pemphigus described in the current study by Ohzono et al. and that by Kaplan et al., where Castleman disease accounted for only 14.6% and 18.4% of the total patients, respectively.⁴ While the reasoning behind this apparent association between unicentric Castleman disease and the development of BO was previously unclear, the current study of Ohzono et al. can provide some further clues with the following additional pieces of information. While it is evident that anti-Dsg3 antibodies were found in the majority of patients overall, knowing the positive and negative predictive values of anti-Dsg3 antibodies for BO and Castleman disease would aid in improving the utilization of serology as a means of risk stratifying patients. Similarly, knowing the underlying malignancy of those patients who developed BO would be of great use, particularly the percentage of patients with BO who had Castleman disease.

As enzyme-linked immunosorbent assay for anti-Dsg3 antibodies was positive in 19 of 20 patients with BO, it would certainly appear that antibodies against Dsg3 play a critical role. However, given the large number of patients with antibodies to Dsg3, this alone may not allow for adequate risk

stratification for patients developing BO. Thus, identifying an underlying disease most associated with BO would be ideal. Not only would this aid in the management of these complex patients, but it would also provide further insight into development of paraneoplastic pemphigus from certain cancer types. With this additional information, it can potentially be elucidated whether Castleman disease plays a specific role in the development of BO by a Dsg3-dependent mechanism.

Department of Dermatology, University of California Irvine Medical Center, Irvine, CA, U.S.A.
E-mail: KAmber@UCI.edu

References

- Ohzono A, Sogame R, Li X et al. Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus. *Br J Dermatol* 2015; **173**:1447–52.
- Hata T, Nishimoto S, Nagao K et al. Ectopic expression of epidermal antigens renders the lung a target organ in paraneoplastic pemphigus. *J Immunol* 2013; **191**:83–90.
- Lee J, Bloom R, Amber KT. A systematic review of patients with mucocutaneous and respiratory complications in paraneoplastic autoimmune multiorgan syndrome: Castleman's disease is the predominant malignancy. *Lung* 2015; **193**:593–6.
- Kaplan I, Hodak E, Ackerman L et al. Neoplasms associated with paraneoplastic pemphigus: a review with emphasis on non-hematologic malignancy and oral mucosal manifestations. *Oral Oncol* 2004; **40**:553–62.

Funding sources: none.

Conflicts of interest: none declared.

'Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus': reply from the authors

DOI: 10.1111/bjd.14381

DEAR EDITOR, We read with great interest the correspondence entitled 'Reply to: Clinical and immunological findings in 104 cases of paraneoplastic pemphigus' by Amber,¹ which was a reply to our article by Ohzono et al.² Prediction of development of bronchiolitis obliterans (BO) in paraneoplastic pemphigus (PNP) is important, because PNP-related BO is usually fatal.^{3,4}

In our study of 104 Japanese patients with PNP, including 20 (19.2%) with BO,² BO was seen in 19 (23%) of 82 patients positive for antidesmoglein 3 (anti-Dsg3) autoantibodies, but in only one (5%) of 22 anti-Dsg3 antibody-negative patients. Conversely, 21 (95%) of 22 anti-Dsg3 antibody-negative patients did not develop BO. These results indicate significant association between anti-Dsg3 antibodies and BO.²

**ARTÍCULO 4: Corticoides tópicos de potencia
muy alta: ¿una opción terapéutica en el manejo
de las reacciones cutáneas graves asociadas a
telaprevir?**



Localizador: 15025

Corticoides tópicos de potencia muy alta: ¿una opción terapéutica en el manejo de las reacciones cutáneas graves asociadas a telaprevir?

Very high-potency topical corticosteroids: a therapeutic option in
the management of severe telaprevir-associated skin eruptions?

Raquel Carrascosa,* Andrea Montes-Torres,* Mar Llamas-Velasco,* Carlos Gordillo,‡
Luisa García-Buey,§ Javier Sánchez-Pérez*

Palabras clave:

Telaprevir, hepatitis C,
efectos adversos
por fármacos,
manejo práctica
clínica, reacciones
medicamentosas
cutáneas, exantema.

Key words:

Telaprevir, hepatitis C,
drug side effects,
medical practice
management, drug
eruptions, exanthema.

* Departamento de
Dermatología y Venereología.

‡ Departamento de Anatomía
Patológica.

§ Departamento de Digestivo.

Hospital Universitario de La
Princesa, Madrid, España.

Recibido: 09/Octubre/2015.

Aceptado: 02/Agosto/2016.



RESUMEN

Introducción: El tratamiento con telaprevir de la hepatitis C crónica ha supuesto un incremento de los efectos adversos cutáneos. En la práctica clínica habitual no existe un consenso sobre cómo tratar estas reacciones cutáneas y de cuándo interrumpir el tratamiento antiviral. **Material y métodos:** Estudio de cohortes prospectivo con un total de 60 pacientes que iniciaron tratamiento con triple terapia antiviral con interferón pegilado, ribavirina y telaprevir en el Hospital Universitario de La Princesa entre febrero de 2012 y junio de 2014, con un seguimiento posterior hasta seis meses después de la finalización del tratamiento antiviral. **Resultados:** Ocho pacientes desarrollaron prurito sin lesiones cutáneas y fueron tratados con antihistamínicos orales. De los que presentaron una reacción medicamentosa cutánea: en 21 fue leve-moderada y se manejó con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos de potencia alta; y en ocho fue grave con un manejo variable. En este grupo un paciente interrumpió el telaprevir y recibió glucocorticoides sistémicos, mientras que tres interrumpieron el telaprevir y fueron tratados con glucocorticoides tópicos potentes y antihistamínicos orales; en dos se suspendió el tratamiento antiviral completo y fue preciso administrar glucocorticoides sistémicos; y en los dos restantes no fue necesario suspender ningún fármaco antiviral gracias al uso de glucocorticoides tópicos de potencia muy alta. **Discusión:** El manejo agresivo con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos de potencia muy alta, acompañado de un seguimiento dermatológico estrecho, podría ser suficiente para manejar la mayoría de las reacciones medicamentosas cutáneas graves por telaprevir y evitaría su interrupción prematura. **Conclusiones:** Queremos resaltar la importancia de una estrecha colaboración entre dermatólogos y hepatólogos en el manejo de los efectos adversos cutáneos que acontecen durante la triple terapia con TPV.

ABSTRACT

Introduction: Telaprevir treatment of chronic hepatitis C has increased cutaneous side-effects. In clinical practice, there is not a consensus on how to treat these skin reactions and when to interrupt the antiviral treatment. **Material and methods:** Prospective cohort study with a total of 60 patients who started treatment with triple antiviral therapy with pegylated interferon, ribavirin and telaprevir in Hospital Universitario La Princesa between February 2012 and June 2014, with subsequent six-months follow-up after having completed the antiviral treatment. **Results:** Eight patients developed pruritus without skin lesions and were treated with oral antihistamines. 21 patients developed a mild to moderate cutaneous drug reaction and were treated with oral antihistamines and high-potency topical corticosteroids. In eight patients the cutaneous drug reaction was severe and their management was variable: one patient discontinued telaprevir and received systemic corticosteroids; three discontinued telaprevir and were treated with high-potency topical corticosteroids and oral antihistamines; two had to interrupt all antiviral drugs and received systemic corticosteroids, and in the remaining two, the interruption of any antiviral drug was not necessary due to the use of very high-potency topical corticosteroids. **Discussion:** An intensive management with oral antihistamines and very high-potency topical corticosteroids, together with a closely dermatological follow-up, could be enough to manage most severe cutaneous drug reactions related to telaprevir and it could avoid premature interruption of the antiviral therapy. **Conclusions:** We would like to stress the importance of close collaboration between dermatologists and hepatologists in the management of cutaneous side-effects during TPV triple therapy.

INTRODUCCIÓN

El uso de telaprevir (TPV) administrado de forma conjunta con interferón pegilado (PEG-INF) y ribavirina (RBV) ha supuesto un gran cambio en el manejo y tratamiento de los pacientes con hepatitis crónica por virus hepatitis C (VHC). Su uso fue aprobado por la *US Food and Drug Administration* (FDA) y por la *European Medicines Agency* (EMA) en el año 2011 en triple terapia y en pacientes adultos con hepatitis crónica por VHC genotipo 1 con hepatopatía compensada.¹⁻³ Es un antiviral de acción directa (AAD) que actúa sobre la serin proteasa viral NS3/4A, inhibiendo la replicación viral.^{3,4} Administrado en triple terapia ha demostrado una mayor eficacia y duración de la respuesta viral sostenida (RVS) y una menor tasa de resistencias, mejorando así el pronóstico de los individuos infectados por el VHC.^{1,5,6} Sin embargo, también ha supuesto un incremento de los efectos adversos, destacando las reacciones cutáneas medicamentosas, el prurito y la anemia.^{1,5,7,8}

A diferencia de los ensayos clínicos con TPV en los que se estableció un algoritmo de manejo de los pacientes que desarrollaron efectos adversos cutáneos durante el tratamiento antiviral,^{3,9,10} en la práctica clínica habitual no existe un consenso sobre cómo tratar estas reacciones cutáneas y de cuándo debe interrumpirse el TPV o el tratamiento antiviral completo. El objetivo del presente trabajo es evaluar el tratamiento pautado, la respuesta al mismo y la necesidad de interrumpir el tratamiento antiviral en una cohorte de pacientes que desarrollaron efectos adversos cutáneos en relación con el uso de TPV administrado en triple terapia en práctica clínica habitual en el Hospital Universitario de La Princesa, Madrid.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudió de forma prospectiva un total de 60 pacientes que iniciaron tratamiento con triple terapia antiviral con PEG-INF, RVB y TPV en nuestro hospital entre febrero de 2012 y junio de 2014; el seguimiento de cada paciente

se prolongó hasta seis meses después de la finalización del tratamiento antiviral. De estos 60 pacientes, ocho presentaron prurito sin lesiones cutáneas y 29 desarrollaron una reacción medicamentosa cutánea atribuible a dicho tratamiento antiviral; estableciéndose el diagnóstico con base en sus características clínicas por al menos un dermatólogo. Se excluyó a todos aquellos pacientes que tuvieron que suspender el tratamiento antiviral por falta de respuesta al mismo, por efectos adversos distintos a los cutáneos o por abandono del tratamiento.

Los datos clínicos recogidos fueron: edad, sexo, coinfección VIH, fecha del inicio del tratamiento antiviral, fecha del inicio del tratamiento con TPV, aparición de prurito sin lesiones cutáneas, aparición de reacción medicamentosa cutánea, gravedad de la misma y RVS. Se instauró tratamiento adecuado con uno o varios de los antihistamínicos orales recomendados por el Ministerio de Sanidad y Consumo¹¹ (*Tabla 1*), glucocorticoides tópicos (de potencia alta o muy alta; *tabla 2*) y glucocorticoides sistémicos (prednisona o metilprednisolona) y se observó su evolución. Se decidió interrumpir o no el tratamiento antiviral (completo o sólo TPV) según la gravedad de la reacción medicamentosa cutánea, la respuesta al tratamiento pautado y la evolución clínica del paciente.

Las reacciones medicamentosas cutáneas se clasificaron según su gravedad en tres tipos: leves o grado 1 (localizadas sin vesículas ni ampollas, sin lesiones en diana ni despegamiento epidérmico, sin erosiones mucosas ni púrpura palpable y sin síntomas sistémicos que indiquen afectación de órganos internos), moderadas o grado 2 (difusas con una extensión menor de 50% de la superficie corporal, sin vesículas ni ampollas, sin lesiones en diana ni despegamiento epidérmico, sin erosiones mucosas ni púrpura palpable y sin síntomas sistémicos que indiquen afectación de órganos internos) y graves o grado 3 (generalizadas que afectan más de 50% de la superficie corporal o que presentan vesículas o ampollas, lesiones en diana, despegamiento epidérmico, erosiones mucosas, púrpura palpable y/o síntomas sistémicos que indiquen afectación de órganos internos).

Tabla 1. Antihistamínicos orales empleados: clasificación química y funcional dosis y pauta de administración.

Tipo de AHO	Clasificación química	Clasificación funcional	Dosis	Frecuencia de administración
Hidroxicina	Piperazinas	1ª generación	25 mg	1-3 veces/día
Levocetirizina	Piperazinas	1ª generación	5 mg	1-3 veces/día
Desloratadina	Piperidinas	1ª generación	5 mg	1-3 veces/día

AHO = Antihistamínico oral.

Tabla 2. Glucocorticoides tópicos empleados y pauta de tratamiento.

Glucocorticoides tópicos de potencia alta	
Metilprednisolona aceponato	1-2 apl/d
Diflucortolona valerato	1-2 apl/d
Fluticasona propionato	1-2 apl/d
Mometasona furoato	1-2 apl/d
Glucocorticoides tópicos de potencia muy alta	
Clobetasol propionato	1 apl/d

apl/d = Aplicación/es por día.

La RVS se definió como la negativización de la viremia (RNA-VHC negativo mediante técnicas de reacción en cadena de la polimerasa -PCR-) que se mantiene al menos 24 semanas después de haber finalizado el tratamiento antiviral.

Cada paciente recibió información oral y escrita sobre el objetivo del estudio, el cual fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de La Princesa en Madrid. Se obtuvo el consentimiento informado de los pacientes. Se han aceptado recientemente diferentes datos de la misma cohorte de pacientes para su publicación.¹²

Los datos de los pacientes fueron analizados con la prueba de la t de Student para las variables cuantitativas y la prueba de la χ^2 para las cualitativas, se comparó el grupo de pacientes que desarrolló una reacción cutánea y el que no la desarrolló. No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, excepto en que la frecuencia de mujeres fue mayor en el grupo que desarrolló una reacción cutánea ($p < 0.05$).

RESULTADOS

El grupo estuvo constituido por 60 pacientes que recibieron tratamiento antiviral con PEG-INF, RBV y TPV en nuestro hospital, de los cuales ocho presentaron prurito sin lesiones cutáneas y 29 fueron diagnosticados de una reacción medicamentosa cutánea en relación con TPV. Todos fueron tratados con la triple terapia antiviral estándar de acuerdo con las Guías de Recomendación que incluyen: TPV (750 mg cada ocho horas con las comidas durante 12 semanas), PEG-INF (semanalmente, durante 24-48 semanas) y RBV (con dosis ajustada según el peso, durante 24-48 semanas). Todos los pacientes eran VIH negativo.

La edad media en el grupo de ocho pacientes que presentaron prurito sin lesiones cutáneas fue de 53.8 años con un intervalo de 41 a 66 años y con una distribución por sexos de siete hombres y una mujer. Todos los pacientes iniciaron el tratamiento antiviral con los tres fármacos simultáneamente. Se pautó tratamiento sintomático con al menos uno de los siguientes antihistamínicos orales: hidroxicina, levocetirizina o desloratadina administrados 1-3 veces/día, hasta el cese del prurito. Ningún paciente precisó interrumpir el tratamiento antiviral por efectos adversos. En cuanto a la RVS, seis pacientes la alcanzaron, uno no y el otro ha finalizado el tratamiento, pero aún no ha llegado a la semana 24 postratamiento.

En cuanto al grupo de 29 pacientes que desarrollaron una reacción medicamentosa cutánea comprendió 17 hombres y 12 mujeres, con un rango de edad de 20 a 66 años (media 51 años). Todos iniciaron el tratamiento antiviral con los tres fármacos simultáneamente, excepto siete pacientes. Seis de ellos habían presentado una respuesta nula a PEG-INF y RBV previamente, por lo que recibieron cuatro semanas de biterapia con PEG-INF y RBV (*lead-in*) para valorar la respuesta antes de añadir el TPV; uno de ellos recibió biterapia las cuatro semanas previas a la administración del TPV para valorar tolerancia al PEG-INF.

Desarrollaron una reacción medicamentosa cutánea leve (grado 1) 13 pacientes y moderada (grado 2) ocho pacientes. Todos recibieron tratamiento sintomático con al menos uno de los siguientes antihistamínicos orales: hidroxicina, levocetirizina o desloratadina, administrados 1-3 veces/día y glucocorticoides tópicos (de alta potencia), administrados 1-2 veces/día, hasta la resolución completa de las lesiones. Ninguno de ellos tuvo que interrumpir el tratamiento antiviral por el efecto adverso cutáneo. En cuanto a la RVS, 17 pacientes la alcanzaron, dos no y dos han finalizado el tratamiento, pero aún no han llegado a la semana 24 postratamiento.

Presentaron una reacción medicamentosa cutánea grave (grado 3) ocho pacientes (Tabla 3). Inicialmente todos recibieron tratamiento sintomático con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos de potencia alta, siguiendo la misma pauta que las reacciones medicamentosas cutáneas leves-moderadas. Ante la ausencia de mejoría clínica o progresión de las lesiones, cuatro pacientes suspendieron el TPV. Tres de ellos continuaron con la misma pauta de glucocorticoides tópicos y antihistamínicos orales, mientras que en uno fue preciso añadir prednisona oral (0.5-1 mg/kg/d) hasta la resolución del cuadro. En cuanto a su RVS: tres pacientes la alcanzaron y uno no. En otros dos pacientes fue preciso suspender la triple terapia antiviral completa y administrar glucocorticoides

Tabla 3. Pacientes que desarrollaron una reacción medicamentosa cutánea grave (grado 3) en relación con telaprevir.

Pacientes	Edad	Sexo	Gravedad reacción cutánea	Tratamiento pautado			Interrupción tratamiento antiviral		Semana interrupción tratamiento antiviral desde inicio IPV	RVS
				AHO	GCT	GCS	TPV	PR		
1	58	M	Grave (grado 3)	Sí	Sí	No	Sí	No	11	Sí
2	52	M	Grave (grado 3)	Sí	Sí	Sí*	Sí	No	9	Sí
3*	53	H	Grave (grado 3)	Sí	Sí	Sí**	Sí	Sí	8	No
4	62	M	Grave (grado 3)	Sí	Sí	No	Sí	No	7	Sí
5	37	M	Grave (grado 3)	Sí	Sí	Sí*	Sí	Sí	11	Sí
6	57	H	Grave (grado 3)	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí
7	49	H	Grave (grado 3)	Sí	Sí	No	Sí	No	11	No
8	54	H	Grave (grado 3)	Sí	Sí	No	No	No	No	Sí

AHO = Antihistamínicos orales; GCT = Glucocorticoides tópicos; GCS = Glucocorticoides sistémicos; TPV = Telaprevir; PR, PEG-INF + RBV; RVS = Respuesta viral sostenida.

* Prednisona oral: 0.5-1 mg/kg/d

** Ingreso hospitalario y metilprednisolona IV 1 mg/kg/d.

* Ver Martín Domínguez V et al.¹⁴

sistémicos. Uno de ellos desarrolló un síndrome DRESS, por lo que requirió ingreso hospitalario y tratamiento intravenoso con metilprednisolona (1 mg/kg/d)¹³ y el otro paciente desarrolló lesiones vesículo-ampollosas generalizadas y se trató con prednisona oral (1 mg/kg/d) y aunque no fue ingresado, sí se llevó a cabo un seguimiento muy estrecho. En el primero el tratamiento antiviral se suspendió en la semana ocho y aun cuando inicialmente la carga viral fue negativa, no alcanzó la RVS; en el segundo el tratamiento antiviral se suspendió en la semana 11, alcanzando la RVS. De los ocho pacientes que presentaron una reacción medicamentosa cutánea grave, hubo dos que se manejaron con glucocorticoides tópicos muy potentes (propionato de clobetasol en crema 0.05% 1 vez/día) y antihistamínicos orales hasta la resolución del cuadro sin necesidad de suspender el TPV ni el resto de fármacos antivirales. Ambos han alcanzado la RVS.

DISCUSIÓN

De nuestra serie de pacientes, los ocho que desarrollaron prurito sin lesiones cutáneas asociadas fueron tratados con al menos uno de los antihistamínicos orales recomendados con buen control del prurito. Al igual que otros autores,¹³ consideramos que los antihistamínicos sedantes (ej. hidroxicina) son más útiles administrados por la noche, mientras que los no-sedantes (ej. desloratadina) pueden ser usados por la mañana y/o al mediodía según la intensidad del prurito, hasta la desaparición del mismo. Es importante el seguimiento de estos pacientes para ajustar de forma adecuada el tratamiento y detectar si

existe empeoramiento de la sintomatología o desarrollo de lesiones cutáneas.

En nuestra serie todos los pacientes que desarrollaron una reacción medicamentosa cutánea leve o moderada (13 pacientes y ocho pacientes respectivamente) recibieron tratamiento sintomático con al menos uno de los antihistamínicos orales recomendados y se aplicaron glucocorticoides tópicos de potencia alta; manejo similar al descrito en los ensayos clínicos de fase III con TPV.^{9,10} Además, se realizó un seguimiento estrecho de estos pacientes que presentaron buen control del prurito y de las lesiones cutáneas con el tratamiento pautado, sin que existiese progresión clínica o necesidad de suspender el tratamiento antiviral en ningún caso; siendo estos hallazgos similares a los descritos en la literatura.^{9,10}

El manejo de los ocho pacientes de nuestra serie que desarrollaron una reacción medicamentosa cutánea grave fue más variable (Tabla 3). Además del tratamiento sintomático con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos en cuatro pacientes fue necesario suspender el TPV. Tres de ellos continuaron con la misma pauta de glucocorticoides tópicos potentes y antihistamínicos orales, mientras que en uno fue preciso añadir glucocorticoides orales, sin necesidad de interrumpir el resto del tratamiento antiviral; nuestro manejo fue similar al descrito en los ensayos clínicos de fase III con TPV.^{9,10} Sin embargo, en dos de nuestros casos fue necesario suspender el tratamiento antiviral completo y administrar glucocorticoides sistémicos debido al desarrollo de lesiones vesículo-ampollosas generalizadas en el primero y un síndrome DRESS en el segundo, que requirió además ingreso hospitalario.¹⁴

Este tipo de reacciones más graves fueron manejadas con apego a lo descrito en la literatura, tanto en los ensayos clínicos de fase III con TPV^{9,10} como por algunos autores en práctica clínica habitual.¹³

Por el contrario, en los otros dos casos restantes se consiguió el control de la reacción medicamentosa cutánea utilizando glucocorticoides tópicos muy potentes (propionato de clobetasol en crema 0.05%) y sin necesidad de suspender el TPV ni el resto de fármacos antivirales, aunque con un seguimiento clínico muy estrecho. Esto supone un abordaje novedoso en el manejo de estos pacientes y contrasta con lo descrito en los ensayos clínicos de fase III con TPV.^{3,9,10} Sin embargo, algunos autores ya apuntaban la posibilidad de manejar algunos casos de reacciones medicamentosas cutáneas grado 3 (que afectasen más de 50% de la superficie corporal, pero sin signos de síndrome DRESS, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólisis epidérmica tóxica (NET) ni pustulosis exantemática aguda generalizada (PEAG)) con corticoides tópicos (sin especificar su potencia) y sin interrumpir el tratamiento antiviral, pero siempre bajo ingreso hospitalario.⁹ Recientemente, Strazzula et al¹³ han propuesto una nueva clasificación para las reacciones medicamentosas cutáneas asociadas a TPV más acorde con el tipo de reacciones observadas en la práctica clínica habitual. Distinguen tres tipos de reacciones: clase 1a (morbiliformes leves), clase 1b (morbiliformes difusas) y clase 2 (DRESS o SSJ/NET). Al igual que nosotros, consideran que las dos primeras podrían manejarse sin necesidad de suspender el TPV, con un régimen de tratamiento agresivo con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos (aunque no especifican la potencia de los mismos) y un estrecho seguimiento dermatológico; mientras que en las reacciones de clase 2 sería necesario suspender inmediatamente la triple terapia antiviral al completo.

En nuestra serie, no tenemos experiencia con el uso de glucocorticoides orales administrados de forma concomitante con TPV. En los ensayos clínicos de fase III con TPV, el empleo de glucocorticoides orales se pro-

hibió debido a que interaccionan con el metabolismo hepático del TPV vía citocromo p450 3A4.⁵ La prednisona y la metilprednisolona pueden ver aumentada su concentración y toxicidad con el uso concomitante con TPV, y la dexametasona es capaz de inducir el metabolismo del TPV y disminuir su eficacia.¹⁵ Sin embargo, recientemente algunos autores han administrado glucocorticoides orales (prednisona o dexametasona) para tratar algunos casos refractarios de reacciones medicamentosas cutáneas extensas relacionadas con TPV con buenos resultados, sin necesidad de interrumpir el tratamiento antiviral y con una respuesta vírica negativa en todos los casos.¹⁶

CONCLUSIONES

Queremos resaltar la importancia de una estrecha colaboración entre dermatólogos y hepatólogos en el manejo de los efectos adversos cutáneos de los pacientes tratados con triple terapia antiviral con TPV. Merecen una mención especial las reacciones medicamentosas cutáneas graves, en las que pensamos que un manejo agresivo con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos de potencia muy alta, acompañado de un seguimiento dermatológico estrecho, podría ser una opción terapéutica a tener en cuenta en estas reacciones graves sin signos de síndrome DRESS, SSJ, NET o PEAG, puesto que evitaría interrumpir de forma prematura el tratamiento con TPV sin necesidad de administrar glucocorticoides orales.

Correspondencia:

Raquel Carrascosa

Hospital Universitario de La Princesa

Calle Diego de León Núm. 62,

28006, Madrid, España.

Tel.: +34915202200

E-mail: rachel170786@gmail.com

BIBLIOGRAFÍA

- Hayashi N, Okanoué T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat*. 2012; 19: e134-142.
- Shiffman ML, Esteban R. Triple therapy for HCV genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? *Liver Int*. 2012; 32 (Suppl 1): 54-60.
- Cunningham M, Foster GR. Efficacy and safety of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection. *Therap Adv Gastroenterol*. 2012; 5: 139-151.
- Bühler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int*. 2012; 32 (Suppl 1): 9-16.
- Smith MA, Johnson HJ, Chopra KB, Dunn MA, Ulrich AM, Mohammad RA. Incidence and management of rash in telaprevir-treated patients: lessons for simeprevir? *Ann Pharmacother*. 2014; 48 (9): 1166-1171.
- Liapakis AM, Jacobson I. Telaprevir user's guide. *Liver Int*. 2012; 32 (Suppl 1): 17-25.
- Roujeau JC, Mockenhaupt M, Tahan SR, Henshaw J, Martin EC, Harding M et al. Telaprevir-related dermatitis. *JAMA Dermatology*. 2013; 149: 152-158.
- Vinaixa C, Aguilera V, Berenguer M. Progress in hepatitis C treatment. *Med Clin (Barc)*. 2013; 141: 447-452.
- Cacoub P, Bourlière M, Lübke J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G et al. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of direct-acting antivirals. *J Hepatol*. 2012; 56 (2): 455-463.
- Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I et al. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *J Dermatol*. 2013; 40: 587-595.
- Informe de utilidad terapéutica UT/V1/28022012: *Criterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir y telaprevir de la hepatitis C (VHC) en pacientes mono infectados*. Disponible en: [http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO HEPATITIS CRÓNICA C.pdf](http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/pdf/TRATAMIENTO%20HEPATITIS%20CRÓNICA%20C.pdf)
- Carrascosa R, Capusan TM, Llamas-Velasco M, García-Buey L, Gordillo C, Sánchez-Pérez J. A high frequency of severe telaprevir-associated skin eruptions observed in clinical practice. *Acta Derm Venerol*. 2015.
- Strazzula L, Pratt DS, Zardas J, Chung RT, Thiim M, Kroshinsky D. Widespread morbilliform eruption associated with telaprevir: use of dermatologic consultation to increase tolerability. *JAMA Dermatol*. 2014; 150: 756-759.
- Martín DV, Carrascosa LR, Becerro GI, De Argila D, Villar K, García-Buey L. Drug rash with eosinophilia and systemic symptoms syndrome induced by telaprevir in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Gastroenterol Hepatol*. 2015; 38 (8): 491-493.
- Izquierdo-García E, Escobar-Rodríguez I. Systematic review of new protease inhibitors interactions: telaprevir and boceprevir. *Farm Hosp*. 2012; 36: 469-482.
- Garcias-Ladaria J, Pérez-Ferriols A, Ortega-García P, Diago M. Management of refractory telaprevir-induced dermatitis using oral corticosteroids. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105 (9): 55-60.

**ARTÍCULO 5: Telaprevir and boceprevir-
associated skin eruptions: frequency, impact in
achieving sustained viral response and possible
risk factors**

Telaprevir and boceprevir-associated skin eruptions: frequency, impact on achieving sustained viral response and possible risk factors

Carrascosa R, Llamas-Velasco M, Sánchez-Pérez J.

In 2011 two direct-acting antivirals: telaprevir (TPV) and boceprevir (BCP) were approved for the treatment of chronic hepatitis C. They were administered in triple therapy with pegylated interferon α (PEG-IFN α) and ribavirin (RBV) and they demonstrated a greater antiviral effect with higher rates of sustained viral response (SVR), but also increased side-effects, such as skin eruptions¹.

There are no clinical trials that compare the frequency of TPV/BCP-associated skin eruptions. In our series of 82 patients- 60 patients under triple therapy with TPV and 22 under triple therapy with BCP- the frequency of skin eruptions was 48.3%² and 22.7%³ respectively. The statistical analysis showed a significant difference in the frequency of skin eruptions, being the risk of developing a skin eruption more than three times higher in the TPV group than in the BCP group (OR 3.18; CI95%: 1.04-9.73; p=0.045). By contrast, no statistically significant differences were found in the two only published series: Orrin et al⁴ showed high frequencies in both groups -71% in the TPV group and 55% in the BCP group- whereas Klujszo et al⁵ showed low frequencies in both groups - 28% in the TPV group and 21% in the BCP group-.

In order to study the impact of TPV/BCP-associated skin eruptions on achieving SVR and also identify possible risk factors related to the development of these skin eruptions; we collected patients' data which were analyzed with a logistic regression analysis as shown in Table 1.

In our series, there was no difference in the achievement of SVR in patients who did or did not develop TPV/BCP-associated skin eruptions. Similar results were described by

Smith et al⁶ in 59 patients under TPV triple therapy. There are no similar studies in the case of BCP triple therapy.

Regarding the possible risk factors related to the development of TPV/BCP-associated skin eruptions, in our series there was a higher risk of skin eruptions in women in the TPV group (OR 3.671; CI95%: 1.095-12.299; p=0.035), but no differences in the BCP group. However, Klujszo et al⁵ observed a greater predisposition to skin eruptions in men in the TPV group and Suda et al⁸ demonstrated that male gender was significantly related to severe TPV-associated skin eruptions. In the rest of published studies, there was no difference in terms of patient's gender^{6, 7, 9}.

We also observed a greater predisposition to skin eruptions in patients with the interleukin (IL) 28B rs8099917 TT genotype comparing with patients with the IL28B rs8099917 GT/GG genotype (OR 3.250; CI95%: 1.094-9.651; p=0.034). The IL28B polymorphisms (rs12979860 and rs8099917) have been associated with PEG-INF α /RBV treatment response in genotype 1 hepatitis C virus (HCV) infection, and therefore, the IL28B genotype status is the most important pre-treatment predictor of response in patients receiving PEG-INF α /RBV therapy and triple therapy with TPV or BCP. The major TT genotype of IL28B rs8099917 polymorphism was predictive of a favourable response to therapy whereas the minor GT/GG genotypes of IL28B rs8099917 polymorphism were predictive of a worse response to therapy¹⁰. Searching in the PubMed database, there are no publications that evaluate the relationship between IL28B polymorphisms and the risk of developing neither TPV/BCP- associated skin eruptions nor skin eruptions secondary to PEG-INF α /RBV therapy.

In our series, no other statistically significant differences were found among patients who did and did not develop skin eruptions. (See Table 1) In the literature, a significant

association between TPV-associated skin eruptions and other risk factors has been described, such as, low body mass index (<30)^{6, 7}, age above 45 years^{5, 7} or advanced age⁹, white race⁷, history of psychiatric disorders⁶ and if receiving HCV therapy for the first time (naïve)⁷. Also, Suda et al⁸ demonstrated that serum granulysin levels are significantly related to the severity of TPV-associated skin eruptions. Regarding the BCP triple therapy, Klujszo et al⁵ observed predisposition to BCP-associated skin eruptions in association with coexistence of autoimmune thyroiditis.

In conclusion, we think that the IL28B rs8099917 polymorphism could be used as a predictive factor for the development of TPV/BCP-associated skin eruptions, being more relevant in patients under TPV triple therapy due to their higher risk of developing skin eruptions.

REFERENCES

1. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39: 14–24.
2. Carrascosa R, Capusan TM, Llamas-Velasco M, García-Buey L, Gordillo C, Sánchez-Pérez J. High Frequency of Severe Telaprevir-associated Skin Eruptions in Clinical Practice. *Acta Derm Venereol.* 2016; 96: 97-9.
3. Carrascosa R, Llamas-Velasco M, Montes-Torres A, Sánchez-Pérez J. Does boceprevir really increase the risk of skin eruptions during antihepatitis C treatment? *Br J Dermatol.* 2016; 174: 460–1.
4. Orrin E, Barnabas A, Agarwal K, Walsh A. Cutaneous side effects of anti-hepatitis C treatment: the UK experience. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 292–3.

5. Kłujso E, Parcheta P, Zarebska-Michaluk D, Ochwanowska E, Witkowska A, Rakowska A, et al. Dermatologic adverse events of protease inhibitor - based combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Dermatol Case Rep.* 2014; 8: 95–102.
6. Smith MA, Johnson HJ, Chopra KB, Dunn MA, Ulrich AM, Mohammad RA. Incidence and Management of Rash in Telaprevir-Treated Patients : Lessons for Simeprevir ?*Ann Pharmacother.* 2014; 48: 1166-71.
7. Roujeau J-C, Mockenhaupt M, Tahan SR, Henshaw J, Martin EC, Harding M, et al. Telaprevir-related dermatitis. *JAMA dermatology.* 2013; 149: 152–8.
8. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Chuganji Y, et al. Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions. *Hepatol Res.* 2015; 45: 837–45.
9. Lorcy S, Gaudy-Marqueste C, Botta D, Portal I, Quiles N, Oulies V, et al. Cutaneous adverse events of telaprevir/peginterferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C: A multicenter prospective cohort study. *Ann Dermatol Venereol.* 2016; 143: 336-46.
10. Jensen DM, Pol S. IL28B genetic polymorphism testing in the era of direct acting antivirals therapy for chronic hepatitis C: ten years too late? *Liver Int.* 2012; 32 Suppl 1:74–8.

Table 1. Logistic regression analysis.

		Total (N=82) OR (95% CI)	p≤0.05	Telaprevir (N=60) OR (95% CI)	p≤0.05	Boceprevir (N=22) OR (95% CI)	p≤0.05
Factors related to skin eruptions		N=34 (41.5%)		N=29 (48.3%)		N=5 (22.7%)	
Gender	Female vs male	2.352 (0.881-6.278)	0.880	3.671 (1.095-12.299)	0.035*	0.600 (0.053-6.795)	0.680
Age-years		0.984 (0.935-1.035)	0.525	1.004 (0.949-1.061)	0.901	0.878 (0.731-1.055)	0.165
Age >45 years		0.750 (0.256-2.195)	0.600	1.118 (0.326-3.380)	0.859	0.200 (0.020-2.033)	0.174
HCV genotype 1 subtypes	1b vs 1a	0.551 (0.167-1.816)	0.327	0.514 (0.111-2.379)	0.395	0.321 (0.036-2.845)	0.308
rs12979860 IL28B polymorphisms	CC vs CT/TT	0.875 (0.290-2.642)	0.813	1.447 (0.339-6.177)	0.617	1.083 (0.087-13.538)	0.950
rs8099917 IL28B polymorphisms	TT vs GT/GG	3.250 (1.094-9.651)	0.034*	2.333 (0.685-7.946)	0.175	4.333 (0.207-90.947)	0.345
Prior treatment status	Naïve vs previously treated	1.211 (0.438-3.347)	0.712	1.587 (0.475-5.307)	0.453	0.600 (0.053-6.795)	0.680
Liver fibrosis (Fibroscan®)	F2 vs F0-1	1.600 (0.368-6.959)	0.797	1.125 (0.209-6.046)	0.947	NC	NC
	F3 vs F0-1	1.600 (0.431-5.943)		0.804 (0.181-3.570)		NC	
	F4 vs F0-1	0.940 (0.331-2.788)		1.227 (0.350-4.307)		NC	
SVR	yes vs no	0.667 (0.195-2.277)	0.518	0.331 (0.059-1.861)	0.210	1.231 (0.105-14.424)	0.869
Anaemia	yes vs no	1.165 (0.482-2.817)	0.734	1.720 (0.618-4.785)	0.299	0.364 (0.047-2.817)	0.333
Concomitant drugs	yes vs no	0.683 (0.231-2.078)	0.512	0.600 (0.230-1.567)	0.297	0.357 (0.033-3.916)	0.399

HCV: hepatitis C virus; IL: interleukin; SVR: sustained viral response; NC: not calculable.

7. DISCUSIÓN

7.1. Frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

7.1.1. Frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie, la frecuencia de aparición de reacciones adversas cutáneas en relación con TPV, administrado en triple terapia y según práctica clínica habitual, fue del 48,3% (29/60). Esta frecuencia fue algo inferior a la descrita en los ensayos clínicos de fase III con TPV administrado en triple terapia, en los que fue del 56 % en el grupo US/EU (102) y del 74,9% en el grupo japonés. (174) Es posible que estas frecuencias ligeramente más altas observadas en los ensayos clínicos puedan deberse a una notificación excesiva de las reacciones adversas cutáneas, ya que todos los efectos adversos que ocurren en los ensayos clínicos deben ser notificados, incluso aquellos que pueden no ser debidos al fármaco. Otra explicación que justificase las frecuencias más bajas observadas en nuestra serie podría ser que a los pacientes a quienes se les prescribe TPV en la práctica clínica habitual, se les recomiendan medidas específicas para el cuidado de la piel, como usar emolientes diariamente y después de la ducha o del baño, limitar la exposición al sol/calor y usar cremas fotoprotectoras; puesto que ya es conocido el mayor riesgo que tienen estos pacientes de desarrollar reacciones cutáneas durante el tratamiento antiviral.

Los estudios realizados posteriormente mostraron frecuencias variables: 71,4% de 35 pacientes (177), 44% de 159 pacientes (179), 64% de 89 pacientes (180), 46% de 43 pacientes (181), 28% de 76 pacientes (178) y 58,4% de 48 pacientes. (182). Orrin y cols (177) analizaron la frecuencia de reacciones cutáneas por TPV, tanto en pacientes incluidos en ensayos clínicos, como en aquellos tratados como parte del Programa de Acceso Expandido de Reino Unido. Cabe destacar que solamente 14 de los pacientes que presentaron una reacción cutánea fueron valorados por un dermatólogo. Smith y cols (179) realizaron un estudio retrospectivo, observacional, con un mayor número de pacientes, pero ninguno de ellos fue valorado por un dermatólogo. Suda y cols (180) también realizaron un estudio retrospectivo, en el que solo los pacientes con reacciones cutáneas graves (grado 3) fueron referidos al dermatólogo. Las otras tres publicaciones (178,181,182) eran estudios prospectivos, en los que se administraba el tratamiento antiviral según práctica clínica habitual; en las dos primeras los pacientes eran remitidos y evaluados por un dermatólogo si presentaban lesiones cutáneas (178,181), mientras que en la última todos los pacientes fueron examinados por un dermatólogo de forma regular (182). En nuestra serie, al igual que en este último estudio, todos los pacientes fueron evaluados por al menos un dermatólogo, tanto si desarrollaron una reacción cutánea como si no.

7.1.2. Frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

Como ya se ha comentado previamente, los ensayos clínicos que llevaron a la aprobación de la triple terapia con BCP mostraron resultados contradictorios respecto a si este fármaco aumentaba la frecuencia de reacciones cutáneas. (82,83,88,89) Fue un metaanálisis publicado posteriormente el que concluyó que este tratamiento si aumentaba dicho riesgo. (85)

En nuestra serie, la frecuencia de reacciones adversas cutáneas en relación con BCP, administrado en triple terapia y según práctica clínica habitual, fue del 22,7% (5/22). Existen pocas publicaciones que hayan descrito las reacciones cutáneas durante la triple terapia con BCP, con frecuencias que oscilaron entre el 55% de 22 pacientes (177) y el 21 % de 33 pacientes. (178)

Todos nuestros pacientes, a diferencia de lo que ocurrió en las series publicadas (177,178), fueron evaluados por al menos un dermatólogo, tanto si desarrollaron una reacción cutánea como si no.

7.1.3. Comparación entre la frecuencia de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie, al comparar ambos grupos de tratamiento se encontró una diferencia estadísticamente significativa en la frecuencia de reacciones adversas cutáneas, siendo 3,18 veces más probable desarrollar una reacción cutánea durante el tratamiento con la triple terapia con TPV que con BCP. (OR 3,18; IC 95%: 1,04-9,73; p=0,045)

No existen ensayos clínicos que hayan comparado la frecuencia de aparición de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia antiviral con TPV y BCP. Tan solo se han publicado dos estudios que comparen la frecuencia de reacciones adversas cutáneas secundarias a ambas terapias, sin encontrar diferencias estadísticamente significativas. (177,178) Orrin y cols (177) describieron frecuencias elevadas en ambos grupos de tratamiento (71% TPV y 55% BCP); mientras que el estudio de Klujso y cols (178) mostró frecuencias bajas en ambos grupos (28% TPV y 21% BCP).

Esto contrasta de forma llamativa con los resultados obtenidos en nuestra serie, los cuales mostraron frecuencias elevadas en el grupo del TPV (48,3%) y frecuencias bajas

en el grupo del BCP (22,7%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa. En base a esto, consideramos que añadir el TPV a la biterapia PEG-INF α /RBV aumenta claramente el riesgo de desarrollar reacciones adversas cutáneas, mientras que el efecto sinérgico del BCP parece mucho menos importante.

7.2. Características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

7.2.1. Características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

La mayoría de nuestros pacientes (18/29) desarrollaron una erupción pruriginosa, de morfología clínica eczematososa, similar a lo descrito en la literatura, y que algunos autores han denominado “dermatitis relacionada con TPV”. (102) Aunque este tipo de reacción cutánea es la que apareció con más frecuencia (102,177,178,182), también se han descrito casos de erupciones de morfología macular o maculopapular (178,182), probablemente como las que presentaron 5 de nuestros pacientes; de morfología urticariforme (183), similar a las que presentaron 3 de nuestros pacientes; y de morfología tipo eritema multiforme (174,182), como uno de nuestros pacientes. Sin embargo, resulta difícil comparar nuestros hallazgos con los publicados en la literatura, ya que en algunos estudios publicados las descripciones de las reacciones cutáneas relacionadas con TPV son poco detalladas y, a veces, se usan términos muy generales como exantema “eritematoso, sobreelevado y pruriginoso” (179), exantema “maculopapular o papuloeritematoso” (174) o “placas eritematoedematosas y descamativas” (181) para describir estas reacciones cutáneas.

En nuestra serie, el tiempo de aparición de la reacción cutánea osciló entre la 1ª a la 28ª semana desde la introducción del TPV, apareciendo en el 69,6% de los pacientes entre la 5ª y la 12ª semana (media: 9,47 semanas). Este periodo de latencia en el inicio de la aparición de la reacción cutánea también ha sido descrito en la literatura, apareciendo las reacciones cutáneas a partir de la 4ª semana de tratamiento en un 77,1% (174), un 70% (177) y un 46% de los pacientes. (102) Kluszko y cols (178) describieron un tiempo medio de aparición de las reacciones cutáneas (dato que incluye también pacientes con triple terapia con BCP) de 8,6 semanas; muy similar a lo observado en nuestra serie. Los resultados de Toro y cols (181) fueron algo distintos; describieron un inicio más precoz, apareciendo un 65% de las reacciones cutáneas dentro de las 4 primeras semanas de tratamiento, un 25% entre la 4ª y la 10ª semana y tan sólo un 10% después de la 10ª semana desde el inicio del tratamiento antiviral. Lorcy y cols (182) también describieron este inicio más precoz, apareciendo un 57,1% de las reacciones cutáneas dentro de las 4 primeras semanas del tratamiento antiviral (media: 4,29 semanas).

Las localizaciones predominantes en nuestra serie, al igual que en la literatura (174,178,181), fueron el tronco y los miembros superiores e inferiores, siendo menos frecuente la afectación de la cabeza. Además, ninguno de nuestros pacientes desarrolló lesiones mucosas. Estos hallazgos son similares al del resto de publicaciones (102,174,177–179,181), con excepción de la serie publicada por Lorcy y cols (182) en la que observaron el desarrollo de lesiones bucales (estomatitis o erosiones superficiales tipo aftas) y conjuntivales (xeroftalmía, prurito ocular o lagrimeo excesivo) durante el tratamiento con la triple terapia con TPV.

7.2.2. Características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

Todos nuestros pacientes (5/5) desarrollaron una erupción pruriginosa, de aspecto eccematoso, localizada en el tronco y los miembros superiores e inferiores, sin afectación de mucosas; hallazgos similares a los descritos en la literatura. (177,178)

El tiempo de aparición de la reacción cutánea osciló entre la 5ª a la 25ª semana desde la introducción del BCP. Nuestros resultados concuerdan con los publicados por otros autores, que también han descrito este periodo de latencia, apareciendo la erupción cutánea a partir de la 4ª semana de tratamiento antiviral en un 82% de los pacientes (177) o bien siendo el tiempo medio de aparición de la reacción cutánea de 8,6 semanas (dato que incluye también pacientes con triple terapia con TPV). (178)

7.2.3. Comparación entre las características clínicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

Tanto los resultados obtenidos en nuestra serie como la revisión de los datos publicados en la literatura mostraron que el tipo de reacción cutánea más frecuente, en los pacientes que recibieron triple terapia antiviral con TPV y BCP, fue una erupción pruriginosa con morfología clínica eccematoso, localizada predominantemente en el tronco y los miembros superiores e inferiores y que respetaba las mucosas. Además, llamaba la atención que en ambos grupos de tratamiento, y a diferencia de lo que ocurría en las reacciones medicamentosas debidas a otros fármacos, se observó un periodo de latencia entre la administración del TPV/BCP y la aparición de la reacción adversa cutánea.

7.3. Características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

7.3.1. Características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie todos los pacientes presentaron un infiltrado inflamatorio perivascular superficial con predominio de linfocitos; si bien llamaba la atención el patrón de dermatitis espongíótica asociado que estaba presente en un 53,8% (7/13). Tan solo un 15,4% presentó abundantes eosinófilos (2/13), y no se apreció necrosis epidérmica ni queratinocitos necróticos en ningún caso. Es probable que en el paciente que desarrolló lesiones de morfología tipo eritema multiforme en el contexto de un síndrome DRESS, los hallazgos histopatológicos encontrados, así como la ausencia de necrosis epidérmica y de queratinocitos necróticos, se deba a que la biopsia se realizó en lesiones cutáneas muy iniciales.

En la literatura, las descripciones histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas relacionadas con TPV son muy escasas. La serie más extensa es la de Roujeau y cols (102) que obtuvieron 36 biopsias cutáneas de pacientes que desarrollaron reacciones cutáneas durante el ensayo clínico de fase III con TPV: el 95% (34/36) mostraron un patrón de dermatitis espongíótica, asociado a un infiltrado inflamatorio perivascular superficial con predominio de linfocitos; hallazgos similares a los descritos en nuestra serie. Además, en un 38% de estas biopsias también se vio una dermatitis de interfase vacuolar focal de baja intensidad. En cuanto a los eosinófilos, estaban presentes sólo de forma ocasional, excepto en un caso con un infiltrado inflamatorio rico en eosinófilos.

Al igual que en nuestra serie, no se observó necrosis epidérmica ni queratinocitos necróticos. (102)

En la serie de Orrin y cols (177) los hallazgos encontrados en todos sus casos (5/5) fueron similares: espongiosis y un infiltrado inflamatorio perivascular superficial. Más recientemente, Toro y cols (181) describieron también un patrón similar en pacientes que desarrollaron reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con TPV administrado en práctica clínica. El 85,7% de las biopsias cutáneas (6/7) mostraron un patrón de dermatitis espongíotica o de interfase asociado a un infiltrado inflamatorio perivascular superficial y profundo con presencia de eosinófilos.

El resto de las descripciones histopatológicas existentes son descripciones anecdóticas de casos aislados publicados en la literatura. La presencia de una dermatitis perivascular superficial con un infiltrado inflamatorio predominantemente linfocitario fue el hallazgo común en todos ellos, aunque algunos también presentaron espongiosis, dermatitis de interfase focal y/o exocitosis linfocitaria. Los eosinófilos estaban presentes de forma ocasional en el infiltrado inflamatorio y solían ser escasos; y en ocasiones podía haber extravasación de hematíes. En ninguno de ellos se describió necrosis epidérmica, aunque alguno si mostró escasos queratinocitos necróticos. (182,184–189)

Por lo tanto, se considera que estos hallazgos histopatológicos son compatibles con la apariencia clínica de tipo eczematoso de estas reacciones adversas cutáneas y que, por tanto, apoyan el uso del término “dermatitis relacionada con TPV”. (102)

7.3.2. Características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie ninguno de los pacientes que desarrolló una reacción adversa cutánea durante la triple terapia con BCP fue biopsiado. En la literatura, apenas hay

descripciones histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas en relación con BCP: Orrin y cols (177) solo biopsiaron a 3 pacientes mostrando dichas biopsias cutáneas espongiosis y un infiltrado inflamatorio perivascular; mientras que la biopsia cutánea del único caso publicado de síndrome DRESS en relación con BCP (que se detallará más adelante) mostró una dermatitis perivascular superficial con un infiltrado inflamatorio compuesto por linfocitos, neutrófilos y eosinófilos, con espongiosis, degeneración vacuolar de la basal y necrosis de queratinocitos. (190)

7.3.3. Comparación entre las características histopatológicas de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

Dadas las escasas descripciones histopatológicas existentes, sobre todo con BCP, es muy difícil comparar los hallazgos histopatológicos de las reacciones adversas cutáneas relacionadas con la triple terapia con TPV y BCP.

En vista de que las características clínicas de las reacciones adversas cutáneas con ambos fármacos son similares, y de que los hallazgos histopatológicos descritos por Orrin y cols (177) también son los mismos, se podría pensar que los hallazgos histopatológicos de las reacciones adversas cutáneas con ambos fármacos puedan ser superponibles.

7.4. Gravedad de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

7.4.1. Gravedad de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

Aunque las reacciones adversas cutáneas leves y moderadas (grados 1 y 2) fueron las más frecuentes tanto en nuestra serie como en las series publicadas en la literatura, las reacciones cutáneas graves (grado 3) han merecido una especial atención por ser potencialmente mortales. (102,174,177,178,180–182)

En nuestra serie, la frecuencia de reacciones cutáneas graves (grado 3) fue del 13,3% (8/60), porcentaje ligeramente superior a lo descrito en la literatura, donde la frecuencia de reacciones cutáneas graves relacionadas con TPV varió en los distintos trabajos: 3,7% en el grupo US/EU (102), 9% en el grupo Japonés (174), 5,7% de 35 pacientes en la serie publicada por Orrin y cols (177), 4,6 % de 43 pacientes en la de Toro y cols (181), 3,9% de 76 pacientes en la de Kluszjo y cols (178), 10,1% de 89 pacientes en la de Suda y cols (180) y 6,25% de 48 pacientes en la de Lorcy y cols (182).

Además, uno de nuestros pacientes desarrolló un síndrome DRESS, habiéndose publicado hasta el momento menos de 30 casos de síndrome DRESS en relación con la triple terapia con TPV. (102,174,177–179,187,188,191–195) Otra reacción adversa cutánea grave potencialmente mortal de la que aún hay menos casos descritos es el SSJ. Llama la atención que todos los casos fueron descritos durante los ensayos clínicos con TPV y posteriormente no se ha publicado ninguno en práctica clínica habitual. (102,174)

7.4.2. Gravedad de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie, todas las reacciones cutáneas secundarias a la administración de BCP en triple terapia fueron de carácter leve. Estos resultados fueron similares a los del resto de series publicadas, en las que las reacciones cutáneas leves fueron las más frecuentes. (177,178) Orrin y cols (177) solo clasificaron un caso como reacción cutánea grave, al igual que Kluszko y cols (178), y en ninguno de los dos fue preciso suspender la terapia antiviral ni administrar tratamiento sistémico. Tampoco se describieron efectos adversos cutáneos graves durante los ensayos clínicos con este fármaco, aunque bien es cierto que debido a la baja frecuencia de aparición de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con BCP comparado con el grupo control (biterapia PEG-INF α /RBV), no se establecieron grados de gravedad. (89)

Realizando una búsqueda exhaustiva en la base de datos PubMed, tan solo se ha publicado un caso de síndrome DRESS durante la triple terapia antiviral con BCP. Se trataba de una paciente africana, VIH positivo en tratamiento antirretroviral desde hace 8 meses, que a las 8 semanas de iniciar el tratamiento con BCP (luego de una terapia inicial de 4 semanas con PEG-INF α /RBV) desarrolló una reacción cutánea acompañada de alteraciones sistémicas, por lo que se diagnosticó de síndrome DRESS. El BCP fue considerado el fármaco responsable dada la relación temporal existente; sin embargo, el origen africano de la paciente y la infección por el VIH también eran factores de riesgo para el desarrollo del síndrome DRESS. (190)

7.4.3. Comparación entre la gravedad de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie, solo los pacientes tratados con TPV desarrollaron reacciones cutáneas graves, no apareciendo ningún caso en los tratados con BCP. Estos resultados contrastan con los publicados por Kluszko y cols (178) y Orrin y cols (177), que describieron porcentajes de reacciones cutáneas graves similares entre los pacientes tratados con triple terapia con TPV y BCP (3,95% TPV vs 3% BCP y 5,7% TPV vs 4,5% BCP respectivamente).

Aunque no existen ensayos clínicos que hayan comparado ambos fármacos entre sí directamente, al observar los resultados de los ensayos clínicos de cada fármaco individual se vio que las reacciones cutáneas graves solo aparecieron en los pacientes tratados con triple terapia antiviral con TPV y no en los que recibieron triple terapia con BCP o la biterapia PEG-INF α /RBV (grupo control); lo cual apoyaría los hallazgos observados en nuestra serie.

Por lo tanto, al añadir el TPV a la biterapia PEG-INF α /RBV se produce un efecto sinérgico o aditivo que aumenta la gravedad de estas reacciones adversas cutáneas, siendo este efecto mucho mayor que el del BCP administrado en triple terapia.

7.5. Manejo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

7.5.1. Manejo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

7.5.1.1. Interrupción del tratamiento antiviral por los efectos adversos cutáneos

En nuestra serie, la tasa de interrupción del tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos fue del 10% (6/60): en un 6,7% de los casos (4/60) solo se suspendió el TPV, mientras que en un 3,3% de los casos (2/60) todos los fármacos antivirales fueron suspendidos. En la literatura se han descrito tasas variables: en el grupo US/EU (102) se interrumpió el tratamiento con TPV en un 6,4% de los casos y el tratamiento con todos los fármacos antivirales en un 0,8% de los casos, mientras que en el grupo japonés (174) el tratamiento se suspendió en un 8,6% de los casos: 4,1% solo el TPV y 4,5% todos los fármacos. En la serie publicada por Suda y cols (180) se suspendió el TPV en un 6,7% de los casos (6/89) y el tratamiento antiviral al completo en un 3,4% de los casos (3/89). Smith y cols (179) interrumpieron la terapia antiviral debido al desarrollo de una reacción cutánea en un 4% de los pacientes (7/159), suspendiéndose en todos los casos el tratamiento antiviral al completo. En el resto de series publicadas solo fue necesario suspender el TPV por los efectos adversos cutáneos, con unas tasas de interrupción del 4,6% de 43 pacientes (181), 5,7% de 35 pacientes (177), 2,6% de 76 pacientes (178) y 6,2% de 48 pacientes. (182) Quizás estas pequeñas diferencias en las tasas de interrupción del tratamiento antiviral podrían explicarse por una distinta

apreciación de la gravedad de las reacciones cutáneas relacionadas con el TPV por los distintos autores.

7.5.1.2. Tratamiento de los efectos adversos cutáneos

En nuestra serie, los 8 pacientes que desarrollaron prurito sin lesiones cutáneas asociadas fueron tratados con al menos uno de los antihistamínicos orales recomendados consiguiéndose un buen control del prurito. Al igual que otros autores (184), consideramos que los antihistamínicos sedantes (ej. hidroxicina) son más útiles administrados por la noche, mientras que los no-sedantes (ej. desloratadina) pueden ser usados por la mañana y/o al mediodía según la intensidad del prurito, hasta la desaparición del mismo. Además, es importante el seguimiento de estos pacientes para ajustar de forma adecuada el tratamiento y detectar si existe empeoramiento de la sintomatología o desarrollo de lesiones cutáneas.

Todos los pacientes de nuestra serie que desarrollaron una reacción cutánea leve o moderada (grados 1 y 2) (13 pacientes y 8 pacientes respectivamente) recibieron tratamiento sintomático con al menos uno de los antihistamínicos orales recomendados y se aplicaron glucocorticoides tópicos de potencia alta; manejo similar al descrito tanto en los ensayos clínicos de fase III con TPV (95,174) como en las series publicadas. (177,178,181,182) Además, se realizó un seguimiento estrecho de estos pacientes, que presentaron buen control del prurito y de las lesiones cutáneas con el tratamiento pautado, sin que existiese progresión clínica o necesidad de interrumpir el tratamiento antiviral en ningún caso; siendo estos hallazgos similares a los descritos en la literatura. (95,174,182) Tan solo Toro y cols (181) han descrito progresión clínica de las reacciones adversas cutáneas hacia grados más graves, lo cual tuvo lugar en un 33% de

sus pacientes, llegando incluso a condicionar la suspensión del TPV en uno de ellos al evolucionar de grado 2 a grado 3.

El manejo de los 8 pacientes de nuestra serie que desarrollaron una reacción cutánea grave fue más variable. Además del tratamiento sintomático con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos, en 4 pacientes fue necesario suspender únicamente el TPV. De ellos, 3 continuaron con la misma pauta de glucocorticoides tópicos potentes y antihistamínicos orales, mientras que en 1 fue preciso añadir glucocorticoides orales, sin necesidad de interrumpir el resto del tratamiento antiviral; nuestro manejo fue similar al descrito en los ensayos clínicos de fase III con TPV (95,174) y en las series publicadas. (177,178,181) Sin embargo, en 2 de nuestros casos fue necesario suspender el tratamiento antiviral al completo y administrar glucocorticoides sistémicos debido al desarrollo de lesiones vesículo-ampollosas generalizadas en el primero y un síndrome DRESS en el segundo, que requirió además ingreso hospitalario. Este tipo de reacciones más graves fueron manejadas igual a lo descrito en la literatura, tanto en los ensayos clínicos de fase III con TPV (95,174) como por algunos autores en práctica clínica habitual. (184)

Por el contrario, en los otros 2 casos restantes se consiguió el control de la reacción adversa cutánea utilizando glucocorticoides tópicos muy potentes (propionato de clobetasol en crema 0,05%) y sin necesidad de suspender el TPV ni el resto de fármacos antivirales, aunque con un seguimiento clínico muy estrecho. Esto supone un abordaje novedoso en el manejo de estos pacientes, y contrasta con lo descrito en los ensayos clínicos de fase III con TPV. (78,95,174) Sin embargo, algunos autores ya apuntaban la posibilidad de manejar algunos casos de reacciones medicamentosas cutáneas grado 3 (que afectasen más del 50% de la superficie corporal pero sin signos de síndrome DRESS, SSJ, NET o PEAG con corticoides tópicos (sin especificar su potencia) y sin

interrumpir el tratamiento antiviral, pero siempre bajo ingreso hospitalario. (95) Más recientemente, Strazzula y cols (184) han propuesto una nueva clasificación para las reacciones adversas cutáneas asociadas a TPV más acorde con el tipo de reacciones observadas en la práctica clínica habitual. Distinguen tres tipos de reacciones: clase 1a (morbiliformes leves), clase 1b (morbiliformes difusas) y clase 2 (DRESS o SSJ/NET). Al igual que nosotros, consideran que las dos primeras podrían manejarse sin necesidad de suspender el TPV, con un régimen de tratamiento agresivo con antihistamínicos orales y glucocorticoides tópicos (aunque no especifican la potencia de los mismos) y un estrecho seguimiento dermatológico; mientras que en las reacciones de clase 2 sería necesario suspender inmediatamente la triple terapia antiviral al completo.

En nuestra serie, no tenemos experiencia con el uso de glucocorticoides orales administrados de forma concomitante con TPV. En los ensayos clínicos de fase III con TPV, el empleo de glucocorticoides orales se prohibió debido a que interaccionan con el metabolismo hepático del TPV vía citocromo p450 3A4. (179) La prednisona y la metilprednisolona pueden ver aumentada su concentración y toxicidad con el uso concomitante con TPV, y la dexametasona es capaz de inducir el metabolismo del TPV y disminuir su eficacia. (196) Sin embargo, recientemente algunos autores han administrado glucocorticoides orales (prednisona o dexametasona) para tratar algunos casos refractarios de reacciones cutáneas extensas relacionadas con TPV con buenos resultados, sin necesidad de interrumpir el tratamiento antiviral y con una RVS negativa en todos los casos. (185)

7.5.2. Manejo de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

7.5.2.1. Interrupción del tratamiento antiviral por los efectos adversos cutáneos

En nuestra serie no fue necesario interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos en ningún paciente, dado que todas las reacciones cutáneas que aparecieron fueron de carácter leve. Estos hallazgos son similares a los descritos tanto en los ensayos clínicos con BCP (89) como en las series publicadas. (177,178) Tan solo en el caso publicado de síndrome DRESS durante la triple terapia antiviral con BCP fue preciso suspender el tratamiento antiviral al completo. (190)

7.5.2.2. Tratamiento de los efectos adversos cutáneos

Los 2 pacientes que desarrollaron prurito sin lesiones cutáneas asociadas fueron tratados con al menos uno de los antihistamínicos orales recomendados. Respecto al tratamiento de las reacciones cutáneas, como todos nuestros pacientes desarrollaron una reacción cutánea leve (grado 1) (5 pacientes) el manejo fue sencillo; se administró tratamiento sintomático con al menos uno de los antihistamínicos orales recomendados y se aplicaron glucocorticoides tópicos de potencia alta, con buen control. En las series publicadas en la literatura el manejo fue similar, no siendo necesaria la administración de glucocorticoides sistémicos (177,178), incluso en el caso publicado de síndrome DRESS, en el que el cuadro se resolvió completamente en una pocas semanas tras suspender el tratamiento antiviral al completo y administrar glucocorticoides tópicos. (190)

7.5.3. Comparación entre el manejo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

7.5.3.1. Interrupción del tratamiento antiviral por los efectos adversos cutáneos

En nuestra serie fue necesario interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos en 6 pacientes del grupo con TPV frente a ninguno del grupo con BCP; esto se explica porque las reacciones adversas cutáneas graves solo aparecieron en el primer grupo. De forma similar, tanto en las series publicadas en la literatura como en los ensayos clínicos de cada fármaco, tan sólo hubo casos en los que se interrumpió el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos en el grupo del TPV y no en el del BCP. (89,95,102,174,177,178)

Por lo tanto, añadir el TPV a la biterapia PEG-INF α /RBV aumenta el riesgo de tener que interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos, lo cual no ocurre en el caso del BCP.

7.5.3.2. Tratamiento de los efectos adversos cutáneos

Tanto en nuestra serie como en las series publicadas, el manejo de las reacciones adversas cutáneas a TPV y BCP va a depender de su gravedad. En ambos grupos, las reacciones cutáneas leves y moderadas fueron controladas con la administración de glucocorticoides tópicos y antihistamínicos orales, y un seguimiento regular hasta su resolución. Por el contrario, las reacciones cutáneas graves que aparecieron casi exclusivamente en el grupo con triple terapia con TPV precisaron un manejo más complejo e individualizado, con glucocorticoides tópicos y antihistamínicos orales,

glucocorticoides sistémicos y/o hospitalización en algunos casos; siendo en todos ellos fundamental un seguimiento dermatológico muy estrecho hasta su resolución.

Por lo tanto, es fundamental una estrecha colaboración entre dermatólogos y hepatólogos, sobre todo en los pacientes con triple terapia con TPV debido al manejo más complejo que requieren las reacciones cutáneas graves.

7.6. Impacto de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual

7.6.1. Impacto de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual

En nuestra serie, no se ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa al estudiar si el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con TPV tiene algún impacto sobre la tasa de curación de la hepatitis C, medida por la RVS. (OR 0,331; IC95%: 0,059-1,861; p=0,210) Resultados similares fueron descritos en la única publicación al respecto (179), en la que Smith y cols analizaron de forma retrospectiva los datos de 59 pacientes durante la triple terapia con TPV.

7.6.2. Impacto de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual

En nuestra serie, no se ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa al estudiar si el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con

BCP tiene algún impacto sobre la tasa de curación de la hepatitis C, medida por la RVS. (OR 1,231; IC95%: 0,105-14,424; p=0,869) Revisando la literatura, no hay publicaciones similares.

7.6.3. Comparación entre el impacto de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia sobre la curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida en práctica clínica habitual

En nuestra serie, no se ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa al estudiar el impacto que tiene sobre la tasa de curación de la hepatitis C medida por la RVS el desarrollo de reacciones adversas cutáneas, ni al estudiar ambos grupos de tratamiento por separado (TPV o BCP) ni al analizarlos conjuntamente. (OR 0,667; IC95%: 0,195- 2,277; p=0,518)

No hay estudios similares en la literatura, salvo una publicación ya mencionada previamente con TPV (179) que mostró los mismos resultados.

7.7. Factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

7.7.1. Factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

Se han descrito pocos factores de riesgo asociados al desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con TPV, los cuales incluyen principalmente

características demográficas que tienen un discreto impacto en el desarrollo de estas reacciones cutáneas. (102,178–180,182)

En nuestra serie se encontró que las mujeres presentaban un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con TPV. (OR 3,671; IC95%: 1,095-12,299; p=0,035) Por el contrario, Klujszo y cols (178) observaron que los varones tenían una mayor predisposición para desarrollar reacciones adversas cutáneas y Suda y cols (180) demostraron que el ser varón estaba asociado de forma significativa con el desarrollo de reacciones adversas cutáneas graves (grado 3) durante la triple terapia con TPV. En el resto de estudios publicados no hubo diferencias estadísticamente significativas en cuanto al género. (102,179,182) Quizás estas diferencias entre estudios pudieran deberse al número limitado de pacientes analizados y a sus diversas razas, o quizás al uso de criterios de selección distintos en cada estudio.

En nuestra serie, no se han encontrado otras diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes que desarrollaron y los que no desarrollaron reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con TPV en términos de edad, edad mayor de 45 años, genotipo 1 del VHC (subtipos 1a y 1b), polimorfismos en el gen de la IL28B (rs12979860 y rs8099917), estado respecto al tratamiento antiviral previo (naïve vs previamente tratados), grado de fibrosis hepática, anemia y administración de fármacos concomitantes. Revisando la literatura, si se ha descrito una asociación significativa entre el desarrollo de reacciones adversas cutáneas relacionadas con TPV y algunos factores de riesgo como un índice de masa corporal bajo (<30) (102,179), edad mayor de 45 años (102,178) o edad avanzada (182), raza blanca (102), historia de enfermedades psiquiátricas (179) y pacientes naïve para el tratamiento antiviral (102). Además, Suda y cols (180) demostraron que los niveles séricos de granulicina estaban asociados de manera significativa con la gravedad de las reacciones cutáneas durante la

triple terapia con TPV y postularon que estos niveles podrían servir como predictor del desarrollo de estas reacciones cutáneas graves.

7.7.2. Factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a boceprevir administrado en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie, no se ha encontrado ninguna diferencia estadísticamente significativa entre los pacientes que desarrollaron y los que no desarrollaron reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con BCP en términos de género, edad, edad mayor de 45 años, genotipo 1 del VHC (subtipos 1a y 1b), polimorfismos en el gen de la IL28B (rs12979860 y rs8099917), estado respecto al tratamiento antiviral previo (naïve vs previamente tratados), grado de fibrosis hepática, anemia y administración de fármacos concomitantes.

Revisando la literatura, tan solo Klujsko y cols (178) analizaron los factores de riesgo para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia con BCP y observaron una asociación significativa entre el desarrollo de estas reacciones cutáneas y la coexistencia de tiroiditis autoinmune.

7.7.3. Comparación entre los factores de riesgo para el desarrollo de las reacciones adversas cutáneas a telaprevir y boceprevir administrados en triple terapia en práctica clínica habitual

En nuestra serie, al estudiar la relación entre el género del paciente y el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia antiviral se observó que en el grupo tratado con TPV las mujeres presentaron un mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas cutáneas (OR 3,671; IC95%: 1,095-12,299; p=0,035), lo cual no ocurría ni en el grupo tratado con BCP (OR 0,600; IC95%: 0,053-6,795; p=0,680) ni al

analizar el total de pacientes con triple terapia antiviral. (OR 2,352; IC95%: 0,881-6,278; p=0,880)

Además, respecto al polimorfismo rs8099917 del gen de la IL28B, al analizar ambos grupos de tratamiento por separado (TPV o BCP) no se hallaron diferencias estadísticamente significativas en el desarrollo de reacciones adversas cutáneas, mientras que al estudiar el total de pacientes tratados con triple terapia antiviral, llamaba la atención que los pacientes con el genotipo TT presentaron un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas que los pacientes con los genotipos GT o GG. (OR 3,250; IC95%: 1,094-9,651; p=0,034) Pese a haber realizado una búsqueda exhaustiva en la base de datos de PubMed, no se ha encontrado ninguna publicación que evalúe si existe alguna relación entre los polimorfismos en el gen de la IL28B y el riesgo de desarrollar reacciones cutáneas secundarias a la triple terapia con TPV/BCP ni a la biterapia clásica con PEG-INF α /RBV. Quizás, este polimorfismo podría usarse como un factor predictor para el desarrollo de reacciones adversas cutáneas durante la triple terapia antiviral con TPV/BCP.

En cuanto al resto de factores analizados en nuestra serie, no se ha hallado ninguna diferencia estadísticamente significativa sobre el desarrollo de reacciones adversas cutáneas, ni al estudiar ambos grupos de tratamiento por separado (TPV o BCP) ni al analizarlos conjuntamente.

7.8. Limitaciones del estudio

Si bien nuestro estudio es de tipo prospectivo, presenta algunas limitaciones inherentes a su diseño, tales como el haberse desarrollado en el ámbito clínico de un único centro hospitalario y el número limitado de pacientes que incluye. Esto último se debe a que en

nuestro centro, a partir de Junio de 2014, pasaron a administrarse los nuevos AADs en lugar del TPV y del BCP a los pacientes con hepatitis C crónica.

Además, queremos señalar que el seguimiento clínico no fue completo en algunos de los pacientes debido a la imposibilidad de acudir a todas las revisiones clínicas concertadas.

Otra limitación potencial podría ser la ausencia de un tercer grupo de pacientes tratados con la biterapia clásica con PEG-INF α /RBV, que podría servir como grupo control. Sin embargo, esto no fue posible dado el carácter prospectivo del estudio, ya que con la introducción del TPV y del BCP administrados en triple terapia con PEG-INF α /RBV, la biterapia clásica dejó de emplearse en pacientes con VHC genotipo 1 en nuestro Centro.

8. CONCLUSIONES

Las conclusiones del presente estudio realizado en condiciones de práctica clínica habitual son:

- 1- Los pacientes tratados con telaprevir presentan una mayor *frecuencia de reacciones adversas cutáneas* que los tratados con boceprevir (48,3% vs 22,7%). Esto sugiere que el efecto sinérgico sobre el desarrollo de reacciones cutáneas que ejercen ambos inhibidores de proteasa al administrarse con la terapia clásica es mayor en el caso del telaprevir que en el del boceprevir.
- 2- El *tipo de reacción cutánea* más frecuente que desarrollan los pacientes durante la triple terapia antiviral con telaprevir y boceprevir es una erupción de morfología clínica eczematosa, localizada preferentemente en el tronco y las extremidades. Existe un periodo de latencia característico entre la administración del inhibidor de proteasa y la aparición de la reacción cutánea, que oscila entre la 5ª y la 12ª semana en un 69,6% de los pacientes con telaprevir y entre la 5ª y la 25ª semana en todos los pacientes con boceprevir.
- 3- El *examen histopatológico* de estas reacciones cutáneas muestra un infiltrado inflamatorio perivascular superficial compuesto predominantemente por linfocitos, con espongiosis en el 53,8% de los casos y abundantes eosinófilos en el 15,4%.
- 4- Solo desarrollan *reacciones cutáneas graves* los pacientes tratados con telaprevir. Esto sugiere que la adición de este fármaco a la terapia clásica ejerce un efecto sinérgico aumentando la gravedad de estas reacciones cutáneas.

- 5- Solo es necesario *suspender el tratamiento antiviral* debido a los efectos adversos cutáneos en el grupo tratado con telaprevir. Esto sugiere que la adición del telaprevir a la terapia clásica ejerce un efecto sinérgico, aumentando la probabilidad de tener que interrumpir el tratamiento antiviral debido a los efectos adversos cutáneos. En cuanto al *manejo terapéutico*, en las reacciones cutáneas leves-moderadas la remisión clínica se consigue mediante la aplicación de glucocorticoides tópicos y la toma de antihistamínicos orales; mientras que en las reacciones cutáneas graves el manejo terapéutico es más complejo, siendo necesario en algunos casos administrar glucocorticoides sistémicos y hospitalizar al paciente, además de un seguimiento dermatológico muy estrecho.
- 6- No hay ninguna diferencia significativa en la tasa de curación de la hepatitis C medida por la respuesta viral sostenida entre los pacientes que desarrollan una reacción cutánea y los que no presentan lesiones cutáneas durante la triple terapia antiviral con telaprevir y boceprevir.
- 7- El riesgo de desarrollar reacciones cutáneas es mayor en las mujeres en el grupo con telaprevir. En el total de pacientes, aquellos con el genotipo TT en el polimorfismo rs8099917 del gen de la interleuquina 28B también tienen un mayor riesgo de desarrollar reacciones cutáneas, por lo que quizás este polimorfismo podría usarse como un factor predictor.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, Overby LR, Bradley DW, Houghton M. Isolation of a cDNA clone derived from a blood-borne non-A, non-B viral hepatitis genome. *Science*. 1989; 244: 359-62.
2. Shepherd RJ, Francki RI, Hirth L, Hollings M, Inouye T, MacLeod R, Purcifull DE, Sinha RC, Tremaine JH, Valenta V WC. New groups of plant viruses approved by the International Committee on Taxonomy of Viruses, September 1975. *Intervirology*. 1975-6; 6: 181-4.
3. Kong L, Kadam RU, Giang E, Ruwona TB, Niesma T, Culhane JC, Stanfield RL, Dawson PE, Wilson IA, Law M. Structure of Hepatitis C Virus Envelope Glycoprotein E1 Antigenic Site 314-324 in Complex with Antibody IGH526. *J Mol Biol*. 2015; 427: 2617-28.
4. Bartenschlager R, Lohmann V. Replication of hepatitis C virus. *J Gen Virol*. 2000; 81: 1631-48.
5. Li X, Jeffers LJ, Shao L, Reddy KR, De Medina M, Scheffel J, Moore B, Schiff ER. Identification of hepatitis C virus by immunoelectron microscopy. *J Viral Hepat*. 1995; 2: 227-34.
6. Major ME, Feinstone SM. The molecular virology of hepatitis C. *Hepatology*. 1997; 25: 1527-38.
7. Kato N. Molecular virology of hepatitis C virus. *Acta Med Okayama*. 2001; 55: 133-59.
8. Carrick RJ, Schlauder GG, Peterson DA, Mushahwar IK. Examination of the

- buoyant density of hepatitis C virus by the polymerase chain reaction. *J Virol Methods*. 1992; 39: 279-89.
9. Kolykhalov AA, Mihalik K, Feinstone SM, Rice CM. Hepatitis C virus-encoded enzymatic activities and conserved RNA elements in the 3' nontranslated region are essential for virus replication in vivo. *J Virol*. 2000; 74: 2046-51.
 10. Penin F, Dubuisson J, Rey FA, Moradpour D, Pawlotsky JM. Structural biology of hepatitis C virus. *Hepatology*. 2004; 39: 5–19.
 11. Grakoui A, McCourt DW, Wychowski C, Feinstone SM, Rice CM. Characterization of the hepatitis C virus-encoded serine proteinase: determination of proteinase-dependent polyprotein cleavage sites. *J Virol*. 1993; 67: 2832-43.
 12. Gale M, Jr., Blakely CM, Kwieciszewski B, Tan SL, Dossett M, Tang NM, Korth MJ, Polyak SJ, Gretch DR, Katze MG. Control of PKR protein kinase by hepatitis C virus nonstructural 5^a protein: molecular mechanisms of kinase regulation. *Mol Cell Biol*. 1998; 18: 5208-18.
 13. Lesburg CA, Radfar R, Weber PC. Recent advances in the analysis of VHC NS5B RNA-dependent RNA polymerase. *Curr Opin Investig Drugs*. 2000; 1: 289-96.
 14. Koutsoudakis G, Fornis X, Pérez-Del-Pulgar S. The molecular biology of hepatitis C virus. *Gastroenterol Hepatol*. 2013; 36: 280-93.
 15. Sanz-Cameno P, Borque MJ, García-Buey L, Moreno-Otero R. Interaction of the hepatitis C virus with the cellular membrane. *Gastroenterol Hepatol*. 2002; 25: 521–5.

16. Weiner AJ, Geysen HM, Christopherson C, Hall JE, Mason TJ, Saracco G, Bonino F, Crawford K, Marion CD, Crawford KA. Evidence for immune selection of hepatitis C virus (VHC) putative envelope glycoprotein variants: potential role in chronic VHC infections. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1992; 89: 3468-72.
17. Bukh J, Miller RH, Purcell RH. Genetic heterogeneity of hepatitis C virus: quasispecies and genotypes. *Semin Liver Dis*. 1995; 15: 41-63.
18. Kuiken C, Simmonds P. Nomenclature and numbering of the hepatitis C virus. *Methods Mol Biol*. 2009; 510: 33-53.
19. Mohamed AA, Elbedewy TA, El-Serafy M, El-Toukhy N, Ahmed W, Ali El Din Z. Hepatitis C virus: A global view. *World J Hepatol*. 2015; 7: 2676–80.
20. Alberti A. Towards more individualised management of hepatitis C virus patients with initially or persistently normal alanineaminotransferase levels. *J Hepatol*. 2005; 42: 266-74.
21. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement: Management of hepatitis C: 2002--June 10-12, 2002. *Hepatology*. 2002; 36 Suppl 1: 3-20.
22. World Health Organization. Secretariat. Viral hepatitis. Sixty-Third World Health Assembly A63/15. Provisional agenda ítem 11.12. Geneva: World Health Organization. 2010. Acceso en http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63-REC1/WHA63_REC1-en.pdf (consultado 7 de Octubre de 2016)
23. Shepard CW, Finelli L, Alter MJ. Global epidemiology of hepatitis C virus infection. *Lancet Infect Dis*. 2005; 5: 558-67.

24. The Global Burden of Hepatitis C Working Group. Global burden of disease (GBD) for hepatitis C. *J Clin Pharmacol.* 2004; 44: 20-9.
25. Dultz G, Zeuzem S. Hepatitis C Virus: A European Perspective. *Gastroenterol Clin North Am.* 2015; 44: 807–24.
26. Cornberg M, Razavi HA, Alberti A, Bernasconi E, Buti M, Cooper C, Dalgard O, Dillion JF, Flisiak R, Fornis X, Frankova S, Goldis A, Goulis I, Halota W, Hunyady B, Lagging M, Largen A, Makara M, Manolakopoulos S, Marcellin P, Marinho RT, Pol S, Poynard T, Puoti M, Sagalova O, Sibbel S, Simon K, Wallace C, Young K, Yurdaydin C, Zuckerman E, Negro F, Zeuzem S. A systematic review of hepatitis C virus epidemiology in Europe, Canada and Israel. *Liver Int.* 2011; 31 Suppl 2: 30–60.
27. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: new estimates of age-specific antibody to VHC seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57: 1333–42.
28. Bruguera M, Fornis X. Hepatitis C in Spain. *Med Clin (Barc).* 2006; 127: 113–7.
29. Alter MJ, Kruszon-Moran D, Nainan OV, McQuillan GM, Gao F, Moyer LA, Kaslow RA, Margolis HS. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1988 through 1994. *N Engl J Med.* 1999; 34: 556-62.
30. Messina JP, Humphreys I, Flaxman A, Brown A, Cooke GS, Pybus OG, Barnes E. Global distribution and prevalence of hepatitis C virus genotypes. *Hepatology.* 2015; 61: 77-87.
31. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of VHC infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10: 553-62.

32. Calvaruso V, Craxi A. 2011 European Association of the Study of the Liver hepatitis C virus clinical practice guidelines. *Liver Int.* 2012; 32 Suppl 1: 2–8.
33. Karoney MJ, Siika AM. Hepatitis C virus (VHC) infection in Africa: a review. *Pan Afr Med J.* 2013; 14: 44.
34. Lavanchy D. Evolving epidemiology of hepatitis C virus. *Clin Microbiol Infect.* 2011; 17: 107-15.
35. Murphy DG, Willems B, Deschênes M, Hilzenrat N, Mousseau R, Sabbah S. Use of sequence analysis of the NS5B region for routine genotyping of hepatitis C virus with reference to C/E1 and 5' untranslated region sequences. *J Clin Microbiol.* 2007; 45: 1102-12.
36. Negro F. Epidemiology of hepatitis C in Europe. *Dig Liver Dis.* 2014; 46 Suppl 5: 158–64.
37. Tohme RA, Holmberg SD. Transmission of hepatitis C virus infection through tattooing and piercing: a critical review. *Clin Infect Dis.* 2012; 54: 1167–78.
38. Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology* 2002; 36 Suppl 1: 93-98.
39. Conry-Cantilena C, VanRaden M, Gibble J, Melpolder J, Shakil AO, Viladomiu L, Cheung L, DiBisceglie A, Hoofnagle J, Shih JW. Routes of infection, viremia, and liver disease in blood donors found to have hepatitis C virus infection. *N Engl J Med.* 1996; 334: 1691-6.
40. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, Matsuda R, Tazawa Y, Shiraki K, Hino S. Prospective reevaluation of risk factors in mother-

- to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis.* 2000; 182: 1511-4.
41. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002; 36 Suppl 1: 106-113.
 42. Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J, Guerin JF. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod.* 2000; 15: 810-6.
 43. Vanhommerig JW, Lambers FA, Schinkel J, Geskus RB, Arends JE, van de Laar TJ, Lauw FN, Brinkman K, Gras L, Rijnders BJ, van der Meer JT, Prins M; MOSAIC (MSM Observational Study of Acute Infection With Hepatitis C) Study Group, van der Meer JT, Molenkamp R, Mutschelknauss M, Nobel HE, Reesink HW, Schinkel J, van der Valk M, van den Berk GE, Brinkman K, Kwa D, van der Meche N, Toonen A, Vos D, van Broekhuizen M, Lauw FN, Mulder JW, Arends JE, van Kessel A, de Kroon I, Boonstra A, van der Ende ME, Hullegie S, Rijnders BJ, van de Laar TJ, Gras L, Smit C, Lambers FA, Prins M, Vanhommerig JW, van der Veldt W. Risk Factors for Sexual Transmission of Hepatitis C Virus Among Human Immunodeficiency Virus-Infected Men Who Have Sex With Men: A Case-Control Study. *Open Forum Infect Dis.* 2015; 2: ofv115.
 44. Terrault NA. Sexual activity as a risk factor for hepatitis C. *Hepatology.* 2002; 36 Suppl 1: 99-105.
 45. Plan estratégico para el abordaje de la hepatitis C en el Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2015. Acceso en http://www.msssi.gob.es/ciudadanos/enfLesiones/enfTransmisibles/docs/plan_est

rategico_hepatitis_C.pdf (consultado 7 de Octubre de 2016)

46. Lauer GM, Walker BD. Hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2001; 345: 41–52.
47. Fattovich G, Stroffolini T, Zagni I, Donato F. Hepatocellular carcinoma in cirrhosis: incidence and risk factors. *Gastroenterology*. 2004; 127 Suppl 1: 35–50.
48. Poynard T, Yuen MF, Ratziu V, Lai CL. Viral hepatitis C. *Lancet*. 2003; 362: 2095–100.
49. Morishima C, Gretch DR. Clinical use of hepatitis C virus tests for diagnosis and monitoring during therapy. *Clin Liver Dis*. 1999; 3: 717-40.
50. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, Gitnick GL, Redeker AG, Purcell RH, Miyamura T, Dienstag JL, Alter MJ, Stevens CE. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A, non-B hepatitis. *Science*. 1989; 244: 362-4.
51. Alqahtani S, Sulkowski M. Current and Evolving Treatments of Genotype 1 Hepatitis C Virus. *Gastroenterol Clin North Am*. 2015; 44: 825–43.
52. Radkoski M, Gallegos-Orozco JE, Jablonska J, Colby TV, Walewsa-Zielecka B, Kubicka J, Wilkinson J, Adair D, Rakela J, Laskus T. Persistence of hepatitis C virus in patients successfully treated for chronic hepatitis C. *Hepatology*. 2005; 41: 106-14.
53. Cammà C, Di Bona D, Craxì A. The impact of antiviral treatments on the course of chronic hepatitis C: an evidence-based approach. *Curr Pharm Des*. 2004; 10:

2123–30.

54. Chen J, Florian J, Carter W, Fleischer RD, Hammerstrom TS, Jadhav PR, Zeng W, Murray J, Birnkrant D. Earlier sustained virologic response end points for regulatory approval and dose selection of hepatitis C therapies. *Gastroenterology*. 2013; 144: 1450–5.
55. Jacobson IM, McHutchison JG, Dusheiko G, Di Bisceglie AM, Reddy KR, Bzowej NH, Marcellin P, Muir AJ, Ferenci P, Flisiak R, George J, Rizzetto M, Shouval D, Sola R, Terg RA, Yoshida EM, Adda N, Bengtsson L, Sankoh AJ, Kieffer TL, George S, Kauffman RS, Zeuzem S; ADVANCE Study Team. Telaprevir for previously untreated chronic hepatitis C virus infection. *N Engl J Med*. 2011; 364: 2405-16.
56. Ferenci P, Laferl H, Scherzer TM, Gschwantler M, Maieron A, Brunner H, Stauber R, Bischof M, Bauer B, Datz C, Löschenberger K, Formann E, Staufner K, Steindl-Munda P; Austrian Hepatitis Study Group. Peginterferon alfa-2a and ribavirin for 24 weeks in hepatitis C type 1 and 4 patients with rapid virological response. *Gastroenterology*. 2008; 135: 451–8.
57. Fried MW, Hadziyannis SJ, Shiffman ML, Messinger D, Zeuzem S. Rapid virological response is the most important predictor of sustained virological response across genotypes in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Hepatol*. 2011; 55: 69–75.
58. Davis GL. Hepatitis C virus genotypes and quasispecies. *Am J Med*. 1999; 107 B: 21-6.
59. Gómez-Domínguez E, Mendoza J, Rubio S, Moreno-Monteagudo JA, García-

- Buey L, Moreno-Otero R. Transient elastography: a valid alternative to biopsy in patients with chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006; 24: 513-8.
60. Rockey DC, Bissell DM. Noninvasive measures of liver fibrosis. *Hepatology.* 2006; 43 Suppl 1: 113-120.
61. Bartres C, Lens S. Elastography of the liver (Fibroscan ®) in hepatology. *Rev Esp Enferm Dig.* 2013; 105: 235.
62. Carrión JA. Utility of Fibroscan in the evaluation of liver fibrosis. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32: 415–23.
63. Thompson AJ, Clark PJ, Fellay J, Muir AJ, Tillmann HL, Clark PJ, Naggie S, Fellay I, Ge D, McCarthy JJ, Goldstein DB, McHutchison JG. IL28B genotype is not associated with advanced hepatic fibrosis in chronic hepatitis C patients enrolled in the IDEAL study. *Hepatology.* 2010; 52 Suppl: 437-8.
64. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, Heinzen EL, Qiu P, Bertelsen AH, Muir AJ, Sulkowski M, McHutchison JG, Goldstein DB. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009; 461: 399–401.
65. Thompson AJ, Muir AJ, Sulkowski MS, Ge D, Fellay J, Shianna KV, Urban T, Afdhal NH, Jacobson IM, Esteban R, Poordad F, Lawitz EJ, McCone J, Shiffman ML, Galler GW, Lee WM, Reindollar R, King JW, Kwo PY, Ghalib RH, Freilich B, Nyberg LM, Zeuzem S, Poynard T, Vock DM, Pieper KS, Patel K, Tillmann HL, Noviello S, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Albrecht JK, Goldstein DB, McHutchison JG. Interleukin-28B polymorphism improves viral kinetics and is the strongest pre-treatment predictor of sustained virologic

- response in genotype 1 hepatitis C virus. *Gastroenterology*. 2010; 139: 120–9.
66. Hovanessian AG, Justesen J. The human 2'-5'oligoadenylate synthetase family: unique interferon-inducible enzymes catalyzing 2'-5' instead of 3'-5' phosphodiester bond formation. *Biochimie*. 2007; 89: 779-88.
67. Suzuki F, Arase Y, Suzuki Y, Tsubota A, Akuta N, Hosaka T, Someya T, Kobayashi M, Saitoh S, Ikeda K, Kobayashi M, Matsuda M, Takagi K, Satoh J. Single nucleotide polymorphism of the MxA gene promoter influences the response to interferón monotherapy in patients with hepatitis C viral infection. *J Viral Hepat*. 2004; 11: 271-6.
68. Jensen DM, Pol S. IL28B genetic polymorphism testing in the era of direct acting antivirals therapy for chronic hepatitis C: ten years too late? *Liver Int*. 2012; 32 Suppl 1:74–8.
69. Tanaka Y, Nishida N, Sugiyama M, Kurosaki M, Matsuura K, Sakamoto N, Nakagawa M, Korenaga M, Hino K, Hige S, Ito Y, Mita E, Tanaka E, Mochida S, Murawaki Y, Honda M, Sakai A, Hiasa Y, Nishiguchi S, Koike A, Sakaida I, Imamura M, Ito K, Yano K, Masaki N, Sugauchi F, Izumi N, Tokunaga K, Mizokami M. Genome-wide association of IL28B with response to pegylated interferon-alpha and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Nat Genet*. 2009; 41: 1105-9.
70. Rauch A, Kutalik Z, Descombes P, Cai T, Di IJ, Mueller T, Bochud M, Battegay M, Bernasconi E, Borovicka J, Colombo S, Cerny A, Dufour JF, Furrer H, Günthard HF, Heim M, Hirschel B, Malinverni R, Moradpour D, Müllhaupt B, Witteck A, Beckmann JS, Berg T, Bergmann S, Negro F, Telenti A, Bochud PY; Swiss Hepatitis C Cohort Study; Swiss HIV Cohort Study. Genetic variation in

- IL28Bis associated with chronic hepatitis C and treatment failure: a genomewide association study. *Gastroenterology*. 2010; 138: 1338-45.
71. Hoofnagle JH, Mullen KD, Jones DB, Rustgi V, Di Bisceglie A, Peters M, Waggoner JG, Park Y, Jones EA. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinant human alpha interferon. A preliminary report. *N Engl J Med*. 1986; 315: 1575-8.
72. Chung RT, Gale M Jr, Polyak SJ, Lemon SM, Liang TJ, Hoofnagle JH. Mechanisms of action of interferon and ribavirin in chronic hepatitis C: Summary of a workshop. *Hepatology*. 2008; 47: 306-20.
73. Chen CH, Yu ML. Evolution of interferon-based therapy for chronic hepatitis C. *Hepat Res Treat*. 2010; 2010:140953.
74. Brillianti S, Garson J, Foli M, Whitby K, Deaville R, Masci C, Miglioli M, Barbara L. A pilot study of combination therapy with ribavirin plus interferon for interferon alfa-resistant chronic hepatitis C. *Gastroenterology*. 1994; 107: 812-7.
75. Foy E, Li K, Wang C, Sumpter R Jr, Ikeda M, Lemon SM, Gale M Jr. Regulation of interferon regulatory factor-3 by the hepatitis C virus serine protease. *Science*. 2003; 300: 1145-8.
76. Shiffman ML, Esteban R. Triple therapy for VHC genotype 1 infection: telaprevir or boceprevir? *Liver Int*. 2012; 32 Suppl 1: 54-60.
77. Slim J, Afridi MS. Managing adverse effects of interferon-alfa and ribavirin in combination therapy for VHC. *Infect Dis Clin North Am*. 2012; 26: 917-29.

78. Cunningham M, Foster GR. Efficacy and safety of telaprevir in patients with genotype 1 hepatitis C infection. *Therap Adv Gastroenterol.* 2012; 5: 139–51.
79. Thiagarajan P, Ryder SD. The hepatitis C revolution part 1: antiviral treatment options. *Curr Opin Infect Dis.* 2015; 28: 563–71.
80. Breiman A, Grandvaux N, Lin R, Ottone C, Akira S, Yoneyama M, Fujita T, Hiscott J, Meurs EF. Inhibition of RIG-I-dependent signaling to the interferon pathway during hepatitis C virus expression and restoration of signaling by IKKepsilon. Inhibition of RIG-I-Dependent Signaling to the Interferon Pathway during Hepatitis C Virus Expression and Restorati. *J Virol.* 2005; 79: 3969-78.
81. Zeuzem S, Andreone P, Pol S, Lawitz E, Diago M, Roberts S, Focaccia R, Younossi Z, Foster GR, Horban A, Ferenci P, Nevens F, Müllhaupt B, Pockros P, Terg R, Shouval D, van Hoek B, Weiland O, Van Heeswijk R, De Meyer S, Luo D, Boogaerts G, Polo R, Picchio G, Beumont M; REALIZE Study Team. Telaprevir for retreatment of VHC infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 2417-28.
82. Manns MP, Markova AA, Calle Serrano B, Cornberg M. Phase III results of Boceprevir in treatment naïve patients with chronic hepatitis C genotype 1. *Liver Int.* 2012; 32 Suppl 1: 27–31.
83. Bacon BR, Gordon SC, Lawitz E, Marcellin P, Vierling JM, Zeuzem S, Poordad F, Goodman ZD, Sings HL, Boparai N, Burroughs M, Brass CA, Albrecht JK, Esteban R; VHC RESPOND-2 Investigators. Boceprevir for previously treated chronic VHC genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1207-17.
84. Hézode C. Boceprevir and telaprevir for the treatment of chronic hepatitis C:

- safety management in clinical practice. *Liver Int.* 2012; 32 Suppl 1: 32–8.
85. Park C, Jiang S, Lawson KA. Efficacy and safety of telaprevir and boceprevir in patients with hepatitis C genotype 1: a meta-analysis. *J Clin Pharm Ther.* 2014; 39: 14–24.
 86. Hayashi N, Okanoué T, Tsubouchi H, Toyota J, Chayama K, Kumada H. Efficacy and safety of telaprevir, a new protease inhibitor, for difficult-to-treat patients with genotype 1 chronic hepatitis C. *J Viral Hepat.* 2012; 19: 34–42.
 87. Poordad F, McCone J Jr, Bacon BR, Bruno S, Manns MP, Sulkowski MS, Jacobson IM, Reddy KR, Goodman ZD, Boparai N, DiNubile MJ, Sniukiene V, Brass CA, Albrecht JK, Bronowicki JP; SPRINT-2 Investigators. Boceprevir for untreated chronic VHC genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2011; 364: 1195-206.
 88. Kwo PY, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, Vierling JM, Pound D, Pound D, Davis MN, Galati JS, Gordon SC, Ravendhran N, Rossaro L, Anderson FH, Jacobson IM, Rubin R, Koury K, Pedicone LD, Brass CA, Chaudhri E, Albrecht JK; SPRINT-1 investigators. 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.
 89. Flamm SL, Lawitz E, Jacobson I, Bourlière M, Hezode C, Vierling JM, Bacon BR, Niederau C, Sherman M, Goteti V, Sings HL, Barnard RO, Howe JA, Pedicone LD, Burroughs MH, Brass CA, Albrecht JK, Poordad F. Boceprevir with peginterferon alfa-2a-ribavirin is effective for previously treated chronic hepatitis C genotype 1 infection. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2013; 11: 81–7.

90. Bühler S, Bartenschlager R. New targets for antiviral therapy of chronic hepatitis C. *Liver Int.* 2012; 32 Suppl 1: 9–16.
91. Vervloet D, Durham S. ABC of allergies: Adverse reactions to drugs. *BMJ.* 1998; 316: 1511-4.
92. Gomes ER, Demoly P. Epidemiology of hypersensitivity drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2005; 5: 309-16.
93. Mistry N, Shapero J, Crawford RI. A review of adverse cutaneous drug reactions resulting from the use of interferon and ribavirin. *Can J Gastroenterol.* 2009; 23: 677–83.
94. Justiniano H, Berlingeri-Ramos AC, Sánchez JL. Pattern analysis of drug-induced skin diseases. *Am J Dermatopathol.* 2008; 30: 352–69.
95. Cacoub P, Bourlière M, Lübbe J, Dupin N, Buggisch P, Dusheiko G, Hézode C, Picard O, Pujol R, Segaert S, Thio B, Roujeau JC. Dermatological side effects of hepatitis C and its treatment: patient management in the era of directacting antivirals. *J Hepatol.* 2012; 56: 455–63.
96. Suzuki K, Tamano M, Katayama Y, Kuniyoshi T, Kagawa K, Takada H, Suzuki K. Study of pruritus in chronic hepatitis C patients. *World J Gastroenterol.* 2014; 20: 17877–82.
97. Lebovics E, Seif F, Kim D, Elhosseiny A, Dworkin BM, Casellas A, Clark S, Rosenthal WS. Pruritus in chronic hepatitis C: association with high serum bile acids, advanced pathology, and bile duct abnormalities. *Dig Dis Sci.* 1997; 42: 1094-9.

98. Cordel N, Chosidow O, Francès C. Cutaneous disorders associated with hepatitis C virus infection. *Ann Med Interne*. 2000; 151: 46-52.
99. Vazquez-Lopez F, Manjon-Haces JA, Perez-Alvarez R, Perez-Oliva N. Eczema-like lesions and disruption of therapy in patients treated with interferon-alfa and ribavirin for chronic hepatitis C: The value of an interdisciplinary assessment. *Br J Dermatol*. 2004; 150: 1046-7.
100. Kerl K, Negro F, Lubbe J. Cutaneous side-effects of treatment of chronic hepatitis C by interferon alfa and ribavirin. *Br J Dermatol*. 2003; 149: 656.
101. Descamps V, Fiszenson-Albala F. Dermatitis induced by first-generation hepatitis C virus protease inhibitors. *Br J Dermatol*. 2015; 173: 311–2.
102. Roujeau J-C, Mockenhaupt M, Tahan SR, Henshaw J, Martin EC, Harding M, van Baelen B, Bengtsson L, Singhal P, Kauffman RS, Stern RS. Telaprevir-related dermatitis. *JAMA dermatology*. 2013; 149: 152–8.
103. Janocha-Litwin J, Pazgan-Simon M, Simon K. DRESS syndrome as a complication of treatment of hepatitis C virus-associated post-inflammatory liver cirrhosis with peginterferon α 2a and ribavirin. *Postepy Dermatol Alergol*. 2014; 31: 401–4.
104. Shindo M, Terai I. Adverse Skin Reactions due to Ribavirin in Hepatitis C Combination Therapy with Pegylated Interferon- α 2a. *Case Rep Dermatol*. 2013; 5: 379–81.
105. Dalmau J, Pimentel CL, Puig L, Peramiqel L, Roe E, Alomar A. Cutaneous necrosis after injection of polyethylene glycol-modified interferon alfa. *J Am Acad Dermatol*. 2005; 53: 62-6.

106. Fortuno Y, Marcoval J, Gallego I, Moreno A, Arbizu T, Peyri J. Reacciones cutaneas por interferon beta en una serie de 92 pacientes con esclerosis multiple. *Med Clin (Barc)*. 1999; 113: 447-8.
107. Gallina K, Brodell RT, Naffah F, Nedorost S. Local blistering reaction complicating subcutaneous injection of pegylated interferon in a patient with hepatitis C. *J Drug Dermatol*. 2003; 2: 63-7.
108. Sanders S, Busam K, Tahan SR, Johnson RA, Sachs D. Granulomatous and suppurative dermatitis at interferon alfa injection sites: Report of 2 cases. *J Am Acad Dermatol*. 2002; 46: 611-6.
109. Lang AM, Norland AM, Schuneman RL, Tope WD. Localized interferon alfa-2b-induced alopecia. *Arch Dermatol*. 1999; 135: 1126-8.
110. Arrue I, Saiz A, Ortiz-Romero PL, Rodriguez-Peralto JL. Lupus-like reaction to interferon at the injection site: Report of five cases. *J Cutan Pathol*. 2007; 34: 18-21.
111. Koontz D, Alshekhlee A. Embolia cutis medicamentosa following interferon beta injection. *Mult Scler*. 2007; 13: 1203-4.
112. Quesada JR, Gutterman JU. Psoriasis and alpha-interferon. *Lancet*. 1986; 1: 1466-8.
113. Taylor C, Burns DA, Wiselka MJ. Extensive psoriasis induced by interferon alfa treatment for chronic hepatitis C. *Postgrad Med J*. 2000; 76: 365-7.
114. Yurci A, Guven K, Torun E, Gursoy S, Baskol M, Akgun H, Ozbakir O, Yucesoy M. Pyoderma gangrenosum and exacerbation of psoriasis resulting from

- pegylated interferon alpha and ribavirin treatment of chronic hepatitis C. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 19: 811-5.
115. Kartal ED, Colak H, Ozgunes I, Usluer G. Exacerbation of psoriasis due to peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment of chronic active hepatitis C. *Chemotherapy.* 2005; 51: 167-9.
116. Seckin D, Durusoy C, Sahin S. Concomitant vitiligo and psoriasis in a patient treated with interferon alfa-2a for chronic hepatitis B infection. *Pediatr Dermatol.* 2004; 21: 577-9.
117. Shen Y, Pielop J, Hsu S. Generalized nummular eczema secondary to peginterferon alfa-2b and ribavirin combination therapy for hepatitis C infection. *Arch Dermatol.* 2005; 141: 102-3.
118. Moore MM, Elpern DJ, Carter DJ. Severe, generalized nummular eczema secondary to interferon alfa-2b plus ribavirin combination therapy in a patient with chronic hepatitis C virus infection. *Arch Dermatol.* 2004; 140: 215-7.
119. Conde-Taboada A, de la Torre C, Feal C, Mayo E, Gonzalez-Sixto B, Cruces MJ. Meyerson's naevi induced by interferon alfa plus ribavirin combination therapy in hepatitis C infection. *Br J Dermatol.* 2005; 153: 1070-2.
120. Girard C, Bessis D, Blatire V, Guilhou JJ, Guillot B. Meyerson's phenomenon induced by interferon-alfa plus ribavirin in hepatitis C infection. *Br J Dermatol.* 2005; 152: 182-3.
121. Wright M, Forton D, Main J, Goldin R, Torok E, Tedder R, Grant P, Thursz M, Naoumov N, Millson C, Mills PR, Bassendine M, Thomas HC; UK Mild VHC Trial investigators. Treatment of histologically mild hepatitis C virus

- infection with interferon and ribavirin: A multicentre randomized controlled trial. *J Viral Hepatitis*. 2005; 12: 58-66.
122. Kadayifcilar S, Boyacioglu S, Kart H, Gursoy M, Aydin P. Ocular complications with high-dose interferon alpha in chronic active hepatitis. *Eye*. 1999; 13: 241-6.
 123. Ozdogan M, Gur G, Kadayifcilar S, Boyacioglu S, Ozgur O, Teletar H. An unusual adverse effect of interferon: Hypertrichosis of the eyelashes. *J Interferon Cytokine Res*. 2000; 20: 633-4.
 124. Dikici B, Bosnak M, Dagli A, Haspolat K. Interferon alpha and hypertrichosis of eyelashes. *Pediatr Infect Dis J*. 2002; 21: 448-9.
 125. Goksugur N, Karabay O. Eyelash and eyebrow trichomegaly induced by interferon-alfa 2a. *Clin Exp Dermatol*. 2007; 32: 583-4.
 126. Howaizi M. Pegylated interferon-induced eyelid and eyebrow trichomegaly during chronic hepatitis C. *J Gastroenterol Hepatol*. 2005; 20: 1945-6.
 127. Hernández-Nuñez A, Fernández-Herrera J, Ríos-Buceta L, García-Díez A. Trichomegaly following treatment with interferon alpha-2b. *Lancet*. 2002; 359: 1107.
 128. Misery L. Diffuse hypertrichosis in the course of hepatitis C treatment by IFN-alpha and ribavirin. *J Interferon Cytokine Res*. 2002; 22: 881-2.
 129. Tinio P, Hadi S, Al-Ghaithi K, Al-Qari H, Rudikoff D. Segmental vitiligo and hair curling after interferon alpha and ribavirin treatment for hepatitis C. *Skinmed*. 2006; 5: 50-1.
 130. Kavak A, Akcan Y, Korkmaz U. Hair repigmentation in a hepatitis C patient

- treated with interferon and ribavirin. *Dermatology*. 2005; 211: 171-2.
131. Ramos-Casals M, Mañá J, Nardi N, Brito-Zerón P, Xaubet A, Sánchez-Tapias JM, Cervera R, Font J; HISPAMEC Study Group. Sarcoidosis in patients with chronic hepatitis C virus infection: analysis of 68 cases. *Medicine (Baltimore)*. 2005; 84: 69-80.
 132. Ho V, Mclean A, Terry S. Severe systemic lupus erythematosus induced by antiviral treatment for hepatitis C. *J Clin Rheumatol*. 2008; 14: 166-8.
 133. Niewold TB, Swedler WI. Systemic lupus erythematosus arising during interferon-alpha therapy for cryoglobulinemic vasculitis associated with hepatitis C. *Clin Rheumatol*. 2005; 24: 178-81.
 134. Lodato F, Tame MR, Colecchia A. Systemic lupus erythematosus following virological response to peginterferon alfa-2b in a transplanted patient with chronic hepatitis C recurrence. *World J Gastroenterol*. 2006; 12: 4253-5.
 135. Fukuyama S, Kajiwara E, Suzuki N, Miyazaki N, Sadoshima S, Onoyama K. Systemic lupus erythematosus after alpha-interferon therapy for chronic hepatitis C: a case report and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 310-2.
 136. Gurguta C, Kauer C, Bergholz U, Formann E, Steindl-Munda P, Ferenci P. Tongue and skin hyperpigmentation during peginterferon-alpha/ribavirin therapy in dark-skinned non-Caucasian patients with chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol*. 2006; 101: 197-8.
 137. Willems M, Munte K, Vrolijk JM, Den Hollander JC, Böhm M, Kemmeren MH, De Man RA, Brouwer JT. Hyperpigmentation during interferon-alpha

- therapy for chronic hepatitis C virus infection. *Br J Dermatol.* 2003; 149: 390-4.
138. Torres HA, Bull L, Arduino RC, Barnett BJ. Tongue hyperpigmentation in a caucasian patient coinfectd with HIV and hepatitis C during peginterferon alfa-2b and ribavirin therapy. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102: 1334-5.
139. Sood A, Midha V, Bansal M, Goyal A, Sharma N. Lingual hyperpigmentation with pegylated interferon and ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *Ind J Gastroenterol.* 2006; 25: 324.
140. Tomasiewicz K, Modrzewska R, Semczuk G. Vitiligo associated with pegylated interferon and ribavirin treatment of patients with chronic hepatitis C: a case report. *Adv Ther.* 2006; 23: 139-42.
141. Nagao Y, Kawaguchi T, Ide T, Kumashiro R, Sata M. Exacerbation of oral erosive lichen planus by combination of interferon and ribavirin therapy for chronic hepatitis C. *Int J Mol Med.* 2005; 15: 237-41.
142. Guijarro B, Lopez Sanchez AF, Hernandez Vallejo G. Presence of lichen planus during a course of interferon alpha-2a therapy for a viral chronic C hepatitis. *Medicina Oral.* 2001; 6: 358-63.
143. Varela P, Areias J, Mota F, Canelhas A, Sanches M. Oral lichen planus induced by interferon-alpha-N1 in a patient with hepatitis C. *Int J Dermatol.* 2000; 39: 239-40.
144. Armour K, Lowe P. Complicated lichenoid drug eruption. *Australas J Dermatol.* 2005; 46: 21-4.
145. Pinto JM, Marques MS, Correia TE. Lichen planus and leukocytoclastic

- vasculitis induced by interferon alpha-2b in a subject with VHC-related chronic active hepatitis. *J Eur Acad Dermatol.* 2003; 17: 193-5.
146. Domínguez MV, Mateu AV, Vieira R, Solano JL, Sintes RN, Salmerón MT. Linear lichen planus and hepatitis C. *Dermatol Online J.* 2006; 12: 17.
147. González-Sixto B, García-Doval I, Conde A, Mayo E, Pardavila R, de la Torre C, Cruces M. Lichen aureus induced by interferon-alpha plus ribavirin. *Acta Derm Venereol.* 2007; 87: 87-8.
148. Scheler M, Proelss J, Brauning W, Bieber T, Wenzel J. Generalized lichen nitidus with involvement of the palms following interferon alpha treatment. *Dermatology.* 2007; 215: 236-9.
149. Sidhu-Malik NK, Kaplan AL. Multiple fixed drug eruption with interferon/ribavirin combination therapy for hepatitis C virus infection. *J Drugs Dermatol.* 2003; 2: 570-3.
150. Tai YJ, Tam M. Fixed drug eruption with interferon-beta-1b. *Australas J Dermatol.* 2005; 46: 154-7.
151. Lindahl K, Stahle L, Bruchfeld A, Schvarcz R. High-dose ribavirin in combination with standard dose peginterferon for treatment of patients with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005; 41: 275-9.
152. Antunes I, Azevedo F, Mesquita-Guimaraes J, Resende C, Fernandes N, MacEdo G. Grover's disease secondary to ribavirin. *Br J Dermatol.* 2000; 142: 1257-8.
153. Borghi-Scoazec G, Merle P, Scoazec JY, Claudy A, Trepo C. Onset of dermatitis herpetiformis after treatment by interferon and ribavirin for chronic hepatitis C. *J*

Hepatol. 2004; 40: 871-2.

154. Robaeys G, De Bie J, Van Ranst M, Buntinx F. An extremely rare case of delusional parasitosis in a chronic hepatitis C patient during pegylated interferon alpha-2b and ribavirin treatment. *World J Gastroenterol.* 2007; 13: 2379-80.
155. Kluger N, Moguelet P, Chaslin-Ferbus D, Khosrotherani K, Aractingi S. Generalized interstitial granuloma annulare induced by pegylated interferon-alpha. *Dermatology.* 2006; 213: 248-9.
156. Tursen U, Kaya TI, Ikizoglu G. Interferon-alpha 2b induced facial erythema in a woman with chronic hepatitis C infection. *J Eur Acad Dermatol.* 2002; 16: 285-6.
157. Ruíz-Genao DP, García-F-Villalta MJ, Hernández-Nuñez A, Ríos-Buceta L, Fernández-Herrera J, García-Díez A. Livedo reticularis associated with interferon alpha therapy in two melanoma patients. *J Eur Acad Dermatol.* 2005; 19: 252-4.
158. Von Stebut E, Brauninger W. Development of oil cysts after subcutaneous injection of interferon-alpha and interleukin-2. *Br J Dermatol.* 2006; 155: 848-9.
159. Dohmen K, Miyamoto Y, Irie K, Takeshita T, Ishibashi H. Manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa during interferon therapy for chronic hepatitis C associated with primary biliary cirrhosis. *J Gastroenterol.* 2000; 35: 789-93.
160. Tahara H, Kojima A, Hirokawa T, Oyama T, Naganuma A, Maruta S, Okada K, Ban S, Yoshida K, Takagi H, Mori M. Systemic sclerosis after interferon alphacon-1 therapy for hepatitis C. *Intern Med.* 2007; 46: 473-6.
161. Saydam G, Bozkurt D, Sahin F, Yuksel S, Hekimgil M, Omay SB, Buyukkececi F. Acral sclerosis due to interferon-alpha-2b in chronic myelogenous leukemia.

- Acta Haematol. 2002; 107: 43-5.
162. Gil M, Chizzolini C, Kaya G, Hauser C. Erythema elevatum et diutinum, multiple sclerosis and interferon beta. *Dermatology*. 2004; 209: 75-6.
 163. Bugatti L, Filosa G, Nicolini M, Filosa A, Verdolini R. Atrophie blanche associated with interferon-alfa adjuvant therapy for melanoma: a cutaneous side effect related to the procoagulant activity of interferon? *Dermatology*. 2002; 204: 154.
 164. Dietrich LL, Bridges AJ, Albertini MR. Dermatomyositis after interferon alpha treatment. *Med Oncol*. 2000; 17: 64-9.
 165. Kumar N, Rodriguez M. Scleromyxedema in a patient with multiple sclerosis and monoclonal gammopathy on interferon beta-1a. *Mult Scler*. 2004; 10: 85-6.
 166. Benito-León J, Borbujo J, Cortés L. Cutaneous mucinoses complicating interferon beta-1b therapy. *Eur Neurol*. 2002; 47: 123-4.
 167. Dimitroulopoulos D, Dourakis SP, Xinopoulos D, Tsamakidis K, Paraskevas E. Immune thrombocytopenic purpura in a patient treated with interferon alfacon-1. *J Viral Hepatitis*. 2004; 11: 477-8.
 168. Adisen E, Dizbay M, Hizel K, Ilter N. Leukocytoclastic vasculitis during pegylated interferon and ribavirin treatment of hepatitis C virus infection. *Ind J of Dermatol Venereol Leprol*. 2008; 74: 60-2.
 169. Batisse D, Karmochkine M, Jacquot C, Kazatchkine MD, Weiss L. Sustained exacerbation of cryoglobulinaemia-related vasculitis following treatment of hepatitis C with peginterferon alfa. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004; 16: 701-3.

170. Jensen SL, Holmes R. Rosacea fulminans associated with pegylated interferon alpha-2B and ribavirin therapy. *J Drug Dermatol.* 2003; 2: 554-6.
171. Bettoli V, Mantovani L, Boccia S, Virgili A. Rosacea fulminans related to pegylated interferon alpha-2b and ribavirin therapy. *Acta Derm Venereol.* 2006; 86: 258-9.
172. Yamada I, Suzuki F, Kamiya N, Aoki K, Sakurai Y, Kano M, Matsui H, Kumada H. Safety, pharmacokinetics and resistant variants of telaprevir alone for 12 weeks in hepatitis C virus genotype 1b infection. *J Viral Hepat.* 2012; 19: e112–9.
173. Toyota J, Ozeki I, Karino Y, Asahina Y, Izumi N, Takahashi S, Kawakami Y, Chayama K, Kamiya N, Aoki K, Yamada I, Suzuki Y, Suzuki F, Kumada H. Virological response and safety of 24-week telaprevir alone in Japanese patients infected with hepatitis C virus subtype 1b. *J Viral Hepat.* 2013; 20: 167–173.
174. Torii H, Sueki H, Kumada H, Sakurai Y, Aoki K, Yamada I, Ohtsuki M. Dermatological side-effects of telaprevir-based triple therapy for chronic hepatitis C in phase III trials in Japan. *J Dermatol.* 2013; 40: 587–95.
175. McHutchison JG, Everson GT, Gordon SC, Jacobson IM, Sulkowski M, Kauffman R, McNair L, Alam J, Muir AJ; PROVE1 Study Team. Telaprevir with peginterferon and ribavirin for chronic VHC genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1827-38. [Erratum, *N Engl J Med* 2009; 361: 1516.]
176. McHutchison JG, Manns MP, Muir AJ, Terrault NA, Jacobson IM, Afdhal NH, Heathcote EJ, Zeuzem S, Reesink HW, Garg J, Bsharat M, George S, Kauffman RS, Adda N, Di Bisceglie AM; PROVE3 Study Team. Telaprevir

- for previously treated chronic VHC infection. *N Engl J Med* 2010; 362: 1292-303. [Erratum, *N Engl J Med* 2010; 362: 1647.]
177. Orrin E, Barnabas A, Agarwal K, Walsh A. Cutaneous side effects of anti-hepatitis C treatment: the UK experience. *Br J Dermatol.* 2015; 172: 292–3.
178. Kłujczo E, Parcheta P, Zarebska-Michaluk D, Ochwanowska E, Witkowska A, Rakowska A, Rudnicka L, Kryczka W. Dermatologic adverse events of protease inhibitor - based combination therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Dermatol Case Rep.* 2014; 8: 95–102.
179. Smith MA, Johnson HJ, Chopra KB, Dunn MA, Ulrich AM, Mohammad RA. Incidence and Management of Rash in Telaprevir-Treated Patients : Lessons for Simeprevir? *Ann Pharmacother.* 2014; 48: 1166-71.
180. Suda G, Yamamoto Y, Nagasaka A, Furuya K, Kudo M, Chuganji Y, Tsukuda Y, Tsunematsu S, Sato F, Terasita K, Nakai M, Horimoto H, Sho T, Natsuizaka M, Ogawa K, Ohnishi S, Chuma M, Fujita Y, Abe R, Taniguchi M, Nakagawa M, Asahina Y, Sakamoto N; NORTE Study Group. Serum granulysin levels as a predictor of serious telaprevir-induced dermatological reactions. *Hepatol Res.* 2015; 45: 837–45.
181. Toro Montecinos M, Carrascosa Carrillo JM, Vilavella Rius M, Bielsa Marsol I, Plana Pla A, Morillas Cunill R, Planas Vilà R, Masnou Ridaura H, López Escartin D, Ferrándiz Foraster C. Drug eruptions induced by telaprevir in patients with chronic hepatitis C virus genotype 1 infection: a prospective study. *Actas Dermosifiliogr.* 2015; 106: 219-25.
182. Lorcy S, Gaudy-Marqueste C, Botta D, Portal I, Quiles N, Oulies V, Mancini

- J, Grob JJ, Richard MA. Cutaneous adverse events of telaprevir/peginterferon/ribavirin therapy for chronic hepatitis C: a multicenter prospective cohort study. *Ann Dermatol Venereol*. 2016; 143: 336-46.
183. López-Villaescusa MT, Pérez-García LJ, Rodríguez-Vázquez M, Martínez-Martínez ML. Skin toxicity due to telaprevir: a new drug we should be familiar with. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105: 317-9.
184. Strazzula L, Pratt DS, Zardas J, Chung RT, Thiim M, Kroshinsky D. Widespread morbilliform eruption associated with telaprevir: use of dermatologic consultation to increase tolerability. *JAMA dermatology*. 2014; 150: 756–9.
185. Garcias-Ladaria J, Pérez-Ferriols A, Ortega-García P, Diago M. Management of refractory telaprevir-induced dermatitis using oral corticosteroids. *Actas Dermosifiliogr*. 2014; 105: e55–60.
186. Falcão EM, Trope BM, Godinho MM, Carneiro LH, de Araujo-Neto JM, Nogueira CA, Ramos-E-Silva M. Cutaneous Eruption due to Telaprevir. *Case Rep Dermatol*. 2015; 7: 253–62.
187. Mousa OY, Khalaf R, Shannon RL, Egwim CI, Zela SA, Ankoma-Sey V. Chronic Hepatitis C Therapy in Liver Cirrhosis Complicated by Telaprevir-Induced DRESS. *Case Rep Med*. 2014; 2014: 380424.
188. Akar T, Kilavuz B, Malkoc D, Dindar G, Aynioglu A. Telaprevir-Induced DRESS Syndrome Associated With *Salmonella typhi*. *ACG Case Rep J*. 2015; 2: 79–80.
189. Biesbroeck LK, Scott JD, Taraska C, Moore E, Falsey RR, Shinohara MM. Direct-acting antiviral-associated dermatitis during chronic hepatitis C virus

- treatment. *Am J Clin Dermatol*. 2013; 14: 497–502.
190. Samain A, Duval-Modeste AB, Joly P, Leblanc C, Massy N, Courville P, Gorla O, Riachi G. First case of drug rash eosinophilia and systemic symptoms due to boceprevir. *J Hepatol*. 2014; 60: 891–3.
191. Kesar V, Kesar V, Khaitova V, Motamed D, Schiano T. Telaprevir-induced DRESS. *J Drugs Dermatol*. 2014; 13: 199–200.
192. Broccolo F, Ciccarese G, Picciotto A, Drago F. A case of drug rash with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) induced by telaprevir associated with HHV-6 active infection. *J Hepatol*. 2015; 62: 248–9.
193. Shuster M, Do D, Nambudiri V. Severe cutaneous adverse reaction to telaprevir. *Dermatol Online J*. 2015; 21.
194. Takagi H, Hoshino T, Naganuma A, Koitabashi E, Uehara S, Sakamoto N, Kudo T, Ryusaki K, Kakizaki S, Okamoto H. Drug induced hypersensitivity syndrome by triple therapy of peginterferon alpha2b, ribavirin and telaprevir in patient with double positive for HBV and VHC. *Hepatogastroenterology*. 2013; 60: 1557-60.
195. Rampur L, Jariwala S, Amin B, Patel P, Rosenstreich DL. DRESS syndrome with suspected *Strongyloides* infection in a patient treated for hepatitis C. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2013; 111: 138-9.
196. Izquierdo-García E, Escobar-Rodríguez I. Systematic review of new protease inhibitors interactions: telaprevir and boceprevir. *Farm Hosp*. 2012; 36: 469–82.

10. ANEXOS

Comunicaciones relacionadas presentadas en congresos y reuniones:

- 1- **Carrascosa R**, Montes A, Solano-López GE, De Argila D, Sánchez-Pérez J, Martín- Domínguez V, García-Buey L, Fraga J, Dauden E. Síndrome DRESS en relación con telaprevir. Sección territorial centro de la Academia Española de Dermatología y Venereología. Madrid. 27 Febrero 2014.
- 2- **Carrascosa R**, Montes-Torres A, De Argila D, Sánchez-Pérez J, Fraga J, Dauden E. Síndrome DRESS en relación con telaprevir. XXII Reunión Clínica Internacional de Dermatología. Barcelona. 7-8 Marzo 2014.
- 3- **Carrascosa R**, Solano-López GE, Montes-Torres A, Sánchez-Pérez J, Fraga J, Daudén E. Telaprevir-associated skin eruptions in the clinical practice. 73rd Annual Meeting of the American Academy of Dermatology. San Francisco (California), EEUU. 20-24 Marzo 2015.
- 4- **Carrascosa de Lome R**, Pérez Plaza A, Capusan TM, Llamas Velasco M, Miguélez Hernández A, Sánchez Pérez J, Aragües Montañés M, García Buey LC. Reacciones cutáneas por inhibidores de proteasa en 82 pacientes con hepatitis C crónica. 43º Congreso Nacional de Dermatología y Venereología. Sevilla, 13-16 Mayo 2015.