

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.

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.

* 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.



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, RVB 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: hidroxizina, 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: hidroxizina, 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 ^a	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.

^a 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 (morbiliiformes leves), clase 1b (morbiliiformes 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

www.medigraphic.org.mx

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.
- Garcías-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.

www.medigraphic.org.mx