

Tratamiento de la Hepatitis C en niños

Actualización 2021



A.A.E.E.H

Asociación Argentina para el
Estudio de las Enfermedades del Hígado

TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS

Se estima que 3.5–5 millones de niños y adolescentes tienen infección crónica por el HCV en el mundo. La principal ruta de transmisión en la infancia es la vertical que se presenta en el 5 al 10% de las embarazadas con factores de riesgo, como la coinfección con HIV, alta carga viral HCV (HCV RNA > 6 log₁₀ UI/mL), ruptura de membranas prolongada e hipoxia fetal. El cribado del HCV prenatal universal, va a facilitar la identificación de los niños que puedan estar infectados.

De los niños que adquieren la infección por transmisión vertical, solo un 20% va a eliminar el virus espontáneamente antes de los 4 años de edad, mientras que el 80% restante va a desarrollar una infección crónica que puede persistir hasta la vida adulta.

Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos durante la infancia y adolescencia, la enfermedad puede evolucionar a la enfermedad hepática crónica, y otras complicaciones incluyendo enfermedad hepática terminal (1 al 4%) y carcinoma hepatocelular al alcanzar la edad adulta.

Los genotipos del HCV en niños son semejantes a los observados en adultos. En América del Norte, Latinoamérica y Europa existe un neto predominio de genotipo 1 (62-71%).

Una enfermedad hepática avanzada relacionada al HCV es infrecuente en la edad pediátrica, ya que la fibrosis hepática progresa muy lentamente en el transcurso del tiempo, conduciendo a las complicaciones características al llegar a la edad adulta. Actualmente, no disponemos de pruebas validadas que nos permitan definir la progresión de la enfermedad hepática en niños y adolescentes infectados crónicamente con el HCV. En consecuencia, el tratamiento de pacientes pediátricos es razonable, teniendo como objetivo reducir la morbimortalidad de la enfermedad, además de evitar su transmisión durante la adolescencia y la adultez temprana.

Hasta el año 2017 el único tratamiento aprobado en pediatría para hepatitis crónica por el HCV era la combinación de interferón pegilado + ribavirina. Este esquema, sin embargo, tenía resultados limitados en infecciones por genotipos 1 y 4 y además estaba asociado a toxicidad pediátrica específica (anemia hemolítica y detención temporaria del crecimiento) lo que provocaba la discontinuidad del mismo. Las elevadas tasas de éxito alcanzadas con los antivirales de acción directa (AAD) para el tratamiento de infección crónica con el HCV en adultos, están siendo replicadas en la población pediátrica a nivel mundial con resultados comparables.

Qué niños y adolescentes con infección HCV deben recibir tratamiento y cuándo.

Recomendaciones:

- Deben recibir tratamiento todos los niños y adolescentes ≥ 3 años, independientemente de la severidad de la enfermedad, con el esquema de antivirales de acción directa (AAD) aprobado. (I, B)
- Los pacientes con manifestaciones extrahepáticas (crioglobulinemia, erupción, glomerulonefritis) y fibrosis avanzada deberían recibir tratamiento antiviral temprano para minimizar futura morbilidad y mortalidad. (I, C)

Tratamiento de niños y adolescentes ≥ 3 años, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A)

Recomendaciones para pacientes sin tratamiento previo o que hayan recibido interferón

- Pacientes con infección HCV, con cualquier genotipo, sin cirrosis o con cirrosis compensada, ≥ 12 años o con un peso ≥ 45 Kg, que no hayan recibido tratamiento previo. Administrar la combinación de dosis fijas de glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg), durante 8 semanas. (I, B)
- Pacientes con infección HCV, con genotipos 1, 4, 5, ó 6, sin cirrosis o con cirrosis compensada, ≥ 3 años, que no hayan recibido tratamiento previo o que hayan recibido interferón. Administrar la combinación de ledipasvir/sofosbuvir (dosaje de acuerdo al peso, Tabla 1), durante 12 semanas. (I, B)

El esquema de 8 semanas de la combinación de glecaprevir (300 mg)/pibrentasvir (120 mg), en dosis diaria fija, fue aprobado por la FDA para su administración a adolescentes ≥ 12 años o con un peso ≥ 45 Kg, con cualquier genotipo, sin tratamiento previo o que hayan recibido interferón, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Aunque el estudio incluyó solamente adolescentes con genotipos 1-4, la aprobación de la FDA incluyó todos los genotipos, basándose en la experiencia en adultos. En virtud de la actividad pangénotípica de la mencionada combinación, se lo considera actualmente como primera opción para el tratamiento de la infección HCV en adolescentes. Se aconseja evitar la administración conjunta de carbamazepina, efavirenz e hierba de San Juan porque pueden disminuir las concentraciones circulantes del glecaprevir y pibrentasvir.

En agosto 2019 la FDA expandió la aprobación de la combinación ledipasvir/sofosbuvir incluyendo a pacientes de 3 a 11 años de edad, además de los adolescentes ≥ 12 años. La dosificación se debe realizar en base al peso (ver Tabla 1). Se recomienda 12 semanas de tratamiento en pacientes con genotipos 1, 4, 5, ó 6, sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Esta combinación es también recomendada para pacientes tratados previamente con interferón (\pm ribavirina, con o sin inhibidor de proteasa) ≥ 3 años, con genotipos 1 ó 4. Se recomienda un curso de 12 semanas para pacientes sin cirrosis, y 24 semanas para aquellos con cirrosis compensada. En 3 estudios clínicos que incluyeron la combinación ledipasvir/sofosbuvir en ≥ 3 años, demostraron una respuesta virológica sostenida, es decir sin detección del ARN viral, a los 12 semanas posteriores a la finalización del tratamiento (RVS12), comparable a los datos observados en adultos.

En septiembre 2019, la FDA aprobó sofosbuvir basado en dosis/peso, más ribavirina para el tratamiento de niños ≥ 3 años, con genotipos 2 ó 3, sin tratamiento previo o que hayan recibido interferón (\pm ribavirina), sin cirrosis o con cirrosis compensada (Child-Pugh A). Se recomendó un curso de 12 semanas para pacientes sin cirrosis y 24 semanas para aquellos con cirrosis compensada. El estudio conducido en niños de 3 a 12 años de edad demostró una RVS12 del 98%. El uso de sofosbuvir/ribavirina es además respaldado por un estudio realizado en adolescentes y adultos con genotipos 2 ó 3 (Tablas 2, 3)

Tabla 1. Dosis de Ledipasvir/Sofosbuvir para niños ≥ 3 años.

Peso	Dosis Diaria de Ledipasvir/Sofosbuvir
< 17 Kg	33.75 mg/150 mg
17 a < 35 Kg	45 mg/200 mg
≥ 35 Kg	90 mg/400 mg

Tabla 2: Dosis en base al peso de Sofosbuvir en combinación con Ribavirina para niños ≥ 3 años.

Peso	Dosis diaria de Sofosbuvir (una vez/día)
< 17 Kg	150 mg
17 a < 35 Kg	200 mg
≥ 35 Kg	400 mg

Tabla 3. Dosis en base al peso de Ribavirina para niños ≥ 3 años.

Peso	Dosis diaria de Ribavirina (2 veces/día)
< 47 Kg	15 mg/ Kg
47 a 49 Kg	600 mg
50 a 65 Kg	800 mg
66 a 80 Kg	1000 mg
> 80 Kg	1200 mg

Trabajos publicados sobre tratamientos con AAD en pediatría:

Tratamiento	Edades	Duración	Genotipos Eliminación	Referencia
Sofosbuvir/Ledipasvir	> 12 - 17 años	12 semanas	Todos / 98%	Balistreri et al
Sofosbuvir/Ledipasvir	6 - 12 años	12 semanas	Todos / 99%	Murray K et al
Sofosbuvir/Ledipasvir	3 - 6 años	12 semanas	1 - 4 / 97%	Schwarz et al
Sofosbuvir/Ribavirina	3 - 12 años	12/24 semanas	2 - 3 / 98%	Rosenthal et al
Glecaprevir/Pibrentavir	12 - 17 años	8 semanas	Todos / 100%	Jonas et al

Estudios en curso con AAD en pediatría:

Tratamientos	Genotipos del HCV	Identificación	Fecha de finalización (estimada)
Glecaprevir/Pibrentasvir	1-6	NCT 03067129	Noviembre 2022
Ombitasvir/Paritaprevir/ Ritonavir ? ±Dasabuvir ±Ribavirina	1,4	NCT 02486406	Noviembre 2020
Sofosbuvir/Velpatasvir	1-6	NCT 03022981	Febrero 2020
Elbasvir/Grazoprevir	1,4	NCT 03379506	Julio 2020

Previo a la iniciación del tratamiento con AAD en niños con infección HCV, se recomienda descartar infección con HBV, por el riesgo de reactivación del mismo.

Además, durante el tratamiento y postratamiento, es aconsejable descartar hipoglucemia en aquellos pacientes con diabetes, igualmente monitorizar el RIN in aquellos casos que reciben warfarina, debido a alteraciones potenciales relacionadas con la administración de AAD.

Conclusiones

- Con el advenimiento de los AAD y su alta efectividad se produjo un cambio positivo en el tratamiento de la infección crónica por el HCV.
- La corta duración, de 8 a 12 semanas, sin efectos adversos, y con más del 90% de eliminación del virus.
- El alto costo constituye un factor limitante de su implementación en muchos países.
- La mayoría de los pacientes pediátricos son asintomáticos, por lo tanto la estrategia de cribado del HCV prenatal universal, va a facilitar la identificación de los niños potencialmente infectados.
- Si bien los AAD son muy efectivos en la eliminación del virus, en poblaciones con factores de riesgo puede haber reinfecciones.
- La única manera de erradicar definitivamente la infección es contar con una vacuna.

Referencias:

1. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, Jonas MM, Thorne C, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019;4:477-487.
2. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, Kersey K, Massetto B, Zhu Y, Kanwar B, German P, Svarovskaia E, Brainard DM, Wen J, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Schwarz K. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology* 2017;66:371-378.
3. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, Hardikar W, Kersey K, Massetto B, Kanwar B, Brainard DM, Shao J, Svarovskaia E, Kirby B, Arnon R, Murray KF, Schwarz KB. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology* 2017;66:1102-1110.
4. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, Debray D, Hadzic N, et al. Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children: A Position Paper by the Hepatology Committee of European Society of Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2018;66:505-15.
5. Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, Wen J, Massetto B, Kersey K, Shao J, Garrison KL, Parhy B, Brainard DM, Arnon R, Gillis LA, Jonas MM, Chuan-Hao L, Narkewicz MR, Schwarz K, Rosenthal P. Safety and Efficacy of Ledipasvir-Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology* 2018;68:2158-2166.
6. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin ChW, Bessho K, Feiterna-Sperling C, Hierro L, Kelly D, Ling SC, Strokova T, del Valle-Segarra A, Lovell S, Liu W, Ng TI, Porcalla A, Sanchez Gonzalez Y, Burroughs M, and Sokal E. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology* 2020;71:456-462.
7. Rosenthal P, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin ChH, Kelly DA, Nightingale S, Balistreri WF, Bansal S, Jonas MM, Massetto B, Brainard DM, Hsueh ChH, Shao J, Parhy B, Davison S, Feiterna-Sperling C, Gillis LA, Indolfi G, Sokal EM, Murray KF, and Wirth S. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology* 2020;71:31-43.
8. Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JH, Hardikar W, Hague R, Mittal N, Massetto B, Brainard DM, Hsueh ChH, Shao J, Parhy B, Narkewicz MR, Rao GS, Whitworth S, Bansal S, and Balistreri WF. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology* 2020;71:422-430.
9. Indolfi G, Fischler B, Gonzalez-Peralta RP, Ciocca M, Porta G, Neelam M, El-Guindi M, Kelly D, Hsuan Ni YH, Anupan Sibal A, Leung DH, and Chang MH, Hepatitis Expert Team of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (FISPUGHAN). Comparison of Recommendations for Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children and Adolescents: A Position Paper of the Federation of International Societies of Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2020;70: 711-717.
10. Ghany MG, Marks KM, Morgan TR, and Wyles DL. Hepatitis C Guidance 2019 Update: American Association for the Study of Liver Diseases-Infectious Diseases Society of America. Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C Virus Infection. *Hepatology* 2020;71: 686-721.
11. Roingeard P, Beaumont E. Hepatitis C Vaccine: 10 Good Reason for Continuing. *Hepatology* 2020; 71, (5): 1845-1848