

Tratamiento de infección por virus hepatitis C con nuevos antivirales en pediatría: a propósito de un caso

Treatment of hepatitis C virus infection with new direct-acting antiviral agents in pediatrics. Case report

Dra. Erika M. Selzer Soria^a y Dra. Ivone Malla^a

RESUMEN

La infección por virus de la hepatitis C en pediatría se produce principalmente por transmisión vertical. La historia natural en niños consiste en alta tasa de eliminación espontánea, infección asintomática o cambios histológicos mínimos. Las complicaciones suelen observarse en la adolescencia o en la edad adulta. El tratamiento clásico con interferón pegilado y ribavirina presenta efectos adversos, es de duración prolongada y logra una respuesta virológica sostenida (RVS) en el 50 % de los pacientes con infección por genotipo 1. Los nuevos antivirales de acción directa se encuentran disponibles para su indicación a partir de los 12 años, con excelente tolerancia y alta tasa de RVS. Se sugiere conducta terapéutica expectante en pacientes asintomáticos hasta acceder a la medicación. Reportamos el caso de un adolescente con hepatitis C crónica sin cirrosis que recibió tratamiento durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir y se logró una RVS.

Palabras clave: virus de la hepatitis C, pediatría, antivirales.

ABSTRACT

Hepatitis C virus infection in children occurs mainly through vertical transmission. The natural history at this age consists in a high rate of spontaneous clearance, asymptomatic infection, or minimal histological changes. Disease complications are commonly seen in adolescence or adulthood. The classic treatment with pegylated interferon and ribavirin presents adverse effects, prolonged duration and achieves sustained viral response (SVR) in 50 % of patients with genotype 1 infection (the most frequent). New direct-acting antiviral treatments have been available in recent years for their indication from 12 years of age with excellent tolerance and a high SVR rate. Expectant therapeutic behavior is suggested in asymptomatic patients until they can access to them. We report the case of an adolescent with chronic hepatitis C without cirrhosis who received 12 weeks treatment with ledipasvir/sofosbuvir, achieving SVR.

Key words: hepatitis C virus, pediatrics, antiviral agents.

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.e360>

a. Sección Hepatología Infantil y Trasplante Hepático, Hospital Universitario Austral, Pilar, Argentina.

Correspondencia:

Dra. Erika M. Selzer Soria: erikaselzer2@yahoo.com.ar

Financiamiento: Ninguno.

Conflicto de intereses: Ninguno que declarar.

Recibido: 16-11-2020

Aceptado: 26-2-2021

Cómo citar: Selzer Soria EM, Malla I. Tratamiento de infección por virus hepatitis C con nuevos antivirales en pediatría: a propósito de un caso. *Arch Argent Pediatr* 2021;119(4):e360-e363.

INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus pequeño, envuelto, ARN de cadena simple que pertenece a la familia *Flaviviridae* y que se transmite por vía parenteral. La infección por el VHC en pediatría se produce principalmente por transmisión vertical, ocurriendo en hasta un 5 % de los niños nacidos de madres positivas para el VHC. La coinfección con el virus de la inmunodeficiencia humana adquirida (VIH) aumenta el riesgo de transmisión vertical. El nacimiento por cesárea o la lactancia materna, por el contrario, no aumentarían el riesgo de transmisión. La transmisión por uso de drogas inyectables en adolescentes es una forma que está en aumento tanto en países desarrollados como en países en vías de desarrollo.¹⁻³

La historia natural de la infección consiste en una alta tasa de eliminación (*clearance*) espontánea (aproximadamente del 20 %), infección asintomática o cambios histológicos nulos o mínimos. La progresión a cirrosis o hepatocarcinoma se observa en la edad adulta predominantemente. El tratamiento clásico con interferón pegilado asociado a ribavirina se acompaña de importantes efectos adversos, tiene una duración prolongada y solo logra respuesta virológica sostenida (RVS), definida como la ausencia de ARN viral a las 24 semanas de finalizado el tratamiento, en alrededor del 50 % de los pacientes con infección por los genotipos 1 y 4, y en el 90 % en genotipos 2 y 3.^{2,4}

El tratamiento con los nuevos agentes antivirales de acción directa (DAA) abre la oportunidad de curación de la enfermedad en edades más tempranas de la vida y evita, en muchos casos, la progresión de la enfermedad y la aparición de complicaciones. La combinación ledipasvir/sofosbuvir (inhibidor NS5A/inhibidor

de la ARN polimerasa NS5B) ha sido aprobada en el 2017 para su uso a partir de los 12 años⁵ y hubo grandes avances desde ese momento. Considerando la excelente tolerancia y la tasa elevada de RVS con agentes antivirales de acción directa, se sugiere una conducta terapéutica expectante en pacientes asintomáticos hasta acceder a esta medicación por uso no aprobado u *off label*. Informamos el caso de un adolescente con hepatitis C crónica (VHCC) sin cirrosis que recibió tratamiento durante 12 semanas con ledipasvir/sofosbuvir, y se logró la normalización del hepatograma y una RVS.

CASO CLÍNICO

Paciente varón de 13 años con diagnóstico de hepatitis C desde los 18 meses de vida, sin tratamientos previos. Ambos padres tienen serología y carga viral negativas. Presenta antecedente de hernioplastia inguinal a los 3 meses. No tiene historia de transfusiones ni accidentes cortopunzantes. Tiene el calendario de vacunación al día. Refiere llevar una vida sedentaria, con malos hábitos alimentarios. En estudios de laboratorio se detecta genotipo VHC 1a/1b, carga viral 6 590 000 UI/ml, log 5,81 y duplicación del valor normal de transaminasas, con síntesis hepática conservada. En la ecografía abdominal presenta hígado homogéneo, vía biliar no dilatada, examen Doppler hepático normal, bazo de tamaño conservado, sin signos de hipertensión portal. Se realizan una elastografía hepática 7 Kpa (normal) e índice aspartato aminotransferasa/plaquetas (APRI, *ASAT to Platelet Ratio Index*) de 0,48 como métodos no invasivos de evaluación de la fibrosis hepática.

Se descartaron otras causas infecciosas, autoinmunes, metabólicas o tóxicas de hepatopatía. Se plantea a la familia y al paciente el uso *off label* de nuevos antivirales, para lo cual prestan el consentimiento informado correspondiente. Se da inicio al tratamiento con ledipasvir 90 mg/sofosbuvir 400 mg (Harvoni®) 1 comprimido diario por 12 semanas con buena tolerancia. Se logra la normalización del hepatograma y negativización de la carga viral desde el primer control. Los controles de carga viral a las 2, 8, 12, 24 y 36 semanas fueron negativos (*Tabla 1*). Continúa en seguimiento con buena evolución.

DISCUSIÓN

La prevalencia global de infección por VHC se ha estimado en el 2,5 %, con un rango del 2,9 % en África al 1,3 % en América. El virus se clasifica en siete genotipos, siendo el genotipo 1 el más prevalente a nivel mundial (49,1 %). La prevalencia estimada en Argentina es del 1,5 %, no hay datos epidemiológicos sobre la prevalencia en la población pediátrica.⁶

El VHC es un virus ARN con gran variabilidad genética, descubierto en 1989. La principal vía de transmisión, antes de la pesquisa masiva en hemoderivados, eran las transfusiones de sangre. Hoy en día, la transmisión desde madres con infección crónica a sus hijos es la principal forma de contagio en pediatría en todo el mundo y todos los genotipos virales pueden transmitirse por esta vía. La rotura prolongada de membranas y el monitoreo fetal interno aumentan el riesgo de transmisión, mientras que la lactancia materna no se ha asociado al aumento del riesgo. Por lo

TABLA 1. Controles de laboratorio durante el tratamiento

Momento	0 semanas	2 semanas	8 semanas	12 semanas	24 semanas (RVS12)	36 semanas (RVS 24)
Laboratorio						
Carga viral (UI/ml/log)	6 590 000/5,81	< 15/< 1,3	< 15/< 1,2	< 15/< 1,2	< 15/< 1,2	< 15/< 1,2
BT/BD (mg/dl)	0,8/0,4	0,7/0,3	1,1/0,5	1/0,4	1/0,4	0,7/0,3
GOT/GPT (UI/ml)	52/98	21/38	23/39	22/18	17/21	17/16
TP (%)/RIN	100/1	89/1,07	90/1,06	88/1,08	89/1,08	84/1,13
Albúmina (g/dl)	4,3	4,2	4,3	4,1	4	4,4
U/Cr (mg/dl)	30/0,7	19/0,7	SD	21/0,8	26/0,74	30/0,8
GB (mil/ul)/Hb (g/dl)/Plq (mil/ul)	4,3/15,8/313	8,6/15,1/504	5,6/15,4/300	4,9/15/368	5,3/15,3/293	5,6/15,5/293

BT/BD: bilirrubina total/bilirrubina directa; GOT/GPT: transaminasa glutámico-oxalacética/transaminasa glutámico-pirúvica; TP: tiempo de protrombina; RIN: razón internacional normalizada; U: urea; Cr: creatinina; GB: glóbulos blancos, Hb: hemoglobina; Plq: plaquetas; RVS 12: respuesta virológica sostenida a las 12 semanas; RVS 24: respuesta virológica sostenida a las 24 semanas; SD: sin datos.

expuesto, los controles prenatales podrían ser el momento propicio para pesquisar la infección por el VHC, ya que suele ser el punto de contacto de mujeres jóvenes con el sistema de salud. El tratamiento no se recomienda durante el embarazo ni existen métodos para prevenir la transmisión vertical; sin embargo, permitiría el tratamiento posterior y se podría prevenir la exposición prenatal en embarazos siguientes, así como la evaluación adecuada del hijo.^{1,3,7}

Aproximadamente el 20 % de los niños que adquieren la infección por transmisión vertical pueden presentar eliminación viral espontánea durante los primeros 30 meses de vida, y es por eso que se considera la edad de 3 años para confirmar, por determinación de carga viral, la presencia de infección crónica por VHC. Otro 6-12 % adicional puede eliminarlo hacia los 7 años. La presencia de niveles elevados de alanino aminotransferasa (ALAT) en los primeros años de vida se asocia a una mayor posibilidad de remisión bioquímica y negativización de la viremia. Esto representa una mayor respuesta inflamatoria a nivel hepático, previo a la eliminación viral en los niños que adquirieron la infección por transmisión vertical. La posibilidad de eliminación espontánea depende de factores del huésped (como, por ejemplo, la actividad citolítica de la células *natural killer*) y factores virales (como el genotipo; la eliminación viral espontánea es mayor en el genotipo 3).^{2,8,9}

En niños que adquieren la infección por vía parenteral, la tasa de eliminación espontánea es mucho más variable.⁴

El 80 % de aquellos niños que no logran la eliminación viral serán asintomáticos o presentarán aumento leve de transaminasas. Sin embargo, el 20 % restante presentará elevación persistente de estas enzimas y pueden presentar signos de enfermedad hepática evolutiva con riesgo de cirrosis y desarrollo de carcinoma hepatocelular en la edad adulta temprana.^{4,8}

Las alternativas terapéuticas en pediatría eran limitadas hasta el advenimiento de los DAA en los últimos años. El tratamiento clásico con interferón pegilado/ribavirina tiene efectividad variable según el genotipo, requiere administración prolongada (24 semanas en genotipos 2 y 3 y 48 semanas en genotipos 1 y 4) y los efectos adversos pueden ser graves: en muchas ocasiones, se requiere la suspensión o modificaciones de la dosis y, a veces, estos efectos persisten hasta el final del tratamiento. En 2017 las agencias de medicamentos de Estados Unidos

(Administración de Medicamentos y Alimentos, FDA por su sigla en inglés) y de Europa (Agencia Europea de Medicamentos, EMA por su sigla en inglés) aprobaron el uso de los DAA ledipasvir/sofosbuvir (genotipos 1 y 4) y sofosbuvir en combinación con ribavirina (genotipos 2 y 3) para el tratamiento en pacientes con infección por VHC a partir de los 12 años.^{2,5,8} En nuestro país, la combinación ledipasvir/sofosbuvir se encuentra aprobada para su uso en mayores de 18 años, según disposición de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) de noviembre de 2017. Desde ese momento, se han llevado adelante nuevos estudios clínicos con DAA en pediatría, que cambiaron de manera notable el abordaje de esta enfermedad. Con la aprobación de nuevos esquemas terapéuticos para uso en pediatría en 2019/2020, las Guías de tratamiento del VHC de la AASLD/IDSA (Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas/Sociedad de Enfermedades Infecciosas de América; última actualización en agosto de 2020) sugieren el uso de DAA desde los 3 años de vida con ajuste de dosis por peso, con rápido inicio del tratamiento independientemente de la gravedad de la enfermedad y ante la presencia de manifestaciones extrahepáticas (crioglobulinemia, glomerulonefritis).^{10,11}

Según nuestro conocimiento, este es el primer caso publicado en nuestro país de un paciente con infección por VHCC tratada exitosamente con ledipasvir/sofosbuvir en edad pediátrica. Creemos útil informar estos casos para incorporar en pediatría los avances terapéuticos que ya benefician a pacientes adultos. ■

REFERENCIAS

1. Tovo P, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, Garazzino S. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(4):1382-92.
2. Indolfi G, Easterbrook F, Dusheiko G, El-Sayed M, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(6):477-87.
3. Epstein R, Sabharwal V, Wachman E, Saia K, et al. Perinatal Transmission of Hepatitis C Virus: Defining the Cascade of Care. *J Pediatr*. 2018; 203:34-40.
4. Granot E, Sokal E. Hepatitis C Virus in Children: Deferring Treatment in Expectation of Direct-Acting Antiviral Agents. *Isr Med Assoc J*. 2015; 17(11):707-11.
5. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnel J, 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(3):505-15.
6. Petruzzello A, Marigliano S, Loquercio G, Cozzolino A, Cacciapuoti C. Global epidemiology of hepatitis C virus

- infection: an up-date of the distribution and circulation of hepatitis C virus genotypes. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(34):7824-40.
7. Espinosa C, Jhaveri R, Barritt AS 4th. Unique challenges of hepatitis c in infants, children and adolescents. *Clin Ther.* 2018; 40(8):1299-307.
 8. Indolfi G, Bailey H, Serranti D, Giaquinto C, et al. Treatment and monitoring of children with chronic hepatitis C in the Pre-DAA era: A European survey of 38 paediatric specialists. *J Viral Hepat.* 2019; 26(8):961-8.
 9. Karnsakul W, Schwarz K. Management of Hepatitis C Infection in children in the era of Direct-acting Antiviral Agents. *J Viral Hepat.* 2019; 26(9):1034-9.
 10. Asselah T, Marcellin P, Schinazi R. Treatment of hepatitis C virus infection with direct-acting antiviral agents: 100 % cure? *Liver Int.* 2018; 38(Suppl 1):7-13.
 11. AASLD/IDSA. VHC in Children. [Access: 26 de febrero de 2021]. Disponible en: <https://www.VHCguidelines.org/unique-populations/children>