

Hepatitis C

Crónica de una muerte anunciada

Ares Sánchez Sánchez R2 Pediatría
Dr. Fernando Clemente (Medicina Digestiva)



**Servicio de
Pediatría**
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Índice

1. Caso clínico
2. Hepatitis C
 - 2.1 Biología
 - 2.2 Epidemiología
 - 2.3 Desarrollo de la infección en el niño
 - 2.4 Diagnóstico
 - 2.5 Tratamiento

Caso clínico



**Servicio de
Pediatría**
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

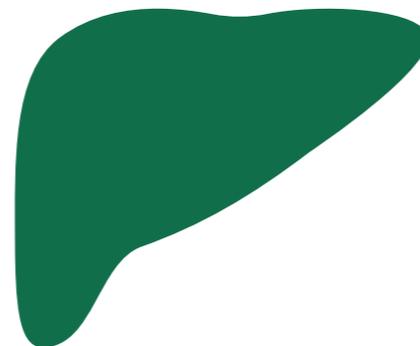
Niña de 11 años

Historia clínica

- Procedencia China; Adoptada por matrimonio español
- 2 años: Anticuerpos + para HBs, VHA, VHC



- ARN virus Hepatitis C +
- Genotipo 3a



Niña de 11 años

Historia clínica

- Procedencia China; Adoptada por matrimonio español
- 2 años: Anticuerpos + para HBs, VHA, VHC

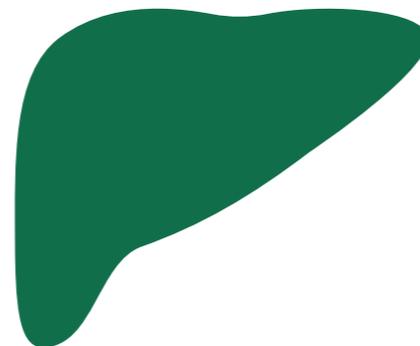


- ARN virus Hepatitis C +
- Genotipo 3a



9 años tras diagnóstico

- Asintomática
- Elevación de transaminasas intermitente
- Control de fibrosis hepática (Fibroscan) sin alteraciones



Hepatitis C

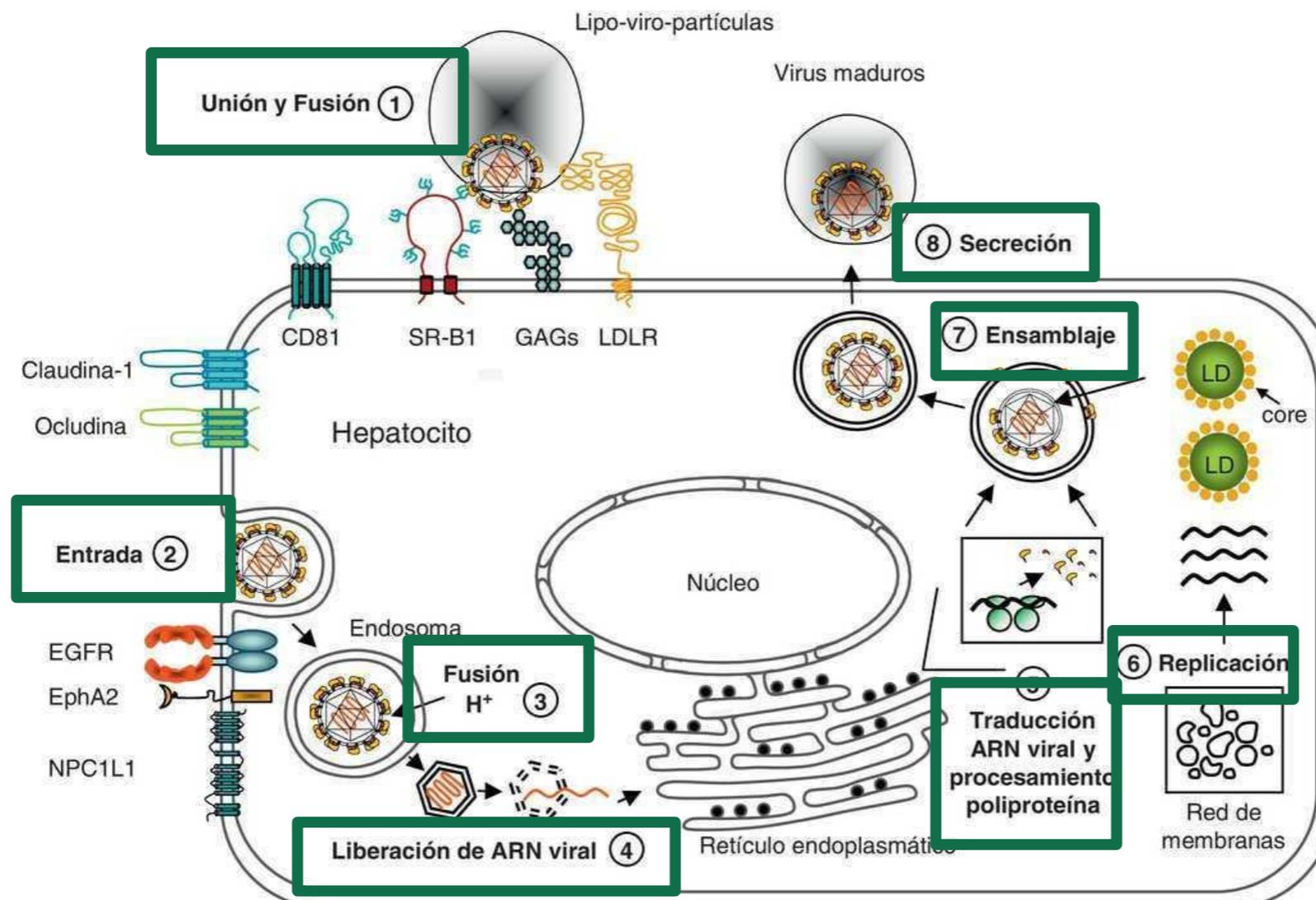


**Servicio de
Pediatría**
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Biología

Características

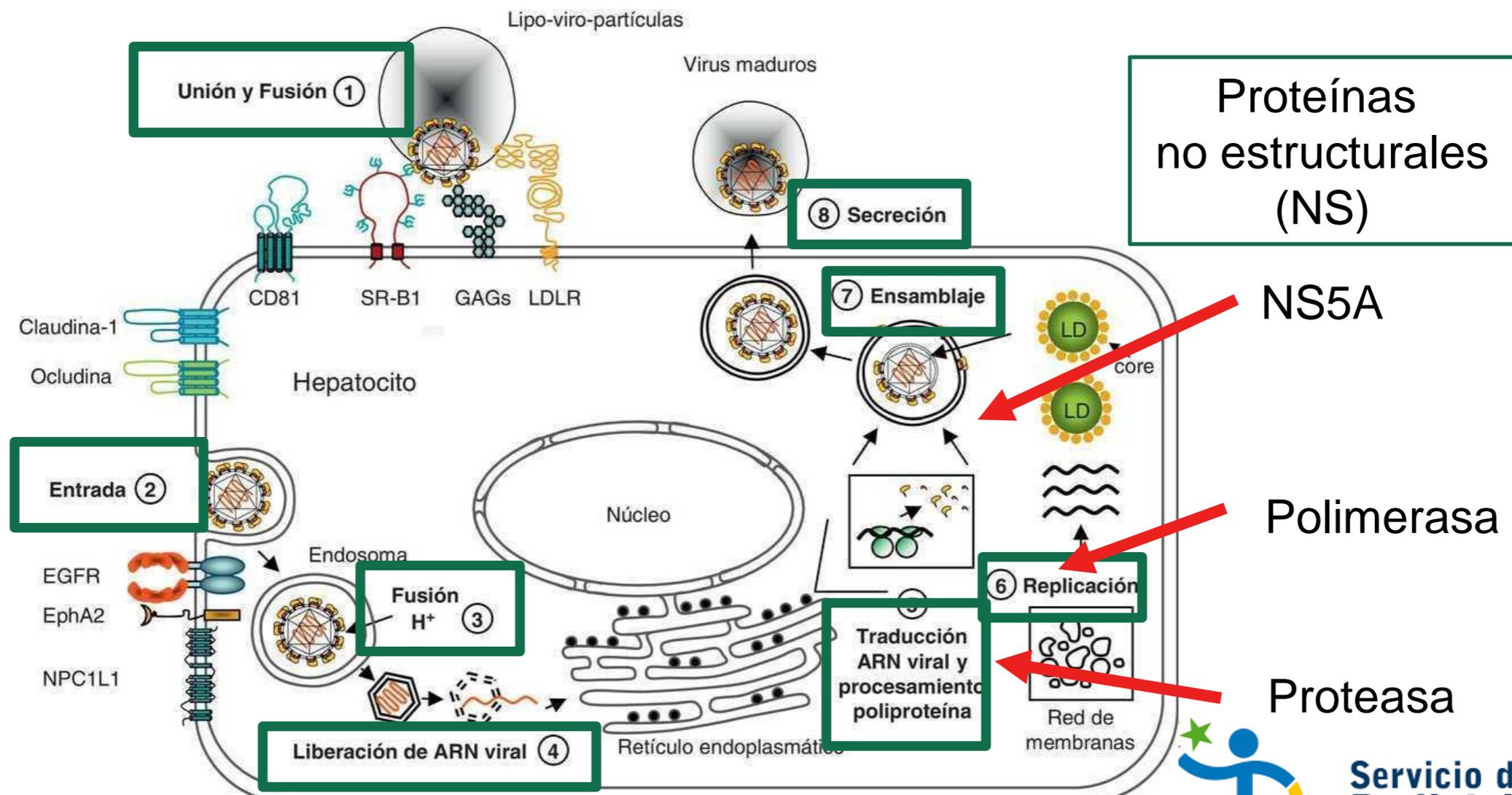
- Virus ARN, familia Flavivirus
- 6 genotipos diferenciados por genoma



Biología

Características

- Virus ARN, familia Flavivirus
- 6 genotipos diferenciados por genoma



Epidemiología

Prevalencia

- España: estimación 0,05-0,35% (EEUU 0,2-0,4%)
- Casos identificados < 5% número estimado

Transmisión

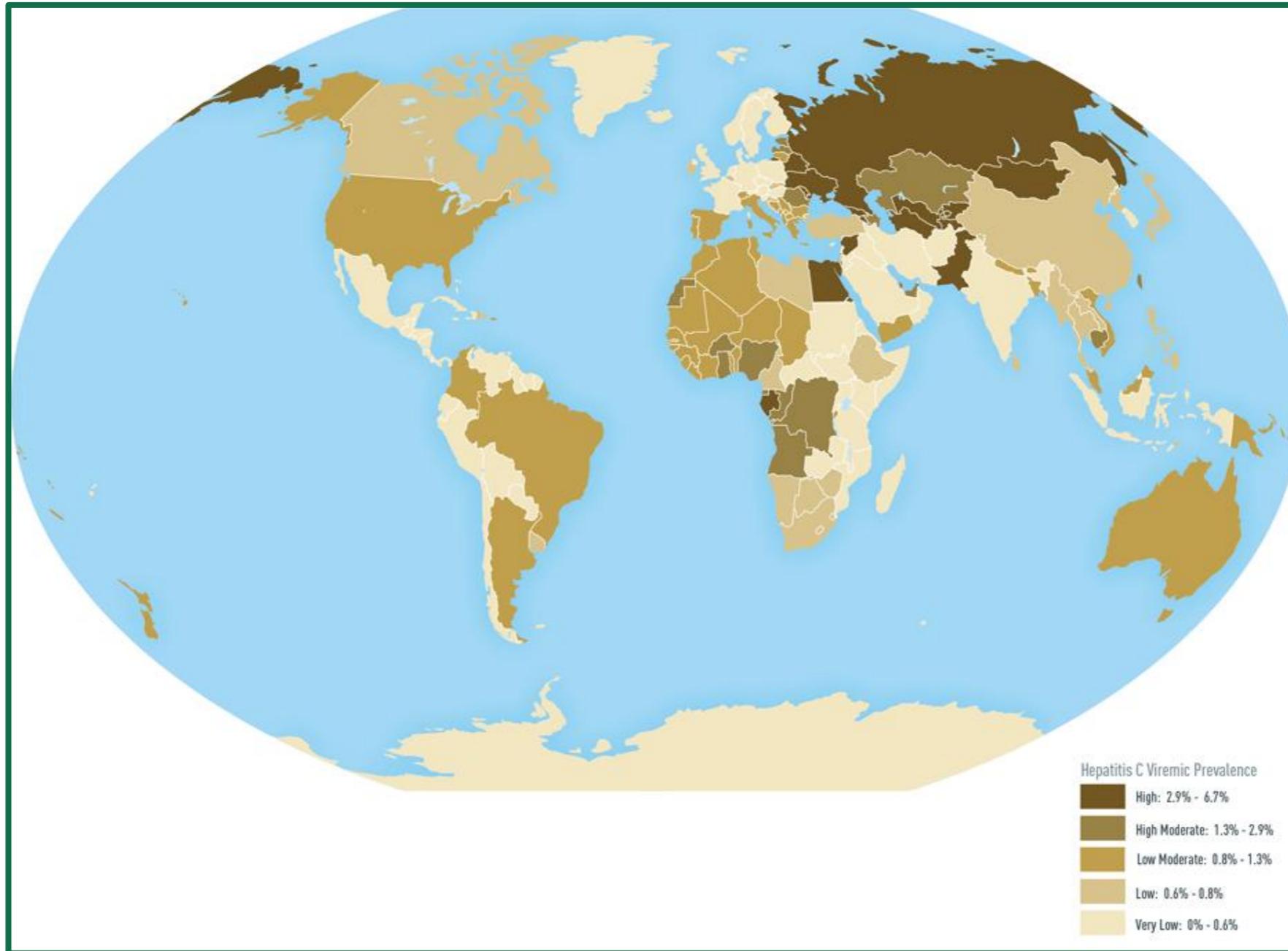
- Forma principal: parenteral
- Forma principal en edad pediátrica: vertical
(Serología VHC NO de rutina en embarazadas)

Características epidemiológicas especiales

- EEUU: aumento incidencia en población joven
- Distribución global desigual

Epidemiología

Distribución global



Historia natural de la enfermedad

Característica principal: cronificación

- Infección crónica si ARN detectable 3 años tras diagnóstico
- Eliminación espontánea 20-45% casos pediátricos
- Menor probabilidad cronificación si primoinfección sintomática

Manifestaciones extrahepáticas

- Vasculitis crioglobulinémica
- Nefropatía (glomerulonefritis membranoproliferativa)
- Porfiria cutánea tarda, liquen plano
- Tiroiditis autoinmune

Progresión de la enfermedad

Historia natural de la enfermedad

Característica principal: cronificación

- Infección crónica si ARN detectable 3 años tras diagnóstico
- Eliminación espontánea 20-45% casos pediátricos
- Menor probabilidad cronificación si primoinfección sintomática

Progresión de la enfermedad

- Progresión lenta:
Enfermedad hepática avanzada rara < 30 años tras infección
- Factores de riesgo de progresión:
 - Transmisión perinatal
 - Inmunosupresión
 - Obesidad
 - Consumo de alcohol, fármacos con potencial hepatotóxico
 - Factores del propio virus

Diagnóstico

¿Método diagnóstico?



** Cautela con resultados si < 18 meses

¿Cuándo solicitar anti-VHC?

- Hepatitis clínica / analítica
- Infección VIH y VHB
- Madres con infección VHC u otros factores de riesgo
- Abuso sexual
- Niños adoptados
- UDVP

¿Qué otros estudios son necesarios?



**Servicio de
Pediatría**

DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Diagnóstico

¿Método diagnóstico?



** Cautela con resultados si < 18 meses

¿Cuándo solicitar anti-VHC?

¿Qué otros estudios son necesarios?

- Genotipo
- Estudio de coinfección (VIH, VHB, VHA)
- ¿Biopsia? Superada por Fibroscan. Escalas APRI y FIB-4

Seguimiento tras diagnóstico

Evaluación clínica + Analítica

- Cada 6-12 meses
- Controles precoces si VIH, fármacos hepatotóxicos...
- Niveles transaminasas \neq gravedad infección

Carga viral (ARN)

- No se correlaciona con gravedad ni progresión
- Repetir si GPT normal > 12 meses
- Repetir si consideramos tratamiento

Malignidad

- ECO hepática + alfafetoproteína, solo si:
 - Cirrosis
 - VHB
 - Leucemia, otras neoplasias

Tratamiento

Conceptos clave

Paciente con evidencia de infección crónica	→	Candidato a tratamiento
Inicio tratamiento pediatría	→	12 años
Respuesta viral sostenida	→	Niveles de ARN indetectables 12 semanas tras finalizar tratamiento



Tratamiento

Tratamiento antes 2014

Interferón + Rivabirina



Efectos adversos frecuentes

RVS \approx 50% en genotipo 1

Tratamiento 24-48 semanas

Tratamiento después 2014

Antivirales de Acción Directa



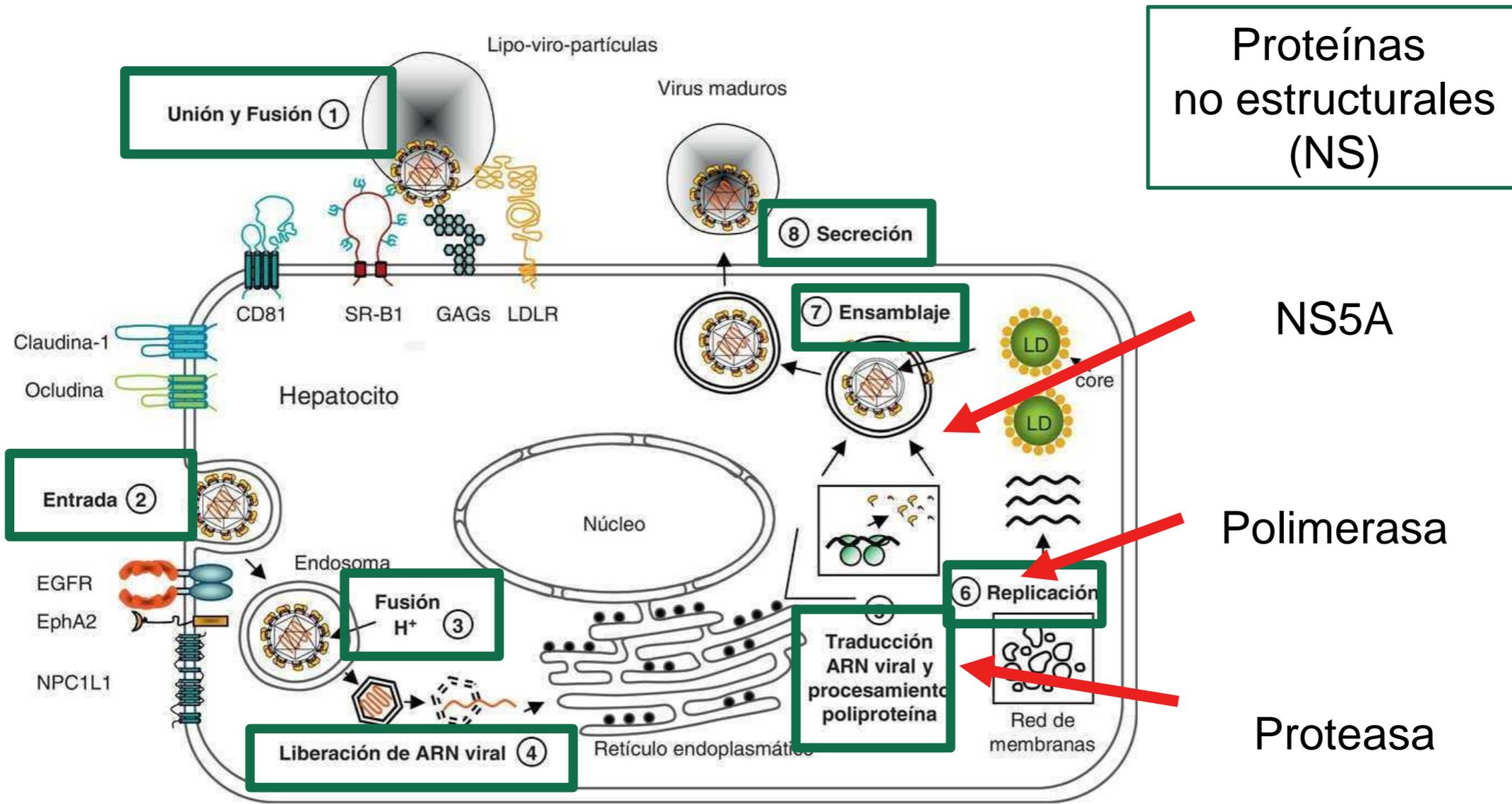
< Tasa efectos adversos

RVS > 90% en cualquier genotipo

Tratamiento 8-12 semanas

> Tasa de interacción fármacos

Antivirales de Acción Directa



Gastroenterol Hepatol. 2013;36:280-93

Antivirales de Acción Directa

Fármacos

Proteínas
no estructurales
(NS)

Ledipasvir, Pibrentasvir, Elbasvir, Velpatasvir



NS5A

Sofosbuvir, Dasabuvir



Polimerasa

Glecaprevir, Simeprevir, Paritaprevir



Proteasa

Antes de iniciar el tratamiento

Evaluación cirrosis

- Fibroscan > 12.5 kPa
- FIB-4 >3.2, APRI > 2.0
- Plaquetas < 150.000/mm³

Analítica sanguínea

- Hemograma
- Función renal
- Perfil hepático (GPT/GOT, bilirrubina, fosfatasa alcalina)

Otras medidas

- ¿Medicación concomitante?
- Educación al paciente
- Descartar embarazo

Serología y ARN viral

- Serología VHA y VHB
- Serología VIH
- Carga viral VHC

Después de finalizar el tratamiento

Evaluación Respuesta Viral Sostenida

- Al menos 12 semanas tras fin de tratamiento
- ARN viral y perfil hepático

Tratamiento

Regímenes de Tratamiento recomendados en población > 18 años	
Genotipo 1a y 1b	Ledipasvir + Sofosbuvir Velpatasvir + Sofosbuvir Glecaprevir + Pibrentasvir Elbasvir + Grazoprevir
Genotipo 2	Velpatasvir + Sofosbuvir Glecaprevir + Pibrentasvir
Genotipo 3	Velpatasvir + Sofosbuvir Glecaprevir + Pibrentasvir
Genotipo 4	Ledipasvir + Sofosbuvir Velpatasvir + Sofosbuvir Glecaprevir + Pibrentasvir Elbasvir + Grazoprevir
Genotipo 5 y 6	Ledipasvir + Sofosbuvir Velpatasvir + Sofosbuvir Glecaprevir + Pibrentasvir

**Recomendaciones de tratamiento de la American Association for the Study of Liver Diseases*



Tratamiento

Regímenes de Tratamiento inicial recomendados en población 12- 18 años			
	Asociación Americana Enfermedades Hepáticas*	Asociación Europea Hepatología ⁺	OMS ^{\$}
Genotipos 1, 4, 5 y 6	Ledipasvir + Sofosbuvir 12 semanas		
Genotipo 2 y 3	Glecaprevir + Pibrentasvir 8 semanas (Cualquier genotipo)	-	Sofosbuvir + ribavirina 12/24 semanas

*Recomendaciones de tratamiento de la American Association for the Study of Liver Diseases, 2019

+ Recomendaciones de tratamiento de la European Association for the Study of the Liver, 2018

\$ Recomendaciones de tratamiento de la Organización Mundial de la Salud, 2019

Regímenes para pacientes sin cirrosis ni fracaso terapéutico previo



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Tratamiento

HEPATOLOGY



Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection

Stefan Wirth , Philip Rosenthal, Regino P. Gonzalez-Peralta, Maureen M. Jonas, William F. Balistreri, Chuan-Hao Lin, Winita Hardikar, Kathryn Kersey, Benedetta Massetto ... [See all authors](#) 

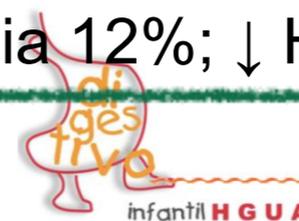


Diseño

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto
- Población 12-18 años, VHC crónica, genotipo 2 y 3
- Sofosbuvir 400mg/24 h + Rivabirina dosis por peso/12h 12-24 semanas
- Control clínico y analítico semana 0, 1, 2, 4, 8, 12 (16, 20 y 24)
- ARN viral 12 semanas tras tratamiento (SVR12)

Resultados

- n = 52, 75% genotipo 3, 25% genotipo 2
- Edad mediana 15 años, 83% no tratados, 0 casos cirrosis
- SVR 98%; 100% análisis por protocolo
- E. adversos: náuseas 27%, cefalea 23%, astenia 12%; ↓ Hb  3 casos



Tratamiento

HEPATOLOGY

The safety and effectiveness of ledipasvir–sofosbuvir in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection

William F. Balistreri , Karen F. Murray, Philip Rosenthal, Sanjay Bansal, Chuan-Hao Lin, Kathryn Kersey, Benedetta Massetto, Yanni Zhu, Bittoo Kanwar, Polina German ... [See all authors](#) 

 **HARVONI**
ledipasvir/sofosbuvir
90 mg/400 mg tablets


AASLD
AMERICAN ASSOCIATION FOR
THE STUDY OF LIVER DISEASES

Diseño

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto
- Población 12-18 años, VHC crónica, genotipo 1
- Ledipasvir/Sofosbuvir 90/400mg/24 h 12 semanas
- Control clínico y analítico semana 0, 1, 2, 4, 8, 12
- ARN viral 12 semanas tras tratamiento (SVR12)

Resultados

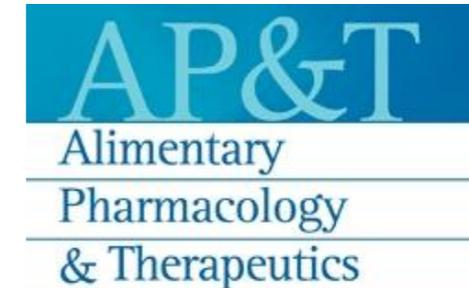
- n = 100, 75% genotipo 1a, 81% genotipo 1b 19%
- Edad mediana 15 años, 80% no tratados, 1 caso cirrosis
- SVR 98%; 1 abandono tratamiento, 1 abandono seguimiento
- E. adversos: cefalea 27%, diarrea 14%, astenia 13%; 2 ↑ amilasa

Tratamiento



The effectiveness and safety of ledipasvir plus sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection: a real-world experience

H. R. El-Khayat, E. M. Kamal ✉, M. H. El-Sayed, M. El-Shabrawi, H. Ayoub, A. Rizk, M. Maher, R. Y. El Sheemy, Y. M. Fouad, D. Attia

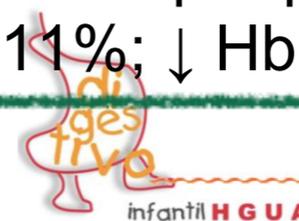


Diseño

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto
- Población 12-16 años, VHC crónica, genotipo 4
- Ledipasvir/Sofosbuvir 90/400mg/24 h 12 semanas
- Control clínico y analítico semana 0, 4, 12
- ARN viral 12 semanas tras tratamiento (SVR12)

Resultados

- n = 154
- Edad media 14 años, 89% no tratados, 0 casos cirrosis
- SVR 97% análisis intención tratar; SVR 99% análisis por protocolo
- E. adversos: cefalea 20%, diarrea 12%, prurito 11%; ↓ Hb 1,4%



Tratamiento

HEPATOLOGY

MAVIRET
glecaprevir/pibrentasvir tablets

Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study

Maureen M. Jonas , Robert H. Squires, Susan M. Rhee, Chih-Wei Lin, Kazuhiko Bessho, Cornelia Feiterna-Sperling, Loreto Hierro, Deirdre Kelly, Simon C. Ling, Tatiana Strokova ... [See all authors](#) 

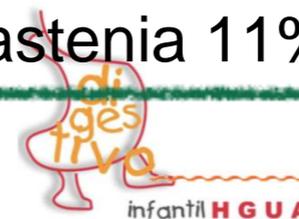


Diseño

- Ensayo clínico multicéntrico, abierto
- Población 12-18 años, VHC crónica, genotipos 1-6
- Glecaprevir/Pibrentasvir 300/120mg/24 h 8-16 semanas
- Control clínico y analítico durante tratamiento
- ARN viral 12 semanas tras tratamiento (SVR12)

Resultados

- n = 47, 79% Gt 1, 81% 6%Gt 2, 9% Gt 3, 6% Gt 4
- 77% no tratados, 0 casos cirrosis
- SVR 100%
- E. adversos: nasofaringitis 26%, cefalea 17%, astenia 11%



Servicio de Pediatría
DEPARTAMENTO DE SALUD
ALICANTE - HOSPITAL GENERAL

Conclusiones

1. La infección crónica por el virus de la hepatitis C está presente, aunque con baja prevalencia, en la edad pediátrica
2. Se recomienda su tratamiento en cualquier paciente con infección crónica más allá de los 12 años
3. Las nuevas terapias con antivirales de acción directa ofrecen tasas de curación cercanas al 100%. Ya existen regímenes terapéuticos con estos fármacos validados para pacientes pediátricos

Bibliografía

1. Balistreri W, Murray K, Rosenthal P, Bansal S, Lin C, Kersey K et al. 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.
2. Camarena Grande C. Hepatitis crónica. *Pediatr integral*. 2015;XIX: 205-213.
3. El-Khayat H, Kamal E, El-Sayed M, El-Shabrawi M, Ayoub H, Rizk A et al. The effectiveness and safety of ledipasvir plus sofosbuvir in adolescents with chronic hepatitis C virus genotype 4 infection: a real-world experience. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2018;47: 838-844.
4. Jonas M, Squires R, Rhee S, Lin C, Bessho K, Feiterna-Sperling C et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology*. 2019;.
5. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta R, Jonas M, Balistreri W, Lin C et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12-17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology*. 2017;66: 1102-1110.
6. AASLD/IDSA HCV guidance panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology*. 2015;62: 932-954.



Hepatitis C

Crónica de una muerte anunciada

Ares Sánchez Sánchez R2 Pediatría
Dr. Fernando Clemente (Medicina digestiva)

