Hepatitis C: ¿un virus que podríamos erradicar?

Hepatitis C: Could we eradicate this virus?

Dr. Fernando Álvarez^a, Dra. Miriam L. Cuarterolo^b y Dra. Mirta Ciocca^c

RESUMEN

La infección crónica con el virus C de la hepatitis constituye un problema de salud a nivel mundial, tanto en niños como en adultos. Su eliminación espontánea puede ocurrir durante la infancia temprana, y luego es infrecuente. Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos en la infancia y adolescencia, al llegar a la edad adulta, los pacientes pueden evolucionar a la cirrosis y presentar complicaciones, que incluyen el carcinoma hepatocelular. Un tratamiento eficaz debe tener como meta la eliminación del virus, lo que significaría la curación de la enfermedad. Recientemente, el advenimiento de varios agentes antivirales de acción directa ha posibilitado una alta resolución de la infección, del 97-100% de los casos. Para lograr este objetivo costo-efectivo, es fundamental la concientización de los pediatras en la detección de los pacientes infectados y su derivación al especialista hepatólogo pediatra para la implementación del tratamiento adecuado.

Palabras clave: hepatitis C, terapéutica, antivirales de acción directa, cirrosis.

- a. Departamento de Pediatría, CHU-Sainte Justine, Universidad de Montreal, Canadá.
- b. Sección Hepatología, Hospital de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan". Buenos Aires. Argentina
- c. Hepatología y Trasplante Hepático Pediátrico, Hospital Alemán, Buenos Aires. Argentina

<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.208>
Texto completo en inglés:
<http://dx.doi.org/10.5546/aap.2021.eng.208>

Cómo citar: Álvarez F, Cuarterolo ML, Ciocca M. Hepatitis C: ¿un virus que podríamos erradicar? *Arch Argent Pediatr* 2021;119(3):208-212.

Correspondencia:
Dr. Fernando Álvarez:
fernando.alvarez@
umontreal.ca

Financiamiento:
Ninguno.

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 13-7-2020
Aceptado: 26-10-2020

INTRODUCCIÓN

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la prevalencia de la infección crónica por el virus C de la hepatitis (VCH) es de alrededor de 130-170 millones de individuos, o sea, del 2 % al 3 % de la población mundial.^{1,2} En bancos de sangre de la Argentina, sobre 370 000 muestras, el porcentaje de positividad del VCH fue del 0,29 % en el año 2017.³⁻⁸

La incidencia y prevalencia de la enfermedad en niños es desconocida, fundamentalmente, debido a la falta de sintomatología y a la evolución, por lo general, benigna. Datos recientes reportan una prevalencia mundial estimada del 0-15 %, que corresponde a 3,5-5 millones de niños y adolescentes de entre 1 y 19 años de edad.² La obtención de estos datos de manera rigurosa en la Argentina, a través de la búsqueda de marcadores virales en niños con factores de riesgo, facilitaría la planificación de las diferentes estrategias para lograr la erradicación de la infección. La curación de la enfermedad parecía utópica hasta el surgimiento reciente de tratamientos altamente efectivos y con efectos adversos casi ausentes.

Virus C de la hepatitis

Virus ácido ribonucleico (ARN) de la familia *Flaviviridae*. Este ARN es expresado en forma de un polipéptido único con cerca de 3000 aminoácidos, que comprenden la proteína de la nucleocápside, dos glucoproteínas de la superficie del virus y las proteínas no estructurales, que son responsables de la replicación viral.

El VCH comprende, al menos, 7 genotipos, y, debido a su enorme capacidad de mutación, existe un gran número de subtipos. El genotipo 1 predomina en la Argentina, como así también en el resto de América y Europa (el 62-71 %).¹⁻⁵ Según el tratamiento utilizado, el genotipo del paciente puede influenciar la respuesta.

Modos de transmisión

El VCH puede ser transmitido de madres infectadas al recién nacido, por vía parenteral, sexual e intrafamiliar, aunque estas últimas

son poco frecuentes. La utilización de material de higiene personal en contacto con sangre contaminada debe ser siempre considerada como fuente de transmisión.

Actualmente, el modo de transmisión vertical es el más frecuente en pediatría, alrededor del 5 % en los casos de madres positivas o del 16 % a partir de madres VCH-virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) positivas. La posibilidad de transmisión está relacionada directamente con la carga viral materna (VCH ARN $> 6 \log_{10}$ UI/ml). Deben evitarse los procedimientos invasivos sobre el feto antes del nacimiento. El parto por cesárea no disminuye el riesgo de transmisión vertical. La lactancia materna debe permitirse porque no representa un medio de transmisión de la enfermedad.⁹⁻¹²

Durante la adolescencia, hay que considerar la posibilidad de transmisión parenteral como consecuencia de compartir elementos utilizados en la higiene personal (cepillos de dientes, hojas de afeitar), el uso de drogas por vía intravenosa o la aspiración de cocaína, los tatuajes y *piercings*. Un elemento esencial en la lucha contra el VCH es la detección de los pacientes infectados. En todos los niños nacidos de madres VCH positivas, está indicado solicitar ARN viral en los primeros meses de vida o realizar la búsqueda del anticuerpo anti-VCH después de los 18 meses. En los adolescentes que utilizan drogas, los niños con aumento crónico de transaminasas séricas o aquellos inmigrantes procedentes de zonas endémicas, se debe investigar la presencia del anti-VCH.^{1,2,13} En la actualidad, la transmisión a partir de productos sanguíneos infectados es muy poco frecuente debido al control en los bancos de sangre.

Historia natural de la hepatitis C

La infección por el VCH puede presentarse como una forma aguda en el 15-30 % de los pacientes, luego de un período de incubación de 2 semanas a 6 meses, con síntomas que pueden durar entre 2 y 12 semanas. Un 15 % puede presentar síntomas leves e inespecíficos, como astenia. En esos pacientes, el aumento de las transaminasas séricas induce la búsqueda del virus. Los anticuerpos aparecen entre las 6 y las 8 semanas luego de adquirir la infección. La desaparición espontánea del virus ocurre en el 25 % de los casos, mientras que el 75 % restante desarrolla una infección crónica.^{4,12}

Cuando la infección se adquiere por transmisión vertical, la evolución es semejante. El 20-25 % de los niños elimina el virus espontáneamente antes de los 4 años de edad,¹³ y el 75-80 % restante desarrolla una infección crónica que puede persistir hasta la vida adulta. Los pacientes que muestran un aumento de transaminasas superior a 5 veces el valor normal logran eliminar el virus en el 66 % de los casos. El único factor asociado a la eliminación espontánea del virus es un polimorfismo en el gen *IL28B*, que codifica para el interferón delta 3. Los genotipos rs12979860 CT y TT son desfavorables, y CC, favorable.¹⁴

En el seguimiento de los pacientes con hepatitis C crónica, se asocian algunos factores con mal pronóstico o evolución y progresión de la fibrosis hepática, entre ellos: la edad mayor de 40 años, tratamiento inmunosupresor, coinfecciones con virus de la hepatitis B y consumo de alcohol.¹²

FIGURA 1. Resumen de la historia natural de la hepatitis C en pediatría

En pediatría, fundamentalmente, en los niños infectados al nacer, la evolución de la hepatitis C crónica es, por lo general, benigna, y es excepcional el desarrollo de cirrosis (el 1-4 %) e insuficiencia hepática (*Figura 1*).^{4,14-16} La presencia de coinfección con VIH o en los pacientes con cáncer y necesidad de quimioterapia puede aumentar el riesgo de complicaciones hepáticas.

Tratamientos de la infección crónica por virus C de la hepatitis

Un tratamiento eficaz debe tener como objetivo la eliminación completa del virus, considerando que esto significa la cura de la enfermedad, porque se trata de un virus ARN que no tiene la posibilidad de quedar en el núcleo de la célula en forma episomal o incorporarse al ácido desoxirribonucleico (ADN) genómico. El objetivo final del tratamiento es lograr la respuesta virológica sostenida, definida por la ausencia del ARN del VCH en sangre a las 12 semanas después de haber finalizado el tratamiento.¹²

Los primeros tratamientos eficaces para la infección crónica por el VCH consistían en la asociación de interferón y ribavirina. Luego, para disminuir los efectos secundarios del interferón, se utilizó interferón pegilado (PEG-interferón), de liberación lenta, que requería una sola inyección semanal. Los resultados de este esquema de tratamiento fueron alentadores, fundamentalmente, para los niños con genotipos 2 o 3, que negativizaban el virus en el 80-93 % de los casos. Resultaba menos beneficioso para aquellos infectados con el genotipo 1, el más frecuente en la Argentina, en los que desaparecía la infección solo en el 53 % de los casos.^{11,17,18}

Con el advenimiento de los nuevos antivirales de acción directa (AAD) que logran elevadas tasas de curación, sin mutantes resistentes, se ha producido un cambio en el manejo de la hepatitis C. Es fundamental la identificación de los niños asintomáticos para poder brindarles el tratamiento, considerando que el alto costo constituye un factor limitante en muchos países. Si bien los AAD son muy efectivos en la eliminación del virus, en las poblaciones con factores de riesgo, puede haber reinfecciones.^{3,12}

Diferentes asociaciones, sofosbuvir con ledipasvir, velpatasvir o daclatasvir, han sido utilizadas con éxito en pacientes menores de 18 años. El sofosbuvir es un análogo nucleótido que inhibe fuertemente la polimerasa ARN del virus (región NS5B del polipéptido). El

ledipasvir inhibe la hiperfosforilación de la proteína NS5A, que tiene un rol importante en la replicación viral. Esta proteína no tiene función enzimática. El velpatasvir actúa como un sustrato defectuoso de la proteína NS5A. Del mismo modo, el daclatasvir inhibe la interacción de NS5A con otras proteínas celulares.

En primera instancia, la asociación de sofosbuvir y ledipasvir fue ensayada en niños de entre 12 y 17 años infectados con genotipo 1, con resultado exitoso en el 98 % de los pacientes. Desde entonces, ha sido aprobada para su uso en estas edades.¹⁹ Murray y col., y Schwarz y col., confirmaron la eliminación del virus en el 97-99 % de los casos con la administración de la misma asociación en niños con edades comprendidas entre 6 y 12 y 3 y 6 años.¹⁷⁻²¹

Los pacientes previamente tratados con PEG-interferón y ribavirina y los que presentaban cirrosis (edades comprendidas entre 3 y 12 años), con genotipo 2, recibieron la mencionada asociación durante 12 semanas, mientras que los de genotipo 3 recibieron tratamiento durante 24 semanas. En ambos grupos, la respuesta positiva fue del 98 %. El gen *IL28B* no influyó en la respuesta al tratamiento. En niños de entre 3 y 12 años de edad, el tratamiento con sofosbuvir y ribavirina permitió la eliminación del virus de manera similar a los tratamientos ya mencionados.²² La asociación sofosbuvir-daclatasvir administrada a adolescentes durante 12 semanas permitió la resolución de la infección en todos los pacientes. En estudios posteriores, la duración del tratamiento se redujo a 8 semanas, con idénticos resultados.^{23,24}

Recientemente, una nueva combinación fue administrada a una población de adolescentes, también con el 100 % de eficacia luego de 8 semanas de tratamiento. La asociación consistió en glecaprevir y pibrentasvir. El primero es un inhibidor de las proteasas NS3-4A, y el pibrentasvir es un inhibidor de la proteína NS5A. Los pacientes con genotipos 1a, 1b, 2, 3 y 4 fueron tratados con este protocolo.^{25,26}

Otro aspecto muy importante de la utilización de estas drogas es la ausencia de efectos adversos graves. Es importante señalar que tanto con la asociación de PEG-interferón y ribavirina como con los análogos de nucleótidos descritos, la respuesta al tratamiento no tiene correlación con los niveles de transaminasas séricas. La disponibilidad de tratamientos como los mencionados (*Tabla 1*), altamente efectivos, independientemente del estadio de fibrosis,

TABLA 1. Tratamiento de pacientes pediátricos con infección crónica por VCH

Tratamiento	Edades	Duración	Genotipo/eliminación	Referencia/año
PEG-interferón/ribavirina	3-17 años	24-48 semanas	Genotipo 1: 53 % Genotipos 2, 3, 4: 80-93 %	Wirth, et al. 2010
Sofosbuvir/ledipasvir	> 12-17 años	12 semanas	Todos los genotipos: 98 %	Balistreri, et al. 2017
Sofosbuvir/ledipasvir	6-12 años	12 semanas	Todos los genotipos: 100 %	Murray, et al. 2018
Sofosbuvir/daclatasvir	12-17 años	12 semanas	Genotipo 4: 100 %	Yakoot, et al. 2018
Sofosbuvir/daclatasvir	12-17 años	8 semanas	100 %	El-Shabrawi, et al. 2018
Glecaprevir/pibrentasvir	12-17 años	12 semanas	Todos los genotipos: 100 %	Jonas, et al. 2020
Sofosbuvir/ribavirina	3-12 años	12-24 semanas	2-3/98 %	Rosenthal, et al. 2020
Sofosbuvir/ledipasvir	3-6 años	12 semanas	1-4/97 %	Schwarz, et al. 2020

permite administrarlos sin necesidad de la realización de una biopsia hepática previa.

La hepatitis C crónica en niños, aunque usualmente asintomática y con evolución excepcional a la cirrosis antes de los 18 años, se asocia a una mala calidad de vida de los pacientes y sus familias, quienes deben vivir con el estigma de la enfermedad.

Recientemente se demostró que el tratamiento de la infección con el VCH en niños pequeños es costo efectivo, al compararlo con su indicación en la edad adulta.^{27,28}

La *Food and Drug Administration* (FDA), agencia del Gobierno de los Estados Unidos responsable de la regulación de medicamentos y alimentos, y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) aprobaron, en pacientes de 12 a 18 años (o en aquellos que superaran los 35 kg de peso), una dosis fija de ledipasvir/sofosbuvir para la infección con genotipos 1 y 4-6 o la combinación de sofosbuvir y ribavirina para los genotipos 2 o 3.

El Ministerio de Salud de la Nación, con el apoyo de los hepatólogos, debería hacer todos los esfuerzos necesarios para diagnosticar precozmente los casos de VCH en la Argentina. La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) podría contribuir con la aprobación, en nuestro país, de los medicamentos que han demostrado eficacia en el tratamiento de la infección por el VCH. El esfuerzo colectivo podría permitir la erradicación del virus.

CONCLUSIONES

La eliminación de la infección crónica del VCH demanda la detección de las personas infectadas y la disponibilidad de un tratamiento. Es muy importante remarcar que los tratamientos

con análogos de nucleótidos son efectivos en pacientes con transaminasas séricas dentro de los valores normales o aumentados. La presencia de inflamación hepática y su grado no influye en la respuesta a estos tratamientos. En consecuencia, pueden comenzarse en cuanto se confirme el diagnóstico, con alto nivel de efectividad, en infecciones con cualquiera de los genotipos reconocidos.

El costo de los tratamientos descritos es extremadamente elevado para cualquier sistema de salud. No obstante, son costo-efectivos en los adultos, por lo cual, aplicando el mismo análisis, lo serán aún más en los pacientes pediátricos. Estos argumentos se apoyan en la disminución de años de seguimiento, exámenes de laboratorio y radiológicos economizados, la mejor calidad de vida obtenida con la eliminación completa y permanente del virus, y la prevención del desarrollo de cirrosis, carcinoma hepatocelular y, eventualmente, el requerimiento de un trasplante hepático.

En otros términos, cada sistema de la salud debe implementar las condiciones para que los niños crónicamente infectados con el VCH puedan recibir un tratamiento eficaz a partir de los 6 años de edad, ya que, desde ese momento, la eliminación espontánea del virus en los pacientes infectados por vía vertical es excepcional. La erradicación del VCH en la Argentina requiere de un esfuerzo colectivo. ■

REFERENCIAS

1. Indolfi G, Easterbrook P, Dusheiko G, El-Sayed MH, et al. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2019; 4(6):477-87.
2. Indolfi G, Hierro L, Dezsofi A, Jahnle 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.
3. Gower E, Estes C, Blach S, Razavi-Shearer K, et al. Global epidemiology and genotype distribution of the hepatitis C virus infection. *J Hepatol.* 2014; 61(1 Suppl):S45-57.
 4. Hanafiah KM, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global Epidemiology of Hepatitis C Virus Infection: New Estimates of Age-Specific Antibody to HCV Seroprevalence. *Hepatology.* 2013; 57(4):1333-42.
 5. Kershenovich D, Razavi HA, Sánchez-Avila JF, Bessone F, et al. Trends and projections of hepatitis C virus epidemiology in Latin America. *Liver Int.* 2011; 31(Suppl 2): 18-29.
 6. Ridruejo E, Fainbom H, Villamil Giraldo A. Cribado, diagnóstico y tratamiento de la hepatitis C en la práctica clínica. *Medicina (B. Aires).* 2016; 76(6):390-8.
 7. Boletín sobre las Hepatitis Virales en la Argentina N° 1. Octubre de 2019. [Acceso: 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://bancos.salud.gob.ar/recurso/boletin-sobre-las-hepatitis-virales-en-la-argentina-ndeg1>.
 8. Argentina, Ministerio de Salud. Salud presentó el primer boletín epidemiológico sobre las Hepatitis Virales en Argentina. [Acceso: 26 de octubre de 2020]. Disponible en: <https://www.argentina.gob.ar/noticias/salud-presento-el-primer-boletin-epidemiologico-sobre-las-hepatitis-virales-en-argentina>.
 9. Delotte J, Barjoan EM, Berrebi A, Laffont M, et al. Obstetric management does not influence vertical transmission of HCV infection: results of the ALHICE group study. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2014; 27(7):664-70.
 10. Tovo PA, Calitri C, Scolfaro C, Gabiano C, et al. Vertically acquired hepatitis C virus infection: Correlates of transmission and disease progression. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(4):1382-92.
 11. Benova L, Mohamoud YA, Calvert C, Abu-Raddad LJ. Vertical transmission of hepatitis C virus: systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2014; 59(6):765-73.
 12. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, et al. Clinical Features and Progression of Perinatally Acquired Hepatitis C Virus Infection. *J Med Virol.* 2003; 70(3):373-7.
 13. Hajarizadeh B, Grebely J, Dore GJ. Epidemiology and natural history of HCV infection. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2013; 10(9):553-62.
 14. Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, Bartolini E, et al. Interleukin 28B rs12979860 Single-Nucleotide Polymorphism Predicts Spontaneous Clearance of Hepatitis C Virus in Children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58(5):666-8.
 15. Mohan P, Barton BA, Narkewicz MR, Molleston JP, et al. Evaluating Progression of Liver Disease From Repeat Liver Biopsies in Children With Chronic Hepatitis C: A Retrospective Study. *Hepatology.* 2013; 58(5):1580-6.
 16. Goodman ZD, Makhoulf HR, Liu L, Balistreri W, et al. Pathology of Chronic Hepatitis C in Children: Liver Biopsy Findings in the Peds-C Trial. *Hepatology.* 2008; 47(3):836-43.
 17. Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, et al. The Combination of Ribavirin and Peginterferon Is Superior to Peginterferon and Placebo for Children and Adolescents With Chronic Hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011; 140(2):450-8.
 18. Wirth S, Ribes-Koninck C, Calzado MA, Bortolotti F, et al. High sustained virologic response rate in children with chronic hepatitis C receiving peginterferonalfa 2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010; 52(4):501-7.
 19. Abdel-Hady M, Bansal S, Davison SM, Brown M, et al. Treatment of chronic viral hepatitis C in children and adolescents: UK experience. *Arch Dis Child.* 2014; 99(6):505-10.
 20. Balistreri W, Murray KF, Rosenthal PH, Bansal S, 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(2):371-8.
 21. Murray KF, Balistreri W, Bansal S, Whitworth S, et al. Safety and Efficacy of Ledipasvir–Sofosbuvir With or Without Ribavirin for Chronic Hepatitis C in Children Ages 6-11. *Hepatology.* 2018; 68(6):2158-66.
 22. Schwarz KB, Rosenthal PH, Murray KF, Honegger JR, et al. Ledipasvir-Sofosbuvir for 12 Weeks in Children 3 to <6 Years Old With Chronic Hepatitis C. *Hepatology.* 2020; 71(2):422-30.
 23. Rosenthal PH, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta RP, Lin CH, et al. Sofosbuvir and Ribavirin Therapy for Children Aged 3 to <12 Years With Hepatitis C Virus Genotype 2 or 3 Infection. *Hepatology.* 2020; 71(1):31-43.
 24. Yakoot M, El-Shabrawi MH, AbdElgawad MM, Mahfouz AA, et al. Dual Sofosbuvir/Daclatasvir Therapy in Adolescent Patients With Chronic Hepatitis C Infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 67(1):86-9.
 25. El-Shabrawi MH, Abdo AM, El-Khayat HR, Yakoot M. Shortened 8 weeks course of dual sofosbuvir/daclatasvir therapy in adolescent patients, with chronic hepatitis C infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2018; 66(3):425-7.
 26. Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, et al. Pharmacokinetics, Safety, and Efficacy of Glecaprevir/Pibrentasvir in Adolescents With Chronic Hepatitis C Virus: Part 1 of the DORA Study. *Hepatology.* 2020; 71(2):456-62.
 27. Greenaway E, Haines A, Ling S, Krahn M. Treatment of Chronic Hepatitis C in Young Children Reduces Adverse Outcomes and Is Cost-Effective Compared with Deferring Treatment to Adulthood. *J Pediatr.* 2020; Sept 2:1-8. [En prensa]
 28. Rodríguez-Baez N. Hepatitis C in Young Children: To Treat or Not to Treat – Is It Cost-Effective? *J Pediatr.* 2020; Oct 16: 1-9. [En prensa]