

Tratamiento de infección crónica por virus de hepatitis C en niños, ¿perspectiva hacia la curación o lejos de la meta?

Jacqueline Córdova-Gallardo,¹ Valeria Gómez-Toscano,² Ada Ruth Dionicio-Avenidaño¹
e Irma Jiménez-Escobar¹

¹Secretaría de Salud, Hospital General "Dr. Manuel Gea González", Servicio de Cirugía General; ²Secretaría de Salud, Instituto Nacional de Pediatría, Servicio de Infectología. Ciudad de México, México

Resumen

La infección por el virus de hepatitis C es un problema global de salud pública; en México aproximadamente 2 % de la población se encuentra infectada. En niños, los datos de prevalencia son variables según la edad, pero se estima que 0.1 a 2 % de los niños presenta infección crónica por virus de hepatitis C, cuya principal vía de transmisión es la perinatal. Actualmente existen antivirales de acción directa aprobados en adultos con una tasa de respuesta viral sostenida superior a 95 %; sin embargo, en niños aún son pocos los estudios que confirman su seguridad y efectividad. Aunque todavía estamos lejos de la meta, avanzamos rápidamente hacia un tratamiento óptimo de curación también para pacientes pediátricos.

PALABRAS CLAVE: Virus de hepatitis C. Antivirales de acción directa. Respuesta viral sostenida.

Abstract

Infection with hepatitis C virus is a global health problem; in Mexico, approximately 2% of the population is infected. In children, data on prevalence are variable according to the age group, but 0.1-2% of children are estimated to have chronic infection with hepatitis C virus, the main way of transmission of which is perinatal. Currently, there are direct-acting antiviral agents approved in adults that offer a sustained viral response rate higher than 95%; however, in children there are still only few studies confirming their safety and effectiveness. Although we are still far from the goal, we are rapidly advancing towards an optimal curative treatment also for pediatric patients.

KEY WORDS: Hepatitis C virus. Direct-acting antiviral agents. Sustained viral response.

Correspondencia:

Irma Jiménez-Escobar
E-mail: irma.jimenez@hotmai.com

Fecha de recepción: 25-07-2017
Fecha de aceptación: 10-09-2018
DOI:10.24875/GMM.18003742

Gac Med Mex. 2019;155:80-89
Disponible en PubMed
www.gacetamedicademexico.com

Generalidades

La infección por virus de hepatitis C (VHC) es un problema global de salud pública que afecta en el mundo entre 170 y 210 millones de personas y entre tres y cuatro millones se infectan anualmente;¹ en México aproximadamente 1 a 2.5 % de la población adulta se encuentra infectada.^{2,3} Poco se ha estudiado en México sobre la prevalencia de infección por VHC en niños, sin embargo, en otros países como Estados Unidos se estima que hay 240 000 niños con anticuerpos antiVHC, con la prevalencia de 0.2 % para niños menores de 12 años y de 0.4 % para niños entre 12 y 19 años.⁴⁻⁶ En Europa se estima una prevalencia de 1.5 % en menores de 15 años y de 2.3 % en mayores de 15 años,⁷ en otros estudios la prevalencia llega a 5.8 % y en países como Egipto se ha reportado una prevalencia hasta de 6 %.^{1,5,8} En un estudio realizado en México en niños con hepatitis aguda se encontró una prevalencia de 2 % para infección por VHC.⁹ Las vías de transmisión en niños son principalmente perinatal y transfusional.^{5,6} Los pacientes en edad pediátrica desarrollan frecuentemente infección crónica, pero con una evolución menos agresiva que en adultos.^{10,11}

Infección crónica por virus de hepatitis C en niños

El virus de hepatitis C (VHC) es un virus ARN de la familia *Flaviviridae*, existen seis genotipos, los cuales difieren entre sí en su secuencia de aminoácidos en 31 a 34 %^{1,12} y está conformado por nueve proteínas, incluida la ARN polimerasa, su genoma fue clonado por primera vez en 1989. El genotipo más frecuente es el genotipo 1, seguido por los genotipos 2 y 3.^{6,12} Los demás genotipos son poco frecuentes en Estados Unidos y México: el genotipo 4 es más común en África del Norte y Este Medio, el 5 en Sudáfrica y el 6 en Asia.⁵

La enfermedad hepática originada por la infección por VHC se divide en hepatitis C aguda y hepatitis C crónica (HCC). La infección crónica por VHC se define por la presencia de ARN VHC por más de seis meses.⁶

La infección neonatal por VHC se documenta en niños por la presencia de ARN de VHC en los meses uno a sexto de vida, y debe distinguirse de la viremia transitoria por transmisión perinatal, que se define cuando se encuentra ARN en neonatos en los

Tabla 1. Factores de riesgo de transmisión perinatal

Factores de riesgo para transmisión perinatal	<ul style="list-style-type: none"> - Carga viral materna (> 600 000 UI/mL). - Coinfección materna con virus de la inmunodeficiencia humana. - Tiempo prolongado entre ruptura de membranas y parto (> 6 horas). - Amniocentesis o estudios invasivos de monitoreo perinatal. - Drogadicción materna activa. - Pezón erosionado o fisurado con presencia de sangre materna.
Factores que no influyen en la incidencia de la transmisión	<ul style="list-style-type: none"> - Genotipo. - Coinfección materna con virus de la hepatitis B. - Forma de nacimiento (parto o cesárea). - Edad materna. - Edad gestacional al nacimiento. - Lactancia (pezón integro).

primeros cinco días de vida o en la sangre de cordón, los cuales no son relevantes.⁶

Transmisión y resolución espontánea de la infección en niños

La principal fuente de infección en pacientes pediátricos desde el escrutinio de VHC en hemoderivados es la perinatal.¹³ Se calcula que en el mundo anualmente nacen 60 000 niños infectados por VHC, sin embargo, no se recomienda la cesárea profiláctica para evitar la transmisión del VHC, excepto en las mujeres con factores de alto riesgo de transmisión, como coinfección por el virus de la inmunodeficiencia humana;¹ se ha descrito que la placenta y ciertos factores de la respuesta inmune innata pudieran tener un papel protector o de erradicación del virus en los neonatos.⁶

Dado que la transmisión perinatal es la vía más frecuente de infección por VHC de niños, se han estudiado los principales factores de riesgo para esta, así como los factores que parecen no incidir en la tasa de transmisión, los cuales se exponen en la Tabla 1.¹⁴⁻¹⁹

Los anticuerpos IgG VHC (antiVHC) atraviesan la placenta, por lo tanto no son confiables hasta los 18 meses de edad. Se ha descrito que los anticuerpos antiVHC en niños no infectados desaparecen a los 15 meses de edad, sin embargo, en niños infectados persisten durante todo el seguimiento.¹⁶ La carga viral del VHC debe medirse de preferencia después de los dos meses de edad y de ser positiva, verificarse a los 12 meses de edad.⁶

Existen guías de seguimiento y evaluación de neonatos nacidos de madres VHC positivas; las guías

Tabla 2. Factores predictores de curación espontánea

Factores predictores de curación espontánea	– Elevación ALT – < 3 años – Genotipo 3 – Polimorfismo IL28B r12979860
Poco probable curación espontánea	– Ocho años de edad – Coinfección con virus de inmunodeficiencia humana o virus de hepatitis B – ¿Obesidad infantil?

publicadas por Resti *et al.*²⁰ refieren que la transmisión perinatal es casi exclusiva en madres con carga viral positiva y aumenta la probabilidad a mayor carga viral. De cualquier forma, niños nacidos de madres con antiVHC positivo con carga viral negativa deben ser estudiados con alanino aminotransferasa (ALT) y carga viral entre los 18 y 24 meses de edad; si el resultado es normal se suspende el seguimiento. Los neonatos nacidos de madres con carga viral positiva deben ser evaluados de los dos a tres meses con carga viral VHC y ALT; de ser positivos debe repetirse el estudio a los 12 meses y de ser negativos debe repetirse: si tuvieran ALT elevada, entre los seis y 12 meses de edad y si tuvieran ALT normal, entre los 18 y 24 meses de edad.^{19,20}

La resolución espontánea de la infección por VHC en niños se define como la presencia de anticuerpos VHC, pero carga viral negativa en dos diferentes muestras por lo menos a seis meses de distancia una de la otra;⁶ según el estudio de Abdel-Hady *et al.*,²¹ esto ocurre en 17 a 27 % de los pacientes cuya fuente de transmisión fue la transfusión y solo en 9 % de los pacientes en quienes fue por transmisión perinatal, sin embargo, Rerksupphol *et al.* encontraron que ambas formas de transmisión tienen la misma tasa de resolución espontánea.²² En un estudio realizado por la European Paediatric Hepatitis C Virus Infection Network se encontró que 17 % tuvo resolución espontánea de la infección y que una tercera parte de los pacientes pediátricos desarrolló cirrosis o carcinoma hepatocelular después de 20 años de evolución.¹⁴

La máxima tasa de curación espontánea se alcanza en los primeros dos a tres años de edad,⁵ sin embargo, 54 a 86 % de los niños desarrolla HCC.¹² La resolución espontánea se ha descrito en niños menores de siete u ocho años, sin embargo, algunos estudios indican que es raro que los niños mayores de tres años tengan resolución espontánea.^{12,23} Se han descrito factores predictores de resolución espontánea^{5,6} (Tabla 2).

A pesar de que este aclaramiento de la carga viral se ha descrito como “curación”, recientemente se han

reportado casos de recurrencia de la viremia, por lo que estos niños deben continuar un seguimiento.⁵

Biopsia y marcadores no invasivos para niños

Se han realizado diversos estudios para validar la utilización de marcadores no invasivos de fibrosis en niños. El-Shabrawi *et al.* realizaron un estudio en 50 pacientes entre dos y 18 años con infección crónica por VHC; encontraron alta correlación entre Fibrotest® y Actitest® (Biopredictive) y la puntuación histológica de METAVIR, que resultó útil para descartar fibrosis avanzada.²⁴ Flores Calderón *et al.* evaluaron la utilización de Fibrotest y radio de AST-plaquetas en 68 niños mexicanos, comparados con la puntuación histológica de METAVIR; encontraron que estos métodos de evaluación no invasiva de fibrosis son confiables para identificar estadios de fibrosis avanzada (F3-F4), por lo que pueden ser utilizados en el seguimiento de la evaluación de fibrosis en pacientes pediátricos.²⁵

En otros estudios se ha demostrado que la elastografía transitoria es un método útil para evaluar el estadio de fibrosis hepática en niños.^{26,27} Sin embargo, aunque es prometedora como marcador no invasivo de fibrosis en niños, Lewindon *et al.* encontraron que los resultados de medición de los valores de rigidez hepática no son confiables en menores de dos años, además, enfermedades intercurrentes pueden modificar la medición.²⁸ De igual manera se ha descrito que las mediciones inválidas con este método son mayores en niños menores de seis años, por lo que su interpretación debe ser cautelosa.²⁹

Otro método no invasivo de evaluación de fibrosis hepática que ha sido estudiado en niños es la elastografía con onda de corte supersónica. En varios estudios se describe la utilidad de la elastografía con onda de corte supersónica en niños: Franchi-Abella *et al.* y Dhyani *et al.* encontraron que este método es útil para evaluar la fibrosis aun en estadios tempranos (F1-F2).^{30,31}

Los diferentes métodos no invasivos de evaluación de fibrosis (elastografía transitoria, Fibrotest, radio de AST-plaquetas, índice de fibrosis basado en cuatro factores, elastografía con onda de corte supersónica, imagen de impulso de radiación acústica) han sido evaluados en niños en diversas patologías aún posterior a trasplante y han demostrado su utilidad, siendo útil para la evaluación inicial y el seguimiento, sin embargo, no

siempre sustituyen a la biopsia hepática,³²⁻³⁹ que sigue siendo el estándar de oro para pronóstico y diagnóstico de muchas enfermedades hepáticas, aunque para seguimiento y evaluación inicial pueden realizarse marcadores no invasivos de fibrosis que han mostrado ser útiles para pacientes pediátricos.^{40,41}

Calidad de vida en niños con infección crónica por virus de hepatitis C

En niños se han descrito manifestaciones extrahepáticas de HCC (entre ellas alteración cognitiva, alteración en el aprendizaje y el retraso en el desarrollo cognitivo) que afectan la calidad de vida y desempeño escolar de estos pequeños.^{1,6}

En Australia, Nydegger *et al.* realizaron un estudio para evaluar la calidad de vida de niños con infección por VHC adquirida en el primer año; encontraron que a pesar de estar clínicamente “asintomáticos”, estos niños tenían menor calidad de vida, así como reducción en la actividad física y mental.⁴²

En otro estudio realizado por Rodríguez *et al.*, en el que se buscó el impacto de la infección por VHC en niños y sus cuidadores, se encontró mayor nivel de estrés en el ámbito familiar, lo que podría asociarse con alteraciones cognitivas en los niños.⁴³

Evolución de la enfermedad, cirrosis y hepatocarcinoma en niños

La evolución de la HCC en niños que adquirieron la infección en la infancia parece ser lenta, la mayoría de los niños permanecen “asintomáticos”, sin alteración significativa del crecimiento.⁴⁴ Aunque la evolución de la HCC es lenta en niños, se han descrito factores que la aceleran, entre ellos la obesidad, la coinfección por virus de la hepatitis B o virus de la inmunodeficiencia humana, las transfusiones y el cáncer.⁶ A pesar de que los niños presentan una progresión más lenta de la enfermedad hepática, se ha reportado cirrosis hepática en niños desde los cuatro años de edad secundaria a HCC.^{12,45,46}

Son pocos los casos de trasplante hepático en niños por cirrosis por HCC, sin embargo, se han descrito casos de cirrosis y de carcinoma hepatocelular secundario a HCC en niños, así como la presencia de manifestaciones extrahepáticas de HCC, entre ellas glomerulonefritis y alteraciones cognitivas.⁶ Por otro lado, los adolescentes que adquieren la infección presentan la misma evolución que las personas adultas.⁴⁷

En 2009, González Peralta *et al.* publicaron dos casos clínicos de pacientes adolescentes con carcinoma hepatocelular secundario a HCC. La primera paciente de 13 años (AFP = 2740 ng/mL y dos lesiones, de 4 y 6 cm) y el segundo paciente de 14 años de edad (AFP = 76.6 ng/mL y una lesión de 1.5 cm).⁴⁸ Aunque la prevalencia de esta neoplasia es baja en pacientes pediátricos con HCC, estos deben someterse a estudios de escrutinio de carcinoma hepatocelular, sin embargo, se desconoce la frecuencia con la que debería realizarse.⁴⁹⁻⁵¹

Tratamientos actuales para infección crónica por virus de hepatitis C en niños

Antes de la utilización de antivirales de acción directa (DAA), el esquema convencional utilizado para el tratamiento de HCC en niños mayores de tres años⁵² era con interferón pegilado (pegIFN) y ribavirina (RBV), y aunque este ya no es el tratamiento de elección, su uso continúa debido al costo, disponibilidad y falta de aprobación de la mayoría de los DAA en niños.⁵³⁻⁵⁵

El tratamiento con pegIFN y RBV se administra durante 24 a 48 semanas (según el genotipo del VHC). Existen dos tipos diferentes de pegIFN y se puede utilizar cualquiera de las dos formas, la dosis es semanal mediante inyección subcutánea y con base en la superficie corporal: 180 µg/1.73 m²/semana del pegIFN2a y 60 µg/m²/semana del pegIFN2b, en asociación con la RBV administrada vía oral y cuya dosis se calcula por el peso corporal a 15 mg/kg/día y se administra dividida en dos tomas diarias.

La duración del tratamiento depende del genotipo del VHC: de 48 semanas para los genotipos 1, 4, 5 y 6, y de 24 semanas para los genotipos 2 y 3.⁶ Sin embargo, con este tratamiento, la respuesta viral sostenida (RVS) es aproximadamente de 50 %, que oscila según los estudios y según el genotipo, siendo para el genotipo 1 de 36 a 50 % y para los genotipos 2 y 3 de 84 a 100 %;⁵³⁻⁵⁶ además de la baja RVS, estos medicamentos tienen importantes efectos adversos, entre los que figuran síntomas gripales, mialgias, artralgias, hipotiroidismo,⁵⁷ complicaciones oftalmológicas (en 2 a 3 % de los pacientes, principalmente retinopatía isquémica y uveítis),⁵⁸ alteración del crecimiento, supresión de médula ósea (anemia, neutropenia y trombocitopenia)⁵⁹ y alteraciones neuropsiquiátricas (depresión, labilidad emocional, irritabilidad, agitación, agresividad,

Tabla 3. Estudios controlados de tratamiento pegIFN para hepatitis C crónica en niños

Estudio	Tipo de estudio	Pacientes (n)	Edad (años)	Transmisión (%)	CV (UI/mL)	ALT (%)	Tratamiento	Genotipo (%)	Duración (semanas)	EVR (%)	RVS (%)	Recaída (%)
Wirth et al. ⁵³ (2005)	No aleatorizado	61	2-17 (media 10.6)	28 Parenteral (45) 25 Vertical (40.3) 9 Desconocida (14.6)	0.32-62 × 10 ⁵ (promedio 6.3)	≤ 30 UI/mL: 36 (58) > 30 UI/mL: 26 (42)	pegIFN alfa-2b (1.5 µg/kg/s) RBV (15 mg/kg/d)	G1: 46 G2-G3: 13 G4: 2	G1 y G4: 48 G2 y G3: 24 (5) y 48 (8)	38 (61)	58	3 (5)
Pawłowska et al. ⁶⁹ (2010)	No aleatorizado	53 Naive: 29 (55) Tx previo: 24 (45)	8-17	0 Perinatal (0), 3 Transfusión (5), 28 Nosocomial (53), 9 Cirugía (16)	21: < 500 000 29: > 500 000	Promedio 45.8 ± 24.3 UI/mL	pegIFN alfa-2b (1.5 µg/kg/s) + RBV (15 mg/kg/d)	G1: 27 (50) G3: 2 (4) G4: 24 (46)	G1, 4: 48 G3: 24	26 (49)	26 (49)	9 (17)
Sokal et al. ⁶⁴ (2010)	No aleatorizado	65	6-17	30 Perinatal (46) 15 Transfusión (23), 6 Procedimiento médico (9), 14 Desconocida (21)	23: < 500 000 42: > 500 000	≤ 30 UI/mL: 30 (46) > 30 UI/mL: 35 (54)	pegIFN alfa-2a (100 µg/m ² /s) RBV (15 mg/kg/d)	G1: 45 (69) G2: 2 (3) G3: 16 (25) G4: 1 (1.5) G5: 1 (1.5) 1 (1.5)	G2, 3: 24 G1, 4-6: 48	G2, 3: 83 G1, 4-6: 57	G2, 3: 94 % G1, 4-6: 57 % RVS: 66 %	0
Wirth et al. ⁶⁵ (2010)	No aleatorizado	107	3-17 (3-11: 67 12-17: 40)	75 Perinatal (70), 12 Transfusión (11), 20 Otras (19)	< 600 000 UI/mL: 58 (54) ≥ 600 000 UI/mL: 45 (42)	Normal: 63 (59 %) Anormal: 44 (41 %)	pegIFN alfa-2b (60 µg/m ² /s) RBV (15 mg/kg/d)	G1: 72 (67) G2: 15 (14) G3: 15 (14) G4: 5 (5) G: 4	G2, 3: 24 G1, 4 (Salta CV): 48	73 (68)	70 (65) G1: 53 %, G2/3: 93 %, G4: 80 %	9 (8)
Al Ali et al. ⁷⁰ (2010)	No aleatorizado	12	14-17	2 Vertical (17), 2 Drogas IV (17), 2 Procedimiento dental (17), 1 Transfusión (8), 5 Desconocida (42)	0.23-1.8 × 10 ⁶	91 (34-194) UI/mL	pegIFN alfa-2b (1.5 µg/kg/s) + RBV (15 mg/kg/d)	G: 4	48	10 (83)	9 (75)	1 (8)
Schwarz et al. ⁶³ (2011)	Aleatorizado	114	5-17	A. 39 Perinatal (71), 6 Transfusión (11), 10 desconocida (19) B. 47 Perinatal (80), 2 Transfusión (3), 10 Desconocida (18)	A. 23 (< 600 000) B. 13 (< 600 000) A. 32 (> 30 UI/mL) B. 46 (> 600 000)	≤ 30 UI/mL: A. 23 (41) B. 20 (35) > 30 UI/mL: A. 32 (58) B. 37 (64)	A. peg-IFN alfa-2a (180 µg/s) + RBV (15 mg/kg/d) (55 puntos) B. pegIFN alfa-2a (180 µg/s) + placebo (57 pts)	G1: A. 45 B. 46 G2, 3: A. 10 B. 11	G1, 2, 3: 48	NR	A. 29 (53) B. 12 (21)	9 (16)
Wisniewska-Ligier et al. ⁷¹ (2013)	No aleatorizado	79	8-18	ND	≤ 500 000 IU/mL: 42 > 500 000 IU/mL: 34	48.6 ± 24.7 UI/mL	pegIFN alfa-2b (1.5 µg/kg/s) + RBV (15 mg/kg/d)	G1: 54 G4: 25	48	28/65 (43.1)	35 (44.3)	2 (2.5)

(Continúa)

Tabla 3. Estudios controlados de tratamiento pegIFN para hepatitis C crónica en niños (Continuación)

Estudio	Tipo de estudio	Pacientes (n)	Edad (años)	Transmisión (%)	CV (UI/mL)	ALT (%)	Tratamiento	Genotipo (%)	Duración (semanas)	EVR (%)	RVS (%)	Recaída (%)
Rosen <i>et al.</i> ⁶⁶ (2013)	Aleatorizado	30 (F: 13, M: 17)	3-18	12 Perinatal, 11 Transmisión, 1 Aguja contaminada, 6 Desconocida.	134 000-26 200 000 copias/mL	24-183 UI/L (69.93 ± 37.64 UI/L)	10: pegIFN alfa-2a (180 µg/m ² /s) o 20: pegIFN alfa 2b (1.5 µg/kg/s) + RBV (15 mg/kg/d)	G1: 23 G2: 3: 7	G1: 48 G2, 3: 24	22 (73)	20 (67)	11
El-Karakasy <i>et al.</i> ⁶⁶ (2016)	No aleatorizado	66	3-17	ND	ND	ND	pegIFN alfa-2b (60 µg/m ² /s) RBV (15 mg/kg/d)	G: 4	48	ND	28 (42)	ND
Suzuki <i>et al.</i> ⁷² (2016)	Aleatorizado	102 (IL28B CC 53 %)	3-18	Perinatal A. 14/B. 75, Transmisión A. 2/B. 7, Desconocida A. 2/B. 2	< 5log UI/mL: 7, > 5log UI/mL: 95	< 30 IU/L: A. 8/B. 38 > 30 IU/mL: A. 10/B. 46	A. 18 Monoterapia: pegIFN alfa-2b (1.5µ/kg/s) B. 84 Combinación pegIFN alfa-2b (1.5 µg/kg/s) + RBV (15 mg/kg/d)	G1: 45 G2: 57	48	A. 15 (83) B. 63 (75)	A. 14 (78) B. 72 (85)	NR

CV = carga viral, ALT = alanino aminotransferasa, RVS = respuesta viral sostenida, pegIFN = interferón pegilado, RBV = ribavirina.

ansiedad), entre otras. De los 107 pacientes de tres a 17 años de edad en un ensayo clínico de pegIFN alfa 2b más RBV, se observó grave inhibición de la velocidad de crecimiento (percentil < 3) en 70 % de los pacientes. De aquellos que experimentaron una grave inhibición de crecimiento, 20 % presentó velocidad de crecimiento inhibida (percentil < 3), que persistió seis meses después de terminado el tratamiento.^{43,48,53-56,59-72} (Tabla 3)

Los polimorfismos de IL28B se han descrito como predictores de respuesta a tratamiento con pegIFN más RBV en niños, encontrando el polimorfismo CC como predictor de respuesta. De igual manera, en un estudio realizado por Zhong *et al.* se encontró que el polimorfismo IL28B rs12979860 es el mejor predictor de respuesta a tratamiento en niños de uno a seis años.⁷³

Los DAA son medicamentos dirigidos contra enzimas del ciclo de vida del VHC, entre los más importantes se encuentran los inhibidores de proteasa (NS3 [no disponibles] y NS3/4A [grazoprevir, simeprevir, paritaprevir, glecaprevir]), los inhibidores de polimerasa NS5B (sofosbuvir y dasabuvir) y los inhibidores NS5A (daclatasvir, ledipasvir, velpatasvir, ombitasvir, elbasvir, pibrentasvir). Estos medicamentos se dan en asociación, están autorizados en adultos y tienen RVS > 95 %.¹²

Se han realizado estudios para evaluar la eficacia y seguridad de los DAA en pacientes adolescentes, Balistreri *et al.* realizaron un estudio en 100 pacientes adolescentes de 12 a 17 años con infección crónica por VHC genotipo 1, en 84 % de los pacientes la transmisión fue perinatal y 80 % de los pacientes no había recibido tratamiento; se les otorgó un tratamiento con ledipasvir (90 mg) y sofosbuvir (400 mg) durante 12 semanas, encontrando una RVS de 98 %, ningún paciente tuvo recaída virológica. Como efectos adversos se reportaron cefalea, diarrea y fatiga, en < 30 %, y ningún efecto adverso que hiciera necesario suspender el tratamiento.⁷⁴ Desde 2017, en Europa se aprobaron dos combinaciones de antivirales (ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/RBV) para niños mayores de 12 años. Se recomienda el uso de sofosbuvir/ledipasvir durante 12 semanas (sin cirrosis) o 24 semanas (con cirrosis compensada) para genotipos 1 y 4; y sofosbuvir (400 mg/día/RBV conforme el peso) durante 12 semanas para genotipo 2 y 24 semanas para genotipo 3.⁸¹

Existen varios estudios realizados en adolescentes para evaluar la respuesta y efectos secundarios de DAA, los cuales se resumen en la Tabla 4.⁷⁴⁻⁸⁰

Tabla 4. Estudios controlados y casos clínicos de tratamiento con DAA para hepatitis C crónica en niños y adolescentes

Estudio	Tipo de estudio	Pacientes (n)	Edad (años)	Transmisión (%)	CV (UI/mL)	ALT (%)	Tratamiento	Genotipo	Duración (semanas)	EVR (%)	RVS (%)	Recaída (%)
Fischer <i>et al.</i> ⁷⁶ (2016)	Reporte de caso	1	13	Transfusión	14 000 000	780 UI/mL	Sofosbuvir 400 mg/d + simeprevir 150 mg/d	4	12	Sí	Sí	No
Thomas <i>et al.</i> ⁷⁷ (2016)	Reporte de caso	1	4	Transfusión, Sangre cordón umbilical	31 200 000	139 UI/mL	Sofosbuvir 400 mg/d + simeprevir 150 mg/d	1a	24	Sí	Sí	No
Smith <i>et al.</i> ⁷⁸ (2017)	Reporte de caso	1 (cirrosis)	14	Vertical	868 814	51	Sofosbuvir 400 mg/d + ledipasvir 90 mg/d	1a	12	Sí	Sí	no
Wirth <i>et al.</i> ⁷⁵ (2017)	No aleatorizado	52	12-17	38 Vertical (73), 5 Transfusión (9.6), 1 Drogadicción intravenosa (2), 1 Cirugía (2), 9 Desconocido (17)	≥ 800 000 IU/mL: 34	37	Sofosbuvir 400 mg/d + RBV 15 mg/kg/d	G2: 13 G3: 39	G2: 12 G3: 24	52 (100)	51 (98)	0
Balistreri <i>et al.</i> ⁷⁴ (2016)	No aleatorizado	100 (80 naïve)	12-17	84 Perinatal (84), 5 Drogadicción (5), 2 Transfusión (2), 2 Contacto persona infectada (2), 7 Desconocida (7)	≥ 800 000 IU/mL: 55	53	Ledipasvir 90 mg/d + sofosbuvir 400 mg/d	G1	12	NA	98 (98) 2 NE (2)	0
Wirth <i>et al.</i> ⁸⁰ (2017)	No randomizado	52 (vírgenes a tratamiento: 43, tratamiento previo: 9)	12-17	38 Perinatal (73), 5 Transfusión (10), 1 Drogadicción (2), 1 Cirugía (2), 9 Desconocida (17)	6.1 log UI/ mL ≥ 800 000 IU/mL: 34 IL28B (CC: 19, CT: 30, TT: 3)	54	Sofosbuvir 400 mg + RBV (basada en peso)	G2 (13)-G3 (39) G2: 6 G2b: 5 G2a/2c: 2 G3: 1 G3a: 38	12 (G2) 24 (G3)	G2: 13 (100) G3: 39 (100)	G2: 13 (100) G3: 38 (97)	0

DAA = antivirales de acción directa, CV = carga viral, ALT = alanino aminotransferasa, RVS = respuesta viral sostenida, RBV = ribavirina, NE = no completaron el estudio, NE = no especificado.

Tabla 5. Estudios controlados en curso con DAA para niños y adolescentes con hepatitis C crónica

Estudio	Pacientes (n)	Edad (años)	Genotipo	Medicamento	Financiador	Fase	Terminación
NCT02486406 ⁸²	74 Sin cirrosis o con cirrosis compensada	3-17	1 y 4 (PCR > 1,000 UI/mL)	Ombitasvir/paritaprevir/ritonavir/dasabuvir	Abbvie	3	Inclusión hasta 2019 Resultados 2023
NCT03080415 ⁸³	40 Vírgenes a tratamiento	8-18	4	Sofosbuvir/daclatasvir	Yassin Abdelghaffar Charity Center for Liver Disease and Research	3	Junio 2018
NCT02249182 ⁸⁴	200	3-17	1,3-6	Sofosbuvir/ledipasvir	Gilead	2	Abril 2018
NCT03022981 ⁸⁵	200	3-17	1-6	Sofosbuvir/velpatasvir	Gilead	2	Septiembre 2019
NCT03379506 ⁸⁶	56 Sin cirrosis o cirrosis compensada, vírgenes a tratamiento o con tratamiento previo sin DAA específicos	3-18	1 y 4	Elbasvir/grazoprevir	Merck Sharp & Dohme	2	Marzo 2020
NCT02868242 ⁸⁷	40 Niños con cáncer bajo quimioterapia	12-17	1 y 4	Sofosbuvir/ledipasvir	Gilead	2	Abril 2019
NCT03067129 ⁸⁸	110	3-18	1-6	Glecaprevir/pibrentasvir	Abbvie	3	Septiembre 2019
NCT03487848 ⁸⁹	30	3-18	1-6	Sofosbuvir/daclatasvir	Bristol-Myers Squibb	2	Abril 2021

Expectativas para el futuro

Actualmente existen más de 8 DAA aprobados en adultos como tratamiento para VHC con una RVS superior a 95 % y con mínimos efectos adversos. A pesar de este gran avance en adultos, en niños de países como México, el tratamiento continúa siendo con pegIFN y RBV, ya que el uso DAA en niños todavía se encuentra en estudio.⁷⁹

Recientemente se aprobaron nuevos tratamientos pangenómicos con una tasa de RVS > 95 %: el velpatasvir/sofosbuvir (duración de tratamiento 12 semanas) en 2016 y el glecaprevir con pibrentasvir (duración de tratamiento de ocho a 12 semanas) en 2017. Existen estudios en curso para evaluar tratamientos con DAA en pacientes pediátricos⁸²⁻⁸⁹ (Tabla 5). Al igual que en los adultos, en los niños se espera que la infección crónica por VHC sea curable a corto plazo con las nuevas líneas terapéuticas, que además tienen menos efectos adversos.

Bibliografía

1. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013;19(44):7880-7888.
2. Burguete-García AI, Conde-González CJ, Jiménez-Méndez R, Juárez-Díaz Y, Meda-Monzón E, Torres-Poveda K, et al. Hepatitis C seropre-

- valence and correlation between viral load and viral genotype among primary care clients in Mexico. *Salud Publica Mex.* 2011;53:S7-S12.
3. Santos-López G, Sosa-Jurado F, Vallejo-Ruiz V, Meléndez-Mena D, Reyes-Leyva J. Prevalence of hepatitis C virus in the Mexican population: a systematic review. *J Infect.* 2008;56:281-290.
4. Armstrong GL, Wasley A, Simard EP, McQuillan GM, Kuhnert WL, Alter MJ. The prevalence of hepatitis C virus infection in the United States, 1999 through 2002. *Ann Intern Med.* 2006;144:705-714.
5. Squires JE, Balistreri W. Hepatitis C virus infection in children and adolescents. *Hepatology* 2017;1:87-98.
6. Mack CL, Gonzalez-Peralta RP, Gupta N, Leung D, Narkewicz MR, Roberts EA, et al. NASPGHAN practice guidelines: diagnosis and management of hepatitis C infection in infants, children, and adolescents. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2012;54:838-855.
7. Álvarez-Hernández G, Sotelo-Cruz N, Cano-Rangel A. Epidemiología del virus de la hepatitis C en niños. *Rev Mex Pediatr.* 2007;4:161-170.
8. Wirth S. Current treatment options and response rates in children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2012;18:99-104.
9. Escobedo-Meléndez G, Fierro NA, Roman S, Maldonado-González M, Zepeda-Carrillo E, Panduro A. Prevalence of hepatitis A, B and C serological markers in children from western Mexico. *Ann Hepatol.* 2012;11:194-201.
10. Broide E, Kimchi NA, Scapa E. Chronic hepatitis C infection in children. *Minerva Gastroenterol Dietol.* 2006;52:187-193.
11. Narkewicz MR, Cabrera R, González-Peralta RP. The "C" of viral hepatitis in children. *Semin Liver Dis.* 2007;27:295-311.
12. Yang CHT, Yoo ER, Ahmed A. The role of direct-acting antivirals in the treatment of children with chronic hepatitis C. *J Clin Transl Hepatol.* 2017;5:59-66.
13. Viral Hepatitis Statistics and Surveillance. EE. UU.: Centers for Disease Control and Prevention; 2009.
14. Tovo PA, Pembrey LJ, Newell ML. Persistence rate and progression of vertically acquired hepatitis C infection. *European paediatric hepatitis C virus infection.* *J Infect Dis.* 2000;181:419-424.
15. Indolfi G, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus infection. *J Med Virol.* 2009;81:836-843.
16. Spencer JD, Latt N, Beeby PJ, Collins E, Saunders JB, McCaughan GW, et al. Transmission of hepatitis C virus to infants of human immunodeficiency virus-negative intravenous drug-using mothers: rate of infection and assessment of risk factors for transmission. *J Viral Hepat.* 1997;4:395-409.

17. Mast EE, Hwang LY, Seto DS, Nolte FS, Nainan OV, Wurtzel H, et al. Risk factors for perinatal transmission of hepatitis C virus (HCV) and the natural history of HCV infection acquired in infancy. *J Infect Dis.* 2005;192:1880-1889.
18. Syriopoulou V, Nikolopoulou G, Daikos GL, Theodoridou M, Pavlopoulou I, Nicolaidou P, et al. Mother to child transmission of hepatitis C virus: rate of infection and risk factors. *Scand J Infect Dis.* 2005;37:350-353.
19. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology.* 2002;36:S106-S113.
20. Resti M, Bortolotti F, Vajro P, Maggiore G. Guidelines for the screening and follow-up of infants born to anti-HCV positive mothers. *Dig Liver Dis.* 2003;35:453-457.
21. Abdel-Hady M, Bunn SK, Sira J, Brown RM, Brundler MA, Davies P, et al. Chronic hepatitis C in children--review of natural history at a National Centre. *J Viral Hepat.* 2011;18:e535-e540.
22. Rerksuppaphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *J Gastroenterol Hepatol.* 2004;19:1357-1362.
23. Guido M, Ruggie M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology.* 1998;115:1525-1529.
24. El-Shabrawi MH, Mohsen NA, Sherif MM, El-Karakasy HM, Abou-Yosef H, El-Sayed et al. Noninvasive assessment of hepatic fibrosis and necroinflammatory activity in Egyptian children with chronic hepatitis C virus infection using FibroTest and ActiTest. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2010;22:946-951.
25. Flores-Calderón J, Morán-Villota S, Ramón-García G, González-Romano B, Bojórquez-Ramos MC, Cerdán-Silva L, et al. Non-invasive markers of liver fibrosis in chronic liver disease in a group of Mexican children. A multicenter study. *Ann Hepatol.* 2012;11:364-368.
26. Alkhouri N, Seeki E, Alisi A, Lopez R, Pinzani M, Feldstein AE, et al. Combined paediatric NAFLD fibrosis index and transient elastography to predict clinically significant fibrosis in children with fatty liver disease. *Liver Int.* 2013;33:79-85.
27. Behairy Bel-S, Sira MM, Zalata KR, Salama el-SE, Abd-Allah MA. Transient elastography compared to liver biopsy and morphometry for predicting fibrosis in pediatric chronic liver disease: Does etiology matter? *World J Gastroenterol.* 2016;22:4238-4249.
28. Lewindon PJ, Balouch F, Pereira TN, Puertolas-Lopez MV, Noble C, Wixey JA, et al. Transient liver elastography in unsedated control children: Impact of age and intercurrent illness. *J Paediatr Child Health.* 2016;52:637-642.
29. Engelmann G, Gebhardt C, Wenning D, Wühl E, Hoffmann GF, Selmi B, et al. Feasibility study and control values of transient elastography in healthy children. *Eur J Pediatr.* 2012;171:353-360.
30. Franchi-Abella S, Corno L, Gonzales E, Antoni G, Fabre M, Ducot B, et al. Feasibility and diagnostic accuracy of supersonic shear-wave elastography for the assessment of liver stiffness and liver fibrosis in children: a pilot study of 96 patients. *Radiology.* 2016;278:554-562.
31. Dhyani M, Gee MS, Misdraji J, Israel EJ, Shah U, Samir AE. Feasibility study for assessing liver fibrosis in paediatric and adolescent patients using real-time shear wave elastography. *J Med Imaging Radiat Oncol.* 2015;59:687-694.
32. De-Lédighen V, Le-Bail B, Rebouissoux L, Fournier C, Foucher J, Miette V, et al. Liver stiffness measurement in children using FibroScan: feasibility study and comparison with Fibrotest, aspartate transaminase to platelets ratio index, and liver biopsy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2007;45:443-450.
33. Breton E, Bridoux-Henno L, Guyader D, Daniélou H, Jouan H, Beuchée A, et al. Value of transient elastography in noninvasive assessment in children's hepatic fibrosis. *Arch Pediatr.* 2009;16:1005-1010.
34. Yang LY, Fu J, Peng XF, Pang SY, Gao KK, Chen ZR, et al. Validation of aspartate aminotransferase to platelet ratio for diagnosis of liver fibrosis and prediction of postoperative prognosis in infants with biliary atresia. *World J Gastroenterol.* 2015;21:5893-5900.
35. Shen QL, Chen YJ, Wang ZM, Zhang TC, Pang WB, Shu J, et al. Assessment of liver fibrosis by Fibrosca as compared to liver biopsy in biliary atresia. *World J Gastroenterol.* 2015;21:6931-6936.
36. Hukkinen M, Kivisaari R, Lohi J, Heikkilä P, Mutanen A, Merras-Salmio L, et al. Transient elastography and aspartate aminotransferase to platelet ratio predict liver injury in paediatric intestinal failure. *Liver Int.* 2016;36:361-369.
37. Leung DH, Khan M, Minard CG, Guffey D, Ramm LE, Clouston AD, et al. Aspartate aminotransferase to platelet ratio and fibrosis-4 as biomarkers in biopsy-validated pediatric cystic fibrosis liver disease. *Hepatology.* 2015;62:1576-1583.
38. Pinto J, Matos H, Nobre S, Cipriano MA, Marques M, Pereira JM, et al. Comparison of acoustic radiation force impulse/serum noninvasive markers for fibrosis prediction in liver transplant. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014;58:382-386.
39. McGoogan KE, Smith PB, Choi SS, Berman W, Jhaveri R. Performance of the AST-to-platelet ratio index as a noninvasive marker of fibrosis in pediatric patients with chronic viral hepatitis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:344-346.
40. Pokorska-Śpiwak M, Kowalik-Mikolajewska B, Aniszewska M, Pluta M, Marczyńska M. Is liver biopsy still needed in children with chronic viral hepatitis? *World J Gastroenterol.* 2015;21:12141-12149.
41. Shneider BL, González-Peralta R, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: hepatitis B, C and NAFLD: summary of a single topic conference. *Hepatology.* 2006;44:1344-1354.
42. Nydegger A, Srivastava A, Wake M, Smith AL, Hardikar W. Health-related quality of life in children with hepatitis C acquired in the first year of life. *J Gastroenterol Hepatol.* 2008;23:226-230.
43. Rodríguez JR, Balistreri W, Haber B, Jonas MM, Mohan P, Molleston JP, et al. Impact of hepatitis C virus infection on children and their caregivers: quality of life, cognitive, and emotional outcomes. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:341-347.
44. Garazzino S, Calitri C, Versace A, Alfarano A, Scolfaro C, Bertaina C, et al. Natural history of vertically acquired HCV infection and associated autoimmune phenomena. *Eur J Pediatr.* 2014;173:1025-1031.
45. Omland LH, Krarup H, Jepsen P, Georgsen J, Harritshøj LH, Riisom K, et al. Mortality in patients with chronic and cleared hepatitis C viral infection: a nationwide cohort study. *J Hepatol.* 2010;53:36-42.
46. Rumbo C, Fawaz RL, Emre SH, Suchy FJ, Kerkar N, Morotti RA, et al. Hepatitis C in children: a quaternary referral center perspective. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006;43:209-216.
47. Baker RD, Baker SS. Hepatitis C in children in times of change. *Curr Opin Pediatr.* 2015;27:624-628.
48. González-Peralta RP, Langham MR, Andres JM, Mohan P, Colombani PM, Alford MK, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2009;48:630-635.
49. Strickland DK, Jenkins JJ, Hudson MM. Hepatitis C infection and hepatocellular carcinoma after treatment of childhood cancer. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2001;23:527-529.
50. Kelly D, Sharif K, Brown RM, Morland B. Hepatocellular carcinoma in children. *Clin Liver Dis.* 2015;19:433-447.
51. Bhatia V, Seth S, Kapoor A, Sibal A. Incidentally detected hepatocellular carcinoma in cirrhotic children. *Indian J Pediatr.* 2014;81:826.
52. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB. Diagnosis, management, and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology.* 2009;49:1335-1374.
53. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, Kullmer U, Gerner P, et al. Peginterferon alfa-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2005;41:1013-1018.
54. Feld JJ, Hoonagle JH. Mechanism of action of interferon and ribavirin in treatment of hepatitis C. *Nature.* 2005;436:967-972.
55. Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, Heathcote EJ, Lai MY, Gane E, et al. Peginterferon alfa-2a in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med.* 2000;343:1666-1672.
56. Serranti D, Indolfi G, Resti M. New treatments for chronic hepatitis C: an overview for paediatricians. *World J Gastroenterol.* 2014;20:15965-15974.
57. Sung H, Chang M, Saab S. Management of hepatitis C antiviral therapy adverse effects. *Curr Hepat Rep.* 2011;10:33-40.
58. Narkewicz MR, Rosenthal P, Schwarz KB, Drack A, Margolis T, Repka MX, et al. Ophthalmologic complications in children with chronic hepatitis C treated with pegylated interferon. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;51:183-186.
59. Druyts E, Thorlund K, Wu P, Kanters S, Yaya S, Cooper CL, et al. Efficacy and safety of pegylated interferon alfa-2a or alfa-2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C in children and adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis.* 2013;56:961-967.
60. Jonas MM, Schwarz KB, Gonzalez-Peralta R, Lobritto S, Molleston JP, Murray KF, et al. Long-term growth outcomes in children treated for chronic hepatitis C. *J Pediatr.* 2014;165:1252-1254.
61. Granot E, Sokal EM. Hepatitis C virus in children: deferring treatment in expectation of direct-acting antiviral agents. *Isr Med Assoc J.* 2015;17:707-711.
62. Jonas MM, Balistreri W, González-Peralta RP, Haber B, Lobritto S, Mohan P, et al. Pegylated interferon for chronic hepatitis C in children affects growth and body composition: results from the pediatric study of hepatitis C (PEDS-C) trial. *Hepatology.* 2012;56:523-531.
63. Schwarz KB1, Gonzalez-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, Haber BA, Jonas MM, et al. The combination of ribavirin and peginterferon is superior to peginterferon and placebo for children and adolescents with chronic hepatitis C. *Gastroenterology.* 2011;140:450-458.
64. Sokal EM, Bourgois A, Stéphanne X, Silveira T, Porta G, Gardovska D, et al. Peginterferon alfa-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol.* 2010;52:827-831.
65. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado MA, Bortolotti F, Zancan L, Jara P, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alfa-2b plus ribavirin. *J Hepatol.* 2010;52:501-507.
66. El-Karakasy HM, Mogahed EA, El-Raziky MS, Saleh D, Besheer M, Mubarak S. Safety and efficacy of combined treatment with pegylated interferon alpha-2b and ribavirin for HCV Genotype 4 in children. *J Interferon Cytokine Res.* 2016;36:1-8.
67. Bortolotti F, Indolfi G, Zancan L, Giacchinod R, Verucchie G, Cammá C, et al. Management of chronic hepatitis C in childhood: the impact

- of therapy in the clinical practice during the first 2 decades. *Dig Liver Dis.* 2011;43:325-329.
68. Rosen I, Kori M, Eshach-Adiv O, Yerushalmi B, Zion N, Shaoul R. Pegylated interferon alfa and ribavirin for children with chronic hepatitis C. *World J Gastroenterol.* 2013;19:1098-1103.
 69. Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W. Virologic response to treatment with pegylated interferon alfa-2b and ribavirin for chronic hepatitis C in children. *Med Sci Monit.* 2010;16:CR616-CR621.
 70. Al Ali J, Owayed S, Al-Qabandi W, Husain K, Hasan F. Pegylated interferon α -2b plus ribavirin for the treatment of chronic hepatitis C genotype 4 in adolescents. *Ann Hepatol.* 2010;9:156-160.
 71. Wisniewska-Ligier M, Pawlowska M, Pilarczyk M, Halota W, Wozniakowska-Gesicka T. Efficacy of pegylated interferonalpha α -2b and ribavirin in chronic hepatitis C virus (genotypes 1 and 4) infection. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2013;57:694-699.
 72. Suzuki M, Tajiri H, Tanaka Y, Takano T, Miyoshi Y, Murakami J, et al. Peginterferon therapy in children with chronic hepatitis C: a nationwide, multicenter study in Japan, 2004-2013. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:88-93.
 73. Zhong YW, Zhang HF, Shi YM, Li YL, Chu F, Xu ZQ, et al. IL28B SNP rs12979860 is the critical predictor for sustained viral response in Chinese children aged 1 to 6 years with chronic hepatitis C. *Int J Biol Sci.* 2016;12:1357-1362.
 74. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Chuan-Hao L, Kersey K, et al. The safety and effectiveness of ledipasvir-sofosbuvir in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 1 infection. *Hepatology.* 2016;66:371-378.
 75. Wirth S, Rosenthal P, González-Peralta RP, Jonas MM, Lin CH, Shao J, et al. Sofosbuvir and ribavirin in adolescents 12 to 17 years old with hepatitis C virus genotype 2 or 3 infection. *Hepatology.* 2017;66:1102-1110.
 76. Fischler B, Priftakis P, Sundin M. Sofosbuvir and simeprevir treatment of a stem cell transplanted teenager with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2016;35:708-710.
 77. Thomas P, Santiago T, Dallas MH. Treatment of hepatitis C in a pediatric patient using simeprevir and sofosbuvir immediately after an umbilical cord blood transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 2016;51:735-737.
 78. Smith SK, Rosenthal P. Clearance of hepatitis C virus after fixed-dose combination ledipasvir/sofosbuvir in an adolescent female with decompensated cirrhosis. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2016;63:516-517.
 79. Indolfi G, D'Antiga L. Treatment of hepatitis C virus infection in children: time for action. *Liver Transpl.* 2017;23:427-429.
 80. Wirth S, Rosenthal P, Gonzalez-Peralta RP, Jonas MM, Balistreri WF, Lin CH, 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.
 81. Indolfi G, Hierro L, Dezsöfi 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;66:505-515.
 82. A study to evaluate of hepatitis C virus infection in pediatric subjects (ZIRCON). EE. UU.: AbbVie; 2018.
 83. Abdel-Ghaffar TY. Treatment of Egyptian hepatitis C genotype 4 infected children (and adolescents) with combined sofosbuvir & daclatasvir. EE. UU.: Yassin Abdelghaffar Charity Center for Liver Disease and Research/Egyptian Cure Bank/Society of Friends of Liver Patients in the Arab World; 2018.
 84. Safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination +/- ribavirin in adolescents and children with chronic HCV-infection. EE. UU.: Gilead Sciences; 2018.
 85. Sofosbuvir/velpatasvir in adolescents and children with chronic HCV infection. EE. UU.: Gilead Sciences; 2018.
 86. Elbasvir (EBR)/grazoprevir (GZR) in pediatric participants with chronic hepatitis C infection (MK-5172-079). EE. UU.: Merck Sharp & Dohme Corp.; 2018.
 87. Efficacy and safety of ledipasvir/sofosbuvir fixed dose combination in the treatment of hepatitis C virus (HCV) infection in pediatric participants undergoing cancer chemotherapy (Egypt Peds). EE. UU.: Gilead Sciences; 2018.
 88. A study to evaluate the pharmacokinetics, safety, and efficacy of glecaprevir/pibrentasvir in pediatric subjects with genotypes 1-6 chronic hepatitis C virus (HCV) infection (DORA). EE. UU.: AbbVie; 2018.
 89. Evaluation of daclatasvir (DCV) in combination with sofosbuvir (SOF) in children with chronic hepatitis C (CHC) infection. EE. UU.: Bristol-Myers Squibb; 2018.