

Hepatitis crónica C

Paloma Jara Vega

Instituto de Investigación (IdiPAZ). Red Europea de Referencia "TransplantChild".
Hospital Universitario La Paz. Madrid

Jara Vega P. Hepatitis crónica C.
Protoc diagn ter pediatr. 2023;1:275-284



SOCIEDAD
ESPAÑOLA DE
GASTROENTEROLOGÍA,
HEPATOLOGÍA Y
NUTRICIÓN
PEDIÁTRICA

RESUMEN

La hepatitis C afecta a un 5,8% (CI 4,2-7,8%) de niños nacidos de madres virémicas. El 80% desarrolla una infección crónica. La mayoría de los niños con infección crónica tiene escasas alteraciones en la bioquímica hepática, sin síntomas. Una hepatopatía severa puede desarrollarse a lo largo de la edad pediátrica, la tasa global es del 2%, pero el riesgo acumulado a los 18 años alcanza el 15%. El tratamiento con fármacos antivirales combinados tiene baja toxicidad y una eficacia cercana al 100% en lograr la curación de la infección. Es deseable la implantación de cribado rutinario en el embarazo para poder detectar a los niños afectados.

1. INTRODUCCIÓN

La hepatitis C es aún una de las principales causas de enfermedad hepática crónica, cirrosis y hepatocarcinoma en adultos. La adquisición por vía parenteral explica la mayoría de esas infecciones. La incidencia disminuyó con el cribado de los donantes de sangre, obligatorio desde 1990. Desde 2014 está disponible el tratamiento curativo, utilizando combinaciones de fármacos de acción antiviral directa. En España el sistema de salud pública ha logrado el tratamiento y curación generalizada de los adultos infectados. En los niños la hepatitis C es una

patología infrecuente originada por transmisión perinatal. En la actualidad son insuficientes las medidas para la detección sistemática de la infección en niños, para lo que es necesario implantar de forma rutinaria el cribado de madres en el embarazo. El tratamiento antiviral ha sido autorizado desde 2017 para adolescentes, y desde 2020 para niños.

2. VIRUS DE HEPATITIS C (VHC)

Descubierto en 1989, el VHC pertenece a la familia *flaviviridae*, género *Hepacivirus*; mide 50

Tabla 1. Diagnóstico de hepatitis C

Prueba	Significado
Anti-VHC+	<ul style="list-style-type: none"> Indica exposición a VHC, sigue detectable indefinido tras la infección curada y en la infección crónica Es transferido pasivamente de madre anti-VHC+ a hijo, y se detecta en niños hasta 3-18 meses de edad, sin indicar infección
RNA-VHC+	<ul style="list-style-type: none"> Infección actual por VHC Adultos: persistencia seis meses es el criterio de infección crónica Niños: persistencia tres años desde inóculo (el parto si madre VHC) es el criterio de infección crónica
Cuantificación de carga viral (RNA-VHC)	<ul style="list-style-type: none"> No guarda relación con severidad o progresión Útil para evaluación pre e intratratamiento
Genotipo viral	<ul style="list-style-type: none"> Útil para diseño de terapia

nm y está compuesto por genoma RNA, cápsido y envoltura.

El RNA genómico funciona como RNA mensajero; en el citoplasma hepatocitario es traducido a una poliproteína que se fragmenta por la acción conjunta de enzimas del virus y de la célula infectada, dando lugar a las proteínas de envoltura, core y enzimas virales. La hebra de RNA que constituye el genoma viral se replica con la polimerasa RNA-dependiente viral. El mecanismo de replicación permite la aparición de errores, lo que da lugar a millones de variantes del virus cada día, que pueden contribuir a eludir la respuesta inmunológica. El VHC desarrolla todo su ciclo replicativo en el citoplasma celular, sin pasar al núcleo, por lo que no tiene una acción citopática directa. El mecanismo de lesión hepática es inmunomediado.

Hay siete genotipos (1 a 7) que se diferencian entre sí en un 20-35% en la secuencia del genoma. Dentro de cada genotipo, una diferencia de secuencia > 15% establece subtipos. El genotipo principal a nivel mundial es el 1, con distribución diferente de sus subtipos (1a: Estados

Unidos, 1b: Europa, China, Japón). Los genotipos 2, 3, 4, 5 y 6 tienen distribución geográfica particular (2: Japón, Corea, Taiwán; 3: Gran Bretaña, Rusia, Polonia, países nórdicos, India, Pakistán, Tailandia; 4: Egipto, Arabia, Siria; 5-6: Vietnam, Sudáfrica). En España hay un 40% g1b, 25% g1a, 20% g3 y 15% g4.

3. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la infección se basa en la serología (anti-VHC) y la cuantificación de RNA por reacción en cadena de polimerasa (PCR) (Tabla 1).

Aparece anti-VHC alrededor de la tercera semana después del inóculo, correspondiendo al comienzo de la bioquímica de hepatitis. La mayoría de los infectados no tienen manifestaciones clínicas. El anti-VHC persistirá indefinidamente en todos los infectados, curados o crónicos.

La determinación de RNA por PCR permite conocer el estado de la infección (curada o actual).

Tras el inóculo, el RNA-VHC se detecta en suero pocos días después. La evolución a negativización de VHC-RNA indica infección curada. La positividad de RNA-VHC indica infección activa.

En pacientes adultos el diagnóstico de infección crónica se establece al comprobar persistencia de RNA-VHC positivo seis meses tras la primera detección. En niños se considera infección crónica la positividad de RNA-VHC a los tres años desde el momento presumible del inóculo. Los niños tienen generalmente un comienzo de infección conocido (perinatal) y la resolución espontánea puede suceder dentro de los primeros tres años.

4. PREVALENCIA Y TRANSMISIÓN DEL VIRUS DE LA HEPATITIS C

La prevalencia de anti-VHC en población general adulta es de 2,5% a nivel mundial (1,3% en América, 1,8% en Europa, 2,9% en África). El 70% son virémicos (infección crónica).

La transmisión natural (por convivencia, relación hetero u homosexual o vertical) es poco eficaz. La expansión del VHC tuvo lugar especialmente en el siglo XX por vía parenteral (transfusiones, cirugías, medicación parenteral, uso de drogas ilegales, procedimientos dentales).

El cribado de donantes de sangre fue obligatorio en 1990. Existe un teórico “riesgo residual” derivado de donantes que se encuentran en una fase inicial de hepatitis C. El periodo ventana de posible infecciosidad no detectable es de siete días con PCR y de 66 días con serología. El riesgo residual es de 6,7 por millón de donaciones cribadas por serología y

0,7 por millón cribadas con PCR. En España el cribado de donantes incluye serología y PCR desde 2000.

La prevalencia de infección en niños es baja, con un máximo en Egipto (0,2% de niños anti-VHC en la población general). El principal (99%) modo de adquisición de la infección infantil en países desarrollados es por transmisión madre-hijo, por lo que el cálculo de la prevalencia infantil se estima en un 5% de la prevalencia de anti-VHC en las mujeres jóvenes virémicas. En España, la prevalencia de anti-VHC+ en niños de la población general sería del 0,1%.

En países menos desarrollados continúa la observación de casos infantiles de adquisición presumible parenteral (transfusional, circuncisión, inyectables). En Estados Unidos se ha observado en los últimos años un crecimiento de casos de hepatitis C en adolescentes ligado a uso de opioides.

4.1. Transmisión madre-hijo del VHC

4.1.1. Gestantes con anti-VHC positivo

No es obligatorio determinar anti-VHC en gestantes en ningún país, pero actualmente se recomienda realizarlo rutinariamente, porque hay tratamiento eficaz y permite la identificación de niños con riesgo. Hay riesgo de infección del hijo si la mujer tiene RNA-VHC+ (6064% de las anti-VHC+).

4.1.2. Definición de transmisión vertical

El anti-VHC materno es transferido pasivamente al niño y se detectará positivo. La eliminación debe tener lugar antes de los 18 meses si no se infectó.

La definición de transmisión madre-hijo es, en nacidos de madre anti-VHC+, la detección de RNA-VHC+ al menos dos veces (con más de dos meses de edad) y/o la detección de anti-VHC+ en un niño de 18 meses o más.

4.1.3. Recomendaciones de seguimiento de los niños en riesgo

En los nacidos de madre con hepatitis C con viremia se efectúa un primer análisis a los 2-4 meses de edad y una segunda prueba a los 18-24 meses. La negatividad de RNA-VHC en la primera prueba es altamente predictora de ausencia de transmisión. Con la determinación a los 18-24 meses es posible asegurar totalmente que no ha habido transmisión, en caso de negatividad del anti-VHC.

4.1.4. Momento y modo de la transmisión vertical

Se considera que el 75% de los niños infectados tienen el inóculo durante el parto, basado en que el virus se detecta a partir del mes de edad y que el riesgo de transmisión guarda relación con parto de duración mayor de cuatro horas, uso de monitor interno (OR 6,7) y ruptura de membrana más de seis horas (OR 9,3).

Un 25% de casos de infección pueden ocurrir intraútero, especialmente en madres VIH+ y en adictas a drogas, siendo atribuido este riesgo a un daño placentario.

4.1.5. Riesgo de transmisión del VHC de la madre al hijo

Numerosos trabajos demuestran que no hay riesgo de infección vertical en el niño nacido

de madre anti-VHC+ pero RNA-VHC negativa (madre curada).

El riesgo de transmisión al hijo en nacidos de madre RNA-VHC positiva no infectada por VIH, sería de 5,8% (CI 4,2-7,8%). Las madres con coinfección VIH tienen un mayor riesgo de transmisión del VHC, del 10,8% (CI: 7,6-15,2%).

4.1.6. Factores que favorecen la transmisión vertical

- **Nivel de viremia materno.** Niveles más altos se relacionan con infección en el niño.
- **Procedimientos invasivos y tipo de parto.** No hay evidencia de que la realización de amniocentesis constituya un riesgo adicional de infección, pero es desaconsejada en etapas tardías del embarazo. Se considera que las diversas enfermedades obstétricas (amenaza de parto prematuro, dilatación prolongada, rotura de membranas > 6 horas, distocia) y la monitorización cruenta del parto aumentan la probabilidad de infección. La modalidad del parto, vaginal o cesárea, no modifica el riesgo.
- **Lactancia materna.** No hay diferente tasa de infección entre niños lactados al pecho o con fórmula. El VHC se detecta en el calostro y la leche, pero la lactancia materna no es fuente de infección para el niño, ni tampoco el contacto estrecho de la madre con el niño a lo largo de su vida.
- **Madres con infección VIH + VHC.** La transmisión es significativamente más alta. El tratamiento antirretroviral en la gestación disminuye el riesgo y lo equipara al de madres únicamente infectadas por VHC.

- **Genotipo de IL28B.** Cercano al gen de IL28B (codifica interferón lambda) hay un *locus* (rs12979860) cuyas variantes (polimorfismos CC, CT, TT) se relacionan con la evolución (curación o cronicidad). Un 37% de la población es rs12979860 CC. En genotipo viral 1, la tasa de curación fue del 14,7% en sujetos CC y 3,7% en no-CC. En genotipo 3 hay curación en un 43% de niños CC frente al 5% en CT/TT.

5. EVOLUCIÓN NATURAL DE LA HEPATITIS C EN NIÑOS

5.1. Definición de hepatitis C crónica en niños

En niños, el diagnóstico de hepatitis crónica C se realiza al persistir RNA-VHC+ más de tres años después del inóculo. En la evolución de los tres años siguientes al comienzo de la infección puede existir aclaramiento espontáneo de la infección. Rara vez hay eliminación pasados tres años.

La evolución a cronicidad en estos niños sucede en un 76-80%. Los infectados por genotipo 3 tienen más probabilidad de resolución espontánea (27%) que los niños infectados por genotipo 1 (5%), en ambos influida favorablemente por el polimorfismo IL28B rs12979860 CC.

5.2. Disfunción hepática

La hepatitis C vertical ocasiona elevación de transaminasas en la mayoría de niños, con valores de alanina aminotransferasa (ALT) más altos en los primeros meses de vida, pero no causa síntomas. En la evolución crónica las cifras de ALT pueden ser normales o continuas o intermitentemente altas, pero en cifras poco llamativas.

5.3. Carga viral en la infección crónica

La carga viral no tiene correlación con la cifra de ALT ni con la lesión histológica. El RNA-VHC es continuamente detectable. Los valores están comprendidos entre 10^3 y 10^7 , mediana $6,2 \times 10^5$ copias/ml (serie propia).

5.4. Daño histológico en la infección crónica

Los parámetros bioquímicos no predicen los cambios histológicos. El riesgo de lesión avanzada antes de los 10 años es muy bajo y la enfermedad cura con tratamiento, por lo que la realización de biopsia se restringe a pacientes con indicadores de alarma [alteración ecográfica, o presencia de trombopenia, o elevación de gamma glutamil-transferasa (GGT) asociada] y en aquellos en los que se observa una elastografía sugerente de fibrosis F2 o superior.

Existen diversos sistemas de gradación de las lesiones histológicas de inflamación y fibrosis (Knodell, Metavir, Ishak). Los estudios en niños sin otra enfermedad de base son semejantes entre series. Uno de los principales se realizó en 80 niños italianos y españoles. La inflamación portal se evidenció en el 90% y fue leve en el 89%. Hubo hepatitis periportal en el 45%, leve en el 83%. Los diagnósticos finales emitidos fueron de hígado normal o con lesiones mínimas no específicas en un 17,5%, hepatitis crónica con bajo grado de actividad en el 60% y con alto grado de actividad en el 21%. Los pacientes con hepatitis crónica de alto grado tenían significativamente una edad mayor (12 años) que los niños con hepatitis de bajo grado o lesiones mínimas (ocho años). En cuanto a la fibrosis, no se apreció en el 27,5%, era leve en el 55% y moderada en el 16,2%. Solo uno de los 80 niños (1,2%) mostró cirrosis.

5.5. Marcadores de autoinmunidad

La hepatitis C puede asociarse a fenómenos autoinmunes, posiblemente inducidos por semejanza entre antígenos propios y proteínas virales, o por infección de los linfocitos B. En niños el rasgo más peculiar es la presencia de anticuerpo antimicrosomal de hígado y riñón (anti-LKM1) en 5-10% de casos. Los rasgos de la hepatitis C asociada a anti-LKM1 son distintos a los que padecen hepatitis autoinmune primaria, siendo más sintomática y grave esta última. No obstante, se describe mayor gravedad histológica en niños con VHC y LKM1+ que en niños con hepatitis C sin autoanticuerpo. La positividad a título bajo de anticuerpos antinucleares o antimúsculo liso es frecuente. La ausencia de hipergammaglobulinemia y la escasa inflamación histológica habituales permite descartar una hepatitis autoinmune.

5.6. Pronóstico de la hepatitis crónica C

La hepatitis C causa un número bajo de casos de enfermedad hepática grave a lo largo de los primeros 10 años. La tasa global en edad pediátrica es del 2% de casos con cirrosis. Sin embargo, por motivos ignorados, la lesión grave también puede desarrollarse en casos aislados en tiempos muy cortos de infección.

El riesgo de enfermedad avanzada (o F3/4 en elastografía) es importante a lo largo de la vida. La infección sucedida en la infancia originó un 32% de casos con cirrosis en edad joven (media: 33 años) según un estudio realizado en Reino Unido (*HCV Research UK Database*). Durante la edad infantil-adolescente en la serie propia de 150 casos de transmisión madre-hijo, seguidos durante una media de 13 años, se observaron casos de cirrosis a partir de los siete años de

edad, alcanzando una probabilidad acumulada de F3/F4 del 15% a los 18 años.

6. RECOMENDACIONES DE ESTILO DE VIDA Y SEGUIMIENTO

La vida de relación, colegio y deporte de los niños con hepatitis C no debe limitarse. No hay transmisión apreciable en la vida familiar. Los adolescentes tienen que ser instruidos en evitar alcohol, drogas, ingesta excesiva de colesterol y obesidad (factores implicados en peor evolución en adultos), y en la posibilidad de transmisión por relación sexual. No deben compartir útiles de afeitado, cepillo dental u otros instrumentos que potencialmente puedan contaminarse con sangre. Deben recibir vacuna de hepatitis A, por tener un curso más grave sobre hepatitis C.

Es recomendable un mínimo de dos evaluaciones anuales, con exploración y bioquímica hepática, coagulación y hemograma. En los primeros cuatro años de vida es necesario determinar RNA-VHC para conocer si ha habido curación espontánea o cronicidad de la infección. Pasado ese tiempo, determinar RNA-VHC tiene utilidad científica pero no práctica, ya que no se relaciona con curso bioquímico o histológico. Es obligado obtener RNA-VHC antes de iniciar tratamiento y para monitorizarlo.

Al menos una vez se determinarán anti-LKM y gammaglobulinas. Los pacientes con anti-LKM+ deben ser vigilados más estrechamente, con biopsia hepática si es preciso para diferenciar de una hepatitis autoinmune superpuesta.

Todos los niños deben tener una serología para conocer su estado frente a VHB y VIH. Todos deben recibir vacuna de hepatitis B y hepatitis A.

La alteración de GGT, o elevación importante de AST/ALT (> 100-150 U/L), o disminución de plaquetas o la observación de hepatomegalia o esplenomegalia son inhabituales. Cualquiera de esos hallazgos indica realizar ecografía. A continuación, deberá realizarse elastografía y biopsia hepática. Dada la baja frecuencia de lesiones graves en niños, los pacientes con signos de enfermedad inhabituales tienen que ser evaluados para descartar la superposición de otra causa (Wilson, hepatitis autoinmune, etc.).

Los pacientes con cirrosis tienen riesgo de hepatocarcinoma. Para la detección precoz se indica un seguimiento anual ecográfico y de alfa-fetoproteína.

7. TRATAMIENTO DE HEPATITIS CRÓNICA C

El objetivo del tratamiento es la curación definitiva de la infección, preferiblemente antes de desarrollar enfermedad avanzada. El concepto de la indicación de tratamiento es erradicar la infección, eliminar su trascendencia social y evitar enfermedad hepática significativa.

7.1. Antes de tratar

Es obligado obtener datos para evaluar la gravedad de la enfermedad y conocer si el paciente es portador de hepatitis B. Si el paciente tiene hepatitis B en cualquier fase es necesario tratar también con antiviral frente a virus de hepatitis B. Si el paciente tiene fibrosis avanzada debe ser tratado y seguido por especialistas en Hepatología.

Es necesario informar y educar para el cumplimiento perfecto de la terapia y establecer controles para monitorizar el cumplimiento y vigilar efectos adversos, aunque estos sean leves.

La dispensación del fármaco se realiza en la comunidad autónoma donde reside el paciente.

7.2. Combinación de antivirales

Los antivirales de acción directa se clasifican en tres grupos por el mecanismo de acción:

- Inhibidores de NS5B (RNA-polimerasa viral). Mimetizan al sustrato natural de polimerasa, es incorporado y causa la terminación de la cadena de RNA. Fármacos: se denominan con la terminación BUVIR (p. ej., sofosbuvir).
- Inhibidores de NS5A: NS5A es una proteína asociada a membrana, involucrada en el ciclo vital del virus. Fármacos: se denominan con la terminación ASVIR (p. ej., ledipasvir, daclatasvir, pibrentasvir).
- Inhibidores de proteasa NS3/4A: semejan al sustrato de esta proteasa, e impiden la fragmentación de la poliproteína. Fármacos: se denominan con la terminación PREVIR (p. ej., glecaprevir).

Siempre deben ser usados en determinadas combinaciones para obtener eficacia e impedir el desarrollo de resistencias. Ha habido múltiples combinaciones de fármacos eficaces, pero algunos han dejado de fabricarse a favor de otros. Los precios son establecidos por convenios con autoridades sanitarias, y la disponibilidad de combinaciones en un centro puede depender de esos convenios. Además, las indicaciones preferidas se revisan por las sociedades científicas (AASLD, EASL), por lo que se recomienda siempre consultar las actualizaciones en sus páginas web. Hay recomendaciones diferentes de fármacos y duración de la terapia, según el genotipo, subtipo de genoti-

Tabla 2. Productos y dosis de combinaciones antivirales en niños

Presentación comercial	Dosis adulto	Dosis > 12 años	Dosis niños 6-11 años	Dosis niños 3-6 años
<ul style="list-style-type: none"> • HARVONI comp. (Sofosbuvir 400 mg/Ledipasvir 90 mg) • HARVONI SOF200/LED45mg • Sobres SOF150/LED37.5 	1 comp. diario Sofosbuvir 400/ Ledipasvir 90	1 comp. diario Sofosbuvir 400/ Ledipasvir 90	Sofosbuvir 200/ Ledipasvir 45 diario	< 17 kg: Sofosbuvir 150/ Ledipasvir 33.7 diario
<ul style="list-style-type: none"> • MAVYRET comp. (Glecaprevir 100 mg/Pibrentasvir 120 mg) • Sobres GLE50/PIB20 	3 comp. diarios (GLE 300/PIB 120)	3 comp. diarios (GLE 300/PIB 120)	<ul style="list-style-type: none"> • 20-30 kg: GLE 140/ PIB 56 diario • 30-45 kg: GLE 175/ PIB 70 diario 	12-20 kg: GLE 100/ PIB 40 diario
<ul style="list-style-type: none"> • EPCLUSA comp (Sofosbuvir 400/ Velpatasvir 100 mg) • EPCLUSA Sobres 200/50 mg • Gránulos 	1 comp. diario SOF400/VEL100	1 comp. diario SOF400/VEL100	• 17-30 kg: SOF 200/ VEL50 diario	< 17 kg: SOF100/ VEL37.5 diario

po 1, y según el paciente sea o no cirrótico. Si coexiste insuficiencia renal o ingesta de otros fármacos (para VIH, HBV o trasplantes especialmente), hay páginas web para conocer la interacción y dosificación adecuada (<http://www.hep-druginteractions.org>). La toxicidad es baja para todos los fármacos. Son seguros con filtrado glomerular moderadamente alterado y con cirrosis compensada.

Los efectos adversos referidos en adultos son astenia, náusea, cefalea, insomnio en un 10-30%. Se han observado elevación de transaminasas y elevación de bilirrubina, en casos aislados. Excepcionalmente, los pacientes con cirrosis pueden presentar descompensación durante o después del tratamiento, aunque curen la infección; no está determinada la causa de ese síndrome. El riesgo de hepatocarcinoma persiste en pacientes cirróticos con infección curada.

7.3. Tratamiento en niños

En niños hay estudios de eficacia, seguridad y farmacocinética seguidos de aprobación de

uso por la FDA y la Agencia Europea del Medicamento (EMA) de las siguientes combinaciones:

- Sofosbuvir/ledipasvir para niños desde los tres años de edad.
- Glecaprevir/pibrentasvir para niños a partir de 12 años de edad.
- Sofosbuvir/velpatasvir para niños desde 3 años de edad.

La **Tabla 2** resume los productos y dosis utilizados en niños según la edad. La disponibilidad de presentación pediátrica en sobres está pendiente en España. La **Tabla 3** resume la indicación y duración según el genotipo viral, presencia o no de cirrosis en niños *naïve* y en niños con antecedente de tratamiento con peginterferón-ribavirina sin respuesta.

En los controles intratratamiento se observa en general la normalización bioquímica hepática y la rápida obtención de viremia indetectable.

Tabla 3. Elección de tratamiento y duración

Naïve			
Genotipo	Combinación antiviral	Duración (sin cirrosis)	Duración (con cirrosis)
1a, 1b	SOF/LED	12 semanas	12 semanas
	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
	SOF/VEL	12 semanas	24 semanas
2, 3	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
	SOF/VEL	12 semanas	24 semanas
4, 5, 6	SOF/LED	12 semanas	12 semanas
	GLE/PIB	8 semanas	12 semanas
	SOF/VEL	12 semanas	24 semanas

SOF: sofosbuvir; **LED:** Ledipasvir; **GLE:** Glecaprevir; **PIB:** Pibrentasvir; **VEL:** velpatasvir.

Ninguno de los estudios en niños ha detectado toxicidad severa, pero todos los estudios se han realizado sin un grupo control. Las incidencias durante el tratamiento pueden no estar relacionadas con los fármacos.

7.4. Definición de curación

La definición de respuesta (curación) es la obtención de viremia negativa a las 12 semanas tras finalizar el tratamiento. No obstante, se recomienda confirmar la respuesta al año de finalizar dicho tratamiento. Si el caso no presentaba hepatopatía significativa pretratamiento se indica alta. Es esperable el mantenimiento indefinido de anti-VHC positivo en los curados.

La respuesta a tratamiento es del 98-100%.

En adultos se ha comprobado que la eficacia en coinfección VIH y en trasplantados es semejante a los que no tienen esos factores.

La curación de la infección no proporciona inmunidad a reinfecciones por VHC.

BIBLIOGRAFÍA

- Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin CH, 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: 371-8.
- 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: 765-73.
- Bortolotti F, Verucchi G, Gammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G; Italian Observatory for HCV Infection and Hepatitis C in Children. Observatory for HCV infection and Hepatitis C in Children. Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology*. 2008; 134: 1900-7.
- Guido M, Rugge M, Jara P, Hierro L, Giacchino R, Larrauri J, et al. Chronic hepatitis C in children: the pathological and clinical spectrum. *Gastroenterology*. 1998; 115: 1525-9.

- Indolfi G, Mangone G, Calvo PL, Bartolini E, Regoli M, Serranti D, et al. Interleukin 28B rs12979860 single-nucleotide polymorphism predicts spontaneous clearance of hepatitis C virus in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2014; 58: 666-8.
- Jara P, Resti M, Hierro L, Giacchino R, Barbera C, Zancan L, et al. Chronic hepatitis C virus infection in childhood: clinical patterns and evolution in 224 white children. *Clin Infect Dis.* 2003; 36: 275-80.
- Jonas MM, Squires RH, Rhee SM, Lin CW, 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.* 2020; 71(2): 456-62.
- Murray KF, Balistreri WF, Bansal S, Whitworth S, Evans HM, Gonzalez-Peralta RP, et al. Safety and efficacy of ledipasvir-sofosbuvir with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children ages 6-11. *Hepatology.* 2018; 68: 2158-66.
- Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, Giacchino R, Zuin G, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection *J Med Virol.* 2003; 70: 373-7.
- Schwarz KB, Rosenthal P, Murray KF, Honegger JR, Hardikar W, Hague R, et al. Ledipasvir-sofosbuvir for 12 weeks in children 3 to <6 years old with chronic hepatitis C. *Hepatology.* 2020; 71(2): 422-30.