



ORIGINAL

Combinación de ledipasvir/sofosbuvir como tratamiento de la infección crónica por hepatitis C[☆]



Jesús Quintero^{a,*}, Javier Juampérez^a, Ecaterina Julio^a, Vanesa Cabello^b, Maria Mercadal-Hally^a, Pere Soler-Palacín^c, Óscar Segarra^b y Carlos Rodrigo^d

^a Unidad de Hepatología y Trasplante hepático pediátrico, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona, España

^b Unidad de Gastroenterología, hepatología y nutrición pediátricas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^c Unidad de enfermedades infecciosas pediátricas, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Barcelona, España

^d Servicio de Pediatría, Hospital Universitari Vall d'Hebron, Universitat Atònoma de Barcelona, Barcelona, España

Recibido el 30 de marzo de 2018; aceptado el 19 de julio de 2018

Disponible en Internet el 17 de agosto de 2018

PALABRAS CLAVE

Infección crónica virus hepatitis C;
Antivirales acción directa;
Respuesta virológica mantenida

Resumen

Introducción: El objetivo del estudio fue evaluar la seguridad y la eficacia de la combinación de ledipasvir/sofosbuvir en la infección crónica por el genotipo 1 y 4 del virus de la hepatitis C (VHC) en pacientes pediátricos.

Métodos: Se incluyó a pacientes de entre 6 y 18 años. La duración y la dosis de los fármacos antivirales se administraron según la edad del paciente, el estadio de fibrosis y los tratamientos previos con interferón pegilado y ribavirina. La variable principal de eficacia fue el porcentaje de pacientes con una respuesta virológica sostenida 12 semanas (RVS12) después del tratamiento.

Resultados: Nueve pacientes con una mediana de edad de 14,8 años (8,48-17,91) fueron tratados con combinación de ledipasvir/sofosbuvir. Cinco pacientes habían recibido previamente tratamiento con interferón pegilado + ribavirina. Ocho pacientes tenían algún grado de fibrosis. La mediana de la carga viral previa al tratamiento fue de 6,2 log (5,9-6,8) con negativización del ARN del VHC 6 semanas después de comenzar el tratamiento en el 100% de los pacientes. Todos los pacientes mantuvieron una respuesta viral sostenida a las 12 semanas. Tres pacientes (33,3%) tuvieron algún tipo de efecto adverso (2 dolores de cabeza y un afta oral). La mediana de seguimiento posterior al tratamiento fue de 24 semanas (12-104).

Conclusiones: El tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir en pacientes pediátricos con infección crónica por VHC de genotipo 1 y 4 es seguro y efectivo con RVS12, similar a lo reportado en adultos.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

[☆] Presentación del trabajo previa: Comunicación oral en el XXIV Congreso de la SEGHP, 25-27 de mayo del 2017, San Sebastián.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: 38633jqb@gmail.com (J. Quintero).

KEYWORDS

Chronic hepatitis C infection;
Direct-acting antivirals;
Sustained viral response

Ledipasvir/sofosbuvir combination for chronic hepatitis C infection in children and adolescents

Abstract

Introduction: Hepatitis C virus infection is world health problem. The aim of this study was to assess the safety and efficacy of ledipasvir/sofosbuvir combination in chronic Hepatitis C Virus (HCV) genotype 1 and 4 infection in paediatric patients.

Methods: Eligible patients to be treated with ledipasvir/sofosbuvir were patients from 6 to 18 years old with a chronic HCV genotype 1 or 4 infection. The duration and doses of antiviral drugs were changed depending on patient age, fibrosis stage, and PEGylated interferon + ribavirin experience status. The primary efficacy endpoint was the percentage of patients with a sustained virological response 12 weeks post-treatment.

Results: A total of nine patients (7 males) with a median age of 14.8 years (8.48-17.91) were treated with ledipasvir/sofosbuvir combination. Five patients received previous treatment with PEGylated interferon + ribavirin during a median of 8.5 months (3-12 months). Eight patients had some degree of fibrosis (1 patient presented with F1, three patients F2, 2 patients F3, and 2 patients F4). The median pre-treatment viral load was 6.2 Log [5.9-6.8] with the HCV RNA becoming negative six weeks after starting the treatment in 100% of the patients. All patients maintained a sustained viral response at 12 weeks. Three patients (33.3%) had some type of adverse effect (2 headache and one oral thrush). The median post-treatment follow-up was 24 weeks (12-104).

Conclusions: Treatment with ledipasvir/sofosbuvir in paediatric patients with chronic HCV infection genotype 1 and 4 is safe and effective with SVR12 and similar to those reported in adults.

© 2018 Asociación Española de Pediatría. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La infección por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial con hasta 170 millones de personas con infección crónica en todo el mundo y más de 350.000 muertes anuales por enfermedades hepáticas relacionadas con el VHC^{1,2}. En Europa, la prevalencia estimada de la infección por el VHC en los niños es de entre el 0,2 y el 0,4%². La transmisión de madre a hijo es la principal vía de adquisición del VHC en la infancia^{3,4}. Entre el 4 y el 7% de los niños nacidos de madres mono infectadas por el VHC adquieren la infección como resultado de la transmisión perinatal⁵. La tasa global de aclaramiento viral espontáneo en estos pacientes se encuentra entre el 24 y el 30%⁶. En aquellos pacientes en que se observa aclaramiento viral espontáneo, este suele presentarse antes de los 5 años de edad.

La infección crónica por VHC en niños es predominantemente asintomática o presenta síntomas leves e inespecíficos con alteraciones mínimas en las pruebas de función hepática⁷. Sin embargo, produce una inflamación hepática de bajo grado con fibrosis de progresión lenta, aunque se han descrito cirrosis y enfermedad hepática terminal^{7,8}. Además, también hay descritos en la literatura pacientes con VHC crónica que han desarrollado carcinoma hepatocelular o que han requerido un trasplante de hígado durante la infancia^{9,10}.

En adultos, el uso de antivirales de acción directa (DAA) ha cambiado el paradigma de la infección por VHC, convirtiéndola en una infección curable con regímenes de

tratamiento por vía oral bien tolerados y altas tasas de respuesta viral sostenida (RVS), deteniendo la progresión de la enfermedad hepática en muchos casos^{11,12}. Estas mejoras en el tratamiento de pacientes adultos se están comenzando lentamente a aplicar en los niños. Hasta ahora, los pacientes pediátricos han sido tratados principalmente durante 24 a 48 semanas con interferón pegilado + ribavirina (INF-Peg + RBV), un tratamiento que puede causar efectos secundarios graves¹³. Recientemente, han sido publicados datos sobre la combinación de ledipasvir/sofosbuvir (LPV/SOF) en niños infectados por VHC mayores de 6 años que muestran que LPV/SOF 45 mg/200 mg proporciona resultados comparables con los observados en adultos¹⁴. También se han publicado los resultados de seguridad y eficacia de la combinación de LPV/ SOF en adolescentes infectados por el VHC de genotipo 1 con una RVS global a las 12 semanas (RVS12) del 98%¹⁵. En pacientes mayores de 12 años con genotipo 2 o 3, la combinación de ribavirina y sofosbuvir ha demostrado ser también un tratamiento muy eficaz, con una tasa de RVS de hasta el 98% a las 12 o 24 semanas (según el genotipo)¹⁶. Por ello, en abril del 2017 la Agencia americana para el medicamento (FDA) aprobó el uso de las 2 combinaciones (sofosbuvir/ribavirina y LPV/SOF) en pacientes de más de 12 años de edad^{17,18}.

El objetivo de nuestro estudio es reportar nuestra experiencia en la práctica clínica con la combinación LPV/SOF en pacientes pediátricos afectados por infección crónica por el genotipo 1 y 4 del VHC.

Pacientes y métodos

Se trata de un estudio prospectivo, observacional, abierto y unicéntrico para evaluar la eficacia y la seguridad de la combinación LPV/SOF en pacientes pediátricos con infección crónica por el genotipo 1 o 4 del VHC. El estudio fue revisado y aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro. El estudio se realizó siguiendo las directrices de la Declaración de Helsinki. En el momento en que iniciamos el tratamiento, la combinación LPV/SOF fue aprobada para su uso en población adulta pero no en niños. El consentimiento informado se obtuvo de cada paciente incluido en el estudio.

Criterios de inclusión

Los pacientes elegibles para ser tratados con LPV/SOF fueron pacientes de 6 a 18 años con infección crónica por el genotipo 1 o 4 del VHC, con una carga viral por encima de 10 E4 U/ml. Antes de comenzar el tratamiento, los pacientes elegibles debían presentar hemoglobina > 11 mg/dl y un recuento absoluto de neutrófilos > 1.500/mm³. Los pacientes se incluyeron independientemente de la presencia de fibrosis, pero se excluyó a los pacientes con cirrosis descompensada. La evaluación del estadio de fibrosis se realizó mediante pruebas elastográficas (FibroScan®, Echosens, París, Francia) y/o biopsia hepática cuando estaba disponible. Los pacientes se clasificaron en 2 grupos según si habían recibido tratamiento previo o no con INF-Peg + RBV.

Los pacientes coinfectados con virus de hepatitis B, virus de hepatitis A, virus de inmunodeficiencia humana o pacientes con historial psiquiátrico fueron excluidos. Los padres o tutores legales proporcionaron un consentimiento informado por escrito antes de iniciar los procedimientos relacionados con el estudio. Los pacientes mayores de 12 años dieron su consentimiento por escrito.

Tratamiento

Antes de iniciar el tratamiento, todos los pacientes fueron visitados por un hepatólogo pediátrico y un farmacólogo clínico para evaluar la posibilidad de interacciones medicamentosas. El tratamiento se inició siguiendo las directrices de tratamiento antiviral DAA de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD)¹⁹. Los pacientes de 12 a 18 años siguieron las siguientes recomendaciones: pacientes sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1a, 1b o 4 del VHC con o sin cirrosis utilizaron una combinación diaria de dosis fija de ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) durante 12 semanas; pacientes tratados previamente con INF-Peg + RBV infectados con genotipo 1a, 1b o 4 VHC sin cirrosis utilizaron una combinación de dosis fija diaria de ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) durante 12 semanas, y pacientes tratados previamente con INF-Peg + RBV infectados con genotipo 1a, 1b o 4 VHC con cirrosis compensada utilizaron una combinación de dosis fija diaria de ledipasvir (90 mg)/sofosbuvir (400 mg) durante 24 semanas.

Los pacientes de 6 a 12 años siguieron las siguientes recomendaciones: pacientes sin tratamiento previo infectados con el genotipo 1a, 1b o 4 del VHC sin cirrosis utilizaron una combinación diaria de dosis fija de ledipasvir

(45 mg)/sofosbuvir (200 mg) durante 12 semanas, y pacientes previamente tratados con INF-Peg + RBV infectados con genotipo 1a, 1b o 4 VHC con cirrosis compensada usaron una combinación de dosis fija diaria de ledipasvir (45 mg)/sofosbuvir (200 mg) durante 24 semanas.

Variable principal

El objetivo principal de eficacia fue una respuesta virológica sostenida, que se definió como un nivel de ARN del VHC por debajo del límite inferior de cuantificación, a las 12 semanas después del final del tratamiento.

Evaluación de eficacia

Se determinó la carga viral en suero para cada paciente en el cribado y en las semanas 2, 4, 6, 8 y 12. En pacientes tratados durante 24 semanas, se obtuvieron muestras de sangre adicionales para evaluar los niveles de ARN del VHC a las 16, 20 y 24 semanas. Después del final del tratamiento, se obtuvieron muestras de sangre a las 4, 8, 12 semanas y cada 12 semanas a partir de entonces. Los niveles de ARN del VHC en plasma se analizaron usando la prueba Roche Amp liprep/COBAS TaqMan HCV, v2.0 (Roche Molecular Systems, Inc., Branchburg, NJ, EE. UU.), que tiene un límite inferior de cuantificación de 15 U/ml.

Evaluaciones de seguridad

Durante el tratamiento, se recogieron los datos de constantes vitales, examen físico completo, eventos adversos, ingesta concomitante de medicamentos y pruebas de laboratorio clínico en cada visita.

Resultados

Desde marzo del 2016 hasta julio del 2017, 9 pacientes (7 varones) fueron tratados con una combinación de LDV/SOF en nuestro centro con una edad media de 14,8 años (8,48-17,91). Las características demográficas se muestran en la [tabla 1](#). El mecanismo de transmisión fue transmisión vertical en 6 casos (66,6%). Un paciente adicional fue adoptado a los 3 años de edad. Aunque es muy probable que el contagio sea por transmisión vertical, no se disponía de informes médicos previos a la adopción. Un paciente con anemia de Fanconi recibió un trasplante de médula ósea de su padre infectado con el VHC (el único donante haploidéntico disponible). El paciente restante era un receptor de trasplante de riñón que se infectó durante una sesión de diálisis. Cinco pacientes con una mediana de edad de 8,2 años (3-15 años) habían recibido tratamiento con INF-Peg + RBV durante una mediana de 8,5 meses (3-12 meses). Dos de ellos no tuvieron respuesta al tratamiento, 2 mostraron una respuesta parcial y el quinto paciente presentó una recaída viral 3 meses después del final del tratamiento. Todos los pacientes presentaron efectos secundarios relacionados con el tratamiento INF-Peg + RBV (2 aplasia medular, 2 cefalea y fiebre y uno lesión en el sitio de punción). Los 9 pacientes del estudio tratados con la combinación LDV/SOF presentaban un polimorfismo genético de IL-28B distinto del CC, presentando un genotipo 1a (4 pacientes), genotipo 1b

Tabla 1 Características demográficas y virales

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9
Edad al inicio de tratamiento (años)	14,85	17,34	8,48	9,11	12,31	17,91	12,08	15,48	17,31
Sexo	Varón	Mujer	Varón	Varón	Varón	Varón	Mujer	Varón	Varón
Peso (kg)	66,50	75,50	26,00	21,00	54,00	85,00	40,00	53,00	75,00
Raza	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Caucásica	Afroamericana	Caucásica	Caucásica
Genotipo	1b	1b	1b	4	1b	1a	1a	1a	1a
IL 28B	CT	CT	TT	CT	CT	TT	CT	CT	CT
HCV RNA (log ₁₀ U/ml) pretratamiento	6,20	6,23	6,01	6,20	6,80	6,10	5,91	6,50	6,62
Negativización VHC (semanas)	4	4	4	6	2	4	4	6	4
Fibrosis	F0	F1	F2	F4	F2	F3	F3	F4	F2
Método determinación fibrosis	Biopsia	Biopsia	Elastografía	Biopsia	Elastografía	Elastografía	Elastografía	Elastografía	Elastografía
INF-PEG + RVB previo	Sí	Sí	No	Sí	Sí	No	No	Sí	No
Enfermedades concomitantes	No	No	Cirugía Fontan	No	No	T. médula ósea (anemia Fanconi)	Trasplante riñón (lupus)	No	No
AST pretratamiento	45,00	42,00	81,00	206,00	60,00	108,00	99,00	62,00	85,00
ALT pretratamiento	21,00	27,00	37,00	52,00	31,00	35,00	32,00	25,00	35,00
Vía transmisión	Vertical	Vertical	Desconocida	Vertical	Vertical	Transfusión	Aguja contaminada	Vertical	Vertical

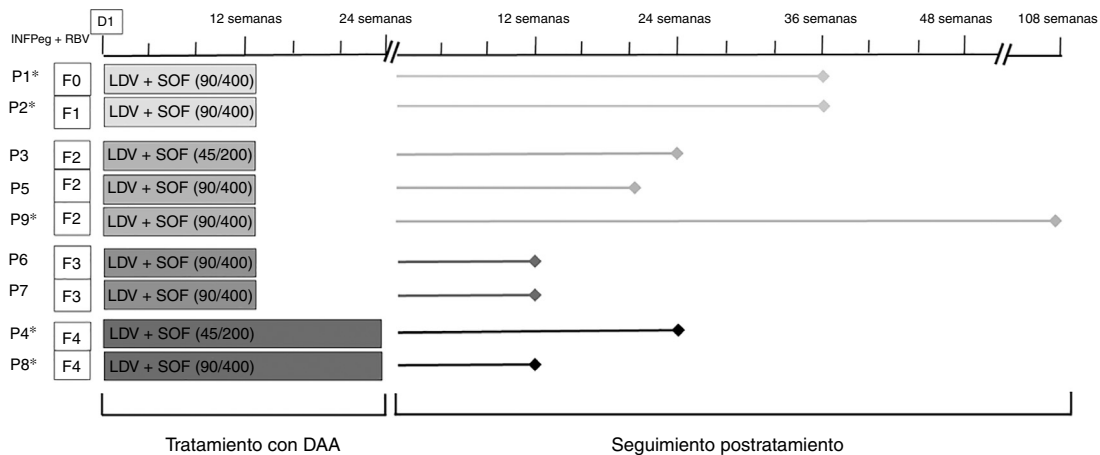


Figura 1 Tratamiento con antivirales de acción directa. En la primera columna se especifica el número de paciente. Con asterisco (*), los pacientes tratados previamente con interferón-ribavirina. La segunda columna determina el grado de fibrosis pretratamiento según la escala Metavir. Tercera columna: dosis y duración de tratamiento. Las líneas especifican el seguimiento posterior a la finalización de tratamiento.

(4 pacientes) y genotipo 4 (un paciente). Al inicio del tratamiento, 8 de 9 pacientes tratados con LPV/SOF (88,8%) tenían algún grado de fibrosis (un paciente presentaba F1, 3 pacientes F2, 2 pacientes F3 y 2 pacientes F4, uno de ellos con nódulos de regeneración confirmados por biopsia). Todos los pacientes acudieron a las visitas programadas de seguimiento durante el estudio. La duración del tratamiento fue de 12 semanas en 7/9 pacientes y 24 semanas en 2 pacientes cirróticos tratados previamente con INF-Peg + RBV. La mediana de seguimiento posterior al tratamiento fue de 24 semanas (12-104) (fig. 1).

Respuesta virológica

La mediana de la carga viral previa al tratamiento fue de 6,2 log (5,9-6,8) con negativización del ARN del VHC a las 4 semanas después de comenzar el tratamiento en el 77,7% (7/9) de los pacientes. Los 2 pacientes restantes mostraron carga viral negativa a las 6 semanas después del inicio del tratamiento (2/9, 22,2%). Todos los pacientes mantuvieron una RVS 12 semanas después del final del tratamiento, independientemente de su polimorfismo genético IL28B, el estado previo del tratamiento INF-Peg + RBV y el estadio de fibrosis previo al tratamiento (fig. 2).

Seguridad

Tres pacientes (33,3%) tuvieron algún tipo de efecto adverso. Dos pacientes tuvieron cefalea leve (22,2%) y un paciente tuvo aftas orales recurrentes (11,1%). Ningún paciente presentó alteraciones del hemograma o de la función renal durante el tratamiento. Ningún paciente presentó eventos adversos graves que requirieran la retirada del medicamento.

Discusión

El VHC es responsable de una gran carga de enfermedad en todo el mundo. Aunque la transmisión del VHC en los

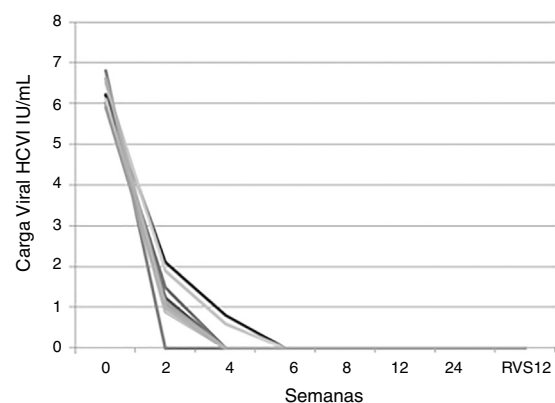


Figura 2 Evolución de la carga viral del virus de la hepatitis C. La gráfica expone el descenso de la carga viral del virus de hepatitis C durante el tratamiento con ledipasvir/sofosbuvir. El 100% de los pacientes alcanzan la negativización del virus a las 6 semanas de tratamiento.

países desarrollados está casi restringida a la transmisión perinatal⁴, en otras partes del mundo la transmisión parenteral sigue siendo un problema con altas tasas de infección por el VHC²⁰. Hasta hace pocos meses, el estándar de tratamiento para los niños con infección crónica por hepatitis C era usar 24-48 semanas de INF-Peg subcutáneo y RBV por vía oral¹³. Aunque este tratamiento podía ser efectivo en algunos casos, conllevaba una cantidad significativa de efectos secundarios²¹. Gracias a los avances para comprender la estructura molecular y el ciclo vital del VHC, se han podido desarrollar nuevos fármacos conocidos comúnmente como antivirales de acción directa³. Desde 2013, los regímenes de DAA han sido aprobados para su uso en adultos con infección crónica por el VHC con excelente eficacia (SVR12 > 90%) y perfil de seguridad⁸. La introducción de estos DAA en el tratamiento de pacientes adultos ha cambiado por completo el paradigma de la infección crónica por VHC y la ha convertido en una infección de elevada tasa de curación con tratamiento oral sin efectos secundarios importantes^{11,12,22}.

Desafortunadamente, los regímenes DAA para tratar a niños con infección crónica por VHC solo están disponibles en España como uso compasivo, estando ya aprobados para su uso en pediatría en otros países^{17,18}.

Algunos problemas son evidentes en el campo del tratamiento del VHC en niños. En primer lugar, hay una escasez de estudios de farmacocinética, eficacia y seguridad en la población pediátrica. Además, a pesar de las pautas bien establecidas para el tratamiento del VHC en adultos, no hay consenso sobre qué pacientes con VHC deben tratarse y cuándo deben hacerlo. Además, el coste derivado de tratamiento con DAA, que es muy significativo incluso en los países desarrollados, no puede pasarse por alto. Sin embargo, tras los resultados de los últimos estudios en edad pediátrica^{15,16} que ponen de manifiesto su seguridad y efectividad en esta población, los tratamientos con DAA deberían convertirse en el tratamiento de elección en la población pediátrica en el futuro cercano en España. Teniendo en cuenta los excelentes resultados obtenidos con DAA en pacientes adultos y los resultados de estudios preliminares realizados en pacientes pediátricos, es muy difícil justificar el uso continuado de INF-Peg + RVB en niños.

En nuestro estudio, 9 pacientes pediátricos con infección crónica por VHC genotipo 1 y 4 fueron tratados con LPV/SOF durante 12 o 24 semanas, dependiendo de su estado INF-Peg + RBV y su estadio de fibrosis. La tasa general de RVS a las 12 semanas fue del 100%. Esta elevada eficacia del tratamiento también fue seguida por una negativización muy rápida de la carga viral del VHC con un ARN del VHC indetectable en la semana 4 en el 77% de los pacientes y en la semana 6 en el 100% de los pacientes. Algunos autores han indicado que en pacientes sin tratamiento previo con fibrosis leve y carga viral baja (< 6 millones de U /ml) los regímenes LPV/SVOF de 8 semanas pueden mostrar RVS similar a los regímenes de 12 semanas²³. Parece interesante resaltar que en nuestra serie pacientes con cirrosis compensada y experiencia de tratamiento INF-Peg + RBV son los pacientes que negativizaron la carga viral más tarde (en la semana 6), apoyando la idea de que los tratamientos más cortos podrían estudiarse en el futuro para pacientes seleccionados.

El estudio presenta principalmente 2 limitaciones: 1) serie pequeña: a pesar del hecho de que el número de pacientes en nuestro estudio es pequeño, es razonable suponer que los regímenes DAA pueden ser al menos tan efectivos en niños como en la población adulta; y 2) corto periodo de seguimiento: sería importante valorar la evolución de los pacientes con mayores grados de fibrosis con periodos de seguimiento más largos tras el aclaramiento viral. Igual que los resultados publicados en adultos, no se observaron diferencias en términos de eficacia o efectos secundarios según el genotipo (1 o 4), el polimorfismo IL28B o el estado de tratamiento INF-Peg + RBV. A pesar de que en el estudio se han recogido los polimorfismos genéticos de IL28B, no se ha descrito en la literatura ninguna relación entre dichos polimorfismos con la respuesta terapéutica a los DAA, a diferencia de lo que sucedía con IFN-RBV. Por este motivo, los autores no consideran necesario solicitar el polimorfismo de IL28B a un paciente pediátrico antes de iniciar tratamiento con DAA.

Además, es importante destacar que presentamos un estudio de práctica clínica, en el que se incluyó a un paciente trasplantado de riñón, un paciente trasplantado de médula ósea y un paciente sometido a cirugía cardíaca. Se realizó una estrecha vigilancia, especialmente en los niveles de tacrolimús en el paciente de trasplante de riñón. Se ha publicado previamente que era seguro y eficaz utilizar la combinación LDP/SOF en la enfermedad renal en etapa terminal o en pacientes con trasplante renal con infección por HCV²⁴. En nuestro paciente, no se observaron alteraciones en los niveles de tacrolimús o disfunción renal durante el tratamiento, presentando una negativización de la carga viral en la semana 4.

En términos de eventos adversos, todos fueron leves y muy similares a los informados en los estudios de adultos¹². Ningún niño suspendió el estudio debido a los efectos secundarios y ninguno tuvo un evento adverso grave o potencialmente mortal relacionado con el medicamento estudiado.

Para concluir, el tratamiento con LPV/SOF en pacientes pediátricos con infección crónica por el VHC, genotipos 1 y 4, es seguro y efectivo con RVS12, dato similar al obtenido en estudios de pacientes adultos. La dosis utilizada en adultos parece ser efectiva y bien tolerada en adolescentes. Sin embargo, se necesitan más estudios que recluten un mayor número de pacientes para extender el uso de los regímenes DAA a la población pediátrica por un beneficio de coste efectividad en curar la infección y sus complicaciones de forma precoz.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Lawitz E, Mangia A, Wyles D, Rodriguez-Torres M, Hassanein T, Gordon SC, et al. Sofosbuvir for previously untreated chronic hepatitis C infection. *N Engl J Med*. 2013;368:1878–87.
2. Mohd Hanafiah K, Groeger J, Flaxman AD, Wiersma ST. Global epidemiology of hepatitis C virus infection: New estimates of age-specific antibody to HCV seroprevalence. *Hepatol Baltim Md*. 2013;57:1333–42.
3. Lee A, Rajanayagam J, Abdel-Hady M, Chronic Hepatitis C. Infection in children: Current treatment and new therapies. *J Clin Transl Hepatol*. 2015;3:36–41.
4. Indolfi G, Azzari C, Resti M. Perinatal transmission of hepatitis C virus. *J Pediatr*. 2013;163:1549–52.
5. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatol Baltim Md*. 2002;36:5106–13.
6. El-Shabrawi MH, Kamal NM. Burden of pediatric hepatitis C. *World J Gastroenterol*. 2013;19:7880–8.
7. Indolfi G, Bartolini E, Casavola D, Resti M. Chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents: Epidemiology, natural history, and assessment of the safety and efficacy of combination therapy. *Adolesc Health Med Ther*. 2010;1:115–28.
8. 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;54:838–55.

9. 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;48:630–5.
10. Bortolotti F, Verucchi G, Cammà C, Cabibbo G, Zancan L, Indolfi G, et al. Long-term course of chronic hepatitis C in children: From viral clearance to end-stage liver disease. *Gastroenterology.* 2008;134:1900–7.
11. Afdhal N, Reddy KR, Nelson DR, Lawitz E, Gordon SC, Schiff E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for previously treated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1483–93.
12. Afdhal N, Zeuzem S, Kwo P, Chojkier M, Gitlin N, Puoti M, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for untreated HCV genotype 1 infection. *N Engl J Med.* 2014;370:1889–98.
13. Sokal EM, Bourgois A, Stéphenne 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;52:827–31.
14. Garrison KL, Mathias A, Kersey K, Kanwar B, Ni L, Jain A, et al. Pharmacokinetics of once daily sofosbuvir and ledipasvir/sofosbuvir in HCV-infected pediatrics aged 6 to < 12 years old. *Hepatology.* 2016;64:878A.
15. Balistreri WF, Murray KF, Rosenthal P, Bansal S, Lin C-H, 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.* 2016;66:371–8.
16. 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;66:1102–10.
17. U.S. Food and Drugs Administration. highlights of prescribing information. Sovaldi® (sofosbuvir) tablets, for oral use [consultado Ene 2016]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/204671s006lbl.pdf.
18. U.S. Food and Drugs Administration. Highlights of prescribing information. Harvoni® tablets, for oral use [consultado Ene 2016]. Disponible en: https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/205834s017lbl.pdf.
19. AASLD/IDSA HCV Guidance Panel. Hepatitis C guidance: AASLD-IDSA recommendations for testing, managing, and treating adults infected with hepatitis C virus. *Hepatology.* 2015;62:932-954.
20. Barakat SH, El-Bashir N. Hepatitis C virus infection among healthy Egyptian children: Prevalence and risk factors. *J Viral Hepat.* 2011;18:779–84.
21. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, Camarena C, Frauca E, et al. Efficacy and safety of peginterferon-alpha2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:142–8.
22. Sulkowski MS, Gardiner DF, Rodriguez-Torres M, Reddy KR, Hasanein T, Jacobson I, et al. Daclatasvir plus sofosbuvir for previously treated or untreated chronic HCV infection. *N Engl J Med.* 2014;370:211–21.
23. Kowdley KV, Gordon SC, Reddy KR, Rossaro L, Bernstein DE, Lawitz E, et al. Ledipasvir and sofosbuvir for 8 or 12 weeks for chronic HCV without cirrhosis. *N Engl J Med.* 2014;370:1879–88.
24. Cholongitas E, Pipili C, Papatheodoridis GV. Interferon-free regimens in patients with hepatitis C infection and renal dysfunction or kidney transplantation. *World J Hepatol.* 2017;9:180–90.