



6° CONGRESO ARGENTINO DE HEPATOLOGIA PEDIATRICA

Buenos Aires 24, 25 y 26 de Abril de 2017

Hepatitis Virales. Nuevos Escenarios
HEPATITIS B: TRATAMIENTO ACTUAL

Dra. Carol Lezama Elecharri
Unidad 4 – Hepatología
Hospital de Niños "Ricardo Gutiérrez"
Buenos Aires - Argentina

HBV CRONICA EN NIÑOS TRATAMIENTO

- Enfermedad “leve” en la infancia y la adolescencia
- Complicaciones esperables en la vida adulta

Tratamiento en la infancia dirigido a:

**Prevenir las complicaciones tardías,
más que a la urgencia de tratar
la enfermedad hepática**

HBV CRONICA EN NIÑOS TRATAMIENTO

Objetivos

Inducir o acelerar la transición
Fase de replicación viral activa



Estado de portador inactivo
eventual
Erradicación de la infección

HBV CRONICA EN NIÑOS

Objetivos del Tratamiento

- Suprimir la replicación viral:
 - Neg. DNA HBV – Seroconversión e /anti e
- Normalizar los test de función hepática
- Mejorar la histopatología
 - Inflamación
 - Fibrosis
- Obtener el clearance del HBs Ag
- Evitar la integración del DNA HBV



RIESGO DE CIRROSIS Y HEPATOCARCINOMA

HBV CRONICA EN NIÑOS TRATAMIENTO

IFN- α

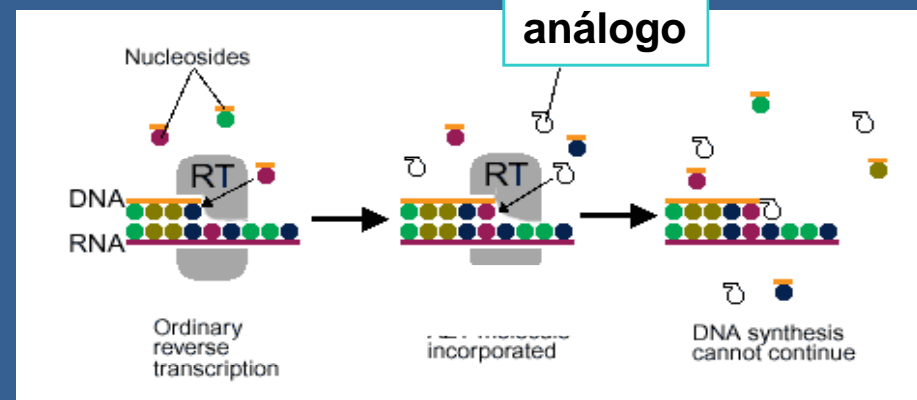


- Inmunomodulación
- Efecto antiviral

Antivirales



Inhiben síntesis DNA-VHB

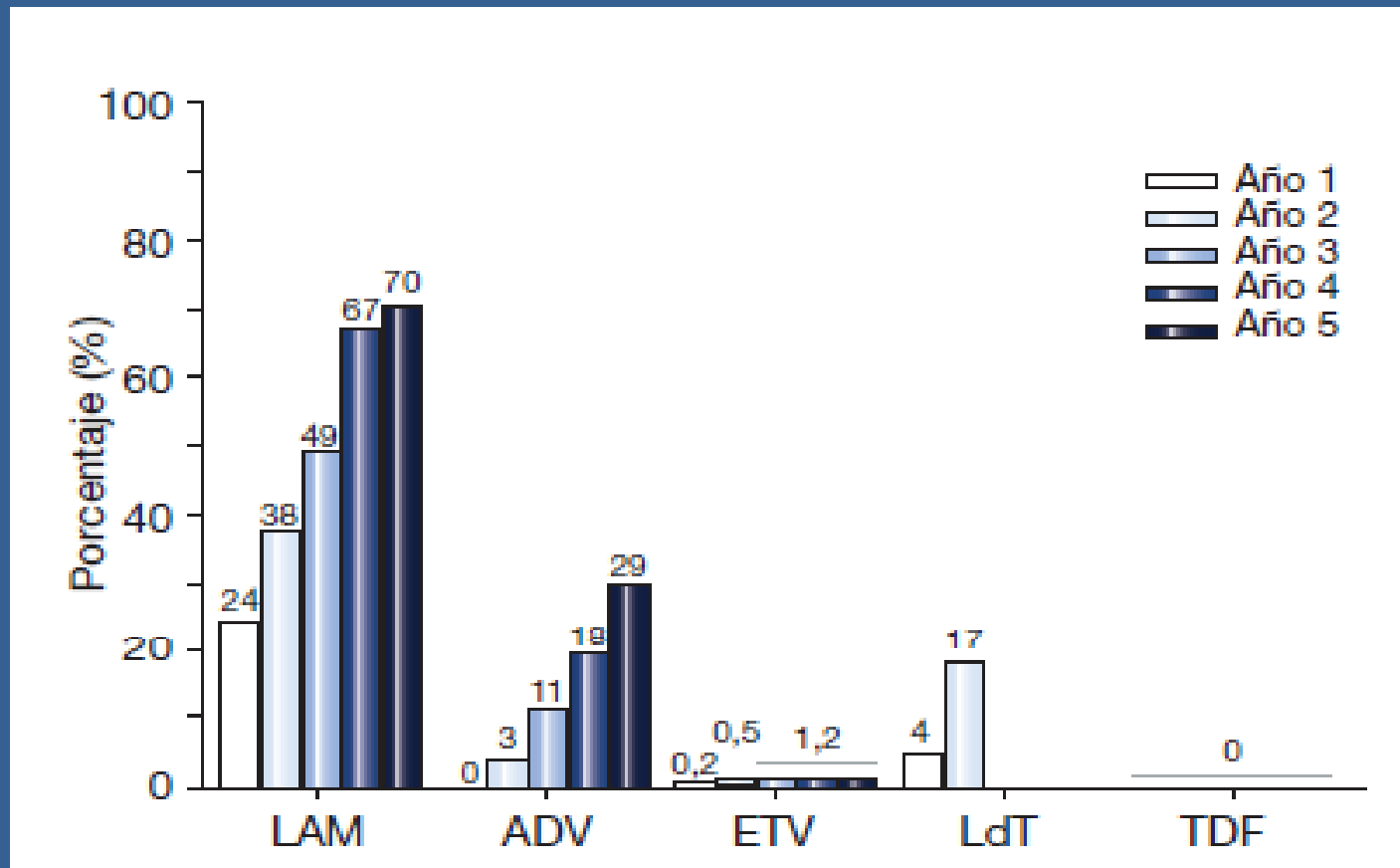


Lamivudina
Telvibudina
Entecavir

Adefovir
Tenofovir

HBV CRONICA EN NIÑOS

Resistencia a Drogas Antivirales



INTERFERON

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con IFN

- Protocolos controlados
- 5 MU/m² sup. corporal 3 veces/semana durante 6 meses
 - ALT ↑
 - Viremia baja o intermedia
 - HCA ↑
- ↑ 2 – 3 veces seroconversión e anti/e
(hasta 12 meses post tratamiento)
- No está indicado el re tratamiento en no respondedores

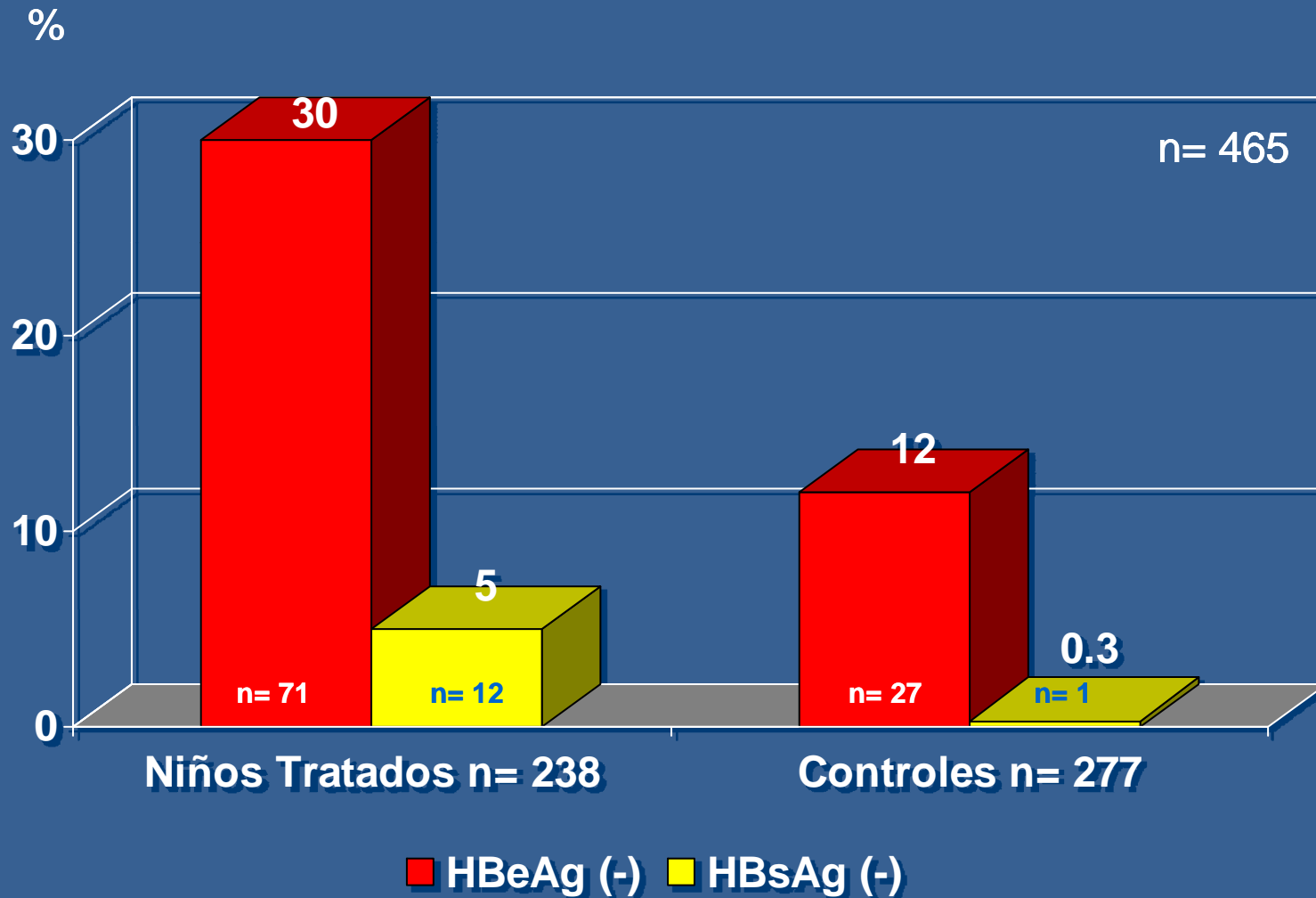
Jonas et al. Hepatology 2010

Sokal et al J Hepatol 2012

HBV CRONICA EN NIÑOS

Eficacia del Tratamiento con IFN

Metanálisis de 9 Estudios



**ANALOGOS
NUCLEOSIDOS/ NUCLEOTIDOS**

The New England Journal of Medicine
2002; 346; 1706-13

**CLINICAL TRIAL OF LAMIVUDINE IN CHILDREN
WITH CHRONIC HEPATITIS B**

MAUREEN M. JONAS, M.D., DEIRDRE A. KELLEY, M.D.,
JACEK MIZERSKI, M.D., ISABEL BADIA, M.D.

JORGE A. AREIAS, M.D., KATHLEEN B. SCHWARZ, M.D., NANCY R. LITTLE,
B.S., MARTIN J. GREENSMITH, Ph.D., STEPHEN D. GARDNER, M.S.P.H., M.
STEVE BELL, B. Sc, AND ETIENNE M. SOKAL, M.D.

FOR THE INTERNATIONAL PEDIATRIC LAMIVUDINE INVESTIGATOR
GROUP

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con LAMIVUDINA

Estudio Multicéntrico Multinacional Randomizado.
Tratados: 191. Placebo 97. n= 288

Resultados

- Respuesta virológica
 - Tratados 23 %
 - Placebo 13 %

} p: 0.04
- Normalización de las transaminasas
- Mutante YMDD 19 %

Conclusiones

En niños con HBV crónica, 52 semanas de tratamiento con Lamivudina estuvo asociado a una respuesta virológica significativamente mayor que el uso de placebo

The New England Journal of Medicine
2002; 346; 1706-13

HBV CRÓNICA EN NIÑOS Tratamiento con LAMIVUDINA

- 276 niños – 24 meses de tratamiento
 - VR: 54% en pacientes sin resistencia a la droga
 - HBsAg negativización: 3%
- 49 % de incidencia de YMDD en pacientes que fueron tratados durante 2 años y 64% a los tres años.

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con Adefovir Dipivoxil

- Estudio doble ciego, randomizado. En niños de 2 a 17 años.
- Total:173 niños (AgHBe +): Adefovir: 115, Placebo: 58.
- Adefovir: 2 – 6 años: 0.3 mg / k / día
7 – 11 años: 0.25 mg / k / día
11 – 17 años 10 mg / día } 48 semanas
- Objetivo: “Seguridad, eficacia y farmacocinética de adefovir dipivoxil en niños y adolescentes (edades 2 a <18 años) con hepatitis B crónica”
- Respuesta Viroológica: HBV DNA: <1000 copias/ mL a la semana 48

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con Adefovir Dipivoxil

- Importante actividad antiviral en niños mayores (12-17 años): 23%.
- Pareciera ser menos efectivos en niños menores (2- 11 años), no diferencia estadísticamente significativa entre ADV y Placebo.
- No detección de mutantes asociadas con resistencia al ADV en 48 semanas de tratamiento.
- Bien tolerado.

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con Tenofovir

- Estudio doble ciego, randomizado, en adolescentes de 12 a 18 años.
Total: 106 pacientes. Tenofovir 300 mg: 52 Placebo: n:54
72 semanas.
- 91% HBeAg (+). 85% Tratamiento previo.
- Objetivo: "Respuesta virológica (RVS): HBV DNA < 400 copias/ mL a la semana 72"
- Resultados:

| | |
|----------------------------|-------------|
| RVS: 46/ 52 (89%) tratados | } p < 0,001 |
| 0/ 54 (0%) placebo | |

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con Tenofovir

- No ≠ entre tratamiento previo o no.
- No resistencia tenofovir a semana 72.
- Eventos adversos: 24% Placebo
10% Tenofovir
- Conclusión: "El tratamiento con Tenofovir en adolescentes con HBV crónica fue bien tolerado y altamente efectivo para ↓ DNA HBV tanto en pacientes tratados como en los no tratados previamente".

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con Entecavir

- Estudio Multicéntrico, Intervencionista, niños de 2 a 17 años.
- Objetivo: "Evaluación de la, seguridad, Tolerabilidad y eficacia de Entecavir (ETV) en niños con infección crónica por HBV AgHBe positivo".
- Grupo A: Sin experiencia con Lamivudina.
Grupo B: Experiencia previa con Lamivudina
Grupo C: Experiencia previa análogos nucleósidos/ tidos
- Sin experiencia LAM: 0.015 mg / k hasta 0.5 mg
Experiencia previa: 0.030 mg / k hasta 1 mg } 48 o 120 semanas

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con Entecavir

| | GRUPO A | GRUPO B | GRUPO C | TOTAL |
|---------------------------|---------|---------|---------|-------|
| PARTICIPANTES | 24 | 19 | 5 | 48 |
| EDAD | 9.2 | 11 | 8.8 | 9.9 |
| COHORTES | | | | |
| $\geq 2 \leq 6$ | 7 | 3 | 2 | 12 |
| $> 6 \leq 12$ | 9 | 7 | 2 | 18 |
| $> 12 \leq 18$ | 8 | 9 | 1 | 18 |
| DNA HBV (Log 10 IU/mL) | 7.92 | 7.74 | 7.96 | 7.85 |
| ALT (U/L) | 142 | 125.7 | 44.6 | 125.8 |

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento con Entecavir 48 semanas e TTo

| | GRUPO A | GRUPO B | GRUPO C |
|--------------------------------|-------------|------------|---------|
| DNA < 50 IU/mL | 14/24 (58%) | 9/19 (47%) | – |
| Neg Ag HBe | 10/24 (41%) | 3/19 (16%) | – |
| Neg Ag HBs | 1/24 (4%) | 0/19 | – |
| Seroconversion e/anti e | 10/24 (41%) | 3/19 (16%) | – |
| Neg DNA | 13/24 (54%) | 6/19 (32%) | – |
| Respondedores por Protocolo | 7/24 (29%) | 3/19 (16%) | – |
| SAE | 2 | 0 | 0 |

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento: IFN – Antivirales ?

| | (PEG-)IFN | AN |
|----------------|--|---|
| Ventajas | <ul style="list-style-type: none">• Duración finita• Ausencia de resistencia• Tasas superiores de seroconversión anti-HBe y anti-HBs con 12 meses de tratamiento | <ul style="list-style-type: none">• Efecto antiviral potente• Buena tolerancia• Administración oral |
| Inconvenientes | <ul style="list-style-type: none">• Efecto antiviral moderado• Tolerabilidad inferior• Riesgo de acontecimientos adversos• Inyecciones subcutáneas | <ul style="list-style-type: none">• Duración indefinida• Riesgo de resistencia• Seguridad a largo plazo desconocida |

HBV CRONICA EN NIÑOS

Seguridad y Eficacia de Analogos nucleosidos/tidos

| | LAMIVUDINA | ADEFOVIR | ENTECAVIR | TELVIBUDINA | TENOFOVIR |
|---------------------|------------|----------|-----------|-------------|-----------|
| ACTIVIDAD ANTIVIRAL | ++ | + | +++ | +++ | +++ |
| EVENTOS ADVERSOS | + | ++ | + | ++ | ++ |
| RESISTENCIA | ALTA | MEDIA | BAJA* | ALTA | BAJA |

* Resistencia alta en pacientes con resistencia previa a la Lamivudina

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamientos Probables

- Interferón Alfa 2b
- Lamivudina
- Adefovir dipivoxil
- Entecavir
- Interferón Pegilado
- Telbivudine
- Tenofovir

Aprobado para su uso en
pediatría en Argentina

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento - Conclusiones

➤ TRATAMIENTO NO INDICADO EN:

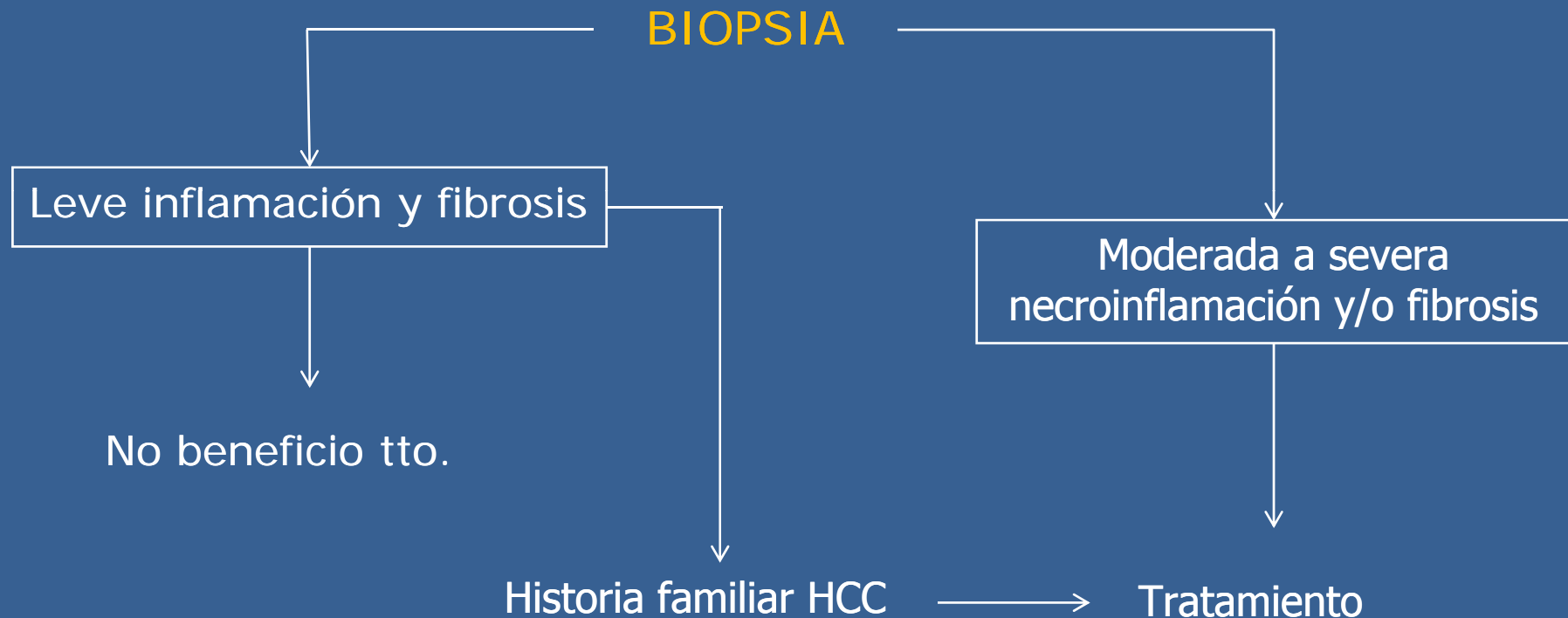
- Fase inmunotolerancia (DNA HBV ↑ - ALT N)
- Portadores inactivos (ALT N – No replicación)

➤ FASE INMUNOACTIVA O REACTIVACION:

- ALT > 1,5 LSN persistente por al menos 6 meses
- Replicación viral DNA HBV \geq 2000 UI/mL

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento – Conclusiones



2013 guidelines of the European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition.

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento – Conclusiones

➤ Niños con:

- Cirrosis
- Coinfección con HDV
- Rápido deterioro de la función hepática
- Quimioterapia inmunosupresora o citotóxica

TRATAMIENTO
INDICADO

➤ IFN α / Entecavir: drogas de elección

➤ Análogos nucleótidos/sidos: monitoreo cercano por desarrollo de resistencia

HBV CRONICA EN NIÑOS

Tratamiento – Conclusiones

Pocos niños requieren tratamiento en forma impostergable, a pesar que la enfermedad hepática significativa puede presentarse a esta edad.

DESAFIO TERAPEUTICO:

- Selección candidato
- “Timing” adecuado
- Elección de la droga

MUCHAS GRACIAS



HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIERREZ