

M. Ruiz Moreno

*An Esp Pediatr 1998;48:451-455.*

### Tratamiento de la hepatitis crónica viral

La hepatitis crónica (HC) viral es fundamentalmente secundaria a infección por los virus B y C de la hepatitis. En el caso del virus B (VBH), la tendencia a la cronicidad depende mucho de la edad y de la vía de contagio. Si la transmisión de la infección es vertical (TV) el porcentaje de infección es mayor cuando la madre tiene replicación activa del VBH, con marcadores séricos de AgHBe y ADN-VBH. En tal caso, la probabilidad de infección de su hijo recién nacido (RN) oscila entre 80 y 95% y, de ellos, la mayoría evoluciona a la cronicidad, es decir, con persistencia de la infección del VBH y afectación hepática e incremento de transaminasas, por un período de tiempo superior a los 6 meses<sup>(1,2)</sup>.

Otra posibilidad de TV es cuando la madre tiene anti-HBe como marcador de HC-VBH. En tal caso, la infección se transmite al feto o RN en una proporción más baja que, según los diversos estudios, varía entre 0 y 20%<sup>(1,3)</sup>. Esta variabilidad depende de si el virus tiene mutaciones precoces que impidan la síntesis de AgHBe, aunque siga con replicación activa (presencia de ADN-VBH)<sup>(4)</sup>. Por ello, el mejor método de detección de riesgo potencial de TV por VBH es la determinación materna del AgHBs<sup>(5)</sup>.

Como la mayoría de las TV se adquieren en el parto, la profilaxis frente a la HC por VBH debe ser inmediata al mismo, inyectando al RN una dosis de gammaglobulina hiperinmune de 0,5 ml/ml, además de vacuna específica frente al VBH en la pauta de 0,2 y 6 meses de edad. No parece que la intervención cesárea o la ausencia de lactancia natural disminuyan el riesgo de infección.

La tendencia a la cronicidad de la hepatitis por VBH es alta cuando la vía de contagio ha sido vertical, entre 75 y 95% y, probablemente, se asocia con tolerancia inmunológica del neonato al virus. Suele cursar con bajo grado de necrosis hepatocelular, discreto incremento de transaminasas y alta concentración de ADN-VBH. A partir de la época de RN, el riesgo de cronicidad de la hepatitis por VBH disminuye en relación con la edad del contagio hasta llegar al 6-10% en la población adulta<sup>(1,5)</sup>.

Los mecanismos de desarrollo de la infección crónica por VBH tras el período neonatal son desconocidos, sugiriéndose la falta de producción de interferón o una respuesta anormal del huésped al mismo, como factores determinantes de la cronicidad.

Por otra parte, el virus, debido a su capacidad de mutación genómica, puede eludir la vigilancia inmunológica del enfermo y evitar así su identificación por las células T citotóxicas, persistiendo en replicación activa en el hepatocito<sup>(6,7)</sup>.

La infección crónica por VBH presenta cuatro etapas diferentes y bien conocidas. La primera cursa con marcadores de replicación activa viral en suero y tejido hepático (AgHBe, IgM anti-HBc, ADN-VBH) y coincide con incremento de transaminasas y necrosis hepática. Evoluciona a la siguiente fase en un tiempo variable, muy superior cuando la infección ha sido por TV (10-20 años), que cuando el contagio sucede posteriormente (3-10 años)<sup>(8)</sup>. En nuestro medio, la tasa anual de seroconversión espontánea anti-HBe oscila alrededor del 14% en niños, siendo inferior al 5% en los infectados por TV<sup>(1,9)</sup>.

El paso de la 1ª etapa a la 2ª, en la que no se detecta ya ADN-VBH por hibridación genómica y tienen en suero anti-HBe, se debe a mecanismos no bien conocidos que están en relación con un cambio de la respuesta inmunitaria del huésped a la presencia viral. En la mayoría de los pacientes la detección de anti-HBe va precedida por un incremento del nivel de transaminasas, que evidencia mayor grado de necrosis hepatocelular como respuesta a la actividad inmunológica de las células T citotóxicas<sup>(1,9)</sup>. Esta fase se asocia con progresiva pérdida de la actividad necrótica, la cual puede desaparecer a partir del año después de seroconvertir a anti-HBe y normalizar las transaminasas<sup>(10)</sup>. Sin embargo, tanto en suero como en tejido hepático, sigue detectándose AgHBs y ADN-VBH, aunque éste en cantidades tan bajas que sólo es positivo por técnicas basadas en la reacción en cadena de la polimerasa (PCR)<sup>(10)</sup>. La morfología hepática expresa ausencia de necrosis, si bien persiste cierto grado de citólisis e inflamación portal, además de la fibrosis residual producida en la primera etapa que, incluso, puede llegar a ser una cirrosis inactiva. Este estadio puede prolongarse años; así, la seroconversión a anti-HBe oscila entre 0-2% anual en niños y se explica como una persistencia, a muy bajo nivel de replicación, del VBH<sup>(9-13)</sup>.

En la tercera etapa de la infección crónica por VBH, ya ha desaparecido el AgHBs tanto en suero como en tejido y es indetectable el ADN-VBH sérico, incluso con PCR, aunque aún persiste en tejido hepático. La duración de esta etapa no se conoce bien y es excepcional que en ella el hígado muestre algún daño morfológico activo, aunque sí se mantiene una fibrosis residual, más o menos importante<sup>(10,13,14)</sup>.

Jefe del Servicio de Pediatría. Fundación Jimenez Díaz. Madrid  
Correspondencia: R. Ruiz Moreno. Jefe del Servicio de Pediatría.  
Fundación Jimenez Díaz. Avda. Reyes Católicos, 2. 28040 Madrid

Probablemente exista una cuarta etapa de infección crónica por VBH, con anti-HBs. En ella persiste riesgo potencial, no determinado, de desarrollar carcinoma hepatocelular en sujetos susceptibles. Esta complicación se asocia con la previa integración del ADN-VBH en el genoma del hepatocito, el cual ya no expresa proteínas del core del VBH y ello permite su evasión de la vigilancia inmunológica, sin lisis de las células afectadas<sup>(12,15)</sup>.

Una vez conseguida la seroconversión a anti-HBe y la normalidad de transaminasas lo habitual es persistir así indefinidamente. Sin embargo, es posible que ocurra reactivación de la replicación viral, por causas desconocidas, presentándose con una frecuencia entre 1 y 4% en niños<sup>(10,16)</sup> y de 10 y 15% en adultos<sup>(17)</sup>. La reactivación viral también puede ocurrir cuando la infección es por virus mutante y, en tal caso, se detecta en suero ADN-VBH e incremento de transaminasas, pero no AgHBe<sup>(6,7)</sup>. Otra posibilidad de empeoramiento es la sobreinfección por virus delta, lo que es excepcional en niños.

La infección crónica por VBH es predominantemente asintomática. Su evolución a cirrosis activa es una complicación posible en la primera etapa<sup>(9,11)</sup> y pierde la actividad necrótica posteriormente, permaneciendo como cirrosis inactiva<sup>(9,11,15)</sup>. En la infancia, aproximadamente un 5% de las HC-VBH son cirrosis y no suelen dar síntomas hasta la edad adulta<sup>(9,11)</sup>. Aunque el carcinoma hepatocelular se ha descrito en niños<sup>(15)</sup>, habitualmente aparece tras más de 20 años después del contagio y tampoco es frecuente la patología extrahepática asociada, mediada por inmunocomplejos. Ambas complicaciones, cirrosis y carcinoma hepatocelular, se presentan con mayor frecuencia en los casos transmitidos por vía vertical<sup>(1,15,18,19)</sup>.

Por todo lo expuesto, parece claro que, aunque la infección por VBH no es una enfermedad de expresión clínica importante en la infancia, sí se debe actuar terapéuticamente sobre ella para disminuir el período de replicación del virus, con objeto de evitar complicaciones que puedan ser irreversibles. También es recomendable seguir su evolución durante toda la vida, ya que un diagnóstico precoz de las complicaciones puede hacer eficaz el tratamiento, incluso en el caso de carcinoma hepatocelular. El acortamiento de la fase de replicación activa viral es el objetivo principal de la terapia y consiste en lograr el cese de la multiplicación del virus y, con ello, el paro de la progresión del daño hepático a complicaciones irreversibles. Otro segundo objetivo es el disminuir la fase de contagio de la infección por VBH, controlando la difusión de la enfermedad.

Hasta la actualidad, la mayor experiencia en el tratamiento de la HC-VBH en niños se tiene con el interferón alfa (IFN $\alpha$ ), bien natural o de tipo recombinante<sup>(20-27)</sup>. El IFN tiene propiedades antiviral e inmunomoduladora y, en síntesis, permite la inhibición de la producción proteica por la célula, y su necrosis. También incrementa la expresión, en la membrana del hepatocito, de los antígenos mayores de histocompatibilidad de tipo II y, con ello, permite la lisis de las células hepáticas, al ser reconocidas por los linfocitos T citotóxicos<sup>(28)</sup>.

La eficacia del IFN $\alpha$  se asocia con algunas características

que derivan de la interrelación entre el sistema inmunitario del huésped y el virus B. Se ha comprobado más eficacia cuando el paciente tiene mayor actividad necrótica hepática, mayor nivel sérico de transaminasas, menor grado de replicación viral y mayor expresión celular del AgHBe<sup>(25,29)</sup>.

Contrariamente a la mala experiencia terapéutica que con la HC-VBH en niños chinos, infectados en su mayoría por TV, tuvieron los doctores Lai y cols.<sup>(20)</sup>, en niños caucásicos sí se ha demostrado eficacia, que varía entre 20 y 50% y es significativamente superior en relación a las HC no tratadas. Los primeros resultados satisfactorios se publicaron en 1991<sup>(21,22)</sup>, utilizando interferón alfa recombinante en dosis de 5 y 10 millones de unidades (MU) por metro cuadrado de superficie corporal (m<sup>2</sup> SC), tres veces por semana y durante 6 meses. Posteriormente se han sucedido más estudios controlados con dosis que han variado entre 3 MU y 10 MU<sup>(23-27)</sup> y, actualmente, se piensa que dosis de 5 MU/m<sup>2</sup> SC de IFN linfoblastoide y de 6-7 MU de IFN $\alpha$  recombinante podrían ser suficientes para acelerar significativamente la fase de replicación viral en niños caucásicos<sup>(1)</sup>. Esta tasa de eficacia no se ha conseguido mejorar utilizando tratamientos combinados con otros agentes antivirales o inmunomoduladores<sup>(30,31)</sup> ni con un tratamiento previo con inmunosupresores tipo esteroides<sup>(32-35)</sup>.

La evolución a plazo medio de las HC-VBH que han respondido al tratamiento no es diferente de lo observado en los casos en los que la seroconversión ha sido espontánea<sup>(10)</sup>. Una vez ausentes los marcadores de replicación activa (AgHBe y ADN-VBH), aparece anti-HBe en suero y, después de un tiempo variable (de meses a años), desaparece el AgHBe y ocurre la seroconversión a anti-HBs, si bien ello ocurre generalmente cuando el inicialmente paciente infantil llega a la fase adulta. Se requiere experiencia a largo plazo, superior a 30-40 años para conocer si el tratamiento antiviral que obtuvo la mejoría de la HC, además de acortar el período de replicación activa del virus, logra disminuir la tasa de carcinoma hepatocelular.

El IFN $\alpha$  es una medicación bien tolerada<sup>(20-27)</sup>, sin acontecimientos adversos mayores. Las complicaciones asociadas al tratamiento son pasajeras: síndrome catarral con fiebre en las dos o tres primeras semanas, discreta leucopenia o trombopenia, cansancio, mialgias, disminución ligera del peso y, ocasionalmente, pérdida difusa y reversible de pelo. También se ha descrito enlentecimiento de la velocidad de crecimiento, lo cual desaconseja su uso prolongado en menores de 2 años, salvo casos excepcionales de gran daño hepático. Otras complicaciones son menos probables<sup>(36)</sup>.

Aquellos niños no respondedores a un primer curso de tratamiento con IFN $\alpha$  podrían tratarse en un segundo ciclo con IFN beta, ya que un estudio piloto indica buena tolerancia y eficacia<sup>(37)</sup>, aunque para poder asegurarlo sería necesario un estudio controlado. Tampoco hay experiencia en tratamientos de HC-VBH en niños infectados por virus mutante.

Afortunadamente, debido a la utilización generalizada de la vacuna frente al VBH, cada vez es menor el número de niños con HC-VBH<sup>(38)</sup>, limitándose a los hijos de personas no vacu-

nadas o infectadas con el virus mutado. Por ello, es difícil actualmente ampliar la experiencia con las terapias que en adultos están siendo eficaces, al actuar a nivel intracelular e inhibir directamente la replicación viral<sup>(39)</sup>.

En relación a la infección por el virus C de la hepatitis (VCH), su historia natural en la infancia es peor conocida. La vía predominante de contagio es la parenteral, a través de transfusiones de sangre o productos hemáticos y son de menor importancia la TV o la interfamiliar. Cuando alguien se infecta con VCH tiene alta probabilidad (40-85%) de que la infección sea crónica<sup>(1,40,41)</sup>. Aunque la HC pro VCH suele ser asintomática en la infancia y el daño hepático poco relevante, se ha descrito en esta edad evolución cirrótica<sup>(1,42)</sup> y es evidente la asociación posterior con carcinoma hepatocelular<sup>(43)</sup>.

Las medidas generales frente a la infección por VCH se basan en la detección sistemática de anticuerpos específicos en sangre de donantes y esterilización adecuada de los productos hemáticos. Hasta ahora han fracasado los intentos de obtención de vacuna frente al VCH, debido a que es un virus tipo ARN, con gran capacidad mutagénica. La evolución a la cronicidad puede reducirse dando IFN alfa o beta en la fase aguda de la enfermedad<sup>(44,45)</sup>. Los mejores resultados de la terapia en adultos con HC por VCH se han logrado con 3-5 MU, tres veces por semana, vía subcutánea y durante 6-12 meses<sup>(46,47)</sup>. Sin embargo, al retirar el tratamiento de IFN, la mitad de los respondedores al mismo experimenta recaída, por lo que sólo entre el 25 y 30% de los enfermos responde realmente al mismo<sup>(39)</sup>. Únicamente se ha descrito mejor resultado en el mantenimiento de la respuesta al asociar ribavirina al IFN<sup>(48-51)</sup>.

La ribavirina es un nucleósido sintético, análogo a la guanosina, con amplio espectro de acción frente a los virus ARN y ADN. Su mecanismo antiviral no es bien conocido, si bien estudios preliminares parecen indicar efectos, como son el disminuir la síntesis del ARN, provocar insuficiente transcripción del virus o suprimir la actividad de la polimerasa viral. También parece tener efecto inhibitorio sobre la respuesta inmunológica del huésped. La ribavirina se absorbe bien al administrarla por vía oral y los estudios iniciales en animales y posteriormente en humanos indican que, en general, es bien tolerada<sup>(52,53)</sup>, siendo el efecto adverso más frecuente una anemia hemolítica, media o moderada, reversible a las 2-4 semanas después de retirar la terapia y que obliga a monitorizar la hemoglobina y bilirrubina de los pacientes en tratamiento<sup>(48-51,53)</sup>.

Aunque la ribavirina se ha utilizado en niños con SIDA, su experiencia es mayor en casos de infección por virus sincitial respiratorio, por vía inhalatoria, observándose buena tolerancia en ambas situaciones y los estudios farmacocinéticos de la ribavirina en niños muestran similar comportamiento que en adultos<sup>(54)</sup>.

Su empleo como monoterapia en HC por VCH no logró mejorar el efecto observado con IFN. Sin embargo, estudios recientes han demostrado casi el doble de eficacia en el mantenimiento de la respuesta antiviral con la asociación de ribavirina e IFN que con la obtenida con el IFN solo<sup>(48-51)</sup>. No obstante, son

precisos más estudios controlados que demuestren que tal eficacia se mantiene durante tiempo indefinido.

La experiencia actual en niños con HC por VCH es limitada, aunque la indicación del tratamiento en la infancia parece evidente, dado que es muy bajo el porcentaje de remisión espontánea de la enfermedad<sup>(1)</sup>. Un estudio piloto de terapia con IFN, en niños con transaminasas altas y presencia de ARN-VCH en suero y tejido, con daño hepático de HC<sup>(55)</sup>, logró normalización de transaminasas, utilizando 3 MU/m<sup>2</sup> SC, 3 días a la semana y durante 6 meses, en el 90% de los casos, si bien se observó recaída posterior en la mitad de ellos. Esta respuesta del 45%, se ha mantenido durante más de tres años, observándose también negativización permanente en suero del ARN-VCH. Otros estudios controlados<sup>(56-58)</sup> han demostrado similar respuesta sostenida, o menor<sup>(59)</sup>, tanto en pacientes con previa enfermedad oncológica como en talasémicos<sup>(60,61)</sup>.

No hay ningún estudio publicado de tratamiento en niños con HC-VCH asociando IFN y ribavirina, aunque es esperable un comportamiento similar al de los adultos.

Al igual que con el VBH, respecto a la eficacia del tratamiento de HC por VCH, se conocen factores predictivos de buena respuesta al mismo<sup>(62,63)</sup>. Por parte del huésped: edad, sexo, duración corta de la enfermedad, ausencia de depósitos férricos en hígado, normalidad de ferritina, niveles bajos de transaminasas y ausencia de cirrosis. En relación al virus: baja carga de ARN-VCH, presencia del genotipo 3 del virus C, ausencia de coinfección con otros genotipos virales o con otros virus, como el VBH, delta o el de la inmunodeficiencia humana. Los factores predictivos de buena respuesta al tratamiento en niños son similares a los descritos en adultos, señalándose como positivo la ausencia del genotipo 1b<sup>(64)</sup> y la disminución de la concentración sérica de ARN-VCH al finalizar el primer mes de tratamiento<sup>(55)</sup>.

Sigue siendo preciso encontrar nuevos tratamientos antivirales, con o sin inmunomoduladores, que den respuesta a los pacientes con hepatitis B o C que no respondan a la terapia actual. Por ello, y dado el coste del tratamiento y la existencia de complicaciones asociadas al mismo, se impone la valoración basal de las características del paciente antes de decidir su tratamiento y, en el caso de hacerlo, realizar evaluaciones intermedias en el curso terapéutico, como determinar el nivel sérico de ARN-VCH y de transaminasas, con objeto de decidir si es más conveniente suspender la terapia en aquellos enfermos que no tengan respuesta inmediata a la misma<sup>(65)</sup>.

## Bibliografía

- 1 Bortolotti F. Chronic viral hepatitis in childhood. *Baillière's Clinical Gastroenterology* 1996; **10**:185-206.
- 2 Stevens CE, Neurath RA, Beasley RP, Szmuness W. HBeAg and anti-HBe detection by radioimmunoassay. Correlation with vertical transmission of hepatitis B virus in Taiwan. *J Med Virol* 1979; **3**:237-241.
- 3 Lee SD, Lo KJ, Wu JC y cols. Prevention of maternal-infant hepatitis B transmission by immunization: the role of serum hepatitis B virus DNA. *Hepatology* 1986; **6**:369-373.

- 4 Raimondo G, Tanzi E, Brancatelli S y cols. Is the course of perinatal hepatitis B virus infection influenced by genetic heterogeneity of the virus? *J Med Virol* 1993; **40**:87-90.
- 5 Ruiz Moreno M, García Aguado J, Carreño V y cols. Prevalencia de hepatitis por virus A, B y D en niños. *An Esp Pediatr* 1988; **29**:357-362.
- 6 Carman WF, Jacina MR, Hadziyannis S y cols. Mutation preventing formation of hepatitis B antigen in patients with chronic hepatitis B e infection. *Lancet* 1989; **ii**:588-590.
- 7 Bruneto MR, Giarin M, Saracco G y cols. Hepatitis B virus unable to secrete e antigen and response to interferon in chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 1993; **105**:845-850.
- 8 Bortolotti F, Cadrobbi P, Rude L y cols. Prognosis of hepatitis B transmitted from HBsAg positive mothers. *Arch Dis Child* 1987; **62**:201-203.
- 9 Ruiz Moreno M, Camps MT, García Aguado J y cols. Serological and histological follow-up of chronic hepatitis B infection. *Arch Dis Child* 1989; **64**:1165-1169.
- 10 Ruiz Moreno M, Otero M, Bartolomé J y cols. Long-term outcome after seroconversion and ALT normalization of children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1997; **26**(Suppl):319A.
- 11 Bortolotti F, Calzia R, Cadrobbi P y cols. Liver cirrhosis associated with chronic hepatitis B virus infection childhood. *J Pediatr* 1986; **108**:224-227.
- 12 Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P y cols. Recombinant interferon alpha therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; **22**:1623-1627.
- 13 Molina J, Bartolomé J, Moraleda G y cols. Persistence of hepatitis B virus DNA after reduction of viral replication in serum and liver. *J Med Virol* 1992; **38**:11-15.
- 14 Fong TL, Di Bisceglie A, Gerber MA y cols. Persistence of hepatitis B virus DNA in the liver after loss of HBsAg in chronic hepatitis B. *Hepatology* 1993; **18**:1313-1318.
- 15 Hsu HC, Wu MZ, Chang MH y cols. Childhood hepatocellular carcinoma develop exclusively in hepatitis B surface antigen carriers in three decades in Taiwan. *J Hepatol* 1987; **5**:260-267.
- 16 Bortolotti F. Chronic hepatitis B in childhood. Unanswered questions and evolving issues. *J Hepatol* 1994; **2**:904-909.
- 17 Carreño V, Castillo I, Molina J y cols. Long-term follow-up of hepatitis B chronic carriers who responded to interferon therapy. *J Hepatol* 1992; **15**:102-106.
- 18 Chang MH, Hsu HY, Hsu HC y cols. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology* 1995; **22**:1387-1392.
- 19 Wu TC, Tong MJ, Hwang B y cols. Primary hepatocellular carcinoma and hepatitis B infection during childhood. *Hepatology* 1987; **7**:46-48.
- 20 Lai CL, Lok ASF, Lin HJ y cols. Placebo-controlled trial of recombinant alpha-2 interferon in Chinese HBsAg carrier children. *Lancet* 1987; **ii**:877-880.
- 21 Ruiz Moreno M, Jiménez J, Porres JC y cols. A controlled trial of recombinant interferon-alpha in caucasian children with chronic hepatitis B. *Digestion* 1990; **45**:26-33.
- 22 Ruiz Moreno M, Rúa MJ, Molina J y cols. Prospective, randomized controlled trial of interferon alpha in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1991; **13**:1035-1039.
- 23 Utili R, Sagnelli E, Galanti B y cols. Prolonged treatment of children with chronic hepatitis B with recombinant alpha-2a interferon: a controlled randomized study. *Am J Gastroenterology* 1991; **86**:327-330.
- 24 Sokal EM, Wirth S, Goyens P y cols. Interferon alpha-2b therapy in children with chronic hepatitis B. *Gut* 1993; **34**(Suppl):87-90.
- 25 Barberá C, Bortolotti F, Crivellaro C y cols. Recombinant interferon alpha-2a hastens the rate of HBeAg clearance in children with chronic hepatitis B. *Hepatology* 1994; **20**:287-290.
- 26 Bruguera M, Amat L, García Oscar y cols. Treatment of chronic hepatitis B in children with recombinant alpha interferon. *J Clin Gastroenterol* 1993; **17**:296-299.
- 27 Cullu F, Tümay GT, Kuthu T et al. Traitement de l'hépatite chronique à virus B de l'enfant par des doses modérées d'interferon alpha. *Gastroenterol Clin Biol* 1995; **19**:53-57.
- 28 Bartolomé J. Interferones: características y mecanismos de acción antiviral. *Hepatología Clínica* 1995; **3**:31-38.
- 29 Ruiz Moreno M, Camps T, Jiménez J y cols. Factors predictive of response to interferon therapy in children with chronic hepatitis B. *J Hepatol* 1995; **22**:540-544.
- 30 Ruiz Moreno M, Rúa MJ, Moraleda G, Guardia L y cols. Treatment with gamma interferon versus alpha and gamma interferon in children with chronic hepatitis B. *Pediatrics* 1992; **90**:254-258.
- 31 Ruiz Moreno M, García R, Rúa MJ y cols. Levamisole and interferon in children with chronic hepatitis. *Hepatology* 1993; **18**:264-269.
- 32 Lai CL, Lok ASF, Lin HJ y cols. Use of recombinant alpha-2 interferon (r-IFN) with or without steroids in Chinese HBsAg carrier children: a prospective double blind controlled trial. *Gastroenterology* 1989; **96**(Suppl A):618.
- 33 Utili R, Sagnelli E, Gaeta GB y cols. Treatment of chronic hepatitis B in children with prednisone followed by alpha interferon: a controlled randomized study. *J Hepatol* 1994; **20**:163-167.
- 34 Giacchino R, Main J, Timitilli A y cols. Dual-centre, double-blind, randomized trial of lymphoblastoid interferon alpha with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B. *Liver* 1995; **15**:143-148.
- 35 Gregorio M, Jara P, Vegnente A y cols. Lymphoblastoid interferon alpha with or without steroid pretreatment in children with chronic hepatitis B: a multicentre controlled trial. *Hepatology* 1995; **22**(Suppl):326A.
- 36 Bailly F, Mattei A, Siahmed SN, Trepo C. Uncommon side-effects of interferon. *J Viral Hepatitis* 1997; **4**(Suppl):89-94.
- 37 Ruiz Moreno M, Fernández P, Leal A et al. Pilot interferon-β trial in children with chronic hepatitis B who had previously not responded to interferon-α therapy. *Pediatrics* 1997; **99**:222-225.
- 38 Xu Z-Y, Duan S-C, Margolis HS y cols. Long-term efficacy of active postexposure immunization of infants for prevention of hepatitis B infection. *J Infect Dis* 1995; **171**:54-60.
- 39 Hoofnagle IH, Di Bisceglie AM. The treatment of chronic viral hepatitis. *New Engl J Med* 1997; **336**:347-358.
- 40 Tremolade F, Casarin C, Alberti A y cols. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol* 1992; **16**:273-281.
- 41 Nowicki MJ, William FB. The hepatitis C virus: identification, epidemiology and clinical controversias. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1995; **20**:248-274.
- 42 Bortolotti F, Jara P, Díaz C y cols. Post-transfusion and community-acquired hepatitis C in childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1994; **18**:279-283.
- 43 Kiyosawa K, Sodeyama T, Tanaka E y cols. Interrelationship of blood transfusion, non-A, non-B hepatitis and hepatocellular carcinoma: analysis by detection of antibody to hepatitis C virus. *Hepatology* 1990; **12**:671-675.

- 44 Viladomin L, Genesca J, Esteban JI y cols. Interferon-alpha in acute post-transfusion hepatitis C: A randomized, controlled trial. *Hepatology* 1992; **15**:767-769.
- 45 Onata M, Yokosuka O, Tanako S y cols. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet* 1991; **338**:914-915.
- 46 Davis GL, Balart LA, Schiffer y cols. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alpha: a multicenter randomized, controlled trial. *N Engl J Med* 1989; **321**:1501-1506.
- 47 Nomura H, Kimura Y, Tada H y cols. Effective administration methods and dosages of interferon therapy for chronic hepatitis C. *Clin Ther* 1996; **4**:671-679.
- 48 Lay MY, Kao JH, Young PM y cols. Long-term efficacy of ribavirin plus interferon alpha in the treatment of chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 1996; **111**:1307-1312.
- 49 Bodenheimer HC, Lindsay KL, Davis GL y cols. Tolerance and efficacy of oral ribavirin treatment of chronic hepatitis C: A multicenter trial. *Hepatology* 1997; **26**:473-477.
- 50 Schalm SW, Hansen BE, Chemello L y cols. Ribavirin enhances the efficacy but not the adverse effects of interferon in chronic hepatitis C. Meta-analysis of individual patient data from European Centers. *J Hepatol* 1997; **26**:961-966.
- 51 Davis GL, Esteban R, Rustgiv y cols. Retreatment of relapse after interferon therapy for chronic hepatitis C: an international randomized controlled trial of interferon plus ribavirin vs. interferon alone. *Hepatology* 1997; **26**(Suppl):247A.
- 52 Catlin DH, Smith RA, Samuels AL. 14C-ribavirin: distribution and pharmacokinetic studies in rats, baboons and man. En: Smith RA, Kirkpatrick W (eds). Ribavirin: a broad spectrum antiviral agent. New York: Academic Press, 1980; 83-98.
- 53 Lertora JLL, Rege AB, Lacour JT y cols. Pharmacokinetics and long-term tolerance to ribavirin in asymptomatic patients infected with human immunodeficiency virus. *Clin Pharmacol Ther* 1991; **50**:442-449.
- 54 Connor E, Morrison S, Lane J y cols. Safety, tolerance, and pharmacokinetics of systemic ribavirin in children with human immunodeficiency virus infection. *Antimicrob Agents Chemother* 1993; **37**:532-539.
- 55 Ruiz Moreno M, Rúa MJ, Castillo I y cols. Treatment of children with chronic hepatitis C with recombinant interferon- $\alpha$ : a pilot study. *Hepatology* 1992; **16**:882-885.
- 56 Bortolotti F, Giacchino R, Vajro P y cols. Recombinant interferon-alpha therapy in children with chronic hepatitis C. *Hepatology* 1995; **22**:1623-1626.
- 57 Iorio R, Porzio S, Pensati P y cols. Lymphoblastoid alpha-interferon therapy in chronic hepatitis C. *Arch Dis Child* 1996; **74**:152-156.
- 58 Fujisawa T, Inui A, Ohkawa y cols. Response to interferon therapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr* 1995; **127**:660-662.
- 59 Iorio R, Pensati P, Vajro P y cols. HCV-RNA serum levels in children with chronic hepatitis C and response to interferon therapy. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **24**:487 (Abstract).
- 60 Konatsu H, Fujisawa T, Inui A y cols. Efficacy of interferon in treating chronic hepatitis C in children with a history of acute leukemia. *Blood* 1996; **87**:4072-4075.
- 61 Clemente MG, Balloi R, Podda F y cols. Long-term response to  $\alpha$ -interferon treatment in thalassemia major patients with chronic hepatitis C. En: Chronic Viral Hepatitis in Childhood: Natural history and interferon treatment. Sorrento. August 1997. Abstracts: 57.
- 62 Pagliaro L, Craxi A, Camman C y cols. Interferon- $\alpha$  for chronic hepatitis C: an analysis of pretreatment clinical predictors of response. *Hepatology* 1994; **19**:820-828.
- 63 Davis GL. Prediction of response to interferon treatment of chronic hepatitis C. *J Hepatol* 1994; **20**(Suppl):1-3.
- 64 Ruiz Moreno M, Castillo I, Bartolomé J y cols. HCV genotypes in children and response to interferon therapy. *Hepatology* 1994; **20**:392A.
- 65 Rosenthal P. Chronic hepatitis C viral infection in childhood: to treat or not treat with interferon, that is the question. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; **24**:363-364.