

# TRATAMIENTO PARA LA HEPATITIS C

## Opciones para Niños con Hepatitis C

---

A pesar de que la hepatitis C crónica habitualmente es una enfermedad leve en niños con pocos síntomas o ninguno, puede producirse un daño hepático significativo incluyendo hepatitis severa y cirrosis. En esos casos se debería considerar la intervención médica, incluso un tratamiento antiviral.

Los médicos que tratan a niños infectados con el virus de la hepatitis C (VHC) prácticamente comienzan desde cero. Sólo se dispone de unas pocas drogas para tratar esta infección y no se han estudiado extensamente en niños.

Es difícil llegar a conclusiones firmes acerca de la eficacia y seguridad de la terapia antiviral existente para pacientes jóvenes. Actualmente, no existen tratamientos para la hepatitis C crónica aprobados por la Administración de Alimentos y Drogas de Estados Unidos (FDA) para este grupo específico.

Ante la ausencia de una “norma de atención” para niños infectados, las decisiones sobre el tratamiento farmacológico eficaz a menudo se basan en resultados de ensayos clínicos en adultos, porque simplemente no existen datos pediátricos documentados y autorizados.

Como no existen terapias farmacológicas aprobadas por la FDA para niños, los médicos toman las decisiones de tratamiento basándose en cada caso en particular o inscribiéndolos en los pocos ensayos clínicos que se realizan. En los casos donde no es posible participar en ensayos clínicos, algunos especialistas optan por tratar a los niños con drogas aprobadas sólo para adultos.

En un intento por llegar a un consenso general acerca del tratamiento de la hepatitis C crónica en niños, entrevistamos a especialistas nacionales e internacionales en el campo de la hepatología pediátrica y revisamos las últimas publicaciones. A continuación se resume la información que recabamos acerca de esta importante cuestión pediátrica.

### **Con qué Contamos para el Tratamiento**

Actualmente, en Estados Unidos, no existe una terapia farmacológica aprobada por la FDA para niños menores de 18 años que padecen hepatitis C crónica. Desde febrero de 2003, la FDA y la (Autoridad de Salud de la Unión Europea) han aprobado sólo cuatro medicamentos para adultos:

#### Interferón Alfa

Los interferones son proteínas naturales que estimulan el sistema inmunológico para combatir infecciones y tumores. Existen tres tipos de interferón normalmente producidos por el cuerpo como respuesta a la infección, de los cuales el interferón alfa es el de mayor actividad antiviral. El interferón sintético o “convencional” ha sido la droga más estudiada para el tratamiento de la hepatitis C crónica. Se administra por medio de inyección subcutánea tres veces por semana. Hasta ahora, el interferón alfa se ha utilizado para tratar adultos con VHC durante más de 10 años y es una de las pocas drogas estudiadas en ensayos clínicos pediátricos.

### Interferón Pegilado Alfa

El interferón pegilado es un interferón alfa de efecto prolongado modificado por polietilenglicol (PEG). Este tipo de interferón se administra por medio de una inyección semanal y proporciona un nivel más constante de la droga en la sangre que el interferón “convencional”.

Se han desarrollado y estudiado dos tipos de interferón pegilado en importantes ensayos clínicos en adultos: peginterferón alfa-2a (Pegasys®, Roche) y peginterferón alfa-2b (Pegintron®, Schering-Plough). Estos dos productos son bastante parecidos con respecto a su eficacia y seguridad pero sus regímenes de dosificación difieren levemente.

Más importante aún, estos productos pegilados más recientes aparentemente inhiben más activamente la replicación del VHC que los interferones “no modificados” y se los relaciona con mejores índices sostenidos de erradicación viral. Como son más fáciles de administrar y tienen mayor capacidad para luchar contra el virus, los interferones pegilados han sustituido a los interferones “no modificados” para el tratamiento de la hepatitis C crónica en adultos. Sin embargo, hasta la fecha, no existen informes publicados acerca de la eficacia y seguridad de los interferones pegilados en niños.

### Ribavirina

Ribavirina, un nucleósido análogo, fue una de las primeras drogas que demostró su eficacia para reducir la capacidad de reproducción de los virus. La ribavirina es eficaz contra muchos tipos diferentes de virus, especialmente contra los virus del “ARN” tales como el VHC. La forma aerosolizada de la ribavirina está aprobada por la FDA para el tratamiento de neumonía viral grave en infantes y niños pequeños.

Actualmente existen dos preparados orales de ribavirina autorizados para tratar la hepatitis C crónica en adultos: Copagus® (Roche) y Rebetol® (Schering-Plough). La ribavirina por sí sola no es eficaz contra el VHC, pero cuando se la combina con interferón, los índices de erradicación viral son mucho mejores comparados con aquellos logrados solamente con interferón.

A pesar de que se sabe poco acerca de cómo interactúan estos medicamentos en conjunto, los investigadores sospechan que directamente detienen la reproducción del virus o que estimulan al sistema inmunológico para que luche contra el virus.

### Combinación de Interferón Alfa y Ribavirina

El interferón se administra por medio de una inyección subcutánea tres veces por semana y la ribavirina por vía oral diariamente durante un año. Esta combinación antiviral ha sido estudiada en varios ensayos clínicos pediátricos.

### Combinación de Interferón Pegilado Alfa y Ribavirina

El interferón pegilado alfa se administra por medio de una inyección semanal con un comprimido diario de ribavirina durante seis a 12 meses.

### **Pautas Generales para Tratar Niños con VHC**

El momento y la forma para tratar a los niños sigue siendo un tema controvertido cuyas respuestas no son fáciles, debido a la información limitada sobre la historia natural de la infección por VHC en niños y de la eficacia y seguridad de las pocas terapias disponibles.

Dado que no existen terapias farmacológicas aprobadas por la FDA para niños, los médicos toman las decisiones con respecto al tratamiento basándose en cada caso en particular, y trabajan con un número limitado de fármacos.

Históricamente, en adultos, los doctores recomiendan tratar solamente a aquellos que presentan pruebas hepáticas anormales o que muestren daño hepático en una biopsia de hígado.

Los gastroenterólogos y hepatólogos infantiles han adoptado un enfoque similar con niños—tratando principalmente sólo a aquellos con signos de daño hepático. Sin embargo, existen algunos expertos en el campo que consideran al VHC como una infección y creen que el virus debe erradicarse, exista o no daño hepático significativo.

Debido a los relativamente bajos índices de éxito actuales y a los efectos secundarios de los medicamentos disponibles, la comunidad médica no se pone de acuerdo acerca de cuándo tratar al paciente.

Idealmente, la meta del tratamiento farmacológico para la hepatitis C crónica es erradicar el virus del organismo, que frecuentemente se mide con los niveles de ARN del VHC en la sangre. Es poco probable que el ARN del VHC vuelva a aparecer en la sangre de los pacientes que permanecen negativos durante seis meses después de finalizar la terapia antiviral y por lo tanto, estas personas se consideran “curadas”.

Pero como muchos pacientes no logran esta “cura” con los medicamentos desarrollados hasta la fecha, una estrategia de tratamiento secundario es encontrar medicamentos que reduzcan la reproducción del ARN del VHC para minimizar o detener el daño hepático, evitando el desarrollo de cirrosis (cicatrización del hígado), insuficiencia hepática y cáncer.

### **¿Quién No Debería Tratarse?**

De acuerdo con las recomendaciones recientes de National Institutes of Health (NIH) (Institutos Nacionales de la Salud), no se recomienda tratar a aquellos con:

- Cirrosis grave relacionada con el VHC
- Trasplante de riñón, hígado, corazón u otro órgano sólido
- Respuesta deficiente o efectos secundarios graves de interferón o una terapia combinada

Las contraindicaciones o efectos secundarios graves de interferón incluyen, marcada irritabilidad, ansiedad, cambios de personalidad, depresión y hasta suicidio o psicosis aguda.

Las contraindicaciones de la ribavirina y de la terapia combinada incluyen una marcada anemia, disfunción renal (riñón) y enfermedades de la arteria coronaria o cerebrovasculares.

La ribavirina también es un teratógeno – una droga que puede causar malformaciones fetales y muerte. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos eficaces de control de la natalidad durante el tratamiento con ribavirina.

### **Algunos Factores Importantes para Considerar en el Tratamiento**

#### ARN del VHC

La presencia de ARN del VHC en la sangre (suero) indica una infección activa con reproducción viral en curso. Para que un niño pueda recibir tratamiento debe tener ARN del VHC. Los mejores candidatos para los tratamientos actualmente disponibles son aquellos con bajos niveles de ARN del VHC. Tienen menos “enemigos” virales para vencer.

#### Genotipo del VHC

El genotipo del VHC o “cepa viral” se determina por una prueba de sangre. Algunos genotipos del VHC, tales como los tipos 2 y 3, son más fáciles de erradicar que el tipo 1, que es el genotipo prevalente en Estados Unidos.

Conocer el genotipo del VHC del niño puede influir en la decisión de tratarlo o no. Como la progresión y el grado de daño hepático son relativamente similares entre los diferentes genotipos del VHC, la mayoría de los médicos no realizarán pruebas del genotipo del niño a menos que se considere la posibilidad de tratarlo.

### Enzimas Hepáticas

Habitualmente, los médicos realizan pruebas de la función hepática en niños infectados con el VHC. Cuando las células hepáticas se dañan o mueren, liberan enzimas que se miden en estas pruebas. Las dos enzimas hepáticas más comúnmente analizadas en las infecciones por el VHC que indican daño de las células hepáticas son las aspartato aminotransferasas (AST) y las alanina aminotransferasas (ALT).

La mayoría de los especialistas pediátricos recomiendan tratamiento solamente cuando los niveles de AST y de ALT han sido elevados durante meses, indicando daño crónico de las células hepáticas. Sin embargo, los especialistas están reconsiderando este requisito ya que existen datos nuevos que sugieren que el interferón combinado con ribavirina funciona bien en niños con niveles relativamente normales de AST y ALT.

Es importante notar que a veces, el daño hepático ocurre durante una infección por VHC aún cuando los niveles de AST y de ALT son normales. Por ello, probablemente se requieran otras pruebas, inclusive una biopsia de hígado antes de que el médico pueda hacer una evaluación precisa sobre el tratamiento.

### Biopsia de Hígado

El médico también puede recomendar una biopsia de hígado, una práctica relativamente segura para obtener una pequeña porción del hígado para examinar microscópicamente. Examinar la muestra del hígado bajo el microscopio es la mejor forma de evaluar el grado de inflamación y fibrosis (cicatrización) del hígado. Muchos médicos solamente harán una biopsia a un niño con infección crónica por VHC si las otras pruebas, inclusive la de AST y ALT, indican daño hepático.

“A mi criterio, se justifica realizar una biopsia de hígado únicamente si la información obtenida es necesaria en cierta forma para decidir si se realiza el tratamiento o no,” observó la Dra. Maureen Jonas, hepatóloga pediatra del *Boston Children’s Hospital* (Hospital de Niños de Boston). “Si la biopsia revelará la causa de los síntomas, proporcionará información acerca de la posibilidad de que el niño tome medicamentos potencialmente hepatotóxicos, o proporcionará información acerca de la condición médica de un niño que será sometido a un trasplante, entonces valdrá la pena.”

“Si los hallazgos cambiarán el control [del cuidado del paciente], entonces el riesgo es habitualmente aceptable,” agregó. “Es verdad que con frecuencia se descubren [cicatrizaciones u otras anormalidades] en una biopsia aún cuando las AST y ALT del niño son normales, pero generalmente son relativamente leves. La detección de cáncer [por medio de alfa fetoproteínas] es solamente necesaria cuando hay cirrosis.”

En síntesis, debe considerarse tratamiento cuando:

- Las enzimas hepáticas son elevadas durante varios meses, sugiriendo inflamación y/o daño de las células hepáticas.
- Hay bajos niveles del ARN del VHC en el torrente sanguíneo, lo que significa que hay menos “enemigos” virales contra los que hay que luchar.
- Una biopsia de hígado indica daño tal como inflamación y fibrosis o cicatrización.

El médico también evaluará otros factores, tales como los efectos secundarios de una terapia farmacológica y si el hígado está “compensado” o no –lo suficientemente saludable para funcionar bien durante la terapia farmacológica. También se considerará cualquier otra cuestión clínica antes de que el médico recomiende el tratamiento.

Datos recientes sugieren que el crecimiento de los niños que reciben interferón puede disminuir durante la terapia con esta droga, sin embargo el crecimiento mejora luego de la suspensión de la misma. El interferón también ha sido asociado con trastornos psiquiátricos tales como depresión y comportamiento suicida.

Es muy importante detectar el cáncer de hígado lo suficientemente temprano para que pueda ser eliminado o tratado con el fin de mejorar la supervivencia a largo plazo, aún cuando persista el riesgo de recurrencia. El monitoreo de los niveles de alfa fetoproteínas y la realización de ultrasonidos abdominales que pueden identificar tumores hepáticos son dos maneras de detectar el desarrollo de cáncer de hígado en etapas tempranas.

Muchos médicos sugieren que como el cáncer de hígado raramente se desarrolla en aquellos que no padecen cirrosis, la exploración de detección debería limitarse a aquellos con infección crónica por VHC que tengan cirrosis.

NIH sugiere los siguientes pasos que el médico debe tomar cuando considera tratar a algún paciente con VHC:

- Realizar una biopsia de hígado para confirmar el diagnóstico de hepatitis C.
- Evaluar el grado y el estadio de la enfermedad hepática y descartar otros diagnósticos. En los casos en que no se recomienda una biopsia de hígado, tales como trastornos de coagulación, se puede administrar una terapia combinada sin realizar una biopsia de hígado previa al tratamiento.
- Medir el ARN del VHC por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para documentar que existe una infección viral.
- Hacer pruebas del genotipo del VHC para ayudar a determinar la duración de la terapia.
- Medir los recuentos de sangre y los niveles de ALT para establecer una referencia inicial (línea de base) para evaluar el impacto del tratamiento.
- Aconsejar al paciente acerca de los riesgos y beneficios relativos del tratamiento. Se debe explicar en detalle los efectos secundarios.

### **Respuesta al Tratamiento**

La respuesta al tratamiento se basa en la detección del ARN del VHC y se evalúa de la siguiente manera:

- Respuesta Sostenida: El ARN del VHC se negativiza durante el tratamiento y permanece indetectable por lo menos seis meses después de suspender la terapia. Es poco probable que el ARN del VHC reaparezca en la sangre de los pacientes que han logrado una respuesta sostenida. Se considera que estas personas están curadas.
- Recidiva: Los niveles de ARN del VHC se negativizan al final del tratamiento pero reaparecen una vez que se suspende el tratamiento. Rara vez, el ARN del VHC reaparece y se positiviza durante el tratamiento, y esto se denomina respuesta "penetrante".
- Sin Respuesta: El ARN del VHC permanece detectable durante el período del tratamiento. Si los niveles séricos del ARN del VHC no disminuyen significativamente entre las primeras 12 a 24 semanas después de comenzar la terapia, son pocas las probabilidades de lograr una respuesta virológica sostenida.

## Opciones de Tratamiento

### Exclusivamente Interferón (Monoterapia)

La monoterapia con interferón alfa convencional fue el primer medicamento usado para tratar eficazmente a adultos con hepatitis C crónica. Sin embargo, aún cuando se administraron altas dosis durante extensos períodos (hasta 18 meses), se logró un índice sostenido de erradicación viral solamente en 10 a 25 por ciento de los pacientes tratados.

Varios ensayos clínicos confirmaron actualmente que el interferón alfa pegilado es significativamente más eficaz que el interferón convencional, con índices de respuesta sostenida que alcanzan alrededor del 40 por ciento. Se logran aún mejores resultados cuando el interferón alfa pegilado se administra junto con ribavirina. Hoy en día, este régimen se convirtió en la “norma de atención” de adultos.

A pesar de que se observaron resultados mediocres similares en niños tratados con interferón alfa convencional, un informe recientemente publicado sugiere que cuando se lo administra en forma exclusiva, este medicamento puede funcionar mejor en niños que en adultos con hepatitis C.

“El mayor índice de respuesta observado en niños podría ser el resultado de la etapa más temprana de la enfermedad, de una mayor dosificación del interferón o de la falta de condiciones co-mórbidas [otras complicaciones médicas]”, observó el Dr. Phil Rosenthal, Director de Hepatología Pediátrica de la Universidad de California en San Francisco.

Pero aunque los niños obtengan mejores resultados que los adultos con el interferón, los resultados de la monoterapia con interferón todavía son bajos, especialmente para el genotipo 1. Es por ello que los padres esperan ansiosos nuevos fármacos y combinaciones de drogas que hasta la fecha sólo han sido aprobados para el uso en adultos.

Como en el caso de los adultos, la respuesta al tratamiento con interferón depende del genotipo del VHC. La erradicación viral sostenida se logra hasta en el 70 por ciento de los infectados con el genotipo 2 ó 3 del VHC, pero sólo en un promedio del 25 por ciento de los que tienen el genotipo 1.

Hasta la fecha, no se han publicado informes acerca de la eficacia y seguridad de los interferones pegilados en niños.

### Interferón Alfa Convencional Combinado con Ribavirina

Varios ensayos clínicos importantes confirmaron que los índices de respuesta sostenida son mejores en adultos cuando se administra el interferón convencional con ribavirina que cuando se lo administra sólo (alrededor del 50 por ciento vs. el 30 por ciento, respectivamente).

Este régimen de tratamiento era la norma de atención aprobada por la FDA para adultos hasta el 2002, cuando fue reemplazada por la combinación de interferón pegilado y ribavirina.

La combinación de interferón convencional con ribavirina fue estudiada en varios ensayos pediátricos no controlados.

El estudio más importante finalizado hasta la fecha, presentado por el Dr. Regino González-Peralta, Director de Hepatología Pediátrica en la Universidad de Florida en Gainesville, en la reunión anual de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas en 2002, evaluó la seguridad y eficacia del interferón alfa 2b más ribavirina en 70 niños con hepatitis C crónica.

Las características clínicas de los niños estudiados se resumen a continuación:

Edad Promedio	10,5 años
Género Niños Niñas	34 36
Origen Étnico Blanco Hispano Asiático Afro-americano Otro	56 8 3 2 1
Tipo de Infección Nacimiento Transfusión Desconocido	43 25 2
ALT Sérica Promedio	52 IU/ml
Genotipo del VHC Tipo 1 Tipo 2/3 Tipo 4	52 17 1

Casi todos los niños del estudio no presentaban síntomas de daño hepático, alrededor del 30 por ciento tenía niveles normales de ALT, y ninguno tenía cirrosis (cicatrización del hígado).

Basándose en estudios anteriores de concentración de drogas, los médicos administraron ribavirina (15 mg/kg/d, máximo 1200 mg/d) en jarabe (n=55) o cápsulas (n=15).

Los niños que presentaron una reducción de por lo menos 100 veces en el ARN del VHC en la semana 24 del tratamiento, finalizaron el tratamiento completo de 48 semanas. Sin embargo, en la semana 24 se suspendió el tratamiento de aquellos que no lograron una respuesta virológica temprana.

El éxito (respuesta virológica sostenida) se definió como el ARN del VHC indetectable (<100 copias/ml) en el torrente sanguíneo 24 semanas después de finalizar la terapia.

Finalmente, 34 de 70 (49 por ciento) pacientes que comenzaron el tratamiento experimentaron una respuesta sostenida. 29 de 43 (67 por ciento) niños que completaron por lo menos 38 semanas de tratamiento y que recibieron un 80 por ciento de las dosis de interferón y ribavirina y sólo 5 de 27 niños (19 por ciento), que no recibieron dichas dosis, lograron una respuesta sostenida.

Sorprendentemente, los niños menores de 12 años de edad respondieron significativamente mejor al tratamiento combinado (57 por ciento vs. 30 por ciento para los niños mayores de 12 años). Como se esperaba, los niños infectados con los genotipos 2 ó 3 del VHC respondieron mucho mejor al tratamiento (82 por ciento vs. 38 por ciento con genotipo 1).

Curiosamente, los niños con genotipo 1 que tenían niveles más bajos de ARN del VHC respondieron mejor que aquellos con niveles de ARN del VHC más altos.

El origen étnico, sexo, tipo de infección, duración estimada de la infección, nivel de ALT o la formulación de la ribavirina (jarabe vs. cápsulas) no influyó en el índice de respuesta de los niños tratados.

Históricamente, los médicos de adultos recomendaban tratar solamente a los pacientes que presentaban altos niveles en las pruebas hepáticas o aquellos con daño hepático demostrado con una biopsia de hígado. Los gastroenterólogos y hepatólogos pediátricos han adoptado un enfoque similar con los niños, principalmente sólo tratan a aquellos que presentan signos de daño hepático.

“Uno de los resultados importantes de este estudio es el hecho de que el índice de respuesta al tratamiento fue similar entre niños con niveles de ALT normales o anormales”, destacó el Dr. González–Peralta.

Los datos de diversos ensayos clínicos en adultos indican que los índices de éxito de la eliminación viral (índices de curación) son similares o mejores en pacientes con resultados normales en las pruebas hepáticas comparado con los que presentan resultados elevados.

Basándose en estas observaciones importantes, algunos especialistas en adultos sugieren que los factores como el genotipo del VHC, los niveles virales en sangre y la motivación hacia el tratamiento deberían jugar un papel más importante que los resultados de las pruebas hepáticas cuando se considera el tratamiento para la hepatitis C crónica.

En un estudio similar realizado en Alemania, publicado en el ejemplar de noviembre de *Hepatology* 2002, un grupo de investigadores evaluó la seguridad y eficacia del interferón alfa 2b en combinación con la ribavirina en 41 niños con hepatitis C crónica.

Todos los niños habían adquirido el VHC en forma vertical o por transfusión y tenían entre 3 y 16 años de edad. Dieciséis de los niños se habían infectado por transfusiones y 21 se infectaron en forma vertical al nacer. En cuatro de los niños, no se conocía la forma de transmisión.

Los niños recibieron interferón alfa 2b (tres inyecciones por semana de 3 ó 5 MU/m<sup>2</sup>) más ribavirina por vía oral (15 mg/kg/d) durante 12 meses.

Cuarenta pacientes finalizaron el estudio. Once niños, que continuaron con ARN del VHC positivo seis meses después de comenzar el tratamiento, suspendieron la terapia. Solamente un niño suspendió el tratamiento debido a efectos secundarios.

Al final del tratamiento, 25 pacientes (61 por ciento) de los 40 que habían finalizado el tratamiento erradicaron el virus (ARN del VHC). Todos los individuos continuaron con ARN del VHC negativo durante el período de seguimiento de seis meses.

Nueve de los 15 niños con infección por transfusión (56.3 por ciento), 14 de 21 con infección vertical (66.6 por ciento) y dos de los cuatro cuya vía de infección se desconoce, respondieron a la terapia combinada.

Más importante aún, en estos ensayos clínicos los índices de respuesta sostenida eran similares entre los niños que tenían ALT normales y aquellos que no.

En estos estudios, los efectos secundarios incluyendo fiebre, dolor de cabeza, cansancio (fatiga), síntomas similares a los de la gripe, problemas tiroideos, anorexia, pérdida de peso y depresión, fueron los que habitualmente se observan en los adultos.

En síntesis, aparentemente la combinación de interferón alfa con ribavirina es por lo menos tan segura y eficaz en niños como en adultos con hepatitis C crónica.

Los regímenes de combinaciones utilizando el interferón alfa convencional ya no se recomiendan para adultos dado que estos regímenes han sido reemplazados por otros significativamente más eficaces con interferones pegilados.

### Interferón Alfa Pegilado con Ribavirina

Actualmente, hay varios estudios importantes en adultos que demuestran una mejora significativa de la respuesta sostenida o índices de cura usando interferones pegilados en lugar del interferón convencional combinado con ribavirina.

La duración del tratamiento recomendado depende del genotipo viral.

Los índices de respuesta sostenida en pacientes infectados con los genotipos 2 ó 3 del VHC (alrededor del 70 al 80 por ciento) son similares entre aquellos tratados durante 24 ó 48 semanas. Como resultado, la duración recomendada del tratamiento para estos pacientes es de 24 semanas.

En contraposición, los pacientes infectados con el genotipo 1 del VHC tratados durante 48 semanas presentan una respuesta sostenida significativamente superior que aquellos a los que se le administró la terapia durante 24 semanas (alrededor de 60 por ciento vs. 40 por ciento, respectivamente). Por lo tanto, las personas infectadas con el genotipo 1 del VHC deberían recibir un tratamiento de 48 semanas de interferón pegilado con ribavirina.

### **Tratamientos Previstos: Interferón Pegilado**

Un grupo de investigadores dirigido por la Dra. Kathleen Schwarz, Jefe de Gastroenterología Pediátrica del Johns Hopkins University en Baltimore tiene programado comenzar un ensayo multicéntrico para comparar el interferón pegilado sólo con el interferón pegilado combinado con ribavirina para el tratamiento de hepatitis C crónica en niños.

Los niños entre 3 y 16 años de edad serán aleatoriamente asignados para recibir pegilado alfa 2a solo o con ribavirina. Los niños a los que inicialmente se les asignó interferón pegilado solo recibirán ribavirina si el ARN del VHC permanece positivo en la semana 12 del tratamiento, ya que es improbable que se produzca una respuesta sostenida en estos niños.

Tal como está actualmente planificado, todos los niños que reciben una terapia combinada serán tratados durante 48 semanas y se les realizará el seguimiento durante 24 semanas más después de suspender los medicamentos del estudio.

Además de evaluar la respuesta virológica, también se estudiarán el crecimiento y cuestiones relativas a la calidad de vida, al igual que importantes asuntos inmunológicos y virológicos.

### **Interferones y Más Allá...**

A pesar de que la combinación de interferón pegilado con la ribavirina es eficaz en más de la mitad de los adultos tratados y el tratamiento con interferón convencional/ribavirina es prometedor para los niños, evidentemente se necesitan mejores opciones de tratamiento, especialmente para aquellos infectados con el genotipo 1 de VHC, la cepa más difícil de tratar.

A continuación sigue una síntesis de algunas opciones prometedoras tal como se presentaron en la Conferencia de Consenso acerca del VHC patrocinada por NIH en 2002.

### Mejores Interferones

Los investigadores ya están desarrollando diferentes compuestos de interferón y diferentes métodos para desarrollar interferones de acción más prolongada que pueden ser más eficaces en la lucha contra el virus cuando se lo combina con ribavirina u otros agentes.

Los investigadores también están investigando interferones orales como alternativa a las inyecciones. Los interferones orales se utilizaron en ensayos preclínicos a fines de 2002.

### Inhibidores Inosina 5'-monofosfato dehidrogenasa (IMPDH)

IMPDH es una enzima importante para la reproducción de varios virus, incluso para el VHC. En realidad, la ribavirina es un inhibidor de IMPDH. Otros inhibidores de IMPDH que están siendo activamente investigados incluyen el micofenolato, VX-497 y la viramidina (una droga tipo ribavirina más segura y de mayor duración).

### Histamina

Se considera que el diclorhidrato de histamina impulsa el sistema inmunológico estimulando ciertas células inmunológicas, inclusive las células NK (Asesinos Naturales) y las células T que combaten las infecciones virales. La histamina se probó en combinación con interferón en ciertos cánceres y en combinación con interferón y ribavirina en algunos estudios piloto en adultos con hepatitis C.

En dos estudios clínicos de fase II, se observaron mejores índices de respuesta sostenida en aquellas personas a las que se les administró interferón/ribavirina con histamina que en aquellas a las que se les administró solamente interferón/ribavirina.

La terapia con histamina más interferón/ribavirina se está evaluando activamente en un ensayo europeo actual (2002).

### Inhibidores Específicos de las Proteínas del VHC

Existe una cantidad de enzimas virales (proteínas) que son críticamente importantes para la reproducción viral. Existen varios agentes en desarrollo para trabajar en contra de algunas de estas proteínas virales, incluso inhibidores de la proteasa del VHC y la polimerasa del ARN.

“A pesar de que muchas de estas estrategias futuras ya están en desarrollo, se requerirán unos cuantos años antes de establecer la seguridad, eficacia a corto y largo plazo, valor clínico y parámetros adecuados para cada uno de estos agentes por sí solos y en combinación con otros,” dijo el Dr. McHutchinson a los funcionarios de NIH durante el verano de 2002. “Por esto, es improbable que muchas de estas terapias más nuevas, aunque se pruebe que son eficaces estén disponibles para el uso clínico rutinario dentro de los próximos tres a cinco años.”

### **Otras Barreras para los Nuevos Tratamientos contra el VHC**

Actualmente, el ciclo de vida del VHC no se comprende claramente. Los científicos no conocen las funciones de todas sus proteínas, ni comprenden la naturaleza de los elementos genéticos que controlan su reproducción, los cuales dificultan el desarrollo de medicamentos antivirales eficaces.

No existe un sistema de cultivo del tejido viral ni un modelo de animal pequeño que permita la reproducción del VHC de modo fiable, lo que hace muy difícil la identificación y prueba de drogas potencialmente útiles. Los científicos identificaron algunos virus similares en su naturaleza al VHC y esperan que éstos puedan servir como sustitutos en la búsqueda de tratamientos antivirales eficaces contra la infección por VHC.

La presencia de múltiples genotipos y subtipos del VHC requiere que los agentes antivirales eficaces tengan efecto contra una variedad de cepas virales. La variabilidad genética del virus también entorpece los esfuerzos para desarrollar una vacuna eficaz contra el VHC.

**Cáncer del Hígado Relacionado con el VHC**

La hepatitis C crónica constituye un riesgo importante para el cáncer de hígado en adultos en Estados Unidos y en todo el mundo. Afortunadamente, se han informado pocos casos de cáncer de hígado en niños infectados con VHC.

Sin embargo, debe realizarse una exploración de detección de cáncer de hígado en niños y adolescentes que padecen cirrosis relacionada con el VHC. A pesar de que no existen estrategias fáciles para identificar tumores hepáticos, la mayoría de los especialistas recomienda realizar pruebas de los niveles de alfa fetoproteína (una proteína habitualmente elevada en el cáncer de hígado) en la sangre cada seis meses y anualmente, exámenes de ultrasonido abdominales (hígado) (en busca de tumores).

Toda sospecha o resultado anormal debe provocar una evaluación más exhaustiva.

## **Bibliografia**

Bacon, BR. *Patients with Normal ALT Levels*. Report to NIH Consensus Development Conference, June 10–12, 2002. Management of Hepatitis C: 2002.

Badizadegan K1, Jonas M M<sup>2</sup>, Ott MJ<sup>2</sup>, Nelson SP<sup>2</sup>, Perez–Atayde AR1, from the <sup>1</sup>Department of Pathology and <sup>2</sup>Center for Childhood Liver Disease, Combined Program in Gastroenterology, Children's Hospital and Harvard Medical School, Boston, MA, USA. *Histopathology of the Liver in Children With Chronic Hepatitis C Viral Infection*. *Hepatology*. November 1998, p. 1416–1423, Vol. 28, No. 5.

Baggio VL, Pugliese RPS, Miura IK, Bassit L, Kempf AB, Gayotto LCC, Porta G, Liver Unit–Children's Hospital; Hemocentro; Pathology, University of São Paulo, São Paulo, Brazil. *Treatment of Chronic Hepatitis C with Recombinant Interferon– $\alpha$ 2b in Childhood*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #199 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Baker R. European Association for the Study of the Liver's 1999 International Consensus Conference on Hepatitis C. <http://www.hivandhepatitis.org>.

Bernstein D. *Diagnosis and Management of Hepatitis C CME*. Medscape, Gastroenterology Clinical Management Modules, February 2, 2001.

Birnbaum A and Shneider B, Mount Sinai Medical Center, New York, NY, Libia M, Winthrop University Hospital, Mineola, NY. *Hepatitis C in Children*. Letters to the Editor. *NEJM*. Jan. 27, 2000, Vol. 342, No.4.

Bortolotti, Dr. Flavia, Internist, Internal Medicine ward for adult patients, University of Padua, Italy. Interview.

Bortolotti F, Dipartimento di Medicina Clinica e Sperimentale, Clinica Medica 5, Via Giustiniani 2, 35100 Padova, Italy. *Treatment of Chronic Hepatitis C in Children*. *Journal of Hepatology*. 1999; 31: (Suppl. 1): 201–204.

Bortolotti F, Vegnente A, Iorio R, Resti M, Verucchi G, Giacchino R, Marazzi MG, Marcellini M, Barbera C, Vajro P, Zuin G, Zancan L, Maggiore G, the Observatory SIGEP, Italy. *Epidemiological Survey of Hepatitis C Virus Infection in Italian Children*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #775 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Brady, Dr. Lynda, pediatric hepatologist, University of Chicago Children's Hospital. Interview.

Brillanti S. *Triple Therapy for HCV Leads to Highest Response Rate*. *ADC HepNews*. October, November, December 1999.

Brillanti S, Levantesi F, Masi L, et al. *Triple Antiviral Therapy as a New Option for Patients with Interferon Nonresponsive Chronic Hepatitis C*. *Hepatology*. 2000;32:630–634.

Broue P, Majhoub B, Barange K, Pona N, Vinel JP, Pascal JP, Ghisolfi J, Olives JP, Hepatology, Hopital des Enfants, Toulouse, France. *Natural History of Hepatitis C in Children: A 20 year Follow–up Without Treatment*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #201 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Bruno S, Silini E, Crosignani A, Borzio F, Leandro G, Bono F, Asti M, Rossi S, Larghi A, Cerino A, Podda M, Mondelli MU, Divisione di Medicina Generale III, Cattedra di Medicina Interna, Istituto di Scienze Biomediche San Paolo, Università di Milano, Italy. *Hepatitis C Virus Genotypes and Risk of Hepatocellular Carcinoma in Cirrhosis: A Prospective Study*. *Hepatology*. 1997, Mar. 25(3):754–758.

Bunn SK, Hubscher SG, Kelly DA, The Liver Unit, Birmingham Children's Hospital; The Department of Pathology, University of Birmingham, Birmingham, United Kingdom. *The Progression of Hepatic Inflammation and Fibrosis in Children with Hepatitis C*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #203 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Castillo LYA, Larrosa HA, Esparza FMA, López GB, Aguilar BS, Servicios de Gastroenterología y Hematología, Hospital de Pediatría; Unidad de Investigación en Epidemiología Clínica, Centro de Médico Nacional de Occidente; Laboratorio Regional de Referencia Epidemiológica; Instituto Mexicano del Seguro Social, Guadalajara, Jalisco, México. *Hepatitis C in Children with Hemophilia*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #205 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Ceci O, Margiotta M, Francavilla R, Mareello F, Ierardi E, Loizzi P, Impedovo L, Mastroianni M, Francavilla A, Obstetrics and Gynecology, Gastroenterology, Pediatrics, University of Bari, Bari, Italy. *Mother to Infant Transmission of HCV: A 24 Months' Prospective Study in Infants Born to HIV Negative Mothers*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #206 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Chang, Dr. Mei-Whei, Professor and Chairman, Department of Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan. Interview.

Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E, Cattedra di Gastroenterologia, IRCCS Ospedale Maggiore, Milan, Italy. *Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women*. Hepatology. 2000 Mar;31(3):751-5.

Christensson B, Wiebe T, Akesson A, Widell A, Dept. of Infectious Diseases, Lund University Hospital, SE-22185 Lund, Sweden. *Interferon-alpha and Ribavirina Treatment of Hepatitis C in Children with Malignancy in Remission*. Clin Infect Dis. 2000, Mar. 30(3):585-586.

Di Bisceglie AM. *Hepatitis C and Hepatocellular Carcinoma*. Hepatitis C, Biomedical Research Reports. Volume Editors: T. Jake Liang, Jay H. Hoofnagle. Academic Press, 2000.

Di Bisceglie AM, Bernstein DE, Rustgi VR, et al. *Pegylated (40kDa) Interferon alfa-2a (PEGASYS®) in New Combination Therapies: A Report of a Randomized, Multicenter Efficacy and Safety Study*. Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2001; Prague, Czech Republic.

Dore G, et al. *Genotypes Explained*. The Hep C Review. Ed 23, December 1998; Paul Harvey.

Dorney S, Hepatology Unit, New Children's Hospital, Westmead, Sydney, Australia. *Hepatitis C in Children*. Second Australian Conference on Hepatitis C, Christchurch, NZ, 17-19 August 1999.

Fagan, Dr. Elizabeth, Professor of Medicine and Pediatrics, Rush Medical Center and Rush Children's Hospital, Chicago and Consultant to the Centers for Disease Control (CDC) in Acute Liver Failure. Interview.

Favorov, Dr. Michael, Centers for Disease Control and Prevention Central Asia Program Director. Interview.

Fujisawa T, Inui A, Komatsu A, Sogo T, Isozaki A, Sekine I, Hanada R, Department of Pediatrics, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama, Japan; Department of Haematology and Oncology, Saitama Children's Center. *Long-Term Efficacy of Interferon-Alfa Therapy for Chronic Hepatitis C in Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1054 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Gehring S, Lausch E, Kullmer U, Koffler T, Zabel B, Wirth S, Children's Hospital, Johannes–Gutenberg–University, Mainz; Children's Hospital Wuppertal, Affiliated Clinic of the University of Witten/Herdecke, Germany. *Prevalence of Autoantibodies and the Risk of Autoimmune Thyroid Disease in Children with Chronic Hepatitis C Virus (HCV) Infection Treated with Alfa–Interferon*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1055 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Gibb EM et al. *Mother–to–Child Transmission of Hepatitis C Virus: Evidence for Preventable Peripartum Transmission*. Lancet. September 9, 2000;356:904–907.

Gonzalez–Peralta, Dr. Regino, Director of Pediatric Hepatology at the University of Florida in Gainesville. November 2002. Interview.

Heathcote J, Shiffman ML, Cooksley G, et al. *Peginterferon alfa–2a in patients with chronic hepatitis C and cirrhosis*. N Engl J Med. 2000; 343:1673.

Ida S, Noda C, Nakayama M, Okada S, Department of Pediatrics, Osaka University, Faculty of Medicine, Japan. *Prospective Study of Mother–to–infant Transmission of Hepatitis C Virus*. Pediatr Infect Dis J. 2001 Jan;20(1):10–4.

Iorio R, Sepe A, Ciario G, Fusco G, Vegnente A. *Long–Term Course of Hepatitis C Virus Infection in Childhood*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1059 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Jacobson K, Murray K, Zellos A, Schwarz K. *Analysis of Interferon Monotherapy Trials in Children with HCV*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #476 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Jonas, MM. Children with Hepatitis C. *Report to NIH Consensus Development Conference*. June 10–12, 2002. Management of Hepatitis C: 2002.

Jonas MM, Children's Hospital, Boston, MA. *Hepatitis C in Children*. Letters to the Editor. NEJM. Jan. 27, 2000, Vol. 342, No.4.

Jonas MM. *Hepatitis C in Children*. Hepatitis C, Biomedical Research Reports. Vol. Editors: T. Jake Liang, Jay H. Hoofnagle. Academic Press, 2000.

Jonas MM<sup>1</sup>, Ott MJ<sup>1</sup>, Nelson SP<sup>1</sup>, Badizadegan K<sup>2</sup>, Perez–Atayde AR<sup>2</sup>, Center for Childhood Liver Disease, Combined Program in Gastroenterology<sup>1</sup> and Dept. of Pathology<sup>2</sup>, Children's Hospital, Boston, MA. *Interferon–alpha Treatment of Chronic Hepatitis C Virus Infection in Children*. Ped Infect Dis J. 1998 March; 17(3):241–246.

Kaganov, Dr. Boris, Professor and Deputy Director, Academy of Medical Science of Russia. Interview.

Karim B, Alex G, Smith A, Hardikar W, Dept. of Gastroenterology and Clinical Nutrition, Royal Children's Hospital, Melbourne, Victoria, Australia. *Hepatitis C Infection in Children: A Melbourne Perspective*. J Paediatr Child Health. 2000 Aug; 36(4):385–8.

Kassema AS, El–Nawawya AA, Massouda MN, Abou El–Nazarb SY, Sobhia EM, Dept. of Pediatrics, Faculty of Medicine, Institute of Medical Research, Immunology Dept, Alexandria Univ., Egypt. *Brief Report. Prevalence of Hepatitis C Virus (HCV) Infection and its Vertical Transmission in Egyptian Pregnant Women and Their Newborns*. Journal of Tropical Pediatrics. Vol. 46, Issue 4, pp. 231–233.

Ko JS, Choe YH, Kim EJ, Lee EH, Jang JJ, Seo JK, Pediatrics, Pathology, Seoul National University College of Medicine; Korea Hemophilia Foundation, Seoul, Korea. *Interferon Alfa Treatment of Chronic Hepatitis C in Children with Hemophilia*.

Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1062 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Lackner H, Moser A, Deutsch J, Kessler HH, Kerbl R, Schwinger W, Dornbusch HJ, Preisegger KH, Ch Urban, Division of Pediatric Hematology/Oncology, University Children's Hospital Graz, Austria. *Treatment of Chronic Hepatitis C With Interferon and Rivabirina in Children Surviving Pediatric Malignancy*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #445 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Lang T, Children's Univ. Hospital D-80337 Munich, Ger., Hess J, Vogt M, German Heart Center D-80636, Munich, Ger. *Hepatitis C in Children*. Letters to the Editor. NEJM. Jan. 27, 2000, Vol. 342, No.4.

Lee WM et al., University of Texas Southwestern Medical Center at Dallas, TX, USA. *Early Hepatitis C Virus-RNA Responses Predict Interferon Treatment Outcomes in Chronic Hepatitis C*. Hepatology. November 1998, p. 1411-1415, Vol. 28, No. 5.

Lok, Dr. Anna, Professor of Internal Medicine and Director of Clinical Hepatology, Division of Gastroenterology, University of Michigan. Interview.

López-Labrador FX<sup>1</sup>, Ampurdanès S<sup>1</sup>, Giménez-Barcons M<sup>1</sup>, Guilera M<sup>1</sup>, Costa J<sup>2</sup>, Jiménez de Anta MT<sup>2</sup>, Sánchez-Tapias JM<sup>1</sup>, Rodés J<sup>1</sup>, Sáiz JC<sup>1</sup>, From the <sup>1</sup>Liver Unit, Department of Medicine, Institut d'Investigacions Biomèdiques August Pi i Sunyer (IDIBAPS); <sup>2</sup>Microbiology Department, Hospital Clínic, Facultat de Medicina, Universitat de Barcelona, Spain. *Relationship of the Genomic Complexity of Hepatitis C Virus with Liver Disease Severity and Response to Interferon in Patients with Chronic HCV Genotype 1b Infection*. Hepatology. March 1999, p. 897-903, Vol. 29, No. 3.

Manns MP, McHutchison J, Gordon SC, et al. *Peginterferon alfa-2b Plus Rivabirina Compared to Interferon alfa-2b Plus Rivabirina for the Treatment of Chronic Hepatitis C: 24 Week Treatment Analysis of a Multicenter, Multinational Phase III Randomized Controlled Trial*. Hepatology. 2000; 32:297A.

Manns MP, McHutchison JG, Gordon S, et al. *Pegylated Interferon alpha 2b (PEG IFN) Plus Rivabirina for Treatment of Chronic Hepatitis C: Optimization of Rivabirina dose*. Program and abstracts of the 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2001; Prague, Czech Republic.

Manzin A, Solforosi L, Debiaggi M, Zara F, Tanzi E, Romano L, Zanetti AR, Clementi M, Institute of Microbiology, Univ. of Ancona, Ancona, Italy. *Dominant Role of Host Selective Pressure in Driving Hepatitis C Virus Evolution in Perinatal Infection*. J Virol. 2000 May; 74(9):4327-34.

Marco XI, Badia I, DeMatteo E, Galoppo C, Ferro A, Perez Bianco R, Pathology Department, Liver Unit Children's Hospital "R. Gutiérrez"; Hemophilia Foundation, University of Buenos Aires, Argentina. *Liver Biopsy in 30 Pediatric Hemophilic Patients with Chronic Hepatitis C*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #446 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

McHutchison, JG. *Future Therapy of Hepatitis C*. Report to NIH Consensus Development Conference. June 10-12, 2002. Management of Hepatitis C: 2002.

McMahon, Dr. Brian, Clinical Hepatologist and Alaska Area Native Health Service, Director, Viral Hepatitis Program Anchorage, Alaska, Senior Medical Epidemiologist, Centers for Disease Control, Anchorage, Alaska, Alaska Native Medical Center, Staff physician, Internal Medicine, Alaska Native Medical Center. Interview.

Mieli-Vergani, Dr. Giorgina, Professor, Paediatric Hepatology, Consultant, Paediatrician Department of Child Health, King's College Hospital, London. Interview.

Mohan P, Glymph C, Baxter C, Fishlowitz R, Chandra RO, Luban NLC, Gastroenterology & Nutrition, Lab Medicine, Pathology, Children's Natl Med Ctr, George Washington Univ School of Medicine, Washington, DC, USA. *Histopathology and Epidemiology of Hepatitis C in Children: A Single Institution Study*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #449 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Murakami J, Okamoto M, Miyata H, Nagata I, Tazawa Y, Shiraki K, Kanzaki S, Hino S, Pediatrics, Virology, Faculty of Medicine Tottori University, Yonago, Tottori, Japan. *Evolution in the Hypervariable Region of Hepatitis C Virus in Infants After Vertical Transmission*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #784 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Nagata I, Kaji S, Murakami J, Okamoto M, Hosoad Y, Litsuka T, Shiraki K, Tazawa Y, Kanzaki S, Pediatrics, Tottori University, Yonago, Tottori, Pediatrics, Tsuyama Central Hospital, Tsuyama Okayama, Japan. *Hepatitis C Virus ARN Levels in Children with HCV Infection*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #450 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Nakashima E, Yamato Y, Kimura A, Yamashita Y, Hoshiyama A, Fujisawa T, Kato H, Kage M, Department of Pediatrics, Department of Pathology, Kurume University School of Medicine, Kurume, Fukuoka, Japan. *Efficacy of Interferon-Alpha Treatment in Japanese Children with Chronic Hepatitis C*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #451 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Nebbia G, Celano R, Rossomando V, De Giorgi A, Diotti E, Miceli V, Minola E, Tagger A, Clinica Pediatrica I and Istituto di Virologia, Università di Milan; Ospedali Riuniti, Bergamo, Italy. *Rare HCV-RNA Clearance in Vertically Infected Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #452 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Itsuka T, Hoshika T, Matsuda R, Tazawa Y, Shiraki K, Hino S, Dept. of Pediatrics, Faculty of Medicine, Tottori Univ., Yonago, Japan. *Prospective Reevaluation of Risk Factors in Mother-to-child Transmission of Hepatitis C Virus: High Virus Load, Vaginal Delivery and Negative anti-NS4 Antibody*. J Infect Dis. 2000 Nov; 182(5):1511-4.

Pensati P, Iorio R, Botta S, Tuccillo C1, Donetto S, Vajro P, Ciarlo G, Vegnente A, Department of Pediatrics, University of Naples "Federico II", 1Department of Internal Medicine "F. Magrassi," Second University of Naples, Italy. *Low Virological Response to Interferon in Children with Chronic Hepatitis C*. Journal of Hepatology. 1999; 31: 604-611.

Poynard T, Marcellin P, Lee SS, Niederau C, Minuk GS, Ideo G, Bain V, Heathcote J, Zeuzem S, Trepo C, Albrecht J. *Randomised Trial of Interferon Alpha2b Plus Rivabirina for 48 Weeks or for 24 Weeks Versus Interferon Alpha2b Plus Placebo for 48 Weeks for Treatment of Chronic Infection With Hepatitis C Virus*. Lancet. 1998;352:1426-32.

Puoti C et al. Lancet. 1993; 341:1413-1414.

Resti M, Jara P, Giacchino R, Zuin G, Barbera C, Zancan L, Hierro L, Crivellaro C, Sokal E, Bortolotti F, Florence; Genoa; Milan; Turin; Padua, Italy; Madrid, Spain; Bruxelles, Belgium. *Clinical Features and Outcome of Hepatitis C Virus Infection in Vertically Infected Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #517 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Rosenthal, Dr. Philip, Professor of Pediatrics and Surgery, Medical Director, Pediatric Liver Transplant Program, and Director, Pediatric Hepatology, University of California, San Francisco. Interview.

Schreiber R, Krajden M, Chaudhary R, Dobson SR, Israel DM, Division of Gastroenterology; Division of Infectious Diseases, Department of Pediatrics, BC Children's Hospital, University of British Columbia; LCDC; BC Centre for Disease Control, Vancouver, BC, Canada. *Vertical Transmission of Hepatitis C: All Three Children in One Family*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #210 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Personal interview with Dr. Kathleen Schwarz, Associate Professor of Pediatrics, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition and Chief, Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, Johns Hopkins University School of Medicine. Interview.

Seeff, Dr. Leonard, Senior Scientist for Hepatitis C Research, National Institutes of Diabetes, Digestive and Kidney Diseases, National Institutes of Health, Bethesda, Maryland. Interview.

Serfaty L1, Aumaître H1, Chazouillères O1, Bonnand AM<sup>2</sup>, Rosmorduc O1, Poupon RE<sup>2</sup>, Poupon R1, From the 1Service d'Hépatogastroentérologie, Hôpital St-Antoine, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, Paris, and 2INSERM Unit 21, Villejuif, France. *Determinants of Outcome of Compensated Hepatitis C Virus-Related Cirrhosis*. Hepatology. May 1998, p. 1435-1440, Vol. 27, No. 5.

Shiratori Y, Shiina S, Teratani T, Imamura M, Obi S, Sato S, Koike Y, Yoshida H, and Omata M. *Interferon Therapy after Tumor Ablation Improves Prognosis in Patients with Hepatocellular Carcinoma Associated with Hepatitis C Virus*. Annals of Internal Medicine. 2003; 138:299-306.

Smith DB, Pathirana S, Davidson F, Lawlor E, Power J, Yap PL, Simmonds P, Department of Medical Microbiology, University of Edinburgh, Medical School, UK. *The Origin of Hepatitis C Virus Genotypes*. J Gen Viro. 78: 321-328 (1997).

Sokal, Dr. Etienne, Service de Pédiatrie Générale, Université Catholique de Louvain, Cliniques St. Luc. Interview.

Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, Goto M, Funato M, Trujillo ME, Diaz T, Fragoso T, Sagaro E, Cardenas M, Borbolla E, Dept. of Gastroenterology and Nutrition, Juan Manuel Marquez Children's Hospital, Marianao; Havana University, Cuba. *Prevalence of Anti-HCV in Hospitalized Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #455 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Tempini S, Grimoldi D, Mondazzi L, et al. *IFN alfa-con 1 Plus Rivabirina Combination Therapy in Naive Difficult-to-treat Patients Affected by Chronic Hepatitis C*. Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2001; Prague, Czech Republic.

Teuber CG, Berg T, Lafrenz M, et al. *Randomized, Controlled Trial with Interferon alpha (IFN-Alpha) Combined with Amantadine Sulfate in Primary IFN-Alpha Nonresponsive Patients with Chronic Hepatitis C*. Program and abstracts of the 36th Annual Meeting of the European Association for the Study of the Liver; April 18-22, 2001; Prague, Czech Republic.

Teuber CG, Berg T, Hoffmann RM, et al. *Retreatment with Interferon-alpha and Rivabirina in Primary Interferon alpha Non-responders with Chronic Hepatitis C*. Digestion. 2000; 61:90-97.

Trepo C, Bailly F, Bizollon T, Hepatology Department Hôtel-Dieu, Lyon, France. *Treatment of Hepatitis C with Rivabirina*. Nephrol Dial Transplant 1996;11 Suppl 4:62-4.

Trepo C, Lindsay K, Niederau C, et al. *Pegylated Interferon alfa-2b (PEG-INTRON) Monotherapy is Superior to Interferon alfa-2b (INTRON A) for the Treatment of Chronic Hepatitis C*. J Hepatol. 2000; 32:29.

Yamaga, Dr. Ardath, Assistant Professor of Pediatrics, Division of Gastroenterology & Nutrition, Children's Hospital, Los Angeles. Interview.

Yuce A, Kocak N, Gurakan F, Ozen H. *Interferon-alpha Treatment for Chronic Hepatitis C in Children*. Turk J Pediatr. 2000 Jan-Mar; 42(1):34-8.

Zeuzem S, Feinman SV, Rasenack J, et al. *Peginterferon Alfa-2a in Patients with Chronic Hepatitis C*. N Engl J Med. 2000; 343:1666.

Zeuzem S, Teuber G, Naumann U, et al. *Randomized, Double-blind, Placebo-controlled Trial of Interferon alfa2a With and Without Amantadine as Initial Treatment for Chronic Hepatitis C*. Hepatology. 2000; 32:835-841.