

HEPATITIS B

Opciones de Tratamiento para Niños con Hepatitis B

La primera pregunta que muchos padres hacen al recibir la noticia de que su niño tiene hepatitis B crónica, es ¿qué opciones de tratamiento hay para evitar o hacer más lento el avance de la enfermedad hepática?

Por lo general, la hepatitis B crónica es una enfermedad leve en niños y adolescentes. A menudo, los jóvenes experimentan una fase inmutolera en la que su hígado sufre poco daño. Como resultado, la incidencia de la inflamación del hígado, cicatrización, cirrosis y el cáncer de hígado es baja en niños y adolescentes.

Se estima que, sin tratamiento, de la mitad a dos tercios de los niños infectados erradicarán el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) durante la niñez y reducirán la cantidad de virus que circula en sus cuerpos.

Sin embargo, en algunos niños el virus se multiplica rápidamente y causa un gran daño hepático cuando el sistema inmunológico ataca las células hepáticas infectadas. Estos son los niños que necesitan intervención médica inmediata con el pequeño arsenal de medicamentos del que se dispone actualmente para detener esta enfermedad hepática.



El objetivo del tratamiento en niños y adultos es:

- Fortalecer el sistema inmunológico para que ataque la infección en forma efectiva
- Evitar que el virus se multiplique
- Detener todo daño hepático
- Estimular al sistema inmunológico para que cree el anticuerpo e de la hepatitis B (HBeAb)
- Y por último, producir el anticuerpo de superficie que implica la recuperación total de la infección.

Además de retardar la enfermedad hepática en los niños, los investigadores médicos tienen en mente un objetivo a largo plazo. La erradicación de la enfermedad de la población en edad pediátrica hoy, evitará, la cirrosis y el cáncer de hígado en los adultos del mañana.

A pesar de una tendencia natural a utilizar todas las herramientas médicas disponibles para combatir esta enfermedad, hasta el momento los tratamientos disponibles para la infección de hepatitis B en niños han tenido un éxito limitado. Sólo existen unos cuantos estudios clínicos pediátricos para probar medicamentos que hasta ahora únicamente se habían utilizado en adultos.

Pocos estudios han hecho seguimiento de un gran número de niños con infecciones de hepatitis B crónica y son todavía menos los que han continuado el seguimiento a los niños una década o más después del tratamiento.

Cuándo tratar la hepatitis B en niños es un tema de debate en las comunidades de investigación y tratamiento médicos.

Cuáles son los Tratamientos Disponibles Hoy en Día

Actualmente, el interferón normal y la lamivudina son las únicas drogas aprobadas por la Administración de Alimentos y Drogas de EE.UU. (FDA) para tratar niños con hepatitis B.

Interferón

Los interferones son proteínas producidos naturalmente que estimulan al sistema inmunológico para combatir la infección viral y los tumores. El interferón sintético o "convencional" ha sido la droga más estudiada para tratamientos de infección de hepatitis B crónica en niños y adultos. Desde 1991 se usa para tratar adultos y fue el primer tratamiento para niños infectados con el virus de la hepatitis B (VHB) aprobado por la FDA.

Se administran tres inyecciones por semana durante un periodo de seis meses, y los padres generalmente aprenden a administrárselas a sus hijos en el hogar.

Históricamente, el interferón se ha utilizado en niños con un notable daño hepático, incluyendo enzimas hepáticas elevadas denominadas alanina aminotransferasas o ALTs. Estas enzimas se liberan cuando las células hepáticas están dañadas. Con frecuencia, antes de intentar un tratamiento, los médicos esperan hasta que los niveles ALT del niño por lo menos alcanzan el doble del límite normal.

Pero no se ha logrado mucho éxito con este tipo de interferón. Se descubrió que al cabo de un año, por lo general, los niños tratados con interferón pierden alrededor del 25 al 35 por ciento del HBeAg.

De 12 a 24 meses posteriores al tratamiento, alrededor del 90 % de los niños que respondieron al tratamiento con interferón seguirán haciéndolo.

Los médicos descubrieron que el interferón actúa mejor y ayuda a los niños a erradicar el HBeAg y a reducir la cantidad del virus de la hepatitis B (VHB ADN) que circula en su torrente sanguíneo si los niños tienen altos niveles de ALT. El interferón no es eficaz en niños con enzimas hepáticas o ALTs normales o levemente elevadas.

Los niveles elevados de ALT indican que el sistema inmunológico ha notado el virus y se ha lanzado al ataque. El interferón es eficaz, solamente, si el sistema inmunológico ya está combatiendo el virus.

Pero el interferón no tiene efecto en cualquier persona, y puede causar efectos secundarios graves, incluyendo fiebre, síntomas similares a la gripe, detención del crecimiento durante el tratamiento, ansiedad y depresión.

Lamivudina (Epivir)

En el año 2000, la FDA aprobó la lamivudina, comercializada bajo la marca Epivir, para niños infectados con hepatitis B. Originalmente, este medicamento se desarrolló para tratar paciente infectados con VIH.

Administrada en forma de tableta o de solución oral, lamivudina inhibe la polimerasa del VHB, la enzima viral que ayuda a multiplicar el virus. Cuando se reduce la cantidad de virus del hígado, también se reduce el daño y la inflamación hepática.

Mientras que rara vez la lamivudina proporciona una cura permanente o total, aparentemente, protege el hígado mientras la persona lo toma. La dosis óptima diaria para niños es de 3 mg por kilogramo de peso corporal.

Los estudios publicados en el New England Journal of Medicine mostraron que el 23 por ciento de los niños tratados con lamivudina respondieron y al cabo de un año perdieron los HBeAg y tienen niveles de VHB ADN indetectables, comparados con un índice de seroconversión de sólo un 13 por ciento en niños no tratados.

Después de un año de tratamiento, el 55 por ciento de niños tratados tendrán niveles normales de ALT comparados con el 13 por ciento de los que no recibieron tratamiento.

Al igual que ocurre con los niños que tuvieron éxito con el interferón, cuánto más alto sean los niveles de ALT del niño, mayor será su respuesta a la lamivudina. El treinta y cuatro por ciento de los niños con niveles altos de ALT responden a la lamivudina, comparado con el 16 por ciento de niños no tratados.

Los niños que mejor responden tienen sistemas inmunológicos que ya reconocieron el virus y se han lanzado al ataque. La lamivudina, además de la conveniencia de tomarse una tableta por día, produce menor cantidad y menos efectos secundarios graves que los del interferón. Los efectos secundarios más comunes observados en los estudios mencionados, fueron cansancio (fatiga), dolor de cabeza, náuseas y dolor abdominal.

Pero, la lamivudina presenta algunas desventajas notorias:

- Aparentemente los niveles de ALT y el volumen de los virus (ADN del VHB) en el torrente sanguíneo solamente disminuyen cuando se toma lamivudina. Con frecuencia, cuando los pacientes dejan de tomar lamivudina, sus niveles de ALT y ADN del VHB vuelven a aumentar. Básicamente, la lamivudina funciona pero habitualmente se pierden todos los avances cuando finaliza el tratamiento.
- Algunos pacientes que habían perdido el HBeAg y produjeron el anticuerpo (HBeAb) mientras eran tratados con lamivudina, tuvieron una recaída cuando finalizó el tratamiento y retornó el HBeAg. Los índices de recaída varían de acuerdo con la duración del tratamiento y el genotipo del paciente o la cepa del virus.
- Mientras que la lamivudina es eficaz contra la mayoría de los virus de la hepatitis B, aparentemente no ocurre lo mismo con los virus que tienen una leve diferencia molecular—denominados virus mutante YMDD. Con el correr del tiempo, el tratamiento con lamivudina mata los otros virus sin mutaciones de la hepatitis B pero no inhibe los virus de YMDD. Lentamente y con el correr del tiempo los virus YMDD se tornan virus dominantes en el cuerpo del paciente y continúan infectando y causando daño hepático.

En un ensayo de lamivudina publicado en Pediatric Drugs en 2002, después de un año de tratamiento, alrededor del 19 por ciento de los niños tratados desarrollaron los virus mutantes YMDD.

En ensayos en adultos, las mutaciones aparecieron entre el 14 y 32 por ciento de los adultos después de un año de tratamiento. Cuanto más largo es el tratamiento con lamivudina, mayor es el porcentaje de pacientes con mutaciones, alcanzando alrededor del 66 por ciento en aquellos tratados durante cuatro años.

La mayoría de los médicos interrumpen el tratamiento de lamivudina cuando surge la mutación YMDD como virus dominante. Hay cierta preocupación por el hecho de que después de la interrupción del tratamiento, algunos pacientes sufren “exacerbaciones” de ALT ya que el virus vuelve a surgir, por que no está contrarrestado por la acción antiviral de la lamivudina.

Se están realizando estudios que combinan lamivudina con interferón para determinar si esta terapia de combinación puede evitar que los virus se repliquen mientras se estimula simultáneamente la respuesta inmunológica a la infección.

Tratamiento Combinando Lamivudina e Interferón

Dado al éxito leve a moderado de la lamivudina e interferón cuando se los administra por separado, los investigadores probaron una combinación de los dos contra la hepatitis B. Esperaban que la acción conjunta de ambos al impulsar el sistema inmunológico con interferón combinado con la acción antiviral de la lamivudina terminaría de dar un golpe mortal al virus.

Un grupo de médicos turcos que publicaron sus descubrimientos en el *Pediatric Infectious Disease Journal* en 2001, fue el primer grupo de investigadores que probaron esta combinación en niños infectados con el VHB. Probaron con dos tratamientos de diferente duración: un tratamiento de seis meses en 30 niños y el otro de 12 meses en 27 niños. Administraron dosis bastante altas de interferón (10 MU/m² de superficie corporal) y lamivudina (4 mg/kg de peso corporal, con una dosis máxima de 100 mg).

El 33 por ciento del grupo tratado durante seis meses eliminó el HBeAg al final del período del tratamiento. Seis meses después de finalizado el tratamiento, un 4 por ciento adicional de los pacientes habían eliminado el HBeAg.

El 59 por ciento del grupo tratado durante doce meses eliminó el HBeAg al final del período del tratamiento. Seis meses después de finalizado el tratamiento, el HBeAg había retornado en sólo el 3 por ciento de los pacientes.

Seis meses después de finalizado el tratamiento, alrededor del 96 por ciento de ambos grupos tenían niveles del ADN de VHB indetectables y seis meses posteriores al tratamiento todos mantenían niveles normales de ALT.

El veinte por ciento de todo el grupo tratado durante seis meses, y el 37 por ciento del grupo tratado durante 12 meses logró eliminar completamente el virus—eliminaron no sólo el HBeAg sino también el HBsAg y produjeron el HBsAb.

Mientras que aparentemente la combinación del interferón con lamivudina es más eficaz en la producción sostenida de la seroconversión de HBeAg, el índice de éxito no es notable y los investigadores están buscando tipos de interferón y agentes antivirales más eficaces con que vencer el virus, incluyendo aquellos que eliminan todos los virus, incluso los mutantes YMDD.

Un segundo estudio realizado en Turquía que comparó niños tratados sólo con interferón con un grupo tratado con la combinación de interferón y lamivudina descubrió que a pesar de que la terapia de combinación tenía un efecto con mayor beneficio respecto de la normalización del ALT y la depuración del ADN del VHB que el interferón solo, el índice de respuesta entre los dos grupos después de seis meses de finalizada la terapia no era estadísticamente significativo.

Interferón Pegilado

Hasta la fecha, sólo se dispone del interferón convencional o normal para el tratamiento de niños con infección crónica de VHB.

Muchos médicos y padres están esperando ansiosos la respuesta a una nueva formulación de interferón—denominada interferón pegilado—relativa al impulso del sistema inmunológico de un niño que trata de eliminar el virus.

Mientras que con el interferón convencional se aplican tres inyecciones por semana—igualmente traumático para los padres y los niños—con el interferón pegilado sólo se administra una inyección por semana.

El interferón pegilado está formulado para permanecer más tiempo en el cuerpo, e idealmente los interferones de impulso inmunológico permanecen a un nivel más constante en el torrente sanguíneo durante el curso de una semana.

En los ensayos clínicos en adultos, el interferón pegilado ha mostrado una gran promesa para el tratamiento de la hepatitis B. Aparentemente es eficaz en la reducción de HBeAg, y provoca una rápida reducción del ADN del VHB que circula en el cuerpo cuando se le compara con el interferón normal.



Desde el punto de vista pediátrico resulta interesante que la fórmula de este interferón haya sido eficaz en adultos con HBeAg, altos niveles de ADN del VHB y niveles normales de ALT. Estas tres características son comunes en niños que están en la etapa de inmunotolerancia de la infección.

En un estudio informado a la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) en 2002, se administró interferón pegilado o interferón convencional a dos grupos de adultos con HBeAg, niveles altos de ADN del VHB y niveles normales de ALT.

Al finalizar las 48 semanas, el 25 por ciento de las personas a las que se les administró el interferón pegilado habían perdido los HBeAg y habían reducido sustancialmente el ADN del VHB, comparado con el 12 por ciento al que se le había administrado el interferón convencional.

Cuando sólo se examina la pérdida de HBeAg en este grupo de 194 adultos, el 44 por ciento de aquellos que recibieron interferón pegilado perdieron los HBeAg, comparados con el 17 por ciento tratados con el interferón normal.

“Se espera con mucha ansiedad los resultados de ensayos clínicos controlados, aleatorios, más grandes, que actualmente están en curso, con peginterferón alfa-2a (interferón pegilado) para el tratamiento de pacientes con hepatitis B crónica”, destacaron los investigadores que incluyeron un grupo de médicos asiáticos y australianos dirigidos por W. Graham E. Cooksley del Royal Brisbane Hospital en Australia.

A principios del 2003, se llevó a cabo la Fase III, de ensayos clínicos aleatorios con interferón pegilado en adultos que son HBeAg positivos y negativos.

La FDA debe aprobar la droga para adultos antes de que los fabricantes de la misma puedan planear ensayos clínicos pediátricos. Toda combinación de uso de la droga, como interferón pegilado y lamivudina o adefovir, un nuevo antiviral recientemente aprobado para adultos, también debe ser aprobado por la FDA.

Adefovir (Hepsera)

En el 2002, la FDA aprobó una tercera arma médica, adefovir dipivoxil, contra la hepatitis B en adultos. Su nombre comercial es Hepsera.

Es un comprimido diario que funciona de manera muy similar a la lamivudina. Ambos son medicamentos antivirales que evitan la reproducción de los virus.

Pero adefovir tiene una ventaja importante; después de más de tres años de investigaciones, aparentemente es muy eficaz contra todos los virus de la hepatitis B, aún en aquellos con mutación YMDD que pueden ser resistentes al golpe antiviral de lamivudina.

Hasta el momento en un solo estudio se encontró resistencia viral al adefovir, y dicha resistencia se desarrolló en dos años, de acuerdo con un informe entregado por el 11° Simposio Internacional de Hepatitis Viral y Enfermedades Hepáticas celebrado en el 2003.

Adefovir también presenta otro beneficio—aparentemente es eficaz contra los virus de la hepatitis B que se pueden replicar sin secretar HBeAg. Este otro tipo de mutación viral se encuentra con más frecuencia en asiáticos y habitualmente surge en adultos cuando finaliza la etapa de tolerancia inmunológica y sus sistemas inmunológicos tratan de eliminar el virus.

Para el sistema inmunológico es muy difícil identificar y apuntar contra este tipo de infección de la hepatitis B denominada hepatitis HBeAg negativa.

En un estudio reciente publicado en una edición de Febrero de 2003 del *New England Journal of Medicine*, se administró adefovir a dos tercios de un grupo de 185 pacientes con HBeAg–negativo. El tercio del grupo al que no se le administró adefovir fueron tratados como el grupo control. Los investigadores querían realizar biopsias para ver si el adefovir mejoraba la salud del hígado de aquellos con hepatitis HBeAg–negativo.

En la semana 48, el 64 por ciento de los pacientes mostraban mejorías, comparados con el 33 por ciento del grupo control sin tratamiento. Los niveles de ADN del VHB disminuyeron considerablemente en el grupo tratado con adefovir, mientras que los del grupo control permanecieron sin variar.

Los niveles de ALT del 72% de los pacientes a los que se le administraba adefovir se habían normalizados en la semana 48, comparados con el 29 por ciento de los que no recibían tratamiento.

Los investigadores llegaron a la conclusión que los pacientes con hepatitis B crónica HBeAg–negativo tuvieron mejoras histológicas, virológicas y bioquímicas considerables, con pocos signos de una emergente mutación resistente al adefovir.

El Dr. Stephen Locarnini, el director de la división de Investigación y Desarrollo Molecular del Victorian Infectious Diseases Reference Laboratory de Melbourne, Australia hasta la fecha ha sido el único investigador que descubrió una mutación resistente al adefovir.

Después de 96 semanas de tratamiento descubrió que dos de 124 pacientes que recibían adefovir tenían el virus de la hepatitis B presente y eran resistentes al poder antiviral de adefovir. Los investigadores continúan monitoreando a pacientes que reciben adefovir para detectar cualquier virus resistente.

Varios estudios presentados en la conferencia de AASLD de 2002 descubrieron que adefovir también era eficaz en reconocer el material genético del virus, el cccADN, que se cree que juega un papel preponderante en la persistencia tenaz del virus.

El único problema potencial que los investigadores conocen en este momento es que adefovir puede causar problemas renales cuando se administra en dosis altas. La toxicidad renal potencial hace que establecer niveles seguros de dosificación en niños sea extremadamente importante.

Sin embargo, como ocurre con la lamivudina, cuando no se administra adefovir en adultos, los niveles de ALT del ADN del VHB tienden a resurgir.

Aparentemente, Adefovir también funcionó mejor en pacientes con enzimas hepáticas elevadas.

A principios de 2003, Gilead, que produce adefovir, planea comenzar estudios para encontrar la dosificación adecuada y para evaluar las formulaciones líquidas de la droga en niños junto con la FDA. Luego, Gilead desarrollará protocolos para ensayos y a fines de 2003 o principios de 2004, podría iniciar los ensayos clínicos pediátricos.

Combinación de Interferón–Lamivudina–Adefovir

En 2003, deberían estar los resultados de estudios en adultos de los tratamientos combinados de adefovir, lamivudina e interferón. Algunos investigadores sugieren que un enfoque multidosis que incluya adefovir, lamivudina e interferón o interferón pegilado en conjunto podría proporcionar lo necesario para erradicar la infección crónica de la hepatitis B.

¿Cuándo debe Tratarse a un Niño?

Debido a los escasos tratamientos médicos disponibles, los médicos habitualmente trataban solamente a los niños con signos claros de enfermedad hepática – aquellos cuyos niveles de enzimas hepáticas como mínimo duplicaban el nivel considerado normal en niños.

También, los niños con niveles elevados de ALT fueron los que principalmente respondieron al tratamiento con interferón o lamivudina, reforzando así la idea que sólo aquellos con niveles elevados de ALT deberían recibir tratamiento.

Los médicos estiman que entre la mitad y dos tercios de los niños eventualmente habrán eliminado el HBeAg y producido el HBeAb al llegar a los 18 años de edad. Pero mientras tanto, el virus puede dañar sus hígados–y provocar cicatrizaciones y preparar el terreno para futuros problemas hepáticos –aún cuando los niveles de enzimas hepáticas sean normales.

Recientemente, un investigador en Inglaterra alcanzó éxitos sorprendentes en el tratamiento de niños con hepatitis B crónica asintomáticos y sin signos evidentes de daño hepático activo.

La Dra Giorgina Mieli–Vergani, gastroenteróloga pediátrica del Kings College Hospital en Londres y una investigadora de la hepatitis viral en niños, trató a 23 niños con niveles normales de enzimas hepáticas (ALTs) con lamivudina e interferón y descubrió que al cabo de un año:

- Cinco pacientes (22 por ciento) eliminaron el HBeAg y desarrollaron el HBeAb.
- De estos cinco, cuatro eliminaron completamente el virus y la infección y desarrollaron anticuerpos de superficie.

A mediados de la década de 1990, la Dra. Mieli–Vergani comenzó a investigar si se podía tratar a niños asintomáticos. En un estudio publicado en *Hepatology* en 1996, ella y otros investigadores describieron un enfoque innovador que sentó las bases para un trabajo suyo posterior con niños asintomáticos.

Los investigadores “cebaron” o administraron prednisolona (un esteroide similar a la prednisona) seguido de un tratamiento de interferón–alfa a 34 niños. Administraron sólo interferón a otros 30 niños, y había un grupo control o sin tratar de 31 niños infectados.

A casi todos los niños, aún aquellos con niveles normales de ALT o AST, se les realizó biopsias de hígado que mostraban cierta inflamación hepática antes de comenzar el tratamiento.

Después del tratamiento, los investigadores descubrieron que de los 20 niños con enzimas hepáticas normales, 5 de los 11 niños (con niveles de ALT/AST normales) que habían sido pretratados con esteroides, seroconvirtieron y produjeron HBeAb.

Sólo uno de los nueve que recibieron interferón pero que no había sido pretratado con esteroides seroconvirtió.

De 50 niños con enzimas hepáticas normales o levemente elevadas, 16 seroconvirtieron comparado con dos de los 31 niños del grupo sin tratamiento.

Por primera vez, los investigadores notaron que aún los niños con enzimas hepáticas normales o levemente elevadas podían beneficiarse con el tratamiento.

Luego, la Dra. Mieli–Vergani probó un nuevo tratamiento con 23 niños (8 niños y 15 niñas, 16 de ascendencia asiática, edad promedio: 10) infectados con VHB durante su primer año de vida. Las biopsias hepáticas se realizaron en todos los niños y sólo mostraron una leve inflamación en la mayoría de los pacientes y una fibrosis mínima (cicatrización) en algunos pacientes.

Con excepción de dos niños, todos tenían enzimas hepáticas normales o levemente elevadas y resultaron positivos en:

- Antígeno de superficie (HBsAg)
- Antígeno e (HBeAg)
- Y ADN del VHB

Primero, el grupo fue pretratado durante ocho semanas sólo con lamivudina, luego la Dra. Mieli-Vergani agregó interferón convencional para un tratamiento combinado de 44 semanas.

Al final de las 52 semanas de tratamiento, de los 23 niños:

- el 22 por ciento (5 pacientes) seroconvirtió y desarrolló HBeAb.
- el 17 por ciento (cuatro de los cinco que desarrollaron anticuerpos e) también eliminó completamente el virus, desarrolló el anticuerpo de superficie y permaneció negativo para el ADN del VHB durante un largo plazo.
- el 82 por ciento (19) de los niños tratados no tenían ADN del VHB al final del tratamiento. (Eventualmente, el ADN del VHB resurgió en todos menos en cinco niños después de que se interrumpió el tratamiento con lamivudina.)

Entre los cinco que respondieron al tratamiento combinado, cuatro eran de ascendencia asiática. Los cinco habían comenzado el tratamiento con enzimas hepáticas normales y el ADN del VHB de cuatro de ellos era inferior a 1,000 pg/ml cuando comenzó el tratamiento.

En este ensayo no hubo un grupo de control o grupo de niños sin tratar.

¿Sugiere este estudio que los niños asintomáticos con enzimas hepáticas normales y con presencia de HBeAg deberían tratarse? La Dra. Mieli-Vergani es muy cuidadosa en su respuesta, "Necesitamos realizar más estudios en estos niños antes de decir cómo deberían tratarse", dijo. Pero señala que los niños toleran el interferón mejor que los adultos, y es importante acelerar la seroconversión de HBeAg y producir anticuerpos en niños tan pronto como sea posible para disminuir la posibilidad de que se produzca un daño hepático.

Los hallazgos de la Dra. Mieli-Vergani están llamando la atención. Fueron tratados durante un taller acerca de cómo tratar a los niños con hepatitis B y C en la conferencia de la Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas en 2002.

El Desafío del Tratamiento en la Etapa Inmunotolerante de los Niños

Cuando el virus de la hepatitis B se transmite en forma perinatal o durante los 12 primeros meses de vida, el sistema inmunológico del niño no es lo suficientemente sofisticado para reconocer al virus como un peligro. El sistema inmunológico cree que el virus es simplemente una parte normal del cuerpo y no intenta crear anticuerpos contra él.

Durante esta etapa de "inmunotolerancia", el virus se replica rápidamente en el hígado y se traslada a la sangre produciendo altos niveles séricos de ADN del VHB, pero realmente se produce poco daño.

El desafío de tratar a un niño en la etapa de inmunotolerancia es convencer al sistema inmunológico del niño a que se active contra el virus, que considera como una parte normal del cuerpo.

En el artículo "Manifestaciones Clínicas e Historia Natural de la Infección por el Virus de la Hepatitis B" en *UpToDate*, la Dra. Anna Lok escribe sobre niños infectados en forma perinatal y por qué ellos podrían no responder bien al tratamiento con interferón.

En la fase inicial de la enfermedad, hay altos niveles de replicación viral (el antígeno e de la hepatitis B está presente y los niveles del ADN del VHB en suero son altos) pero no hay enfermedad hepática muy activa—el niño es asintomático, sus ALT (enzimas hepáticas) son normales y poco cambio en la biopsia del hígado.

Según la Dra. Lok, durante la segunda y tercera décadas de vida, hay una transición de inmunotolerancia a inmunodepuración. Durante este período, muchos pacientes empiezan a perder el antígeno e y presentan aumentos repentinos (exacerbaciones) en los niveles de ALT. Se cree que los elevados niveles de ALT son causados por un aumento

repentino en la lisis mediada por factores inmunológicos (descomposición o desintegración) de las células hepáticas infectadas (hepatocitos) precedido por un aumento del ADN del VHB en el suero y un cambio en el antígeno núcleo de la hepatitis B de sitios nucleares a citoplásmicos dentro de la estructura de la célula hepática.

Esto puede sugerir que la depuración inmunológica se desencadena por un aumento en el número de virus que se está replicando en el organismo o un cambio en la composición celular de los antígenos del virus. Se desconoce cómo ocurren estos cambios.

Sin embargo, no todas las exacerbaciones conducen exitosamente a la seroconversión del antígeno e y a la depuración del ADN del VHB del suero—esto se denomina depuración inmunológica frustrada. Estos pacientes pueden presentar exacerbaciones recurrentes con desaparición intermitente del ADN del VHB del suero con o sin una pérdida pasajera o temporal del antígeno e. Estos episodios repetidos de hepatitis podrían aumentar el riesgo de desarrollar cirrosis y cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular).

Las elevaciones repentinas de las ALT séricas parecen ocurrir más frecuentemente en hombres que en mujeres, aunque nadie sabe por qué. Probablemente sea, en parte, la causa de la mayor incidencia de cirrosis y cáncer de hígado relacionados con el VHB en hombres.

En unos pocos pacientes con alzas abruptas (o exacerbaciones) de las ALT, esto puede llevar a una descompensación hepática o, raras veces, a la muerte por insuficiencia hepática. La Dra. Lok sugiere que aquellos pacientes con exacerbaciones graves deben ser enviados a centros especializados en trasplante de hígado o en tratamiento con antivirales como la lamivudina. Ella cree que el tratamiento con interferón no es el indicado para estos casos porque puede causar exacerbaciones o reagudizaciones adicionales de la enfermedad.

La enfermedad, en aquellas personas que se infectaron durante la infancia (aunque no en forma perinatal), tiende a iniciarse de manera diferente. Comienza con una fase de replicación viral y enfermedad hepática activa y luego una fase de no replicación y remisión de la enfermedad hepática. En la adultez, este grupo tiende a presentar un porcentaje más bajo de personas con antígeno e positivo.

Una persona con hepatitis B crónica puede presentar el antígeno e negativo, anticuerpo e positivo, ADN del VHB indetectable en suero e inclusive perder el antígeno de superficie de la hepatitis B, y aún así, padecer cirrosis o hasta cáncer de hígado, aunque esto no ocurre muy a menudo. Según la Dra. Lok, la capacidad del virus para causar complicaciones a pesar de la depuración del antígeno de superficie probablemente es el resultado de su integración en el genoma o material genético de las células hepáticas.

Los pacientes con una prolongada fase de replicación, de mayor edad, los que presentan hipoalbuminemia (el hígado produce albúmina—una proteína en la sangre—y cuando no está funcionando bien, se produce menos albúmina), trombocitopenia (bajo recuento de plaquetas), esplenomegalia (bazo dilatado) o hiperbilirrubinemia (bilirrubina alta o ictericia), o enfermedad hepática descompensada, tienden a tener un peor pronóstico.

cccADN – Futuro Objetivo de Tratamiento

La Dra. Elizabeth Fagan, en *Viral Hepatitis*, identifica al cccADN como una parte crucial del virus de la hepatitis B. El ADN circular cerrado covalente del virus de la hepatitis B, o VHB cccADN, es una forma del genoma viral que ingresa al núcleo de las células hepáticas y se instala allí. (El ciclo de vida del virus de la hepatitis B pasa por varias fases o formas, muy similares a las del proceso de maduración de los insectos.)

Básicamente, esta forma cccADN del virus actúa como una fábrica, produciendo al por mayor copias del virus de la hepatitis B que luego se liberan a la sangre de la persona infectada en una versión ligeramente modificada. Esta segunda forma del virus es la que se mide en el suero cuando se evalúa un examen de sangre para detectar el ADN del VHB.

Algunas veces, el arsenal de medicamentos disponibles puede volver indetectable al nivel de ADN del VHB en la sangre de un paciente, creando la impresión de que el cuerpo ha derrotado exitosamente al virus, o lo ha reducido a niveles bajos, intrascendentes. Sin embargo, el cccADN residente en el hígado sigue firme, bien afianzado en el núcleo de las células hepáticas. Es muy resistente al tratamiento. La única forma de descubrir lo que le ocurre al cccADN es obteniendo una muestra del hígado mediante una biopsia del mismo.

Para encontrar una verdadera cura para la hepatitis B, es imperativo desarrollar un tratamiento que elimine el cccADN en las células hepáticas de un paciente y depure el ADN del VHB de la sangre. Dado que el daño en el hígado de un paciente con hepatitis B no es producido por el propio virus, sino por el sistema inmunológico del cuerpo al tratar de erradicar el virus eliminando las células en las cuales se oculta, es necesario hallar una forma de suprimir el cccADN sin eliminar el anfitrión (las células hepáticas) en la que permanece. Cuando eso se logre, la fábrica viral se cerrará y el paciente estará realmente curado de la hepatitis B.

Identificación y Tratamiento del Cáncer de hígado Relacionado con la Hepatitis B

Los porcentajes del riesgo de padecer cáncer de hígado pueden llegar al 40 % en hombres (de 30 a 40 años de edad o mayores) y del 10 al 15 por ciento en mujeres con hepatitis B.

No hay indicios de que la terapia antiviral disminuya el riesgo de cáncer de hígado, pero puede disminuir o inclusive evitar la cirrosis, lo que a su vez disminuye el riesgo de cáncer de hígado. El desafío está en determinar cuándo se deben administrar antivirales para evitar la cirrosis.

Algunos individuos han padecido cáncer y tumores en el hígado aún después de haber eliminado de sus cuerpos el antígeno de superficie del VHB. Los investigadores han descubierto que los pacientes pueden padecer cáncer de hígado sin enfermedad hepática activa. Es imperativo 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 si subsiste el riesgo de recurrencia.

En el “Examen de Detección de Carcinoma Hepatocelular en Nativos de Alaska Infectados con Hepatitis B Crónica: Un estudio de 16 años de duración basado en la población”, publicado en la revista *Hepatology*, el Dr. Brian McMahon realizó el seguimiento a 1,400 personas con hepatitis B crónica en Alaska durante 16 años, entre 1982 y 1998. En el estudio, se realizaron 30,000 pruebas de alfa fetoproteína (una prueba que puede detectar cáncer y tumores) y se notificó a aquellos con riesgo de padecer cáncer.

Al grupo con riesgo se le tomaron muestras de sangre que se enviaron a los laboratorios, utilizando 15 pg/ml como tope. Si los niveles sobrepasaban el valor de corte, y las participantes no estaban embarazadas, se sometían a Pruebas de Función Hepática y en algunos casos a un examen de Tomografía Computarizada (TC o TAC).

El Dr. McMahon descubrió 32 carcinomas (cáncer maligno), una tercera parte de ellos en niños menores de 19 años. Todos estos pacientes en edad pediátrica eran asintomáticos. La mayoría de los 32 pacientes no tenían cirrosis y 23 de los 32 tumores cancerosos eran lo suficientemente pequeños para ser extirpados. Un cincuenta por ciento presentó recurrencia del cáncer en los cinco años posteriores a la cirugía. No hubo grupo de control porque no habría sido ético, pero la supervivencia a largo plazo fue considerable, comparado con controles históricos.

El beneficio de las pruebas de detección fue mayor en niños y pacientes jóvenes—un número significativo de tumores resultaron extirpables en niños y esto es más rentable que combatir un verdadero cáncer de hígado muchos años más tarde.

El Dr. McMahon señaló que consideraba más eficaz, pero mucho más costoso, utilizar una prueba de alfa fetoproteína y el ultrasonido para detectar el cáncer de hígado en la fase temprana de la enfermedad. Sugirió limitar esa combinación a los que padecen cirrosis, hombres mayores de 45 años, y aquellas personas con antecedentes familiares de cáncer de hígado.

Tratamientos Previstos

Claramente, es necesario contar con mejores tratamientos para combatir la hepatitis B a cualquier edad y durante cualquier etapa de la infección.

Actualmente no existe un tratamiento eficaz para curar esta infección y ningún medicamento produce resultados duraderos en la reducción de los niveles del ADN del VHB y ALT en la mayoría de las personas tratadas.

La terapia sola con interferón o lamivudina es eficaz en solamente la minoría de los pacientes. La terapia con interferón requiere inyecciones tres veces por semana y esto conlleva efectos secundarios graves.

Lo fundamental: las terapias actuales no son adecuadas para el 60 al 90 por ciento de los pacientes con hepatitis B crónica. El interferón pegilado combinado con lamivudina, adefovir o ambos aparentemente es promisorio y a fines del 2003 se obtendrán los resultados de ensayos previos.

Pero se están investigando otras terapias.

Entecavir

Entecavir es una nueva droga antiviral, similar a lamivudina y adefovir, que ya está en ensayos clínicos de Fase III, la etapa final del ensayo previo a la evaluación de la FDA para ser aprobado como droga recetable. Después de adefovir, esta puede ser la próxima droga aprobada para el tratamiento de niños que padecen hepatitis B.

Entecavir demostró mayor eficacia comparado con la lamivudina en la reducción de los niveles de ADN del VHB en pacientes con o sin HBeAg, de acuerdo con el informe del estudio de Fase II publicado en *Gastroenterology*. El estudio aleatorio, doble ciego de 24 semanas de duración fue realizado en 169 pacientes en China, Malasia, las Filipinas, Bélgica, Canadá y Estados Unidos.

Comparado con la lamivudina, entecavir redujo el ADN del VHB en forma más efectiva. En pacientes adultos tratados con 0.5 mg/día de entecavir, el 83.7 por ciento tenía un nivel de ADN del VHB por debajo al límite inferior de detección, comparado con el 57.5 por ciento tratado con 100 mg/día de lamivudina.

Sin embargo, en la semana 22, pocos pacientes habían logrado eliminar el HBeAg y/o la seroconversión. Más pacientes tratados con entecavir alcanzaron niveles normales de ALT que con lamivudina.

Los adultos toleraron bien el entecavir y la mayor parte de los eventos adversos fueron leves a moderados y provisorios.

Emtricitabina (Coviracil)

Emtricitabina, comercializada como Coviracil, es un agente antiviral de probada eficacia contra el virus de la hepatitis B, así como VIH; sin embargo, aparentemente, algunas mutaciones virales son inmunes a su impacto antiviral.

De acuerdo con un estudio realizado a 98 pacientes tratados con emtricitabina presentado en la Academia Americana del Estudio de Enfermedades Hepáticas en 2002 por el Dr. Robert Gish, después de 48 semanas de tratamiento:

- el 55 por ciento de los pacientes tratados presentaban niveles indetectables del ADN del VHB
- el 50 por ciento había perdido el HBeAg
- el 23 por ciento seroconvirtió y produjo anticuerpos e (HBeAb)
- el 6 por ciento desarrolló signos de resistencia viral

Después de dos años de tratamiento, de los 98 pacientes originalmente inscritos en el estudio:

- el 76 por ciento presentaba niveles normales de ALT
- el 41 por ciento presentaba niveles indetectables de virus
- el 51 por ciento había perdido el HBeAg
- el 29 por ciento había seroconvertido a HBeAb

Al cabo de dos años, la incidencia de resistencia era del 19 por ciento en los pacientes que habían recibido 200 mg durante dos años completos. Los datos preliminares del período posterior al tratamiento muestra que ocho pacientes volvieron a padecer hepatitis B con resurgimiento del ADN del VHB.

De manera interesante, el 68 % de los pacientes con ADN viral sérico indetectable por lo menos en un punto durante el período de tratamiento de dos años había perdido el HBeAg y el 43 por ciento había seroconvertido a HBeAb. Entre los pacientes con niveles detectables de ADN del VHB, sólo el 12 por ciento había perdido el HBeAg y el 3 por ciento había seroconvertido a HBeAb a los dos años.

Los resultados de este estudio de dos años demuestran:

- Una respuesta virológica sostenida en el 41 por ciento de los pacientes
- Una respuesta favorable en el 51 por ciento de los pacientes con pérdida del HBeAg y el 29 por ciento de seroconversión al anticuerpo e
- Esta droga fue bien tolerada
- En el 19 por ciento de los pacientes que recibieron dosis de 200 mg se produjo resistencia viral

En Enero de 2003, Coviracil estaba en estudios de Fase III para utilizarla en adultos con VHB.

Telbivudina (LdT)

Telbivudina o LdT es otro compuesto antiviral que inhibe la replicación del VHB al interferir con la polimerasa del ADN.

En Febrero de 2003, estaba en una evaluación clínica de fase III. Los investigadores están evaluando la seguridad y eficacia de la telbivudina comparada con los tratamientos estándar en pacientes con HbeAg-positivo y HbeAg-negativo de VHB.

Telbivudina también está en la fase IIB de un estudio de un año de duración. El estudio de fase IIB, que se está realizando en centros de Asia, Europa y América del Norte conforme a una Solicitud de Nueva Droga de Investigación de EE.UU., compara dos niveles de dosis de LdT con la terapia normal con lamivudina.

También existe una combinación de compuestos en el estudio de la fase IIB de LdT diseñada para evaluar la seguridad y eficacia de una combinación de LdT y lamivudina.

HAPs

Se descubrió que un nuevo tipo de compuestos, conocido como heteroaril-dihidropirimidinas (HAPs) inhibe la replicación del VHB de tal manera que es claramente diferente a los medicamentos antivirales existentes.

A diferencia de lamivudina o adefovir, los HAP no inhiben la polimerasa del VHB. Los investigadores todavía no tienen claro exactamente cómo funcionan los HAP para detener la replicación viral, pero como no afectan la polimerasa viral, los HAP pueden detener el virus sin permitir que sobrevivan los virus “mutados”.

En un estudio publicado en la edición de *Science* del 7 de febrero de 2003, los investigadores descubrieron que los HAP funcionan inhibiendo la formación de nucleocápsides, el centro del ácido nucleico del virus necesario para la replicación viral.

De los diferentes HAP probados, uno (Bay 41–4109) ha demostrado su posible eficacia como agente terapéutico potente en ratones. Ninguno de estos compuestos se ha probado en seres humanos.

Vacunación Terapéutica

Durante muchos años, los investigadores han estudiado si es posible usar una vacuna con anticuerpos de superficie para estimular la actividad del sistema inmunológico del paciente contra el virus de la hepatitis B.

Recientemente, los investigadores han estudiado si vacunando a los niños que estaban en la fase de inmunotolerancia de la infección por VHB—con enzimas hepáticas normales y altos niveles de ADN del VHB—provocaría una respuesta inmunológica.

Veintitrés niños fueron vacunados con tres inyecciones normales de la vacuna GenHevac B. Veintiocho niños de un grupo de control no recibieron medicación ni vacuna.

Seis meses después de la primera inyección y al final de los 12 meses, fueron evaluados.

Desafortunadamente, la vacuna tuvo poco efecto o ninguno en los niveles de ADN del VHB o de ALT. Tampoco resultó eficaz en la seroconversión de HBeAg.

La investigación en adultos produjo resultados desalentadores similares, a pesar de que continúa siendo un área de interés de investigación. A pesar de que existen algunas pruebas que una vacuna terapéutica redujo los niveles del ADN del VHB en animales, estos resultados aún no se han duplicado en seres humanos.

Bibliografía

Ando T, Sugiyama K, Goto K, Pediatrics, Nagoya City University Medical School, Nagoya, Aichi, Japan. *Emergence of Core Promoter or Precore Gene Mutations is Associated with Genotype but Rather with Age at Seroconversion from HbeAg to Anti-Hbe in Anti-Hbe-Positive Japanese Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #197 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Bae SH, Chung JY, Ko JS, Seo JK, Pediatrics, College of Medicine, Seoul National University, Seoul, Korea. *Long-Term Efficacy of Hepatitis B Vaccine in Korean Children: Ten Years After the Primary Vaccination in Early Infancy*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #513 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Ballauf A, Baumann U, Koehler H, Ross S, Wirth S, Pediatric Gastroenterology, University Children's Hospital, Essen; University Children's Hospital, Duesseldorf; Dpt. of Virology, University Hospital, Essen; Children's Hospital, Wuppertal, Germany. *Lamivudina Pretreatment to Standard Interferón in Children with Chronic Hepatitis B—A Pilot Study*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #200 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Barbaro G, Zechini F, Pellicelli A, Francavilla R, Scotto G, Bacca D, Bruno M, Babudieri S, Annese M, Matarazzo M. *Long-term efficacy of interferón alpha-2b and lamivudina in combination compared to lamivudina monotherapy in patients with chronic hepatitis B. An Italian multicenter, randomized trial*. Journal of Hepatology. Vol. 35 (3) (2001) pp. 406–411.

Bortolotti F, et al. *Long Term Effect of Alpha Interferón in Children with Chronic Hepatitis B*. Gut. 2000; 46:715–718(May).

Brunetto MR, Calvo PL, Pace M, Baldi M, Maina A, Barbera C, Pediatric Gastroenterology, University, Torino; Gastroenterology and Hepatology, S. Chiara Hospital, Cinasello, Pisa, Italy. *Pre-core Heterogeneity: A Favourable Course of Chronic Hepatitis B Despite a Prevalent HBeAg Defective HBV Infection*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #202 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Castaneda C, Delgado G, Galindo MA, Department of Epidemiology, National Institute of Gastroenterology, Ministry of Public Health, Havana, Cuba. *National Hepatitis B Vaccination Program for Children and Adolescents in Cuba*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #777 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Cervantes-Bustamante R, Ramírez-Mayans J, Mata-Rivera N, Zárata-Mondragón F, Palacio-del Carmen L, Piña-Romero N, Navarrete-Delgadillo N. *Hepatitis B Prevalence in Mexican Children*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #207 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Chang MH. *Towards Control of Hepatitis B in the Asia-Pacific Region: Natural History of Hepatitis B Virus Infection in Children*. Journal of Gastroenterology and Hepatology. 15 (s5), E16–E19.

Chang MH, Shau WY, Chen CJ, Wu TC, Kong MS, Liang DC, Hsu HM, Hsu HY, Chen HL, Chen DS, Taiwan Childhood Hepatoma Study Group; Pediatrics, National Taiwan University Hospital, Taipei, Taiwan. *The Gender Effect of Universal Hepatitis B Vaccination on Hepatocellular Carcinoma in Children: Gender Difference*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #516 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Comanor L, Minor J, Conjeevaram HS, Roberts EA, Alvarez F, Bern EM, Goyens P, Rosenthal P, Lachaux A, Shelton M, Sarles J, Sokal EM. *Statistical Models for Predicting Response to Interferón-a and Spontaneous Seroconversion in Children with Chronic Hepatitis B*. Journal of Viral Hepatitis. 7 (2), 144–152.

- DeMan R, Nevens F, Chua D. *A Study of Oral Entecavir Given for 28 Days in both Treatment-naïve and Pre-treated Subjects with Chronic Hepatitis*. 51st Annual Meeting of the AASLD, 2000, Abstract # 865.
- Deres K, et al. *Inhibition of Hepatitis B Virus Replication by Drug-Induced Depletion of Nucleocapsids*. *Science*. 299:893–896, Feb. 7, 2003.
- Dikici B, Bosnak M, Ucmak H, Dagli A, Ece A, Haspolat K. *Therapeutic Vaccine Against Hepatitis B Infection: Failure of therapeutic vaccination using hepatitis B surface antigen vaccine in the immunotolerant phase of children with chronic hepatitis B infection*. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. Vol.18 Issue 2 Page 218–Feb. 2003.
- Dikici B, Bosnak M, Bosnak V, Dagli A, Davutoglu M, Yagci RV, Haspolat K. *Comparison of treatments of chronic hepatitis B in children with lamivudina and alpha-interferón combination and alpha-interferón alone*. *Pediatr Int*. 2002 Oct; 44(5):517–21.
- Dikici B, Bosnak M, Kara IH, Dogru O, Dagli A, Gurkan F, Haspolat K. *Lamivudina and interferón-alpha combination treatment of childhood patients with chronic hepatitis B infection*. *Pediatric Infectious Disease Journal*. 2001 Oct; 20(10):988–92.
- Ertem D, Acar Y, Ozguven E, Kotiloglu E, Pehlivanoglu E, Div. Pediatric Gastroenterology, Marmara University Faculty of Medicine; Pediatrics, Social Security Okmeydani Hospital, Istanbul, Turkey. *High Dose Interferón Alpha-2B Treatment in Children with Chronic Hepatitis B*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1052 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
- Gerner P, Karimi A, Leoffler-Mary H, Prange R, Costa Lores AI, Wirth S, Children's Hospital, Affiliated Clinic of the University of Witten/Herdecke, Wuppertal; University of Mainz, Institute for Medical Microbiology and Virology, Germany; Hospital de St. Maria, Lisbon, Portugal. *Hot Spots of Hepatitis B Virus Mutations in Chronically Infected Children in Relation to Liver Inflammation*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #533 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.
- Gish R, Wright T, Wang C, et al. *Emtricitabine (Coviracil) Results From a 24-week Dose-selection Trial in Patients with Chronic HBV Infection*. 51st Annual Meeting of the AASLD, 2000, Abstract # 873.
- Gish R, et al. *Antiviral Activity, Safety and Incidence of Resistance in Chronically Infected Hepatitis B Patients Given Once Daily Emtricitabine for Two Years*. Abstract 838. 53rd AASLD. November 1–5, 2002. Boston, MA.
- Gurakan F, Kocak N, Ozen H, Yuce A, Division of Pediatric Gastroenterology, Hacettepe University School of Medicine, Ankara, Turkey. *Comparison of Standard and High Dosage Recombinant Interferón Alpha 2b for Treatment of Children with Chronic Hepatitis B Infection*. *Pediatr Infect Dis J*. 2000 Jan; 19(1):52–6.
- Hadziyannis S, Tassopoulos N, Heathcote EJ, Chang T, Kitis G, Rizzetto M, Marcellin P, Lim S, Goodman Z, Wulfsohn M, Xiong S, Fry J, Brosgart C. *Adefovir Dipivoxil for the Treatment of Hepatitis B e Antigen-Negative Chronic Hepatitis B*. *New England Journal of Medicine*. Vol. 348:800–807 Feb. 27, 2003No. 9.
- Han K, Ahn S, Song K, et al. *Efficacy of Clinic-based Screening for HCC in HBV-endemic Areas*. 51st Annual Meeting of the AASLD, 2000, Abstract # 178.
- Impact of the 1999 AAP/USPHS Joint Statement on Thimerosal in Vaccines on Infant Hepatitis B Vaccination Practices*. *MMWR*. February 16, 2001/50(06);94–7.
- Inui A, Fujisawa T, Komatsu H, Sogo T, Sekine I, Kosugi T, Pediatrics, National Defense Medical College, Tokorozawa, Saitama; Pediatrics, Kanto Teishin Hospital, Shinagawa, Tokyo, Japan. *Long-Term Outcome of Chronic Hepatitis B in Children*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1058 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Jonas M, Kelley D, Mizerski J, Badia I, Areias J, SchwarzK, Little N, Greensmith M, Gardner S, Bell MS, Sokal E. *Clinical Trial of Lamivudina in Children with Chronic Hepatitis B*. New England Journal of Medicine. Vol. 346:1706–1713, May 30, 2002, No. 22.

Kansu A, Kalayci AG, Berberoglu M, Girgin N, Öcal G, Ped. Gastroenterology, Ped. Endocrinology, Ankara University, Ankara, Turkey. *Evaluation of Growth in Children with Chronic Hepatitis B*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1060 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Kansu A, Kalayci AG, Berberoglu M, Kuloglu Z, Girgin N, Öcal G, Dept. of Ped. Gastroenterology, Dept. of Ped. Endocrinology, Ankara University, Ankara, Turkey. *Thyroid Dysfunction in Children with Chronic HBV Infection Treated with Interferón Alpha*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1061 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Kasirga E, Isenlik S, Aksoylar S, Kansoy S, Department of Pediatrics, University of Celal Bayar, Manisa; Department of Pediatrics, Tepecik Social Security Hospital, Izmir, Turkey. *Efficacy of Interferón Alpha–2B for Chronic Hepatitis B Virus Infection in Children with Cancer*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #208 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Koçak N, Özen H, Saltik IN, Gurakan F, Yüce A, Pediatric Gastroenterology, Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital, Ankara, Turkey. *Comparison of Lamivudina (LMV) with LMV+Interferón (IFN)–A Treatments in Children with Chronic Hepatitis B (CHB) Who Were Nonresponders to Previous IFN–A Treatment*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #1063 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Kutlu T, Cullu F, Erkan T, Tumay G, Pediatric Gastroenterology Unit, Cerrahpasa Medical Faculty, University of Istanbul, Istanbul, Turkey. *Lamivudina and Interferón Combination Therapy for Chronic Hepatitis B Infection in Children: A Preliminary Trial*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #443 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Lacaille F. Letter to the Editor. *Hepatology*. November 2000; 32:No. 5.

Lai CL, et al. *Entecavir is superior to lamivudina in reducing hepatitis B virus DNA in patients with chronic hepatitis B infection*. *Gastroenterology*. 2002 Dec; 123(6): 1831–1838.

Liberek A, Luczak G, Bako W, Korzon M, Rytlevska M, Sikorska–Wisniewska G, Szlagatys–Sidorkiewicz A. *Prognostic factors in the treatment of chronic hepatitis B with interferón alpha in children*. *Med Sci Monit*. 2001 May;7 Suppl 1:127–37.

Lok ASF, University of Michigan Medical School. *Clinical Manifestations and Natural History of Hepatitis B Virus Infection*. UpToDate 2000, Medscape.

Lyra P, Mota E, Cavalcante SS, Paes F, Dantas F, Barros F, Goes M, Filho A, Silva LR, Pediatrics, UFBA, Salvador, Bahia, Brazil. *Study About Obstetrician Diagnostic Practices for B Hepatitis*. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #783 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Manegold C, Hannoun C, Wywiol A, Dietrich M, Polywka S, Chiwakata CB, Gunther S, Klinische Abteilung, Bernhard–Nocht–Institut für Tropenmedizin, Hamburg, Germany. *Reactivation of Hepatitis B Virus Replication Accompanied by Acute Hepatitis in Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Therapy*. *J Infect Dis*. 2001 Jan;32(1):144–148.

McMahon BJ, Bulkow L, Harpster A, Snowball M, Lanier A, Sacco F, Dunaway E, Williams J. *Screening for Hepatocellular Carcinoma in Alaska Natives Infected with Chronic Hepatitis B: A 16–year Population–based Study*. *Hepatology*. 2000; 32:842–846.

Mieli-Vergani G, Vergani D. *Practical Issues in the Management of Chronic Hepatitis B in Children*. Viral Infections in Liver and Hepatobiliary Disease, Pathophysiology and Therapy. Satellite Symposium at the 50th Annual Meeting of the AASLD, 1999.

Mitchell M, University of North Carolina School of Medicine. *Reports on New Therapies for Chronic Hepatitis B*. 51st Annual Meeting of the AASLD, 2000.

Neudorf-Grauss R, Bujanover Y, Dinari G, Broide E, Neveh Y, Zahavi I, Reif S, Department of Pediatrics, Dana Children's Hospital, Tel Aviv Sourasky Medical Center, Israel. *Chronic Hepatitis B Virus in Children in Israel: Clinical and Epidemiological Characteristics and Response to Interferon Therapy*. *Isr Med Assoc J*. 2000 Feb;2(2):164-8.

Nevens F, DeMan R, Chua D, et al. *Effectiveness of a Low Dose of Entecavir in Treating Recurrent Viremia in Chronic Hepatitis B*. 51st Annual Meeting of the AASLD, 2000, Abstract # 869.

Nunen A, Hansen B, Mutimer D, et al. *Rare Study of Combination Therapy for Chronic Hepatitis B*. 51st Annual Meeting of the AASLD, 2000, Abstract #878.

Oon CJ, Chen WN, Goo KS, Goh KT, Ransome Research Laboratory, Singapore General Hospital, Republic of Singapore. *Intra-familial Evidence of Horizontal Transmission of Hepatitis B Virus Surface Antigen Mutant G145R*. *J Infect*. 2000 Nov;41(3):260-264.

Ozen H, Kocak N, Yuce A, Gurakan F, Department of Pediatrics, Hacettepe University Ihsan Dogramaci Children's Hospital, Ankara, Turkey. *Retreatment with Higher Dose Interferon Alpha in Children with Chronic Hepatitis B Infection*. *Pediatr Infect Dis J*. 1999 Aug;18(8):694-697.

Özkan T, Budak F, Meral A, Göçet N, Göral G, Özeke T, Dept. of Ped. Gastroenterology, Uludag Univ., Faculty of Medicine, Bursa, Turkey. *IL-12 and IFN_γ Levels in Children with Chronic Hepatitis B Receiving IFN Therapy*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Volume 31, Supplement 2, 2000, Abstract #196 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

Özkan T, Tarim O, Sevinir B, Gider C, Özeke T, Pediatric Gastroenterology, Pediatric Endocrinology, Pediatric Oncology, Uludag Univ., Faculty of Medicine, Gorukle, Bursa, Turkey. *Hormonal Side Effects of Interferon-Alpha Therapy*. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*. Vol. 31, Supplement 2, 2000, Abstract #442 from the World Congress of Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.

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

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

Personal interview with Dr. Boris Kaganov, Professor and Deputy Director, Academy of Medical Science of Russia.

Personal interview with Dr. Brian McMahon, 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.

Personal interview with Dr. Elizabeth Fagan, 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.

Personal interview with Dr. Etienne Sokal, Service de Pédiatrie Générale, Université Catholique de Louvain, Cliniques St. Luc.

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

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

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.

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

Personal interview with Dr. Lynda Brady, pediatric hepatologist, University of Chicago Children's Hospital.

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

Personal interview with Dr. Michael Favorov, Centers for Disease Control and Prevention Central Asia Program Director.

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

Personal interview with Dr. Regino Gonzalez-Peralta, pediatric hepatologist, University of Florida, Gainesville.

Prati D, Taioli E, Zanella A, Della Torre E, Butelli S, Del Vecchio S, Vianello L, Zanuso F, Mozzi F, Milani S, Conte D, Colombo M, Sirchia G. *Updated Definitions of Healthy Ranges for Serum Alanine Aminotransferase Levels*. *Annals of Internal Medicine*. July 2002, Vol. 137, p 1–9.

Roberts EA, Division of Gastroenterology and Nutrition, The Hospital for Sick Children and University of Toronto, Toronto, Ontario, Canada. *Why Treat Chronic Hepatitis B in Childhood with Interferón?* *Gut*. 2000;46:591–593 (May).

Schalm, SW. Editorial: *Lamivudina–interferón combination therapy for chronic hepatitis B: further support but no conclusive evidence*. *Journal of Hepatology*. Vol. 35 (3) (2001) pp. 419–420.

Schlager F, Schaefer S, Metzler M, Gratzki N, Lampert F, Gerlich WH, Repp R, Kinderheilkunde, Justus–Liebig–Universität, Giessen, Germany. *Quantitative DNA Fragment Analysis for Detecting Low Amounts of Hepatitis B Virus Deletion Mutants in Highly Viremic Carriers*. *Hepatology*. 2000 Nov;32(5):1096–1105.

Sokal E. *Hepatitis B in Children: Natural History and Therapy*. *Bull Mem Academy R Med Belgium* 2001;156(7–9):367–75.

Vryheid RE, Kane MA, Muller N, Schatz GC, Bezabeh S. *Infant and adolescent hepatitis B immunization up to 1999: a global overview*. *Vaccine*. Vol. 19 (9–10) (2000) pp. 1026 – 1037.

Westland C, Yang H, Fry J, et al. *Genotypic and Phenotypic Analysis of HBV Isolated From Patients Exposed to Adefovir Dipivoxil for up to 36 Weeks*. 51st Annual Meeting of the AASLD, 2000, Abstract # 1184.

Wong et al. *DNA Vaccine Stimulates Unique Immunogenicity for HBV*. 38th Annual Meeting of the Infectious Disease Society of America, 2000.

Yuce A, Kocak N, Ozen H, Gurakan F. *Prolonged interferón alpha treatment in children with chronic hepatitis B*. *Ann Trop Paediatr*. 2001 Mar; 21(1):77–80.