

## Infección por virus de la hepatitis C en niños *Hepatitis C virus infection in children*

Dra. Miriam Cuarterolo<sup>a</sup>, Dra. Susana López<sup>a</sup> y Dra. Mirta Ciocca<sup>a</sup>

### RESUMEN

La hepatitis C se adquiere por las vías parenteral, materno-fetal y sexual. Afecta al 3% de la población mundial. La transmisión vertical constituye la principal forma de diseminación del virus actualmente. La mayoría de los niños desarrolla enfermedad crónica asintomática; sin embargo, puede observarse progresión de la enfermedad en la edad pediátrica. Los anticuerpos contra el virus de la hepatitis C no permiten discriminar entre infección activa y resuelta. Se requiere la determinación por PCR del HCV-ARN. La combinación de peginterferón y ribavirina parece ser el tratamiento más eficaz. El desarrollo de nuevos fármacos, así como el de una vacuna, constituyen los próximos desafíos.

**Palabras clave:** hepatitis C, niños, hepatitis crónica, epidemiología, tratamiento.

### SUMMARY

The modes of transmission of hepatitis C virus are parenteral, sexual and maternal-fetal. It affects 3% of the population worldwide. Currently, vertical infection is the main way of virus spreading. Most children are clinically asymptomatic, but progression of liver disease has been described. The positivity of antibodies against hepatitis C virus does not discriminate between active and resolved infection, so determination of serum HCV-RNA is necessary. The combination of peginterferon and ribavirin appears to be the most effective treatment. Future challenges are the development of new drugs and a vaccine.

**Key words:** hepatitis C, children, chronic hepatitis, epidemiology, treatment.

### INTRODUCCIÓN

El virus de la hepatitis C (HCV, por su sigla en inglés) fue identificado en el año 1989. Posteriormente se desarrollaron importantes avances en el conocimiento de la biología molecular, la patología y el tratamiento de la hepatitis C (HC).

Este virus pertenece al género Hepacivirus dentro de la familia *Flaviviridae*. Posee 55-65 nm de diámetro y su genoma está constituido por una única cadena de ARN de polaridad positiva, de 9600 nucleótidos. Se conocen 6 genotipos y, dentro de cada uno de ellos, múltiples subtipos. Los genotipos difieren entre sí en un 31-34% de

sus secuencias nucleotídicas, pero esta diferencia alcanza un 20-23% entre los subtipos. Su elevada variabilidad genómica tiene importantes implicancias en el diagnóstico, la patogenia y la terapéutica, así como en la investigación para el desarrollo de vacunas.

La distribución geográfica de los diferentes genotipos es variable. Los genotipos 1 y 2 son los predominantes a nivel mundial, pero regionalmente son más frecuentes el genotipo 3, en Australia e India, el genotipo 4, en Egipto, Medio Oriente y África central y los genotipos 5 y 6 en el sur de África y sudeste de Asia, respectivamente. El genotipo 1 es el más común en Estados Unidos (74%) y Europa (64%).<sup>1</sup> En la Argentina, el genotipo 1 es el más prevalente, seguido por el 2 y, en tercer término, por el 3.<sup>2</sup>

### Epidemiología

La infección por el HCV afecta al 3% de la población mundial; es una de las causas más frecuentes de hepatitis crónica y de trasplante hepático en pacientes adultos.<sup>3</sup>

La HC se adquiere por las vías parenteral, materno-fetal y sexual.

La búsqueda del HCV debe realizarse en niños con los siguientes factores de riesgo: hijos de madres con HC, receptores de hemoderivados, de trasplantes de órganos y consumo de drogas ilegales, endovenosas o intranasales.

La frecuencia de transmisión parenteral del HCV por hemoderivados disminuyó significativamente desde que se realizan controles de anticuerpos anti-HCV en los bancos de sangre.

La transmisión intrafamiliar es poco frecuente (4-7%).<sup>2</sup>

La transmisión vertical constituye en la actualidad la principal forma de diseminación del virus. El 60% de los niños con HC adquieren la infección

a. Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".

Correspondencia:  
Dra. Miriam Cuarterolo:  
mcuarterolo@intramed.net

Conflicto de intereses:  
Ninguno que declarar.

Recibido: 25-1-11  
Aceptado: 21-3-11

por esta vía. La transmisión se produce cuando la embarazada posee carga viral positiva para el HCV.<sup>4</sup>

La tasa de transmisión madre-hijo es del 5-10% (intervalo 0-25%), se ve favorecida cuando la carga viral materna es elevada (niveles séricos de HCV-ARN >10<sup>6</sup> copias/ml).<sup>5-6</sup> El genotipo y la actividad de la enfermedad no se asocian a mayor tasa de transmisión madre-hijo.<sup>7</sup> Existe escasa información sobre los riesgos de transmisión vertical del HCV durante procedimientos invasivos como amniocentesis o monitoreo fetal invasivo.<sup>8</sup> La coinfección HCV-VIH aumenta la tasa de transmisión madre-hijo, y en estos casos es del 14% (intervalo 5-36%), hecho que se explica por los elevados títulos de HCV-ARN presentes en estas pacientes.<sup>9</sup> La utilidad de la cesárea en la reducción de la transmisión del HCV es controvertida. Estaría indicada en casos de madre con coinfección HCV-VIH.<sup>10</sup> El tamizaje rutinario en embarazadas (anti-HCV) está recomendado en grupos de riesgo, como drogadictas EV, infectadas con VIH, HBV, etc. Existen pocos datos sobre los riesgos de contagio a través de la lactancia materna,<sup>11</sup> motivo por el cual no está contraindicada.

### Historia natural

La documentación de la infección en etapas tempranas de la vida es dificultosa porque los anticuerpos contra el HCV pueden ser transferidos pasivamente de la madre al niño y persistir detectables en suero hasta los 18 meses. Los niños deben ser estudiados con determinaciones del HCV-ARN en dos oportunidades, entre los 2 y 6 meses y entre los 18 y 24 meses. Se considera infección cuando la determinación del HVC-ARN es positiva en 2 o más oportunidades. Se ha documentado la desaparición espontánea del HCV dentro del primer o segundo años de vida.<sup>12</sup> Sin embargo, la mayoría desarrolla enfermedad crónica asintomática con largos períodos de remisión bioquímica.

En un estudio sobre 359 niños HVC-ARN positivos, sin tratamiento, la eliminación del virus se produjo en el 7,5%. El 92% mostró viremia persistente durante un seguimiento mayor de 10 años. La progresión a cirrosis descompensada fue observada en 6 (1,8%) de 332 casos con viremia persistente a una edad (media) de 9,6 años.<sup>13</sup>

En niños que adquirieron la enfermedad por transmisión vertical, la tasa de eliminación viral varió desde el 0% al 25%, en un tiempo de seguimiento de 2 a 7 años.<sup>12,14</sup> En un estudio prospectivo multicéntrico que incluyó 266 niños con HC

adquirida por transmisión vertical, el 17% presentó eliminación del virus a los 2 años de edad, el 24% a los 3 años y el 25% a los 5 años. La edad (mediana) de eliminación viral fue 14,9 meses. La positividad de la PCR para el HCV en el primer año de vida se asoció con mayor riesgo de viremia persistente.<sup>15</sup>

En una publicación sobre pacientes adultos con HC crónica se menciona la existencia de factores modificables y no modificables relacionados con la progresión de la enfermedad.<sup>16</sup> Los factores potencialmente modificables son: 1. Histológicos: a mayor actividad inflamatoria en la biopsia de inicio, mayor progresión a cirrosis. 2. Niveles de transaminasas persistentemente normales: se acompañan con menor progresión a fibrosis y cirrosis. 3. Consumo de alcohol: se asocia al aumento de la progresión a fibrosis, hepatocarcinoma y mortalidad global. 4. Consumo de tabaco: aumenta la progresión a fibrosis y hepatoma. 5. Metabolismo del hierro: la sobrecarga de hierro en el tejido hepático secundaria a la presencia de inflamación y posiblemente a alteraciones del metabolismo de hierro producidas por el virus, lo cual ocurre en el 30-40% de los pacientes adultos con HC crónica, se asocia a desarrollo más acelerado de fibrosis. 6. Coinfección con hepatitis B: se acompaña de niveles más elevados de transaminasas y desarrollo más rápido de fibrosis y cirrosis, y especialmente mayor riesgo de hepatocarcinoma. 7. Coinfección con VIH: debido a la alteración inmunológica en estos enfermos, se observa mayor carga viral de HCV, progresión rápida a cirrosis, falla hepática y hepatocarcinoma.

### Clínica

La mayoría de los niños con HC crónica son asintomáticos o presentan síntomas leves e inespecíficos, con niveles de transaminasas normales o mínimamente aumentados.<sup>17</sup> Sin embargo, en algunos pacientes se observa progresión de la enfermedad.<sup>13</sup>

### Laboratorio

La detección de anticuerpos contra el HCV se realiza con técnicas de enzimoimmunoanálisis. Su positividad indica que el niño ha estado en contacto con el virus o que existió un pasaje pasivo (transmisión vertical), pero no discrimina entre infección activa y resuelta. Los anticuerpos pueden no ser detectables durante las primeras semanas posexposición y en los inmunocomprometidos. En caso de transmisión vertical pueden hallarse positivos en los primeros 12-18 meses

de la vida. La infección viral se verifica con el hallazgo del HCV-ARN. Su persistencia por un período mayor a 6 meses expresa infección crónica por HCV. La especificidad de la PCR para el HCV-ARN es del 98%. La determinación seriada cuantitativa del HCV-ARN es necesaria para el monitoreo terapéutico. El genotipo ayuda a predecir la respuesta al tratamiento.<sup>18</sup>

### Biopsia hepática

Es un procedimiento de utilidad para establecer el grado de inflamación y fibrosis, así como para descartar enfermedades concurrentes, particularmente en niños con pruebas de función hepática normales que van a ser considerados para tratamiento.

Los pacientes pediátricos con HC presentan menos inflamación, fibrosis y esteatosis que la población adulta.<sup>17</sup> Aproximadamente, el 4-6% puede desarrollar fibrosis avanzada o cirrosis.<sup>19</sup> La necesidad de realización y el momento oportuno para la biopsia hepática en niños son controvertidos.<sup>20</sup>

### Hepatocarcinoma

Es una complicación infrecuente en los pacientes pediátricos.<sup>21</sup> No existen guías específicas de pesquisa para esta población, pero los niños con fibrosis o cirrosis por el HCV deberían ser controlados anualmente con ecografía y alfafo-toproteína.<sup>18</sup>

### Tratamiento

La posibilidad de curar la HC crónica con las nuevas propuestas terapéuticas trae aparejada la controversia de balancear sus probables efectos adversos y los beneficios que se espera obtener, teniendo en cuenta que los pacientes pediátricos

con HC crónica son generalmente asintomáticos y desarrollan enfermedad hepática grave en forma infrecuente.

El objetivo primario del tratamiento es lograr la erradicación del virus, determinada por la no detección del HCV-ARN en suero. Otros objetivos son la prevención de la enfermedad hepática progresiva y del desarrollo del hepatocarcinoma, la regresión o la progresión más lenta de la fibrosis hepática y la mejoría de la calidad de vida.

En pacientes adultos con HC, la Asociación Estadounidense para el Estudio de las Enfermedades Hepáticas recomienda tratar a quienes presenten las siguientes características: HCV-ARN detectable en suero, enfermedad hepática compensada con evidencia histológica de hepatitis crónica y fibrosis significativa, y ausencia de contraindicaciones hematológicas y bioquímicas.<sup>22</sup>

En niños puede haber eliminación viral espontánea en porcentajes y períodos de tiempos variables. Cuando la infección se adquiere por vía vertical, la seroconversión, en caso de producirse, ocurre luego de la primera infancia.<sup>23</sup> Por esta razón, se debe considerar la indicación del tratamiento a partir de los 3-5 años de edad. Todos los niños con HC crónica, definida por la persistencia de replicación viral, con HCV-ARN positivo por más de 6 meses, deberían ser considerados para el tratamiento, independientemente de la forma de transmisión de la enfermedad y del nivel de transaminasas. La menor duración de la infección se acompaña con mejor respuesta a la terapia antiviral.<sup>24</sup>

La respuesta al tratamiento se define de acuerdo a la relación entre la disminución o desaparición de los niveles séricos de HCV-ARN con respecto a las concentraciones basales y el tiempo de tratamiento recibido (*Tabla 1*).

Tabla 1. Tipos de respuesta al tratamiento antiviral

Respuesta virológica al tratamiento	Concentraciones séricas de HCV-ARN con respecto al nivel pretratamiento	Tiempo
Respuesta virológica rápida (RVR)*	No detectable (<50 UI/ml)	> 4 semanas de tratamiento
Respuesta virológica temprana (EVR)*	No detectable (<50UI/ml) o menor de por lo menos 2-log <sup>10</sup>	> 12 semanas de tratamiento
Respuesta virológica al final del tratamiento (ETVR)*	No detectable	al final del tratamiento
Respuesta virológica sostenida (SVR)*	No detectable (<50 UI/ml)	> 24 semanas luego de la finalización del tratamiento
No respondedor	Persistente	> 24 semanas de tratamiento
Respondedor parcial	menor de por lo menos 2-log <sup>10</sup> , pero persistente	> 24 semanas de tratamiento

\* Siglas en idioma inglés.

Inicialmente, el tratamiento de la HC en niños estaba basado en la administración de interferón (IFN) alfa, con un régimen de 3 dosis semanales. En una revisión de estudios publicados sobre niños con HC crónica tratados con esta modalidad terapéutica, la respuesta viral sostenida (SVR, por su sigla en inglés) se obtuvo en el 27% y el 71% de los pacientes con genotipos 1 y 2 o 3, respectivamente.<sup>25</sup>

La combinación de IFN alfa-2b con ribavirina, destinada a mejorar la eficacia, resultó en el 44% y 89% de SVR para los genotipos 1 y 2 o 3, respectivamente.<sup>26</sup>

Con el agregado de polietilenglicol al interferón, peginterferón (PEG-IFN), se logró aumentar la semivida del fármaco, así como su capacidad de supresión viral y su administración más espaciada, semanal.

Varios estudios no controlados realizados en niños con HC crónica tratados con la combinación de peginterferón y ribavirina muestran una SVR del 40-53% y del 93-100%, para los genotipos 1 y 2 o 3, respectivamente.<sup>17,21</sup>

En el primer estudio colaborativo, controlado, comparativo, sobre la utilización de PEG-IFN solo o combinado con ribavirina, se observó que el 21% de los niños tratados con PEG-IFN solo y el 53% de los que recibieron PEG-IFN más ribavirina alcanzaron la SVR, lo cual evidenció que la combinación de ambos fármacos es la mejor opción de tratamiento para estos pacientes.<sup>27</sup>

Los principales factores asociados a una mejor respuesta con este esquema terapéutico son: los genotipos diferentes del genotipo 1 y los bajos niveles séricos de HCV-ARN pretratamiento. En niños se ha descrito que la SVR es similar con niveles de transaminasas normales o anormales pretratamiento.<sup>28-30</sup>

Estudios aleatorizados realizados en pacientes adultos demuestran que la SVR ocurre infrecuentemente si no se obtiene la respuesta virológica temprana (EVR, por su sigla en inglés); en estos casos, el tratamiento se suspende para minimizar costos y toxicidad.<sup>31</sup>

Existen escasas publicaciones sobre este aspecto en pacientes pediátricos.

En el año 2008 se publicó un estudio piloto<sup>30</sup> sobre la correlación entre la EVR y la SVR en niños. La SVR se observó en 21 (72%) de 29 niños que presentaron la reducción de por lo menos 2-log de los niveles de HCV-ARN con respecto al basal después de 12 semanas de tratamiento, y en ninguno (0%) de los 8 pacientes que no muestra-

ron esa disminución de los niveles de HCV-ARN. En ese trabajo, 2 (14%) de 14 pacientes con HCV-ARN detectable a las 12 semanas de tratamiento también alcanzaron la SVR. En esos casos, el virus fue eliminado más tardíamente, alrededor de las 24 semanas de tratamiento, y pudieron haber sido perjudicados si se les suspendía la terapia prematuramente a las 12 semanas.

Por otro lado, cuando el HCV-ARN es detectable a las 24 semanas, es muy poco probable que se produzca la SVR, por lo tanto, el tratamiento debe ser suspendido.

Basándose en los diversos trabajos realizados en niños, la combinación del PEG-IFN alfa 2b (60 µg/m<sup>2</sup>/semana) y ribavirina (15 mg/kg/día) fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de EE.UU. (FDA, por su sigla en inglés) en el año 2008 y por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por su sigla en inglés) en el año 2009.<sup>32</sup>

En un estudio multicéntrico reciente, se evaluó la eficacia, seguridad y farmacocinética del PEG-IFN asociado a ribavirina; incluyó 107 niños, la SVR se obtuvo en 65% de los pacientes. El genotipo fue el principal predictor de respuesta, siendo del 53% para el genotipo 1, 93% para los genotipos 2 y 3, y 80% para el 4. Entre los pacientes con genotipo 1, la carga viral basal fue el principal predictor de respuesta junto con la RVR y la EVR.<sup>33</sup>

En otra publicación del año 2010 sobre los resultados de la combinación de PEG-IFN alfa-2a y ribavirina en niños y adolescentes con HC crónica, los autores muestran una SVR en el 66% de los 65 pacientes incluidos, llegando al 89% para los genotipos 2 y 3, con buena tolerancia al tratamiento. Los pacientes con transaminasas basales normales alcanzaron una SVR equivalente a la obtenida por aquellos con niveles aumentados, lo cual confirma que a estos pacientes también se les debe ofrecer la posibilidad terapéutica.<sup>34</sup>

Estudios realizados en poblaciones de pacientes adultos sugieren que los genotipos 2 y 3 pueden ser tratados durante 24 semanas con buenos resultados; en cambio, el genotipo 1 debe ser tratado durante 48 semanas.<sup>35</sup>

En niños existen pocas evidencias sobre duración de tratamiento en HC. En estudios recientes, el tratamiento combinado con PEG-IFN y ribavirina durante 24 semanas en pacientes pediátricos con genotipos 2 y 3 mostró resultados equiparables con los que recibieron ese esquema durante 48 semanas.<sup>27,29,30,33,36,37</sup>

### Toxicidad del tratamiento

Los efectos adversos son de frecuente observación durante el tratamiento con IFN y PEG-IFN solos o combinados con ribavirina. Los más comunes son: síndrome pseudogripal, cansancio, anorexia, pérdida de peso, depresión, anemia, neutropenia y trombocitopenia.<sup>29,33,37</sup> Pueden detectarse anticuerpos antitiroideos y enfermedad clínica, generalmente transitoria. Los pacientes deben ser monitoreados minuciosamente; en algunas situaciones puede requerirse la reducción de las dosis o la suspensión del tratamiento.<sup>38</sup>

### Tratamiento de los no respondedores o de los que presentan recaída

En adultos, los no respondedores a PEG-IFN solo o combinado con ribavirina, pueden verse beneficiados con el retratamiento con PEG-IFN y ribavirina.<sup>39</sup>

En niños, hay escasas publicaciones sobre el tema e incluyen pocos pacientes. Wirth et al.<sup>36</sup> mostraron que 6 de 9 niños no respondedores a la monoterapia con PEG-IFN, alcanzaron la SVR con la combinación PEG-IFN y ribavirina.

### Tratamiento de grupos especiales

En Asia, la prevalencia de la infección con el HCV en pacientes talasémicos varía entre el 20% y el 64%.<sup>40</sup> En nuestro país, en pacientes hemofílicos, la prevalencia era del 73% antes de 1985; en la actualidad, debido a los procesos de inactivación viral presentes en los hemoderivados utilizados, se registran sólo casos esporádicos.<sup>41</sup> El tratamiento con IFN como monoterapia administrado a 63 niños talasémicos infectados con HC resultó en una SVR del 58,7%. Los factores asociados en forma independiente para estos resultados fueron: ausencia de cirrosis, bajo contenido hepático de hierro e infección con genotipo no 1b.<sup>42</sup> La asociación con ribavirina no estaría indicada debido a sus efectos adversos, que podrían agravar la hemólisis en estos pacientes. Sin embargo, hay publicaciones que demuestran que esta asociación puede ser usada exitosamente, teniendo en cuenta que pueden aumentar los requerimientos de transfusión en forma leve.<sup>43</sup>

No existen series publicadas sobre tratamiento que incluyan un número significativo de pacientes pediátricos con HC coinfectados con HBV o VIH, o con ambos.

### Nuevos tratamientos

Nuevas moléculas de IFN, ribavirina e inhibidores de proteasas están siendo actualmente evaluados en población adulta con HC.<sup>44,45</sup>

### Vacuna

El desarrollo de una vacuna eficaz contra el virus de la HC, para lo cual existen varios programas de investigación en marcha en el mundo, es un objetivo primordial;<sup>46</sup> pero aún constituye una promesa para el futuro. Algunos de los obstáculos a sortear sobre este punto son: la heterogeneidad genética del HCV, la tasa elevada de mutación viral, la ausencia de modelos animales eficaces así como de sistemas de cultivos para el HCV y la observación de que seres humanos convalecientes o chimpancés podrían volver a infectarse luego de la reexposición.

### CONCLUSIONES

Desde el descubrimiento del HCV en el año 1989 han ocurrido grandes avances. La vía vertical es la forma más frecuente de adquisición de la HC en niños. La enfermedad avanza muy lentamente durante las dos primeras décadas de la vida, pero se debe realizar un seguimiento minucioso para poder evaluar aquellos casos progresivos. La combinación de PEG-IFN y ribavirina es el tratamiento más eficaz en la actualidad. En nuestro país, la aprobación de este esquema terapéutico por las autoridades sanitarias para su uso en pediatría está en trámite. El desarrollo de otras opciones terapéuticas, así como el de una vacuna, constituyen los próximos desafíos. La identificación y la acción de los factores potencialmente modificables para la progresión de enfermedad, descriptos para pacientes adultos, podrían repercutir positivamente en la evolución a largo plazo de los niños con HC. ■

### BIBLIOGRAFÍA

1. Sy T, Jamal MM. Epidemiology of hepatitis C viral infection. *Int J Med Sci* 2006;3(2):41-6.
2. Fay O, González J, Rey J. Prevalencia, grupos de riesgo y vías de transmisión. Consenso Argentino Hepatitis C 2004, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado; 2004. Págs.11-12. [Citado: 31 marzo 2011] Disponible en: [www.hepatitisviral.com.ar/pdf/consenso2004.pdf](http://www.hepatitisviral.com.ar/pdf/consenso2004.pdf)
3. Vong S, Bell BP. Chronic liver disease mortality in the United States, 1990-1998. *Hepatology* 2004;39(2):476-83.
4. Davison SM, Mieli-Vergani G, Sira J, Kelly D. Perinatal hepatitis C virus infection: diagnosis and management. *Arch Dis Child* 2006;91(9):781-5.
5. Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(5 Suppl 1):S106-113.
6. Yeung L, King S, Roberts E. Mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;34(2):223-29.
7. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356(9233):904-07.
8. Minola E, Maccabruni A, Pacati I, Martinetti M. Amniocentesis as a possible risk for mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Hepatology* 2001;33(5):1341-2.
9. Pappalardo Bl. Influence of maternal human immunodeficiency virus (HIV) co-infection on vertical transmission

- of hepatitis C virus (HCV): a meta-analysis. *Int J Epidemiol* 2003;32(5):727-34.
10. Schackman BR, Oneda K, Goldie SJ. The cost-effectiveness of elective cesarean delivery to prevent hepatitis C transmission in HIV-coinfected women. *AIDS* 2004;18(3):1827-34.
  11. Shiraki K, Ohto H, Inaba N, Fujisawa T, et al. Guidelines for care of pregnant women carrying hepatitis C virus and their infants. *Pediatr Int* 2008;50(1):138-40.
  12. Resti M, Jara P, Hierro L, Azzari C, et al. Clinical features and progression of perinatally acquired hepatitis C virus infection. *J Med Virol* 2003;70(3): 373-7.
  13. Bortolotti F, Verucchi G, Cammá, Cabibbo G, et al. Long term course of chronic hepatitis C in children: from viral clearance to end stage liver disease. *Gastroenterology* 2008;134(7):1900-7.
  14. Yeung LT, To T, King SM, Roberts EA, et al. Spontaneous clearance of childhood hepatitis C virus infection. *J Viral Hepat* 2007;14(11):797-805.
  15. European Pediatric Hepatitis C Virus Network. Three broad modalities in the natural history of vertically acquired hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis* 2005;41(1):45-51.
  16. Missiha S, Ostrowski M, Heathcote EJ. Disease progression in chronic hepatitis C: modifiable and nonmodifiable factors. *Gastroenterology* 2008;134(6):1699-714.
  17. Iorio R, Giannattasio A, Sepe A, Terracciano LM, et al. Chronic hepatitis C in childhood: an 18-year experience. *Clin Infect Dis* 2005;41(10):1431-7.
  18. Mohan N, González-Peralta R, Fujisawa T, Chang MH, et al. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2010;50(2):123-31.
  19. Goodman ZD, Makhoul HR, Liu L, Balisteri W, et al. Pathology of chronic hepatitis C in children: liver biopsy findings in the Peds-C Trial. *Hepatology* 2008;47(3):836-43.
  20. Schneider BL, González-Peralta RP, Roberts EA. Controversies in the management of pediatric liver disease: Hepatitis B, C and NAFLD: summary of a single-topic conference. *Hepatology* 2006;44(5):1344-54.
  21. González-Peralta RP, Langham MR Jr, Andres J, Mohan P, et al. Hepatocellular carcinoma in 2 young adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2009; 48(5):630-5.
  22. Ghany MG, Strader DB, Thomas DL, Seeff LB, American Association for the Study of Liver Diseases. Diagnosis, management and treatment of hepatitis C: an update. *Hepatology* 2009;49(4):1335-74.
  23. Rerksupphol S, Hardikar W, Dore GJ. Long-term outcome of vertically acquired and post-transfusion hepatitis C infection in children. *J Gastroenterol Hepatol* 2004;19(12):1357-62.
  24. Sasaki N, Matsui A, Momoi M, Tsuda F, Okamoto H. Loss of circulating hepatitis C virus in children who developed a persistent carrier state after mother-to-baby transmission. *Pediatr Res* 1997;42(3):263-7.
  25. Jacobson KR, Murray K, Zellos A, Schwarz KB. An analysis of published trials of interferon monotherapy in children with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002;34(1):52-8.
  26. Kelly D, Haber B, González Peralta RP, Murray KF, et al. Sustained virologic response to Interferon alpha-2b plus Ribavirin predicts long-term clearance of HCV in pediatric patients at 5 year follow-up. *J Hepatol* 2008;48(Suppl 2):S298-9.
  27. Schwarz KB, González-Peralta RP, Murray KF, Molleston JP, et al. Peginterferon with or without ribavirin for chronic hepatitis C in children and adolescents: final results of the PEDS-C trial. *Hepatology* 2008;48(Suppl 1):418A.
  28. Jara P, Hierro L. Treatment of hepatitis C in children. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2010;4(1):51-61.
  29. Wirth S, Pieper-Boustani H, Lang T, Ballauff A, et al. Peginterferon alpha-2b plus ribavirin treatment in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2005;41(5):1013-8.
  30. Jara P, Hierro L, de la Vega A, Díaz C, et al. Efficacy and safety of peginterferon alpha-2b and ribavirin combination therapy in children with chronic hepatitis C infection. *Pediatr Infect Dis J* 2008;27(2):142-8.
  31. Wong JB, Davis GL, McHutchison JG, Manns MP, Albrecht JK. International Hepatitis Interventional Therapy Group. Economic and clinical effects of evaluating rapid viral response to peg-interferon alpha-2b plus ribavirin for the initial treatment of chronic hepatitis C. *Am J Gastroenterol* 2003; 98(11):2354-62.
  32. Wirth S, Kelly D, Sokal E, Socha P, et al. Guidance for clinical trials for children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2011;52(2):233-7.
  33. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Calzado M, Bortolotti F, et al. High sustained virologic response rates in children with chronic hepatitis C receiving peginterferon alpha-2b plus ribavirin. *J Hepatol* 2010;52(4):501-7.
  34. Sokal E, Bourgois A, Stéphenne X, Silveira T, et al. Peginterferon alpha-2a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection in children and adolescents. *J Hepatol* 2010; 52(6):827-31.
  35. Hadziyannis SJ, Sette H Jr, Morgan TR, Balan V, et al. Peginterferon-alpha2 and ribavirin combination therapy in chronic hepatitis C: a randomized study of treatment duration and ribavirin dose. *Ann Intern Med* 2004;140(5):346-55.
  36. Wirth S, Ribes-Koninckx C, Bortolotti F, Zancan L, et al. Children with HCV infection show high sustained virological response rates on peginterferon alpha-2b plus ribavirin combination treatment. *Hepatology* 2008; 48:392A.
  37. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P, et al. Recombinant alpha-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(5):1280-4.
  38. Gehring S, Kullmer U, Koepplmann S, Gerner P, et al. Prevalence of autoantibodies and the risk of autoimmune thyroid disease in children with chronic hepatitis C virus infection treated with interferon-alpha. *World J Gastroenterol* 2006;12(36):5787-92.
  39. Schiffmann ML, Bisceglie AM, Lindsay KL, Morishima C, et al. Peginterferon alpha-2a and ribavirin in patients with chronic hepatitis C who have failed prior treatment. *Gastroenterology* 2004;126(4):1015-23.
  40. Mohan N, Majumdar I, Kaul D, Khanna V. Prevalence of hepatitis C infection and response of treatment to interferon alpha in beta thalassemia patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2004;39(Suppl 1):S174.
  41. Fassio E, Schroder T, Asociación Argentina para el Estudio de las Enfermedades del Hígado. Conclusiones del Consenso Argentino de Hepatitis C 2007. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2008;38(1):56-74.
  42. Di Marco V, Lo Iacono O, Almasio P, Ciaccio C, et al. Long term efficacy of alpha-interferon in beta-thalassemics with chronic hepatitis C. *Blood* 1997;90(6):2207-12.
  43. Mohan N, Ganeja V, Kaul D, Khanna V. PEGinterferon alpha-2a (40kD) plus ribavirin treatment in thalassemic children and adolescents with chronic hepatitis C. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2007;44 (Suppl 1):e-144.
  44. Hezode C, Forestier N, Dushioko G, Ferenci P, et al. PROVE2 study. Telaprevir with peginterferon with or without ribavirin for chronic hepatitis HCV infection. *N Engl J Med* 2009;360(18):1839-50.
  45. Kwo P, Lawitz EJ, McCone J, Schiff ER, et al. HCV SPRINT-1: Boceprevir plus peginterferon alpha-2b/ribavirin for treatment of genotype 1 chronic hepatitis C in previously untreated patients. *Hepatology* 2008;48(Suppl 4):1027A.
  46. Stoll-Keller F, Barth H, Fafi-Kremer S, Zeisel MB, Baumert TF. Development of hepatitis C virus vaccines: challenges and progress. *Expert Rev Vaccines* 2009;8(3):333-45.