

## Transmisión del virus de la hepatitis C al recién nacido

ÁNGELES RUIZ-EXTREMERA Y JAVIER SALMERÓN

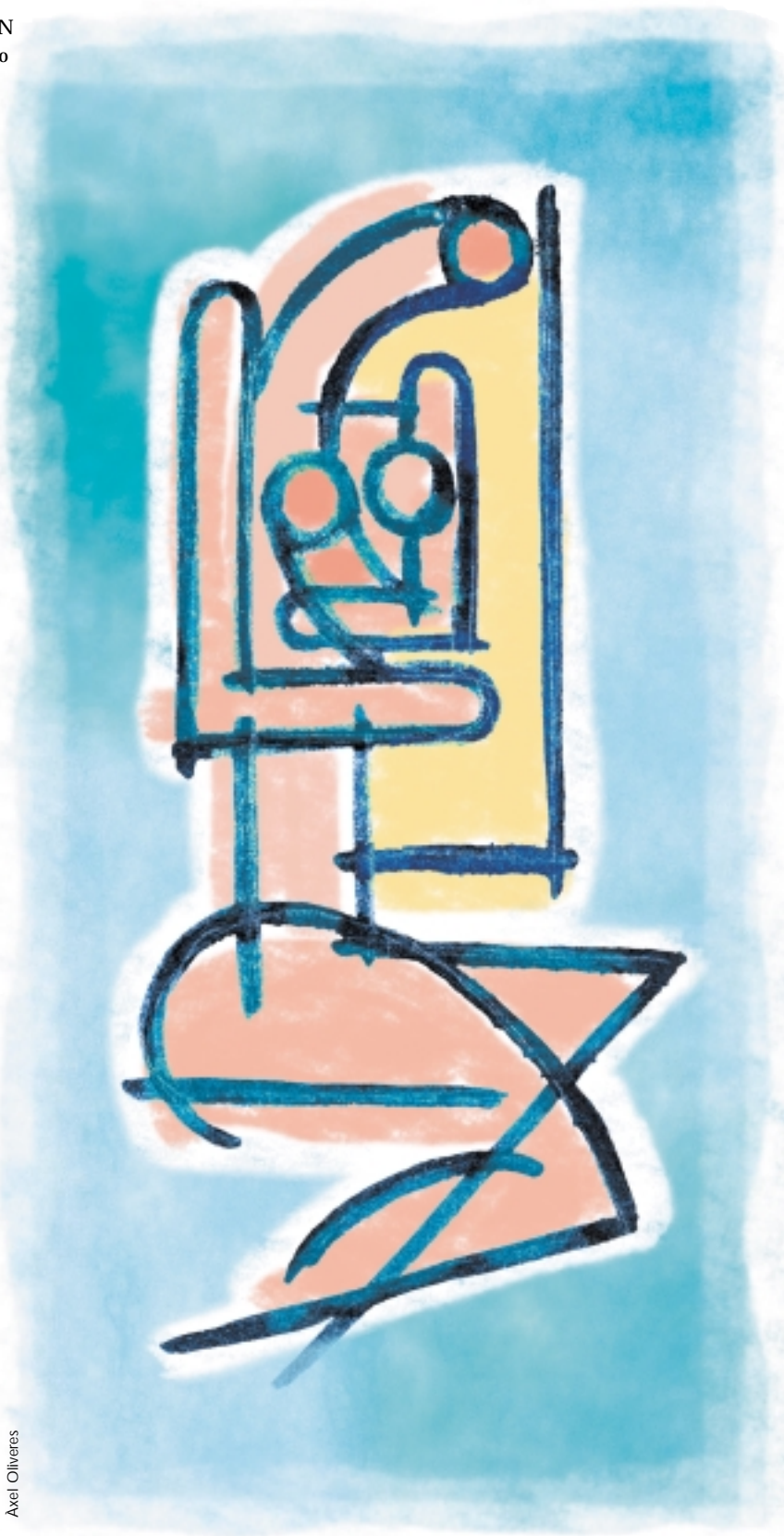
Servicio de Pediatría y de Aparato Digestivo. Hospital Universitario San Cecilio. Granada. España.

Aunque en la mayoría de los casos el virus de la hepatitis C (VHC) se transmite por vía parenteral, hay pacientes que se infectan por vía sexual o vertical. La transmisión vertical ocurre aproximadamente en el 6% de los hijos de madres anti-VHC positivo. Si la madre está coinfectada por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), la tasa de transmisión aumenta hasta el 15%. Aunque los trabajos publicados son numerosos, existen pocas evidencias sobre el momento de la transmisión y sobre los factores que influyen en ella. La infección en el niño se diagnostica demostrando la seroconversión del anti-VHC a partir de los 18 meses de vida o mediante la presencia de ARN-VHC desde el momento del nacimiento.

### Puntos clave

- La transmisión vertical se presenta aproximadamente en el 6% de los hijos de madre anti-VHC positivo. Si la madre tiene una coinfección VIH la tasa de transmisión aumenta hasta el 15%.
- Sólo la carga viral de la madre, además de la coinfección VIH, aumenta el riesgo de transmisión del VHC al niño.
- La seroprevalencia del VHC en gestantes españolas está entre el 0,5 y el 1,4%.
- Por el momento, no es obligatoria la determinación sistemática de anti-VHC en las embarazadas puesto que no existen medidas efectivas para prevenir la transmisión vertical. No obstante, se recomienda realizarla en aquellas con factores de riesgo (antecedentes de transfusión o ADVP), aumento de ALT o que hayan sido trasplantadas.
- La vía de transmisión más probable es durante el parto. Sin embargo, no existen suficientes evidencias para recomendar la cesárea. La lactancia está permitida.

Axel Olivares



## Prevalencia de hepatitis C en mujeres gestantes

La seroprevalencia del VHC en gestantes españolas oscila entre el 0,5 y el 1,4%<sup>1,2</sup>. En Italia se han comunicado tasas del 2,4%<sup>3</sup> y en EE.UU. del 4-5%<sup>4,5</sup>, mientras que en Egipto alcanzan el 13,7%<sup>6</sup>. Si únicamente se consideran los estudios que incluyen una amplia población de gestantes, la prevalencia se encuentra en torno al 1% (entre el 0,1 y el 2,4%)<sup>7</sup>. En la actualidad se aconseja la determinación de anti-VHC exclusivamente en gestantes con factores de riesgo (antecedentes de transfusión o consumo de drogas por vía parenteral), con valores elevados de ALT o que hayan sido trasplantadas. El cribado sistemático en las embarazadas no parece justificado, ya que no existen medidas preventivas eficaces, y no se dispone de un tratamiento que pueda ser aplicado a la madre, dado que el interferón (IFN) y la ribavirina no se deben utilizar durante la gestación.

## Curso de la infección por VHC durante la gestación

Las mujeres con hepatitis crónica C suelen tener una gestación normal, y no se han descrito complicaciones o empeoramiento de la enfermedad hepática. Es frecuente que durante el embarazo se normalicen las transaminasas, mientras que la carga viral puede aumentar. En los 6 meses que siguen al parto, las transaminasas aumentan de nuevo y alcanzan unos valores similares a los de antes de la gestación<sup>8,9</sup>. No se han descrito alteraciones o malformaciones fetales ni mayor riesgo de parto prematuro<sup>10</sup>.

## Mecanismos de transmisión vertical del VHC

El momento en el que se produce el contagio del VHC de la madre al hijo no está suficientemente estudiado. La barrera placentaria evita la comunicación directa entre la sangre materna y fetal, pero durante las contracciones uterinas en el momento del parto se puede favorecer la comunicación entre ambas circulaciones. El contagio puede ocurrir también en el canal del parto o incluso tras el alumbramiento, a través de la lactancia materna. Clásicamente se ha considerado que el mayor riesgo de transmisión se presenta en el momento del parto, al igual que sucede en la infección por el VIH o por el virus de la hepatitis B (VHB).

### Transmisión intraútero

Parece poco probable. No obstante, hay autores que defienden este mecanismo, ya que en ocasiones el recién nacido es ARN-VHC positivo desde el momento del parto, lo que indicaría una infección anterior. Por otra parte, se han encontrado algunas diferencias en las secuencias virales o en las cuasiespecies entre el virus materno y el del niño, lo que también iría a favor de una infección intraútero<sup>11,12</sup>. Sin embargo, Murakami et al<sup>13</sup>, no encontraron diferencias en los clones de la región hipervariable del VHC de 4 niños infectados con los de sus madres, por lo que defienden la transmisión perinatal en lugar de la intraútero. Los estudios efectuados en líquido amniótico

tampoco apoyan este mecanismo de transmisión, ya que en la mayoría de los casos el ARN-VHC fue negativo en el líquido y en aquellos en los que estaba presente no se produjo infección del recién nacido<sup>14</sup>. Aunque se ha demostrado la presencia de ARN-VHC en la sangre del cordón umbilical, que corresponde a sangre fetal, lo que sería indicativo de infección previa al nacimiento, debe tenerse en cuenta que el cordón umbilical suele estar impregnado de sangre materna y es, por tanto, probable que este hallazgo sea consecuencia de una contaminación. A favor de esta teoría de la contaminación también está el hecho de que el ARN-VHC puede estar presente en la sangre del cordón umbilical y ausente en el recién nacido. Por todo esto, la sangre del cordón umbilical no se debe utilizar para estudiar la infección por el VHC en el niño. Por último, existen algunas condiciones especiales en las que la transmisión intra-útero es posible: a) cuando hay transfusión maternofetal, b) cuando se aplican técnicas de diagnóstico prenatal, como la biopsia de vellosidades coriónicas, la amniocentesis o cualquier otra técnica diagnóstica o terapéutica fetal con las que se puede producir hemorragia materna, aunque se desconoce la magnitud del riesgo, y c) cuando se utilizan técnicas de fertilización *in vitro* o reproducción asistida<sup>15</sup>, dado que el ARN-VHC puede estar presente en el semen de los varones con infección crónica por VHC; en estas situaciones se desconoce el riesgo de transmisión a la madre y al feto, pero es necesario dar una información completa y solicitar el consentimiento informado.

### Transmisión en el parto

Es el mecanismo más probable y se ha intentado relacionar con el tipo de parto. Varios estudios han demostrado que no existen diferencias en el riesgo de transmisión en el parto realizado por vía vaginal o mediante cesárea<sup>16-18</sup>. Por el contrario, según Okamoto et al<sup>19</sup>, el parto por vía vaginal constituye un factor de riesgo e incluso se ha observado una menor tasa de transmisión si se realiza una cesárea electiva antes de la rotura de membranas<sup>20</sup>. Steininger et al<sup>21</sup> recomiendan la cesárea cuando la madre tiene viremia alta, cuando hay hipoxia fetal o cuando en el parto existe una gran exposición a la sangre materna, ya que en estas situaciones se incrementa el riesgo de transmisión. En cualquier caso, en la actualidad no hay suficiente evidencia científica para recomendar la cesárea en las madres infectadas por el VHC.

### Transmisión posnatal

El contacto madre-hijo después del nacimiento es muy estrecho y más si la alimentación del bebé se realiza mediante lactancia materna. El virus de la hepatitis C se ha encontrado en la leche materna<sup>22,23</sup>, pero no parece constituir un factor de riesgo en la transmisión. La presencia del virus en la leche puede ser consecuencia de una carga viral alta en la madre, aunque no todas las madres con alta viremia presentan el virus en su leche. Numerosos estudios no han demostrado diferencias en la tasa de transmisión al relacionarla con el tipo de lactancia, materna o artificial, o con la duración de la lactancia natural<sup>17,23</sup>. Probablemente esto se debe a que la carga viral en la leche es muy baja o a que el virus se inactiva en el tracto gastrointestinal. Por el momento, no existen datos que justifiquen recomendar la lactancia artificial en los hijos de madres anti-VHC positivo. Tampoco el contacto intrafamiliar es importante en la transmisión del VHC en la infancia.

## Diagnóstico de la infección del VHC en el recién nacido

Todos los hijos de madres anti-VHC positivo presentan anticuerpos al nacimiento, transmitidos pasivamente desde la madre (clase IgG), al igual que sucede con otras infecciones. Estos anticuerpos desaparecen entre los 8 y 18 meses de vida y no son indicativos de contagio. El diagnóstico de infección por VHC se realiza por la reaparición de los anticuerpos tras su aclaramiento o bien mediante la detección del ARN-VHC, que constituye el método más preciso. Se recomienda determinar el ARN-VHC entre los 3 y 6 meses de vida y repetir su determinación, junto con el anti-VHC, entre los 18 meses y los 2 años de vida. Entre los niños que presentan ARN-VHC, un 75% lo aclara sin seroconversión y un 25% queda crónicamente infectado<sup>24</sup>. Los datos que indican un posible contagio, independientemente de la evolución posterior, son la presencia del ARN-VHC en 2 determinaciones, la concordancia con el genotipo materno y la elevación de la ALT, aunque sea moderada. La interpretación de las viremias transitorias sin seroconversión es difícil, ya que se desconoce si son verdaderas infecciones y en su aparición pueden influir tanto la metodología utilizada como el número de determinaciones realizadas en los niños. Las recomendaciones sobre la frecuencia de las determinaciones en el niño y el momento de efectuarlas no deben ser estrictas, pues los padres pueden estar angustiados y, en ese caso, así como cuando la madre tiene una viremia alta, parece conveniente realizar un seguimiento más frecuente del ARN-VHC. De todos modos, con los conocimientos actuales, se debe transmitir tranquilidad a los padres y favorecer el acercamiento madre-hijo.

## Tasas de transmisión vertical

En la tabla 1 se muestran los resultados de los estudios de transmisión vertical realizados en España<sup>2,23,25,26</sup>, así como los de un estudio multicéntrico Europeo en el que participaron varios hospitales españoles<sup>17</sup>. Las tasas de transmisión oscilan entre el 3,8 y el 12% si la madre no está coinfectada con VIH y entre el 11 y el 14% cuando hay coinfección. En una revisión sistemática de la literatura médica<sup>27</sup>, la tasa global en madres virémicas fue del 6,2%; el 15,8% en madres coinfectadas con VIH y de sólo el 1,9% en madres no coinfectadas.

**Tabla 1.** Tasas de transmisión del VHC de la madre al hijo en España

| Autor                        | Años de seguimiento | N.º de madres VHC+ (n)   | N.º de hijos VHC+ (%) |
|------------------------------|---------------------|--------------------------|-----------------------|
| Muñoz Almagro <sup>2</sup>   | 1995-2000           | VIH+ (80)<br>VIH- (148)  | 9 (11,5)<br>6 (4)     |
| Rubio-Quevedo <sup>25</sup>  | 1997-1999           | VIH+ (9)<br>VIH- (26)    | 1 (11,1)<br>1 (3,8)   |
| Casanovas <sup>26</sup>      | 1993-1995           | VIH- (50)                | 6 (12)                |
| Ruiz-Extremera <sup>23</sup> | 1993-1999           | VIH- (67)                | 8 (11,9)              |
| EPHCVN <sup>17</sup>         | > 1992              | VIH+ (503)<br>VIH- (916) | 70 (13,9)<br>60 (6,6) |

## Factores que favorecen la transmisión vertical del VHC

### Factores relacionados con el VHC

Ohto et al<sup>28</sup> fueron los primeros investigadores que relacionaron la carga viral materna en el momento del parto con la transmisión del VHC a sus hijos. Estudios publicados con posterioridad coinciden en que la mayor tasa de transmisión ocurre cuando la madre tiene una carga viral alta en el momento del parto<sup>2,16-24</sup>, aunque no todas las madres con viremia elevada transmiten el virus a sus hijos<sup>23</sup>. Igualmente, está aceptado que no existe posibilidad de transmisión vertical en los hijos de madres no virémicas. El genotipo del VHC no influye en la transmisión vertical.

Parece ser que la transmisión vertical se facilita cuando se demuestra la cadena genómica y antigenómica del VHC en las células mononucleares periféricas de las madres. Esto también se ha sugerido para la transmisión del VIH<sup>29</sup>, aunque se desconoce cómo pueden influir las células mononucleares en la transmisión vertical<sup>30</sup>. En cualquier caso, la transmisión vertical de la infección VIH sucede por el paso de células T infectadas de la madre al hijo, lo que ha sido comprobado en modelos experimentales<sup>31-33</sup>.

### Coinfección con el VIH

La transmisión vertical del VHC aumenta entre 2 y 4 veces cuando la madre está coinfectada por el VIH<sup>17,20,28,34</sup>. Se desconoce cómo influye el tratamiento antirretroviral en la transmisión del VHC, aunque en una serie amplia de mujeres coinfectadas y tratadas con antirretrovirales se observó una tasa de transmisión del VHC similar a la referida en mujeres no coinfectadas<sup>3</sup>, si bien estos datos necesitan confirmación.

### Coinfección con el VHG y/o el VTT

En la gestación y el parto existe una situación de tolerancia inmunológica. La coinfección VHG o VTT podría disminuir la carga viral del VHC, como se ha sugerido en la infección por el VIH<sup>35</sup> y, por lo tanto, disminuir la transmisión vertical del VHC. Ruiz-Extremera et al<sup>36</sup> han comunicado que las gestantes coinfectadas por estos virus tienen una carga viral del VHC más baja y la transmisión de este virus es menor en las coinfectadas que en las no coinfectadas.

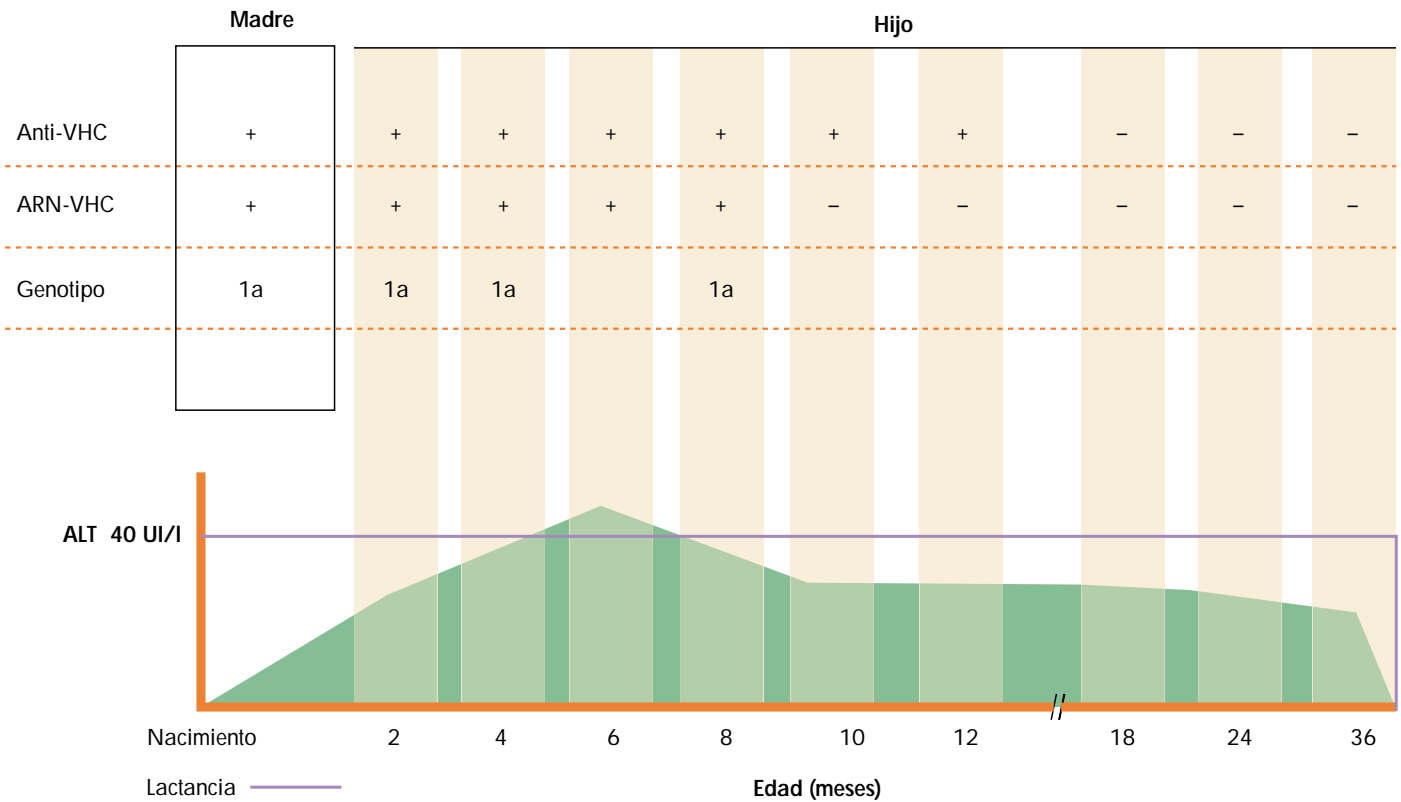


Figura 1. Trasmisión madre-hijo con buena evolución

## Curso clínico de la infección por el VHC en los niños con transmisión vertical

Hasta el 75% de los niños RNA-VHC positivos pueden aclarar el virus en los primeros meses del nacimiento<sup>24</sup> (fig. 1), por lo que es importante tranquilizar a la familia. Los niños que desarrollan una infección crónica suelen estar asintomáticos, aunque presentan elevación de transaminasas entre los 6 y 12 meses de vida<sup>37</sup>. El curso clínico de la infección es aparentemente leve y no existe consenso en cuanto al tratamiento, lo que hace necesario continuar realizando ensayos clínicos y seguir investigado en la epidemiología y en la historia natural de la enfermedad<sup>38</sup>. Estudios recientes demuestran que la actividad inflamatoria del hígado es moderada, aunque hay una tendencia a desarrollar fibrosis hepática, cuya evolución puede ser rápida, aunque la duración de la infección sea corta<sup>39</sup>. En un metanálisis<sup>40</sup>, que incluyó a 366 niños tratados con INF y 105 controles, se observó que la respuesta virológica fue del 36 y del 5%, respectivamente. La respuesta fue más favorable en los infectados por genotipo no-1 (70%) que en los infectados por genotipo 1 (27%). Estos datos sugieren que el INF- $\alpha$  es una terapia con una seguridad y eficacia razonables para el tratamiento de la hepatitis crónica C en niños. También se ha ensayado el tratamiento combinado con ribavirina<sup>41</sup> mejorando los resultados anteriores, ya que la tasa de respuesta virológica fue del 61%, aunque la presencia de efectos adversos graves fue del 21%. Finalmente, se desconoce la efectividad de la combinación de ribavirina e IFN-pegilado.

## Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

■ Metaanálisis  
 ■ Ensayo clínico controlado  
 ■ Epidemiología

1. Salmerón J, Giménez F, Torres C, Ros R, Palacios A, Quintero D, et al. Epidemiology and prevalence of seropositivity for hepatitis C virus in pregnant women in Granada. *Rev Esp Enferm Dig* 1998;90:841-50.
2. Muñoz-Almagro C, Juncosa T, Fortuny C, Guillen JJ, González-Cuevas A, Latorre C. Prevalence of hepatitis C virus in pregnant women and vertical transmission. *Med Clin (Barc)* 2002;118:452-4.
3. ●● Conte D, Fraquelli M, Prati D, Colucci A, Minola E. Prevalence and clinical course of chronic hepatitis C virus (HCV) infection and rate of HCV vertical transmission in a cohort of 15,250 pregnant women. *Hepatology* 2000;31:751-5.
4. Reinus JF, Leikin EL, Alter HJ, Cheung L, Shindo M, Jett B, et al. Failure to detect vertical transmission of hepatitis C virus. *Ann Intern Med* 1992;117:881-6.
5. Silverman NS, Jenkin BK, Wu C, McGillen P, Knee G. Hepatitis C virus in pregnancy: seroprevalence and risk factors for infection. *Am J Obstet Gynecol* 1993;169:583-7.
6. Agha S, Sherif LS, Allam MA, Fawzy M. Transplacental transmission of hepatitis C virus in HIV-negative mothers. *Res Virol* 1998;149:229-34.
7. ●● Roberts EA, Yeung L. Maternal-infant transmission of hepatitis C virus infection. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S106-13.
8. Paternoster DM, Santarossa C, Grella P, Palu G, Baldo V, Boccagni P, et al. Viral load in HCV RNA-positive pregnant women. *Am J Gastroenterol* 2001;96:2751-4.
9. Wejstal R, Widell A, Norkrans G. HCV-RNA levels increase during pregnancy in women with chronic hepatitis C. *Scand J Infect Dis* 1998;30:111-3.
10. Hillemanns P, Dannecker C, Kimmig R, Hasbargen U. Obstetric risks and vertical transmission of hepatitis C virus infection in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2000;79:543-7.
11. Sitia G, Cella D, De Mitri MS, Novati R, Foppa CU, Perackis K, et al. Evolution of the E2 region of hepatitis C virus in an infant infected by mother-to-infant transmission. *J Med Virol* 2001;64:476-81.

12. Rapicetta M, Argentini C, Spada E, Dettori S, Riccardi MP, Toti M. Molecular evolution of HCV genotype 2c persistent infection following mother-to-infant transmission. *Arch Virol* 2000;145:965-77.
13. Murakami J, Okamoto M, Miyata H, Nagata I, Shiraki K, Hino S. Evolution in the hypervariable region of hepatitis C virus in infants after vertical transmission. *Pediatr Res* 2000;48:450-6.
14. Delamare C, Carbonne B, Heim N, Berkane N, Petit JC, Uzan S, et al. Detection of hepatitis C virus RNA (HCV RNA) in amniotic fluid: a prospective study. *J Hepatol* 1999;31:416-20.
15. Levy R, Tardy JC, Bourlet T, Cordonier H, Mion F, Lornage J, et al. Transmission risk of hepatitis C virus in assisted reproductive techniques. *Hum Reprod* 2000; 15:810-6.
16. Tajiri H, Miyoshi Y, Funada S, Etani Y, Abe J, Onodera T, et al. Prospective study of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20:10-4.
17. ● European Paediatric Hepatitis C Virus Network Effects of mode of delivery and infant feeding on the risk of mother-to-child transmission of hepatitis C virus. *European Paediatric Hepatitis C Virus NetworkBJOG* 2001;108:371-7.
18. Benaglia G, Dodi I, Tanzi ML, Condo M, Bussolati G, Gambini L, et al. Vertical transmission of the hepatitis C virus. *Acta Biomed Ateneo Parmense* 2000;71(Suppl 1):559-62.
19. Okamoto M, Nagata I, Murakami J, Kaji S, Iitsuka T, Hoshika T, et al. Prospective reevaluation of risk factors in mother-to-child transmission of hepatitis C virus: high virus load, vaginal delivery, and negative anti-NS4 antibody. *J Infect Dis* 2000;182:1511-4.
20. Gibb DM, Goodall RL, Dunn DT, Healy M, Neave P, Cafferkey M, et al. Mother-to-child transmission of hepatitis C virus: evidence for preventable peripartum transmission. *Lancet* 2000;356:904-7.
21. Steininger C, Kundi M, Jatzko G, Kiss H, Lischka A, Holzmann H. Increased risk of mother-to-infant transmission of hepatitis C virus by intrapartum infantile exposure to maternal blood. *J Infect Dis* 2003;187:345-51.
22. Lin HH, Kao JK, Hsu HY, Ni YH, Chang MH, Huang SC, et al. Absence of infection in breast-fed infants born to hepatitis C virus-infected mothers. *J Pediatr* 1995;126:589-91.
23. Ruiz-Extremera A, Salmerón J, Torres C, De Rueda PM, Giménez F, Robles C, et al. Follow-up of transmission of hepatitis C to babies of human immunodeficiency virus-negative women: the role of breast-feeding in transmission. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:511-6.
24. ● Ceci O, Margiotta M, Marelo F, Francavilla R, Loizzi P, Francavilla A, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus in a cohort of 2,447 HIV-seronegative pregnant women: a 24-month prospective study. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2001;33:570-5.
25. Rubio-Quevedo C, Holgado-Carballo MA, Garcia-Suarez A, Martin de Lara IM, Molto-Ripoll L. Vertical transmission of hepatitis C virus. *An Esp Pediatr* 2001;54:27-31.
26. Casanovas-Lax J, Silva-García G, Vargas-Romero J, Nogales-Pérez MC, Aguayo-Maldonado J, Cruz-Guerrero G, et al. Vertical transmission of hepatitis C virus. *An Esp Pediatr* 1997;47:627-32.
27. Dore GJ, Kaldor JM, McCaughan GW. Systematic review of role of polymerase chain reaction in defining infectiousness among people infected with hepatitis C virus. *BMJ* 1997;315:333-7.
28. Ohto H, Terazawa S, Sasaki N, Hino K, Ishiwata C, Kako M, et al. Transmission of hepatitis C virus from mothers to infants. The Vertical Transmission of Hepatitis C Virus Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1994;330:744-50.
29. MacDonald KS, Embree J, Njenga S, Nagelkerke NJ, Ngatia I, Mohammed Z, et al. Mother-child class I concordance increases perinatal human immunodeficiency virus type 1 transmission. *J Infect Dis* 1998;177:551-6.
30. Azzari C, Resti M, Moriondo M, Ferrari R, Lionetti P, Vierucci A. Vertical transmission of HCV is related to maternal peripheral blood mononuclear cell infection. *Blood* 2000;96:2045-8.
31. Simpson RM, Hubbard BS, Zhao TM, Kindt TJ. Experimental perinatal transmission of human immunodeficiency virus type 1 by passage of infected cells. *J Infect Dis* 1997;175:1337-43.
32. Carr JM, Hocking H, Li P, Burrell CJ. Rapid and efficient cell-to-cell transmission of human immunodeficiency virus infection from monocyte-derived macrophage to peripheral blood lymphocytes. *Virology* 1999;265:319-29.
33. Chermann JC. Sexual and mother-to-child transmission of the human immunodeficiency virus type 1: a review. *Am J Reprod Immunol* 1998;40:183-6.
34. Tovo PA, Palomba E, Ferraris G, Principi N, Ruga E, Dallacasa P, et al. Increased risk of maternal infant hepatitis C virus transmission for women coinfecting with human immunodeficiency virus type 1: Italian study group for HCV infection in children. *Clin Infect Dis* 1997;25:1121-4.
35. Yeo AE, Matsumoto A, Hisada M, Shih JW, Alter HJ, Goedert JJ. Effect of hepatitis G virus infection on progression of HIV infection in patients with hemophilia. Multicenter Hemophilia Cohort Study. *Ann Intern Med* 2000;132:959-63.
36. Ruiz Extremera A, Cervilla E, Muñoz de Rueda P, Ocete E, Palacios A, López-Garrido MA, et al. Importancia de la coinfección VHG y VTT en la transmisión vertical del VHC. *Gastroenterol Hepatol* 2003;26(Supl 2):66-7.
37. ● Bortolotti F, Resti M, Giacchino R, Azzari C, Gussetti N, Crivellaro C, et al. Features and outcome of hepatitis C virus (HCV) infection and related liver disease in children of anti-HCV positive mothers. *J Pediatr* 1997;130:990-3.
38. Jonas MM. Children with hepatitis C. *Hepatology* 2002;36(Suppl 1):S173-8.
39. Badizadegan K, Jonas MM, Ott MJ, Nelson SP, Pérez-Atayde AR. Histopathology of the liver in children with chronic hepatitis C viral infection. *Hepatology* 1998;28:1416-23.
40. 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;34:52-8.
41. Wirth S, Lang T, Gehring S, Gerner P. Recombinant alfa-interferon plus ribavirin therapy in children and adolescents with chronic hepatitis C. *Hepatology* 2002;36:1280-4.