

Hepatitis B en gestantes y niños

Paloma Jara^a y Miguel Bruguera^b

^aServicio de Hepatología y Trasplante Hepático. Hospital Infantil Universitario La Paz. Madrid. España.

^bServicio de Hepatología. Hospital Clínic. Departamento de Medicina. Universidad de Barcelona. Barcelona. España.

El virus de la hepatitis B puede causar en embarazadas y niños una hepatitis aguda, una hepatitis crónica o una cirrosis hepática. La infección adquirida en el nacimiento causa una infección persistente en el 90% de los casos que puede evitarse mediante la administración de vacuna de la hepatitis B e inmunoglobulina específica en el primer día de vida. La prevención de la transmisión materno-filial exige el cribado de HBsAg en las gestantes para identificar los recién nacidos que deben ser inmunizados. En algunos países se sustituye esta estrategia por la de la vacunación universal de los recién nacidos.

En los niños infectados suele producirse una inactivación de la replicación viral con conversión de HBeAg positivo en anti-HBe positivo. Si esta seroconversión no se produce y persiste la actividad necroinflamatoria en el hígado, está justificado el empleo de agentes antivirales como interferón o los análogos de nucleósidos y nucleótidos.

Palabras clave: Virus de la hepatitis B. Hepatitis aguda B. Hepatitis crónica B. Transmisión vertical. Transmisión perinatal. Transmisión materno-filial. Vacuna de la hepatitis B. Inmunoglobulina antihepatitis B.

Hepatitis B in pregnant women and children

In pregnant women and children, the hepatitis B virus can cause acute or chronic hepatitis or liver cirrhosis. Perinatally-acquired infection causes persistent infection in 90% of cases and can be avoided through administration of the hepatitis B vaccine and specific immunoglobulin in the first day of life. Prevention of mother-to-child transmission requires screening for hepatitis B surface antigen (HBsAg) in pregnant women to identify which newborns should be immunized. In some countries this strategy is substituted by universal vaccination of neonates.

In infected children, inactivation of viral replication with conversion of HBeAG-positive to anti-HBe-positive status usually occurs. If this seroconversion does not take place and necroinflammatory activity persists in the liver, the

use of antiviral agents such as interferon or nucleoside and nucleotide analogs is warranted.

Key words: Hepatitis B virus. Acute hepatitis B. Chronic hepatitis B. Vertical transmission. Perinatal transmission. Mother-to-child transmission. Hepatitis B vaccine. Antihepatitis B immunoglobulin.

La transmisión perinatal del virus de la hepatitis B (VHB) ha sido, hasta el advenimiento de la vacuna de la hepatitis B, un factor de importancia en el mantenimiento de un reservorio de portadores crónicos de este virus en el mundo. Las mujeres infectadas se reproducen normalmente, infectan a sus hijos y éstos perpetúan el ciclo de la infección perinatal.

La inmunización de los hijos de las mujeres infectadas es de gran importancia para interrumpir este ciclo. Esta medida exige detectar a las gestantes con riesgo de transmitir la infección. Una medida alternativa, que evitaría este cribado sistemático, sería inmunizar a todos los niños en el momento de nacer.

En los países occidentales, se ha observado una reducción notable de la prevalencia y de la incidencia de hepatitis B en gestantes y en niños, debido a las campañas de vacunación de los adultos pertenecientes a grupos de riesgo y a la vacunación universal de adolescentes que se aplica en determinados países¹⁻³. No obstante, el problema no se ha controlado totalmente, en lo que respecta a la llegada a países occidentales de mujeres inmigrantes y de niños adoptados que nacieron en países donde la tasa de portadores del virus en la comunidad es elevada^{4,5}.

En este capítulo, se describen las características de la infección por el VHB en las mujeres embarazadas y en los niños, con una atención especial a su tratamiento, y se examinan las formas de prevenir la hepatitis B en los niños.

Hepatitis B durante el embarazo

Las mujeres embarazadas pueden presentar una hepatitis B aguda, una exacerbación de una infección latente por VHB o una hepatitis B crónica. Ninguna de estas circunstancias comporta para la mujer un riesgo superior al que puedan tener las mujeres no embarazadas, ni tampoco representa un riesgo de complicaciones fetales, como aborto, parto prematuro o anomalías congénitas. Únicamente debe evitarse el riesgo de transmisión del virus al recién nacido mediante inmunoprofilaxis pasivo-activa.

Correspondencia: Dr. M. Bruguera.
Servicio de Hepatología. Hospital Clínic.
Villarroel 170. 08036 Barcelona. España.
Correo electrónico: bruguera@clinic.ub.es

Transmisión materno-filial del VHB

La transmisión vertical del VHB de una madre infectada, y con replicación activa del VHB, a su hijo ocurre en la mayoría de los casos en el momento del parto, cuando el niño entra en contacto con la sangre de la madre que contiene partículas virales al atravesar el canal del parto. En menos del 5% de los casos la transmisión se produce por vía intrauterina, debido a alguna rotura de la barrera placentaria causada por las contracciones uterinas durante el período previo al alumbramiento⁶.

La transmisión del virus en el momento del parto puede prevenirse mediante la administración al recién nacido de vacuna y gammaglobulina específica antihepatitis B, pero no puede evitarse la transmisión intrauterina.

El riesgo de transmisión vertical, en ausencia de medidas de inmunoprofilaxis, se aproxima al 90% cuando la madre es portadora del antígeno de superficie del VHB (HBsAg) y el antígeno e de la hepatitis B (HBeAg) es positivo, y se reduce notablemente cuando es HBeAg negativo⁷. Es prácticamente nula en los hijos de mujeres que son portadoras de HBsAg sin replicación viral (ácido desoxirribonucleico [ADN] del VHB negativo).

Cribado prenatal de la hepatitis B en gestantes

En muchos países occidentales, como España, Italia o Francia, el cribado del HBsAg en las mujeres embarazadas es obligatorio en el tercer trimestre del embarazo, para permitir que se administre gammaglobulina antihepatitis B y la primera dosis de vacuna el primer día de vida del recién nacido^{8,9}. A las mujeres con positividad de HBsAg las hay que examinar nuevamente para determinar si tienen una replicación activa del VHB (determinación de ADN del VHB) y si tienen signos de enfermedad hepática (determinación de transaminasas), que permitan decidir si deben recibir tratamiento.

El cumplimiento del programa de cribado de HBsAg en las embarazadas ha ido mejorando con el paso del tiempo, especialmente en los países en que es obligatorio. En Italia fue del 32% en 1984¹⁰, alcanzó el 71% en 1988¹¹ y llegó al 91,8% en 2001¹². En Grecia también se ha documentado una adherencia elevada (91,3%) al programa de cribado de la infección por el VHB en las gestantes¹³.

Profilaxis del VHB en recién nacidos de madre portadora

Consiste en la administración, antes de las 12 h de vida, de una dosis de vacuna antihepatitis B junto a 100 U de globulina antiHBs, una en cada muslo en la cara anterior, seguida de nuevas dosis de vacuna al mes y al sexto mes. Con esta pauta, el riesgo de infección para el niño es prácticamente nulo si nace de una madre con antiHBe positivo, pero alcanza un 30% si nace de una madre HBeAg positivo con viremia elevada¹⁴.

Es conveniente efectuar a todos los niños nacidos de madre portadora un estudio de antiHBs y HBsAg tras la tercera dosis de vacuna, para confirmar la protección o detectar si hubo infección.

En algunos países, con objeto de ahorrar el coste de la administración de gammaglobulina antihepatitis B, que es un preparado caro, se efectúa la vacunación universal de todos los recién nacidos sin efectuar un cribado de las gestantes^{15,16}.

Prevención del fracaso de la vacuna

En niños nacidos de madres HBsAg positivo, el fracaso de la profilaxis neonatal y la adquisición de la infección no guardan relación con factores obstétricos, tipo de parto (cesárea frente a vaginal), indicadores de distocia (como el test de Apgar, líquido amniótico meconial, etc.) o lactancia materna¹⁴. La infección del niño únicamente se relaciona con el título de ADN del VHB en la madre.

La tasa de transmisión del VHB en niños nacidos de madres con alta replicación viral justifica ensayar medidas complementarias a la profilaxis en vigor. La administración de agentes antivirales a la madre en las últimas semanas de la gestación podría ser útil para conseguir una carga viral baja en el momento del parto que conduzca a menor riesgo de infección del niño¹⁷.

Hasta el momento presente se han efectuado varios estudios controlados de administración de lamivudina (100 o 150 mg/día) durante el último mes de embarazo, a embarazadas con altas tasas de viremia, asociada a la inmunoprofilaxis del recién nacido el primer día de vida, y se ha comprobado la reducción a la mitad de la infección por el VHB en los niños cuya madre recibió lamivudina^{17,18}.

Todavía no hay estudios suficientes para excluir posibles efectos adversos en el feto derivados del empleo de lamivudina o de otros fármacos potencialmente útiles, pero tampoco hay ninguna evidencia de ello.

Inmunización universal

La infección por el VHB en recién nacidos y niños pequeños se asocia a una tasa muy alta de cronificación de la infección (90% en caso de la infección perinatal, 50% en lactantes con infección horizontal, 30% en niños de 1-3 años), frente a menos del 5% de los niños mayores.

La infección en la infancia es el determinante principal del porcentaje de portadores en la población general. Para erradicar la infección en una sociedad es fundamental prevenir la adquisición del virus en los niños. La aplicación universal de la vacuna en el período neonatal tendría sentido porque evitaría la transmisión en el momento de máxima tendencia a la cronicidad (de 0-3 años de edad) y la protección duradera se extendería a la adolescencia y la edad adulta.

Calendario vacunal. La vacuna se aplica en España a la edad de recién nacido, 2.º y 6.º mes, o a los 2, 4 y 6 meses, según las comunidades autónomas¹⁹. El preparado es una vacuna antihepatitis B recombinante para el primer día de vida, y una vacuna recombinante polivalente (con la de tétanos, difteria, polio, hemofilus) para las demás dosis. Los niños inmigrantes o adoptados reciben vacuna de la hepatitis B a su llegada. En Cataluña, se ha incorporado en la edad adolescente la vacuna combinada de hepatitis A+B.

Inmunidad tras la vacuna. El 98% de los niños que reciben vacuna HB desarrolla anticuerpo antiHBs a título

protector (> 10 mU/ml). Por consiguiente, no es necesario determinar si hay antiHBs al finalizar la vacunación, salvo si existe un riesgo de infección conocido (p. ej., la convivencia con un portador).

La duración de la inmunidad a un plazo largo (10-15 años) es alta²⁰. En muchos individuos persisten valores de antiHBs detectables, pero los estudios realizados comunican tasas de antiHBs > 10 mU/ml muy diferentes (35-89%)²¹⁻²⁴. En ausencia de antiHBs, la presencia de células T de memoria proporciona una protección específica²⁰. La conclusión de los estudios y las opiniones de expertos es que no es necesario administrar recuerdos a la población general vacunada²⁰.

En áreas de alta prevalencia de hepatitis B, se invoca la necesidad de asegurar la protección y la conveniencia de revacunar a los que han perdido el marcador antiHBs, a partir de 10-15 años del primer ciclo⁶. No obstante, la respuesta antiHBs tras una dosis de recuerdo de vacuna en individuos antiHBs negativo indica la presencia de una memoria inmunológica que previsiblemente sería igualmente disparada en caso de contacto con el VHB. El mantenimiento de antiHBs en niños nacidos de madre portadora es más frecuente que en niños vacunados sin riesgo evidente de transmisión vertical o intrafamiliar; probablemente porque en los que viven con portadores el contacto con el virus supone un «recuerdo» natural.

Tratamiento de la hepatitis B crónica en gestantes

No se dispone de datos en humanos acerca del riesgo para el feto que podría comportar la administración de análogos de los núcleos(t)idos en las fases iniciales del embarazo. Por esta razón, la decisión de continuar con el tratamiento o interrumpirlo en las pacientes bajo tratamiento que quedan embarazadas es difícil, y debe tomarse a título individual atendiendo a los potenciales riesgos y beneficios de cada caso. Con el fin de disminuir el riesgo de transmisión vertical algunas pacientes han sido tratadas con lamivudina durante las últimas semanas del embarazo, sin que se hayan descrito efectos teratogénicos en los recién nacidos.

Identificación de pacientes pediátricos con hepatitis B

En España, actualmente los casos nuevos de hepatitis B aguda y crónica se reconocen en 2 contextos distintos: el seguimiento rutinario de niños nacidos de madre portadora y la realización de chequeos en niños nacidos en países de alta endemia (adoptados o hijos de inmigrantes). La búsqueda sistemática en estos casos es imprescindible dada la baja proporción de expresión sintomática de la hepatitis B en la infancia.

En niños adoptados o inmigrantes que viven en España, la tasa de infección es baja en los provenientes de América del Sur, pero elevada en los nacidos en Europa del Este, China, la India y África. Es necesario el cribado de HBsAg a pesar de que refieran que se han vacunado en el país de origen. El diagnóstico de hepatitis B permite la vacunación de familiares expuestos. La transmisión desde el niño pe-

queño infectado al adulto cuidador es elevada, un 64% de adultos susceptibles se infectaron a partir de un niño adoptado tras una mediana de 4 meses de convivencia²⁵.

Historia natural de la hepatitis B crónica de los niños

La historia natural de la hepatitis B crónica adquirida en la infancia se ha valorado a partir de datos limitados que provienen de diferentes áreas geográficas.

1. En Taiwán, y en otras cohortes de niños de origen chino que vivían en otros países, se describe un patrón peculiar, propio de la adquisición perinatal del VHB a partir de madres que estaban en fase HBeAg positivo durante el embarazo y el parto. Durante el embarazo, la placenta permite el paso de HBeAg y la similitud antigénica de éste con la proteína del *core* puede ser la explicación de una respuesta inmunitaria «tolerante» cuando el niño adquiere la infección en el momento del parto. Típicamente, el niño infectado muestra transaminasas normales durante años o décadas, la tasa de seroconversión a antiHBe es inferior al 2% anual, y la duración estimada de la fase HBeAg positivo es de 25 años^{26,27}. La repercusión de la infección crónica será apreciable en la vida adulta, cuando ocurre un reconocimiento inmunitario y aparece una lesión hepática. En este modelo de infección, el carcinoma hepatocelular (HCC) puede observarse en pacientes sin cirrosis, pero es rara su aparición en la edad pediátrica (0,01%).

2. Otros niños con infección perinatal tienen un comportamiento diferente, y ya presentan disfunción hepática en la fase HBeAg positivo. En Japón, la seroconversión a antiHBe acumulada hasta la edad de 15-27 años fue de 50%, y desarrollaron un HCC un 4% de los pacientes²⁸.

3. En Italia y España, una cohorte de niños infectados antes de 1985 y seguidos durante más de 10 años mostró un patrón común en ambos países²⁹. La transmisión horizontal es la vía de infección más frecuente. La mayoría de pacientes tienen elevación de transaminasas y están en fase HBeAg positivo en el momento de la detección, a pesar de que el diagnóstico sea incidental, sin síntomas, en la mayoría de los casos la tasa de seroconversión a antiHBe, con la consiguiente normalización de las transaminasas y desaparición del ADN del VHB del suero, es de un 7% anual, y la duración media de la fase HBeAg positivo de 7 años, de modo que el 85% de los niños entran en la edad adulta con antiHBe y función hepática normal. Un 3% tuvo en el proceso de enfermedad histología de cirrosis que no se descompensó en el período de observación, un 6% (0,5% anual tras la seroconversión a antiHBe) aclaró el HBsAg de forma persistente. La tasa global de HCC fue de 1,1%. El 40% de los niños que presentaban cirrosis histológica desarrollaron HCC en la edad de adulto joven, pero no se observó ningún caso sin cirrosis³⁰.

4. En los pacientes atendidos en España que son niños adoptados o inmigrantes, la vía de transmisión y el genotipo viral corresponden a los típicos de las series de sus países, en algunos de los cuales predomina la transmisión vertical y, en otros, es de carácter horizontal, como sucede en los países del área mediterránea³¹. Los casos afectados de cirrosis o HCC son observados de forma excepcional en esos niños.

La conclusión principal que deriva de la información disponible es que la hepatitis B crónica, durante el período de

observación pediátrico (hasta los 14-18 años de edad), motivaba hepatopatía descompensada o un HCC en un porcentaje muy bajo de casos. La trascendencia de la infección radica en su persistencia a lo largo de toda la vida del individuo y en la posibilidad de que aparezcan complicaciones durante la edad adulta. En el área mediterránea, sólo se observa una disfunción hepática crónica con replicación activa del VHB en el 6% de los adultos que se habían infectado en la infancia³². En China, se estima que un 25% de los casos de hepatitis B crónica iniciada en la infancia desarrollarán una hepatopatía grave o un cáncer hepático en la vida adulta²⁷.

Tratamiento de la hepatitis B crónica en niños

Los niños con una infección crónica por el VHB y con transaminasas normales no deben tratarse, independientemente de los valores de ADN del VHB que tengan. Para aquéllos con transaminasas elevadas, disponemos de interferón y de análogos de los nucleósidos.

Tratamiento con interferón. A pesar de los efectos adversos que ocasiona, generalmente mejor tolerados en los niños que en los adultos, el interferón tiene la ventaja, respecto a los análogos de los nucleósidos, de que es un tratamiento de duración limitada, y que puede conseguir en algunos pacientes la eliminación del virus³³.

Habitualmente, sólo se utiliza en niños con hepatitis B crónica HBeAg positivo, que tienen las transaminasas elevadas (> 100 U/l)³⁴. La seroconversión de HBeAg a antiHBe, coincidiendo con la normalización de las transaminasas, ocurre entre el 20 y el 40% de los casos. Un 25% de los respondedores negativizan el HBsAg³⁵.

La dosis recomendada es de 0,1 MU/kg y la duración del tratamiento, entre 4 y 6 meses. La gran mayoría de estudios terapéuticos en niños se ha efectuado con interferón estándar, pero razonablemente el uso del interferón pegilado debe ser más beneficioso, al margen de ser mucho más cómodo para el paciente.

Análogos de nucleósidos. La lamivudina es el único de estos análogos del que se tiene experiencia en niños, utilizado a dosis de 3 mg/kg/día, hasta un máximo de 100 mg/día³⁶. En los niños HBeAg positivo debe mantenerse hasta unos 6 meses después de que se haya producido la desaparición del HBeAg con aparición de antiHBe. En los casos infectados por la variante *precore* defectiva (HBeAg negativo), el tratamiento debe mantenerse indefinidamente, puesto que su supresión se sigue casi inevitablemente de una reaparición de la actividad necroinflamatoria del hígado, a la vez que de la reactivación de la replicación del virus que se manifiesta por la presencia de ADN del VHB en el suero. El inconveniente del tratamiento prolongado es la frecuente aparición de resistencia del VHB a causa de mutaciones del genoma favorecidas por la lamivudina, del 22% al cabo de un año en un estudio³⁶ y del 66% a los 3 años en otro estudio³⁷. En este caso, hay que añadir otro antiviral al tratamiento con lamivudina, como es el adefovir.

No se dispone todavía de información del entecavir y de la telbivudina, que son los últimos agentes autorizados, sobre su utilidad ante el VHB en las hepatitis B crónicas del niño.

BIBLIOGRAFÍA

- Bruguera M. Prevención de la hepatitis vírica. *Enf Inf Microbiol Clin*. 2006;24:649-56.

- Salleras L, Dominguez A, Bruguera M, Cardeñoso N, Batalla J, Carmona G, et al. Dramatic decline in acute hepatitis B and disease incidence rates among adolescents and young people after 12 years of a mass hepatitis B vaccination programme of pre-adolescents in the school in Catalonia (Spain). *Vaccine*. 2005;23:2181-4.
- Stroffolini T, Mele A, Tosti ME, Gallo G, Balocchini E, Ragni P, et al. The impact of the hepatitis B mass immunisation campaign on the incidence and risk factors of acute hepatitis B in Italy. *J Hepatol*. 2000;33:980-5.
- Bruguera M, Sánchez Tapias JM. Hepatitis vírica en inmigrantes y niños adoptados. *Med Clin (Barc)*. 2001;117:595-6.
- Baaten GG, Sonder GJ, Dukers NH, Coutinho RA, Van del Hoek JA. Population-based study on the seroprevalence of hepatitis A, B and C virus infection in Amsterdam, 2004. *J Med Virol*. 2007;79:1802-10.
- Lin HH, Lee TY, Chen DS, Sun J, Ohto H, Etoh T, et al. Transplacental leakage of HBeAg positive maternal blood as the most likely route in causing intrauterine infection with hepatitis B virus. *J Pediatr*. 1987;111:877-81.
- Stevens CE, Beasley RP, Tsui J, Lee WC. Vertical transmission of hepatitis B antigen in Taiwan. *N Engl J Med*. 1975;292:771-4.
- Santa Olalla P, Dominguez A. Hepatitis vaccination policy, vaccine coverage and impact of immunization programmes in Spain. *Viral Hepatitis*. 2007;15:14-7.
- Chazouillères O, Bacq Y. Foie et grossesse. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004;28:D84-D91.
- Stroffolini T, Pasquini P, Mele A. Collaborating Group. A nation wide vaccination programme in Italy against hepatitis B virus infection in infants of hepatitis B surface antigen carrier mothers. *Vaccine*. 1989;7:142-54.
- Stroffolini T, Pasquini P, Collaborating Group. Five years of vaccination campaign against hepatitis B in Italy in infants of hepatitis B antigen carrier mothers. *Ital J Gastroenterol*. 1990;22:195-7.
- Stroffolini T, Bianco E, Szkló A, Bernacchia R, Bove C, Colucci M, et al. Factors affecting the compliance of the antenatal hepatitis B screening programme in Italy. *Vaccine*. 2003;21:1246-9.
- Papaevangelou V, Hadjichristodoulou C, Cassimos D, Theodoridou M. Adherence to the screening program for HBV vaccination in pregnant women delivering in Greece. *BMC Infectious Diseases*. Disponible en: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/6/84>
- Song YM, Sung J, Yang S, Choe YH, Chang YS, Park WS. Factors associated with immunoprophylaxis failure against vertical transmission of hepatitis B virus. *Eur J Pediatr*. 2007;166:813-8.
- Poovorawan Y, Theambooniers A, Vimolket T, Sinlaparatsamee S, Chalear K, Siraprasiri T, et al. Impact of hepatitis B immunization as part of the EPI. *Vaccine*. 2000;19:943-9.
- Milne A, West DG, Chinh DV, Moyes CD, Poerschke G. Field evaluation of the efficacy and immunogenicity of recombinant hepatitis B vaccine without HBIG in new-born Vietnamese infants. *J Med Virol*. 2002;67:327-3.
- Van Zonneveld M, Van Nunen AB, Niesters HG, De Man RA, Schalm SW, Janssen HL. Lamivudine treatment during pregnancy to prevent perinatal transmission of hepatitis B virus infection. *J Viral Hepat*. 2003;10:294-7.
- Xu WM, Cui YT, Wang L, Yang H, Liang ZQ, Li XM, et al. Efficacy and safety of lamivudine in late pregnancy for the prevention of mother - child transmission of hepatitis B: a multicentre, randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Hepatology*. 2004;40:272A.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2007. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:62-9.
- European Consensus Group on Hepatitis B Immunity. Are booster immunisations needed for lifelong hepatitis B immunity? *Lancet*. 2000;355:561-5.
- Da Villa G, Romano L, Sepe A, Iorio R, Paribello N, Zappa A, et al. Impact of hepatitis B vaccination in a highly endemic area of south Italy and long-term duration of anti-HBs antibody in two cohorts of vaccinated individuals. *Vaccine*. 2007;25:3133-6.
- Ni YH, Huang LM, Chang MH, Yen CJ, Lu CY, You SL, et al. Two decades of universal hepatitis B vaccination in Taiwan: impact and implication for future strategies. *Gastroenterology*. 2007;132:1287-93.
- Zanetti AR, Mariano A, Romanò L, D'Amelio R, Chironna M, Coppola RC, and the Study Group. Long-term immunogenicity of hepatitis B vaccination and policy for booster: an Italian multicentre study. *Lancet*. 2005;366:1379-84.
- Lu CY, Chiang BL, Chi WK, Chang MH, Ni YH, Hsu HM, et al. Waning immunity to plasma-derived Hepatitis B vaccine and the need for boosters 15 years after neonatal vaccination. *Hepatology*. 2004;40:1415-20.
- Sciveres M, Maggiore G. Hepatitis B. 'By Proxy': An emerging presentation of chronic hepatitis B in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2007;44:268-9.
- Chang MH, Hsu HY, Hsu HC, Ni YH, Chen JS, Chen DS. The significance of spontaneous hepatitis B e antigen seroconversion in childhood: with special

- emphasis on the clearance of hepatitis B e antigen before 3 years of age. *Hepatology*. 1995;22:1387-92.
27. Chang MH. Natural history of hepatitis B virus infection in children. *J Gastroenterol Hepatol*. 2000;15(Suppl):E16-E19.
28. Fujisawa T, Komatsu H, Inui A, Miyagawa Y, Fujitsuka S, Sekine I, et al. Long term outcome of chronic hepatitis B in adolescents or young adults in follow-up from childhood. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2000;30: 201-6.
29. Bortolotti F, Jara P, Crivellaro C, Hierro L, Cadrobbi P, Frauca E, et al. Outcome of chronic hepatitis B in caucasian children during a 20-year observation period. *J Hepatol*. 1998;29:184-90.
30. Bortolotti F, Cadrobbi P, Crivellaro C, Guido M, Rugge M, Noventa F, et al. Long-term outcome of chronic hepatitis type B hepatitis in patients who acquire hepatitis B virus infection in childhood. *Gastroenterology*. 1990;99: 805-10.
31. Hierro L, Camarena C, De la Vega A, Díaz MC, Frauca E, Muñoz-Bartolo G, et al. Hepatitis B in children moving from other countries. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*. 2004;39 Suppl 1:S170.
32. Bortolotti F, Guido M, Bartolacci S, Cadrobbi P, Crivellaro C, Noventa F, et al. Chronic Hepatitis B in children after e antigen seroclearance: final report of a 29-year longitudinal study. *Hepatology*. 2006;43:556-62.
33. Lin SM, Yu ML, Lee CM, Chien RN, Sheen IS, Chu CM, et al. Interferon therapy in HBeAg positive chronic hepatitis reduces progression to cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*. 2007;46:45-52.
34. Bortolotti F, Jara P, Barbera C, Gregorio GV, Vegnente A, Zancan L, et al. Long-term effect of alpha interferon in children with chronic hepatitis B. *Gut*. 2000;46:715-8.
35. Torre D, Tambini R. Interferon alfa-2^a therapy for chronic hepatitis B in children: a meta-analysis. *Clin Infect Dis*. 1996;23:131-7.
36. Jonas MM, Kelley DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al, for the International Pediatric Lamivudine Investigator Group. Clinical trial of lamivudine in children with chronic hepatitis B. *N Engl J Med*. 2002;346:1706-13.
37. Sokal EM, Kelly DA, Mizerski J, Badia IB, Areias JA, Schwarz KB, et al. Long-term Lamivudine therapy for children with HBeAg-positive chronic hepatitis B. *Hepatology*. 2006;43:225-32.