

Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Revisión

Estado actual de la hepatitis aguda C

María Martínez-Rebollar, María Larrousse, Marta Calvo, Ana Muñoz, Ana González, Montse Loncà, Esteban Martínez, José Luis Blanco, Josep Mallolas y Montserrat Laguno*

Servicio de Infecciones, Hospital Clinic, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 4 de agosto de 2010

Aceptado el 16 de diciembre de 2010

On-line el 18 de febrero de 2011

Palabras clave:

Hepatitis aguda C

Epidemiología

Clínica

Diagnóstico y tratamiento

R E S U M E N

La hepatitis aguda C (HAC) representa un problema sanitario en auge. A pesar del descenso de la transmisión del VHC por vía hematológica gracias a los programas de detección de donantes y el menor consumo de drogas por vía intravenosa, actualmente existe un aumento de su incidencia debido al contagio por vía sexual, sobretudo en pacientes homosexuales infectados por el VIH. La presentación de forma paucisintomática es frecuente, lo cual dificulta su diagnóstico. La eliminación espontánea del virus ocurre en el 25% de los casos y, habitualmente, durante los primeros tres meses tras el inicio de la clínica y en pacientes sintomáticos. Si el ARN del VHC persiste detectable pasado este tiempo debe iniciarse sin demora tratamiento antiviral, ya que en la fase aguda el porcentaje de respuesta viral sostenida es mayor al que se obtiene después en la hepatopatía crónica. La pauta de tratamiento óptima (interferón sólo o asociado a ribavirina), así como la duración de la misma no están claramente establecidas en el momento actual.

© 2010 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Current status of acute hepatitis C

A B S T R A C T

Acute hepatitis C (AHC) is an increasing health issue. Despite the decline of blood-to-blood transmission of hepatitis C virus (HCV) through donor screening programs and a decline in intravenous drug use, the incidence of sexual transmission has now increased, particularly in HIV-infected homosexual patients. The presentation is almost always asymptomatic, which complicates diagnosis. Spontaneous clearance of the virus occurs in 25% of cases and usually, within the first three months after onset of symptoms and in symptomatic patients. If serum HCV-RNA remains detectable after this period, antiviral treatment should be started without delay, since sustained viral response rate in the acute phase is higher than that achieved with chronic liver disease. The optimal treatment regimen (interferon alone or combined with ribavirin) and its duration are not clearly established at the present time.

© 2010 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Keywords:

Acute hepatitis C

Epidemiology

Clinical features

Diagnosis and treatment

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa de hepatitis crónica en el mundo. Se conoce bien su prevalencia, pero resulta difícil evaluar la tasa real de nuevos casos. El hecho de que la fase aguda de la infección por el VHC muchas veces pase desapercibida, por presentarse de forma asintomática o paucisintomática, unido a que no existe un marcador serológico específico para el diagnóstico de la hepatitis aguda, justifica el que no se conozca con certeza la incidencia de hepatitis aguda C (HAC).

En esta revisión, tratamos de sintetizar la información existente sobre la HAC: describir su historia natural, la epidemiología de la infección y discutir las recomendaciones de tratamiento.

Epidemiología

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el 2,5% de la población mundial está infectada por VHC. Los diferentes estudios epidemiológicos realizados en España muestran que la prevalencia es parecida y varía entre el 1 y el 2,6%, lo que supone que existen entre 480.000 y 760.000 personas infectadas¹.

Las estimaciones de incidencia de infección aguda por el VHC varían ampliamente dependiendo de los métodos de evaluación y la institución que los informa. Ejemplo de ello, son los datos

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: mlaguno@clinic.ub.es (M. Laguno).

reportados en Italia, donde la incidencia varía desde 1 hasta 14 infecciones por cada 100.000 de acuerdo a la agencia nacional de vigilancia², el programa de donante de sangre italiano³ o la evaluación en la población general⁴.

A pesar de la dificultad existente para conocer la tasa real de nuevos casos de infección por el VHC, se ha señalado una gran disminución de su incidencia en los últimos años. Este descenso se ha conseguido, en gran parte, gracias a las medidas preventivas establecidas: la introducción del test de cribado para el VHC en los bancos de sangre, la extensión entre los drogadictos de los programas de intercambio de jeringuillas y la generalización en el uso de material médico desechable en muchos países.

Es necesario un alto índice de sospecha clínica y un seguimiento serológico y virológico estrecho para detectar nuevos casos de HAC^{5,6}. En un elevado porcentaje de casos, se diagnostica en el contexto de la vigilancia post-exposición y en grupos de riesgo⁷⁻⁹.

Se repasan a continuación las diferentes vías de transmisión del VHC.

La transmisión por vía parenteral, y en particular el consumo de drogas endovenosas, ha representado la principal causa de contagio para el VHC en los países desarrollados¹⁰. Recientemente, sin embargo, se ha descrito un creciente número de HAC en varones homosexuales infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), lo que sugiere que la epidemiología de la transmisión del VHC está cambiando^{9,11-16}.

La transmisión por transfusión de sangre casi ha desaparecido en los países desarrollados tras la instauración del despistaje en los bancos de sangre con la aplicación de la PCR (reacción en cadena de la polimerasa) automática para el ARN (ácido ribonucleico) de VHC en los donantes¹⁶.

La transmisión por el consumo de drogas sigue siendo el modo predominante (38% de infección en algunas áreas, sobre todo en los países de Europa oriental¹⁷; pero es prácticamente inexistente en los países occidentales dado el descenso del consumo de drogas por vía endovenosa, la implantación de los programas de intercambio de jeringuillas y de mantenimiento con metadona. En el colectivo de usuarios de drogas por vía endovenosa, debemos tener presente que la reinfección no es infrecuente^{17,18}.

La transmisión nosocomial representa entre el 15-25% de los casos¹⁹⁻²¹. Este modo de contagio habitualmente acontece en forma de pequeña epidemia^{19,22} y, en la mayoría de casos, es debida a una falta en el cumplimiento de las normas estándar de higiene²³. Los factores de riesgo relacionados con mayor frecuencia al contagio nosocomial son la cirugía y los procedimientos diagnósticos invasivos¹⁹⁻²¹.

La transmisión ocupacional, el contagio por exposición a sangre, representaría entre un 10-20% de los casos de HAC según se muestran en algunas cohortes retrospectivas^{24,25}. Los resultados de estudios recientemente publicados muestran un menor riesgo de transmisión tras el pinchazo accidental (0,3-2,8%)²⁶.

La transmisión vertical es poco eficaz y representa el 5% de los casos²⁷. La infección no se transmite por lactancia materna²⁸. La hepatitis C vertical cursa de forma asintomática en la mayoría de casos. El 20% de los niños negativizan el ARN del VHC en los tres primeros años de vida²⁹.

El riesgo de transmisión sexual en parejas serodiscordantes heterosexuales se considera muy bajo, < 1%³⁰⁻³², y por tanto, no se recomiendan métodos de barrera preventivos en estos casos. En los pacientes coinfectados por el VIH, parece que el riesgo de transmisión sexual es mayor³³. En los últimos 10 años, un creciente número de casos de HAC se han notificado en grandes centros urbanos en Europa^{9,11,12}, los Estados Unidos^{13,14,34} y Australia¹⁵. Estudios de cohortes longitudinales han confirmado un aumento en la incidencia del VHC entre pacientes homosexuales VIH-positivos en Inglaterra³⁵ y los Países Bajos³⁶. Un estudio internacional reciente ha demostrado, tras realizar un análisis filogenético, un alto grado

de relación de las muestras del VHC de diferentes países, lo que sugiere una propagación de la hepatitis C a través de una red sexual internacional³⁷.

El aumento de la incidencia de HAC en el colectivo homosexual VIH seropositivo se ha atribuido a diferentes factores: una mayor carga viral del VHC en los pacientes coinfectados por el VIH a nivel de sangre y semen³⁸⁻⁴⁰, determinadas prácticas sexuales en las que existe un riesgo mayor de daño de la mucosa, la presencia de otras ETS ulcerativas como el linfogranuloma venéreo o la sífilis de forma concomitante⁴¹, un mayor número de parejas sexuales⁴² y el uso de drogas recreativas como la gamma hidroxibutirato (GHB)³⁷.

Se ha propuesto que la coinfección por el VIH podría facilitar la transmisión del VHC. Por un lado, aumentaría la infectividad viral al presentarse con una mayor carga viral del VHC en el suero y semen y por otro lado, estaría incrementada la susceptibilidad viral debido a un control inmunológico deficiente del VHC^{43,44}. No obstante, existen datos contradictorios en este campo, ya que es frecuente el diagnóstico de la infección aguda por el VHC en pacientes con recuentos de CD4 relativamente preservados o bien realizar un diagnóstico concomitante de primoinfección VIH y de HAC. Parece pues que las conductas sexuales tendrían un papel más importante que el propio VIH como factor de riesgo en la presentación de HAC en estos pacientes⁴⁵.

Clínica

La hepatitis aguda ocurre después de un período de incubación variable de 15 a 160 días (media de 7 semanas).

Sólo el 20-30% de todos los pacientes que contrae una hepatitis aguda por el VHC presentarán clínica. Los síntomas prodrómicos son sistémicos y variables. La aparición de la ictericia puede estar precedida por 1 o 2 semanas de anorexia, náuseas y vómitos, astenia, artralgias, mialgias, dolor de cabeza, fotofobia y faringitis, así como alteraciones del gusto y olfato. Se puede apreciar coluria e hipocolia de uno a cinco días antes de la aparición de la ictericia clínica. El hígado aumenta de tamaño y puede haber dolor en hipocondrio derecho. Un 10-20% de los pacientes tienen esplenomegalia y adenopatías cervicales.

La fase de recuperación, fase post-ictérica, se prolonga de 2 a 12 semanas.

La presentación clínica de la HAC en el paciente VIH seropositivo es muy similar a la de la población mono infectada. Algunos autores sugieren que podría manifestarse con menos signos o síntomas clínicos de hepatitis y con elevaciones más discretas de la ALT sérica en comparación con los pacientes no infectados por el VIH⁴⁶.

Evolución

La HAC evoluciona a infección crónica hasta en el 85% de los casos.

La eliminación espontánea se produce en el 23-44% de los pacientes, según el estudio analizado^{47,48-51}, y suele ocurrir dentro de las 12 semanas después del diagnóstico; no obstante, se han descrito casos aislados de seroconversión tardía, hasta 12 meses^{48,51}.

En general, los pacientes con enfermedad sintomática, ictericia o síntomas pseudogripales, parecen experimentar una mayor eliminación viral espontánea^{47-50,52}. También se ha observado un porcentaje muy elevado de curación espontánea en los pacientes que presentan una disminución rápida de la carga viral^{53,54}.

Varios trabajos han demostrado que una respuesta inmune celular fuerte y multiespecífica sería un factor importante para la erradicación viral espontánea⁵⁵⁻⁵⁷.

Existe en la actualidad gran interés en los estudios genéticos; se ha descrito que la presencia de un polimorfismo en el gen que codifica para la interleukina (IL28B) en el cromosoma 19

predice la eliminación viral espontánea⁵⁸, así como un mayor porcentaje de respuesta viral al tratamiento anti-VHC en el paciente mono-infectado⁵⁹. En el paciente coinfectado por el VIH, este polimorfismo también se ha relacionado con la RVS al tratamiento^{60,61}, pero no con una mayor eliminación viral espontánea en la HAC⁶¹.

Estudios recientes sobre el diagnóstico y el curso natural de la infección aguda por el VHC en personas VIH-positivas han reportado porcentajes de eliminación espontánea de entre 13 y 16%^{62,63}, valores menores en comparación con los individuos mono-infectados. Desafortunadamente no existen datos sobre el tiempo necesario de espera para valorar la eliminación viral espontánea en el paciente coinfectado.

Debemos tener en cuenta que los pacientes VIH con HAC, tienen mayor riesgo de progresión de la enfermedad hepática relacionada⁶⁴ y menor respuesta a la terapia antiviral para el VHC.

Diagnóstico

Datos de laboratorio

La elevación de aminotransferasas se inicia en la fase prodrómica de la hepatitis antes del aumento de bilirrubina.

Se puede observar de forma transitoria, neutropenia y linfopenia, seguidas de linfocitosis relativa. Son frecuentes los linfocitos atípicos durante la fase aguda. También durante esta fase, se pueden detectar anticuerpos anti músculo liso, antinucleares y otros componentes celulares, factor reumatoide y anticuerpos heterófilos a título bajo. Es común una ligera elevación de gammaglobulinas.

El diagnóstico de la infección aguda por el VHC se basa en la detección de ARN del VHC por PCR junto a documentación de la existencia de una seroconversión de los anticuerpos del VHC (anti VHC). En aquellos casos que la seroconversión anti VHC no se puede probar, existen unos criterios adicionales que pueden apoyar el diagnóstico de sospecha: los niveles de ALT > 10-20 veces el límite superior de lo normal, la sospecha de un contacto de riesgo con el VHC los 6 meses previo y haberse descartado cualquier otra causa de daño hepático (tabla 1).

El *screening* serológico de anti VHC no es fiable durante la infección temprana, ya que estos anticuerpos pueden tardar hasta 12 semanas tras la exposición en detectarse. Asimismo pueden existir falsos anti VHC positivos en pacientes con factor reumatoide. En estos casos, es posible realizar un ensayo de inmunoblot recombinante (RIBA) de confirmación, para establecer las proteínas específicas a las que se dirige el anti VHC.

La determinación de ARN de VHC por PCR es el método más sensible para el diagnóstico de infección por VHC y aparece antes de los anti VHC y de la elevación de transaminasas; hasta en un 30% de los pacientes el análisis de ARN del VHC por PCR será la única posibilidad de diagnosticar la infección aguda por el VHC⁶⁵ (fig. 1).

Tratamiento

No es necesario el reposo en cama para la recuperación, pero algunos pacientes con astenia importante se encuentran mejor res-

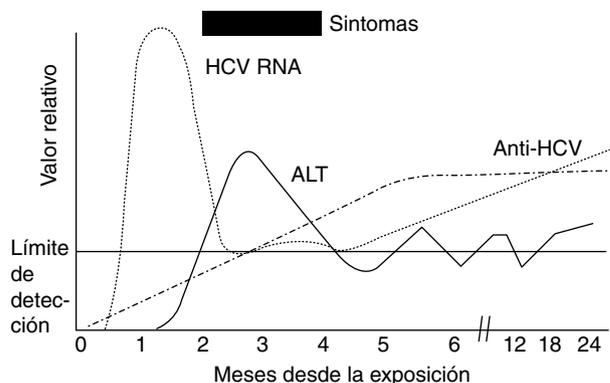


Figura 1. Evolución clínica y analítica de la infección por el VHC.

tringiendo su actividad física. Es aconsejable una dieta elevada en calorías y no muy grasa para evitar la sensación de plenitud.

El ingreso para administración de líquidos intravenosos puede estar indicado si existe un cuadro de vómitos importante. Se debe evitar medicación metabolizada en el hígado y hepatotóxica. Si es muy llamativo el prurito, se puede utilizar resinolectiramina.

A diferencia de la hepatitis C crónica, no ha sido establecida hasta el momento cual debe ser la pauta de terapia antiviral estándar en la fase aguda de la enfermedad y muchos aspectos importantes del tratamiento están actualmente bajo investigación. Los ensayos clínicos centrados en el tratamiento de la HAC se ven obstaculizados por las dificultades en su diagnóstico. Así, la mayoría de los estudios que existen son abiertos, no comparativos e incluyen pocos pacientes. Cómo difieren ampliamente entre ellos en cuanto a diseño, población de pacientes y los regímenes de tratamiento, no es posible discernir de forma rotunda cual es la intervención más eficaz.

Los datos obtenidos hasta la fecha en diferentes estudios realizados en pacientes mono-infectados muestran que tanto el interferón convencional como el pegilado son útiles en el tratamiento de la HAC y que la terapia combinada con ribavirina no mejora los resultados^{52,61,66-69}. Además se ha valorado que el porcentaje de respuesta viral sostenida (RVS) a la terapia en la HAC es independiente del genotipo del VHC. En cuanto a la duración óptima del tratamiento se establece en 24 semanas. Pequeños estudios con pocos pacientes han analizado la posibilidad de reducir el tratamiento a 12 semanas pero, hasta el momento, los resultados obtenidos son insuficientes para poder establecer una guía^{67,70}.

El tratamiento se debe iniciar entre la 8ª y 12ª semanas tras el diagnóstico, si no se ha resuelto espontáneamente la infección. Empezar el tratamiento inmediatamente tras el diagnóstico del paciente, puede significar que algunos pacientes que podrían aclarar de forma espontánea el virus sean expuestos a la terapia antiviral sin necesidad de ella; pero retrasarlo disminuiría su eficacia. La terapia generalmente es bien tolerada y se alcanza una RVS del 71-98% en los ensayos en pacientes mono-infectados tratados durante 24 semanas (tabla 2).

La mayoría de los datos disponibles de respuesta al tratamiento de la HAC en individuos infectados por el VIH son estudios realiza-

Tabla 1
Criterios propuestos para el diagnóstico de hepatitis aguda C.

Criterios mayores	Detección de ARN del VHC en suero en un paciente con un VHC negativo previamente.
Criterios secundarios	Seroconversión de antiVHC negativo a antiVHC positivo. Niveles de ALT > 10-20 veces el límite superior de lo normal Sospecha de un contacto de riesgo con el VHC los 6 meses previos.
Consideraciones adicionales	Se haya descartado cualquier otra causa de daño hepático. Aparición repentina de enfermedad hepática. Repetición de pruebas RIBA (ensayo de inmunoblot recombinante) que demuestren un aumento en el número de proteínas reactivas.

ALT: alaninaminotransferasa; ARN del VHC: ácido ribonucleico del virus de la hepatitis C; antiVHC: anticuerpos contra el VHC.

Tabla 2
Tratamiento de la hepatitis aguda C en paciente mono infectado.

Estudio Origen, (cita)	Pacientes tratados (n)	Datos demográficos y clínicos	Tratamiento	RVS	Eliminación espontánea
Alemania ⁷⁹	36	20% ADVP	Interferón	98%	ND
Alemania, ⁴⁸	36	61% genotipo 1 27% ADVP 15% asintomático	24 sem INF alfa (n = 10 pac) + RBV (n = 10 pac) PEG INF (n = 2 pac) + RBV (n = 4 pac) 14-61 sem	80%	52%
Japón ⁸⁰	30	10% ADVP	INF alfa	100% inicio 8 sem	12%
Inglaterra ⁸¹	28	46% ADVP 22% asintomático 66% genotipo 1	Inicio a 8 vs 52 sem INF alfa 8 sem	53% inicio 52 sem 75%	ND
Alemania ⁸²	89	No ADVP 19% asintomático 67% genotipo 1/4	PEG INF 24sem	71%	ND
Suiza ⁸³	14	81% ADVP 41% asintomático	PEG INF 24sem	57%	19%
Italia ⁸⁴	16	25% ADVP 25% asintomático 38% genotipo 1/4	PEG INF 24sem	94%	39%
Italia ⁷⁰	19	74% asintomático 58% genotipo 1	PEG INF 12sem	74%	ND
Egipto, Alemania y EE.UU. ⁴⁹	102	10% ADVP 87% genotipo 1/4	PEG INF 8 sem (n = 34) 12 sem (n = 34) 24 sem (n = 34)	68% 8 sem 82% 12 sem 91% 24 sem	22%
Italia ⁸⁵	23	100% ADVP 65% genotipo 1/4	PEG INF 12 sem	74%	ND
Italia ⁸⁶	46	57% ADVP 76% asintomático 57% genotipo 1/4	PEG INF 12 sem	72%	ND

ADVP: adicción a drogas por vía parenteral; INF alfa: interferón alfa; pac: pacientes; PEG INF: interferón pegilado; RBV: ribavirina; sem: semanas; RVS: respuesta viral sostenida.

dos con pautas de 24 semanas de duración con terapia combinada con interferón pegilado más ribavirina. Estos estudios muestran un porcentaje muy variable de RVS del 0-80%^{12,13,15,33,71-76} (tabla 3), y menor a la observada en los individuos mono infectados con HAC. Teniendo en cuenta el curso clínico de la HAC, la *European AIDS Clinical Society* (EACS)⁷⁷ recomienda la intervención terapéu-

tica temprana a partir de la semana 12 y evitar cualquier demora de tratamiento posterior que podría dar lugar a una disminución de la respuesta al tratamiento.

La discusión actual de la individualización del tratamiento en la hepatitis crónica C también influye en el debate de la HAC. Se han descrito varios factores predictivos de RVS en la literatura:

Tabla 3
Tratamiento de la hepatitis aguda C en pacientes coinfectados por el VIH.

Estudio origen, (cita)	Pacientes tratados (n)	Datos demográficos y clínicos	Tratamiento	RVS	Eliminación espontánea
Londres ⁷¹	27	100% HMX 86% genotipo 1	PEG INF + RBV 24sem	59%	24%
París ⁷⁹	14	100% HMX 72% asintomáticos 28% genotipo 1	PEG INF + RBV 24sem	71%	4%
California ¹³	3	75% HMX	PEG INF + RBV 24-48sem	67%	22%
París ¹²	10	100% HMX 83% asintomáticos 83% genotipo 4	INF alfa (n = 7) INF alfa + RBV (n = 2) y PEG INF (n = 1) 24-48 sem	0%	ND
Alemania ⁷³	36	100% HMX 91% genotipo 1/4	PEG INF (n = 15) PEG INF + RBV (n = 21) 24-48 sem	61%	27%
Nueva York ³⁴	10	81% HMX 91% genotipo 1	PEG INF + RBV 24-48 sem	80%	9%
Australia ¹⁵	22	56% HMX 72% asintomáticos 60% genotipo 1	PEG INF (n = 2) + RBV (n = 20) 24sem	73% (16/22) 80% (16/20)	ND
Holanda ⁷⁴	53	100% HMX 64% genotipo 1 20% genotipo 4	PEG INF + RBV 24-48 sem	68%	ND
USA ⁷⁵	21	81% HMX 95% genotipo 1	PEG INF + RBV 24 sem	42%	24%
Alemania ⁷⁶	53	100% HMX 43% genotipo 1 35% genotipo 4	PEG INF (n = 2) + RBV (n = 51) 24 sem	77%	19%

HMX: varón homosexual; INF alfa: interferón alfa; pac: pacientes; PEG INF: interferón pegilado; RBV: ribavirina; sem: semanas; RVS: respuesta viral sostenida.

la ictericia^{33,48}, la importancia de la respuesta inmunológica⁷⁸, la transmisión nosocomial, una carga viral baja, la edad menor de 30 años y la rápida reducción de la carga viral en las primeras semanas^{15,49,50,72}. En el paciente coinfectado, el presentar niveles altos basales de ALT así como un recuento elevado de CD4⁷¹ y la negativización de ARN del VHC de forma precoz^{15,72} son los factores que se ha relacionado con la RVS.

Profilaxis

La respuesta inmunitaria humoral que se produce ante el VHC no es efectiva. Los anticuerpos anti VHC no son bloqueantes del virus; de esta forma, el contagio por el VHC no produce inmunidad permanente frente a la reinfección por el mismo u otro genotipo de VHC. Así se han descrito casos de superinfección y reinfección por el VHC^{17,18}.

El desarrollo de vacunas está limitado por la heterogeneidad del virus (genotipos, cuasiespecies) y la fácil evasión del virus a anticuerpos neutralizantes por su rapidez para mutar.

Es necesario destinar recursos para promover campañas educativas dirigidas a pacientes y médicos, insistir en la prevención específica en los grupos de riesgo, mejorar la detección y facilitar el tratamiento del VHC. La detección de anti VHC debe ser parte de la atención habitual de todos los pacientes homosexuales VIH y debemos tener un alto grado de alerta clínico ante la posibilidad de una infección concomitante por VHC para cualquier paciente que se presente con una enfermedad de transmisión sexual o que informe de haber presentado una exposición de alto riesgo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Bruguera M, Forns X. Hepatitis C en España. *Med Clin.* 2006;127:113.
- Mele A, Tosti ME, Marzolini A, Moiraghi A, Ragni P, Gallo G, et al. Prevention of hepatitis C in Italy: lessons from surveillance of type-specific acute viral hepatitis. SEIEVA collaborating Group. *J Viral Hepat.* 2000;7:30–5.
- Tosti ME, Solinas S, Prati D, Salvaneschi L, Manca M, Francesconi M, et al. An estimate of the current risk of transmitting blood-borne infections through blood transfusion in Italy. *Br J Haematol.* 2002;117:215–9.
- Kondili LA, Chionne P, Costantino A, Villano U, Lo Noce C, Pannocho F, et al. Infection rate and spontaneous seroreversion of anti-hepatitis C virus during the natural course of hepatitis C virus infection in the general population. *Gut.* 2002;50:693–6.
- Blackard JT, Shata MT, Shire NJ, Sherman KE. Acute hepatitis C virus infection: a chronic problem. *Hepatology.* 2008;47:321–31.
- Maheshwari A, Ray S, Thuluvath PJ. Acute hepatitis C. *Lancet.* 2008;372:321–32.
- Espinosa M, Martín-Malo A, Álvarez de Lara MA, González R, Rodríguez M, Aljama P. Natural history of acute HCV infection in hemodialysis patients. *Clin Nephrol.* 2002;58:143–50.
- Cox AL, Netski DM, Mosbruger T, Sherman SG, Strathdee S, Ompad D, et al. Prospective evaluation of community-acquired acute-phase hepatitis C virus infection. *Clin Infect Dis.* 2005;40:951–8.
- Danta M, Brown D, Bhagani S, Pybus OG, Sabin CA, Nelson M, et al. Recent epidemic of acute hepatitis C virus in HIV-positive men who have sex with men linked to high-risk sexual behaviours. *AIDS.* 2007;21:983–91.
- Alter MJ. Prevention of spread of hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(5 Suppl 1):S93–98.
- Gotz HM, van Doornum G, Niesters HG, den Hollander JG, Thio HB, de Zwart O. A cluster of acute hepatitis C virus infection among men who have sex with men—results from contact tracing and public health implications. *AIDS.* 2005;19:969–74.
- Serpaggi J, Chaix ML, Batisse D, Dupont C, Vallet-Pichard A, Fontaine H, et al. Sexually transmitted acute infection with a clustered genotype 4 hepatitis C virus in HIV-1-infected men and inefficacy of early antiviral therapy. *AIDS.* 2006;20:233–40.
- Luetkemeyer A, Hare CB, Stansell J, Tien PC, Charlesbois E, Lum P, et al. Clinical presentation and course of acute hepatitis C infection in HIV-infected patients. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41:31–6.
- Bateman K, Factor S, Gutiérrez JEA. Evidence for sexual transmission of hepatitis C virus infection in men who have sex with men (MSM) in New York City, 14th International Symposium on Hepatitis C Virus and Related Viruses, 9–13th September Glasgow (2007) Abstract P48.
- Matthews GV, Hellard M, Haber P, Yeung B, Marks P, Baker D, et al. Characteristics and treatment outcomes among HIV-infected individuals in the Australian Trial in Acute Hepatitis C. *Clin Infect Dis.* 2009;48:650–8.
- Prati D. Transmission of hepatitis C virus by blood transfusions and other medical procedures: a global review. *J Hepatol.* 2006;45:607–16.
- Asselah T, Vidaud D, Doloy A, Boyer N, Martinot M, Vidaud M, et al. Second infection with a different hepatitis C virus genotype in an intravenous drug user during interferon therapy. *Gut.* 2003;52:900–2.
- Micallef JM, Kaldor JM, Dore GJ. Spontaneous viral clearance following acute hepatitis C infection: a systematic review of longitudinal studies. *J Viral Hepat.* 2006;13:34–41.
- Martínez-Bauer E, Forns X, Armelles M, Planas R, Sola R, Vergara M, et al. Hospital admission is a relevant source of hepatitis C virus acquisition in Spain. *J Hepatol.* 2008;48:20–7.
- Mele A, Spada E, Saggiocca L, Ragni P, Tosti ME, Gallo G, et al. Risk of parenterally transmitted hepatitis following exposure to surgery or other invasive procedures: results from the hepatitis surveillance system in Italy. *J Hepatol.* 2001;35:284–9.
- Deterding K, Wiegand J, Gruner N, Wedemeyer H. Medical procedures as a risk factor for HCV infection in developed countries: do we neglect a significant problem in medical care? *J Hepatol.* 2008;48:1019–20, author reply 1020–1.
- Larghi A, Zuin M, Crosignani A, Ribero ML, Pipia C, Battezzati PM, et al. Outcome of an outbreak of acute hepatitis C among healthy volunteers participating in pharmacokinetics studies. *Hepatology.* 2002;36:993–1000.
- Kadi Z, Saint-Laurent P, Cadranet JF, Joly C, Dumouchel P, Jeanne S, et al. Retrospective investigation of patients exposed to possible transmission of hepatitis C virus by a capillary blood glucose meter. *J Hosp Infect.* 2006;63:65–9.
- Gerlach T, Zachoval R, Gruener N, Jung M, Ulsenheimer A, Schraut W, et al. Acute hepatitis C: natural course and response to antiviral treatment. *Hepatology.* 2001;34:341A.
- Ogata K, Ide T, Kumashiro R, Kumada H, Yotsuyanagi H, Okita K, et al. Timing of interferon therapy and sources of infection in patients with acute hepatitis C. *Hepatology Res.* 2006;34:35–40.
- Kubitschke A, Bader C, Tillmann HL, Manns MP, Kuhn S, Wedemeyer H. Injuries from needles contaminated with hepatitis C virus: how high is the risk of seroconversion for medical personnel really? *Internist (Berl).* 2007;48:1165–72.
- McMenamin MB, Jackson AD, Lambert J, Hall W, Butler K, Coulter-Smith S, et al. Obstetric management of hepatitis C-positive mothers: analysis of vertical transmission in 559 mother-infant pairs. *Am J Obstet Gynecol.* 2008;199:e1–315.5.
- Powell M, Bailey J, Maggio LA. Clinical inquiries. How should you manage children born to hepatitis C-positive women? *J Fam Pract.* 2010;59:289–90.
- Mohan N, González-Peralta RP, Fujisawa T, Chang MH, Heller S, Jara P, et al. Chronic hepatitis C virus infection in children. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2010;50:123–31.
- Vandelli C, Renzo F, Romano L, Tisminetzky S, De Palma M, Stroffolini T, et al. Lack of evidence of sexual transmission of hepatitis C among monogamous couples: results of a 10-year prospective follow-up study. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:855–9.
- Marincovich B, Castilla J, del Romero J, García S, Hernando V, Raposo M, et al. Absence of hepatitis C virus transmission in a prospective cohort of heterosexual serodiscordant couples. *Sex Transm Infect.* 2003;79:160–2.
- Ghosh J, Leruez-Ville M, Chaix ML. Sexual transmission of hepatitis C virus. *Presse Med.* 2005;34:1034–8.
- Morin T, Pariente A. Acute hepatitis C: a retrospective study of 62 cases. *Gastroenterol Clin Biol.* 2002;26:994–1000.
- Fierer D, Fishman S, Uriel A, Carriero D, Factor S, Mullen M, et al. Characterization of an outbreak of Acute HCV Infection in HIV-infected Men in New York City. 2009 16th conference on retroviruses and opportunistic infections. Montreal. February 2009 (poster 802).
- Giraudon I, Ruf M, Maguire H, Charlett A, Ncube F, Turner J, et al. Increase in diagnosed newly acquired hepatitis C in HIV-positive men who have sex with men across London and Brighton, 2002–2006: is this an outbreak? *Sex Transm Infect.* 2008;84:111–5.
- van de Laar T, Pybus O, Bruisten S, Brown D, Nelson M, Bhagani S, et al. Evidence of a large, international network of HCV transmission in HIV-positive men who have sex with men. *Gastroenterology.* 2009;136:1609–17.
- Urbanus AT, van de Laar TJ, Stolte IG, Schinkel J, Heijman T, Coutinho RA, et al. Hepatitis C virus infections among HIV-infected men who have sex with men: an expanding epidemic. *AIDS.* 2009;23:F1–7.
- Hisada M, O'Brien TR, Rosenberg PS, Goedert JJ. Virus load and risk of heterosexual transmission of human immunodeficiency virus and hepatitis C virus by men with hemophilia. The Multicenter Hemophilia Cohort Study. *J Infect Dis.* 2000;181:1475–8.
- Leruez-Ville M, Kunstmann JM, De Almeida M, Rouzioux C, Chaix ML. Detection of hepatitis C virus in the semen of infected men. *Lancet.* 2000;356:42–3.
- Pasquier C, Bujan L, Daudin M, Righi L, Berges L, Thauvin L, et al. Intermittent detection of hepatitis C virus (HCV) in semen from men with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1) and HCV. *J Med Virol.* 2003;69:344–9.
- Ghosh J, Pierre-Francois S, Thibault V, Duvivier C, Tubiana R, Simon A, et al. Acute hepatitis C in HIV-infected men who have sex with men. *HIV Med.* 2004;5:303–6.
- Desquilbet L, Deveau C, Goujard C, Hubert JB, Derouineau J, Meyer L, et al. Increase in at-risk sexual behaviour among HIV-1-infected patients followed in the French PRIMO cohort. *AIDS.* 2002;16:2329–33.

43. Matthews-Greer JM, Caldito GC, Adley SD, Willis R, Mire AC, Jamison RM, et al. Comparison of hepatitis C viral loads in patients with or without human immunodeficiency virus. *Clin Diagn Lab Immunol.* 2001;8:690–4.
44. Mattapallil JJ, Douek DC, Hill B, Nishimura Y, Martin M, Roederer M. Massive infection and loss of memory CD4+ T cells in multiple tissues during acute SIV infection. *Nature.* 2005;434:1093–7.
45. Fox J, Nastouli E, Thomson E, Muir D, McClure M, Weber J, et al. Increasing incidence of acute hepatitis C in individuals diagnosed with primary HIV in the United Kingdom. *AIDS.* 2008;22:666–8.
46. Vogel M, Deterding K, Wiegand J, Gruner NH, Baumgarten A, Jung MC, et al. Initial presentation of acute hepatitis C virus (HCV) infection among HIV-negative and HIV-positive individuals—experience from 2 large German networks on the study of acute HCV infection. *Clin Infect Dis.* 2009;49:317–9, author reply 319.
47. Santantonio T, Medda E, Ferrari C, Fabris P, Cariti G, Massari M, et al. Risk factors and outcome among a large patient cohort with community-acquired acute hepatitis C in Italy. *Clin Infect Dis.* 2006;43:1154–9.
48. Gerlach JT, Diepolder HM, Zachoval R, Gruener NH, Jung MC, Ulsenheimer A, et al. Acute hepatitis C: high rate of both spontaneous and treatment-induced viral clearance. *Gastroenterology.* 2003;125:80–8.
49. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alfa-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology.* 2006;130:632–8.
50. Kamal SM, Moustafa KN, Chen J, Fehr J, Abdel Moneim A, Khalifa KE, et al. Duration of peginterferon therapy in acute hepatitis C: a randomized trial. *Hepatology.* 2006;43:923–31.
51. Brouard C, Pradat P, Delarocque-Astagneau E, Silvain C. Epidemiological characteristics and medical follow-up of 61 patients with acute hepatitis C identified through the hepatitis C surveillance system in France. *Epidemiol Infect.* 2008;136:988–96.
52. Kamal SM, Ismail A, Graham CS, He Q, Rasenack JW, Peters T, et al. Pegylated interferon alpha therapy in acute hepatitis C: relation to hepatitis C virus-specific T cell response kinetics. *Hepatology.* 2004;39:1721–31.
53. Cividini A, Cerino A, Muzzi A, Furione M, Rebucci C, Segagni L, et al. Kinetics and significance of serum hepatitis C virus core antigen in patients with acute hepatitis C. *J Clin Microbiol.* 2003;41:2144–6.
54. Hofer H, Watkins-Riedel T, Janata O, Penner E, Holzmann H, Steindl-Munda P, et al. Spontaneous viral clearance in patients with acute hepatitis C can be predicted by repeated measurements of serum viral load. *Hepatology.* 2003;37:60–4.
55. Gerlach JT, Diepolder HM, Jung MC, Gruener NH, Schraut WW, Zachoval R, et al. Recurrence of hepatitis C virus after loss of virus-specific CD4(+) T-cell response in acute hepatitis C. *Gastroenterology.* 1999;117:933–41.
56. Gruner NH, Gerlach TJ, Jung MC, Diepolder HM, Schirren CA, Schraut WW, et al. Association of hepatitis C virus-specific CD8+ T cells with viral clearance in acute hepatitis C. *J Infect Dis.* 2000;181:1528–36.
57. Lucas M, Ulsenheimer A, Pfaffert K, Heeg MH, Gaudieri S, Gruner N, et al. Tracking virus-specific CD4+ T cells during and after acute hepatitis C virus infection. *PLoS One.* 2007;2:e649.
58. Thomas DL, Thio CL, Martin MP, Qi Y, Ge D, O'Huigin C, et al. Genetic variation in IL28B and spontaneous clearance of hepatitis C virus. *Nature.* 2009;461:798–801.
59. Ge D, Fellay J, Thompson AJ, Simon JS, Shianna KV, Urban TJ, et al. Genetic variation in IL28B predicts hepatitis C treatment-induced viral clearance. *Nature.* 2009;461:399–401.
60. Rallón N, Naggie S, Benito J, Medrano J, Restrepo C, Golstein D, et al. Strong Association of a Single Nucleotide Polymorphism Located Near the Interleukin-28b Gene with Response to Hepatitis C Therapy in HIV/HCV Co-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16–19, 2010. San Francisco. Abstract 165LB.
61. Nattermann J, Vogel M, Baumgarten A, Naumann U, Stellbrink HJ, Danta M, et al. Genetic Variation in IL28B and Treatment-induced Clearance of HCV in HCV/HIV Co-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections. February 16–19, 2010. San Francisco. Abstract 164.
62. Jones L, Uriel A, Kaplan D, Carriero D, Valiga M, Klepper A, et al. Natural history and treatment outcome of acute hepatitis C with and without HIV co-infection in a North American cohort. Abstracts of the AASLD 2008 Meeting, 2008: San Francisco, USA. Abstract 1838.
63. Thomson EC, Nastouli E, Main J, Karayiannis P, Eliaho J, Muir D, et al. Delayed anti-HCV antibody response in HIV-positive men acutely infected with HCV. *AIDS.* 2009;23:89–93.
64. Fierer DS, Uriel AJ, Carriero DC, Klepper A, Dieterich DT, Mullen MP, et al. Liver fibrosis during an outbreak of acute hepatitis C virus infection in HIV-infected men: a prospective cohort study. *J Infect Dis.* 2008;198:683–6.
65. Mondelli MU, Cerino A, Cividini A. Acute hepatitis C: diagnosis and management. *J Hepatol.* 2005;42 Suppl:S108–114.
66. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1248–55.
67. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology.* 2006;43:250–6.
68. Kamal SM. Acute hepatitis C: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:1283–97, quiz 1298.
69. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahieh L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol.* 2003;39:1056–62.
70. De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Garazzino S, Cariti G, Raiteri R, et al. Dose-dependent and genotype-independent sustained virological response of a 12 week pegylated interferon alpha-2b treatment for acute hepatitis C. *J Antimicrob Chemother.* 2006 Feb;57:360–3.
71. Gilleece YC, Browne RE, Asboe D, Atkins M, Mandalia S, Bower M, et al. Transmission of hepatitis C virus among HIV-positive homosexual men and response to a 24-week course of pegylated interferon and ribavirin. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2005;40:41–6.
72. Domínguez S, Ghosn J, Valantin MA, Schruniger A, Simon A, Bonnard P, et al. Efficacy of early treatment of acute hepatitis C infection with pegylated interferon and ribavirin in HIV-infected patients. *AIDS.* 2006;20:1157–61.
73. Vogel M. Epidemiology and treatment of sexually transmitted acute hepatitis C. *Curr Opin HIV AIDS.* 2007;2:454–9.
74. Lambers F, van der Berk G, van der Meer J, Spijkerman I, Molenkamp R, Coutinho R, et al. Treatment Outcome of Acute Hepatitis C Virus Infection in HIV-infected MSM: The Effect of Treatment Length. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco, USA. February 16–19, 2010. Abstract 641.
75. Hare B, Marks K, Luetkemeyer A, Charlebois, Glesby M, Talal A, et al. Kinetically Guided PEG Alfa-2a and RBV Therapy for HIV+ Adults with Acute HCV Infection 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco, USA. February 16–19, 2010. Abstract 639.
76. Stellbrink H-J, Schewe CK, Vogel M, Hoffmann C, Noach C. Incidence, Genotype Distribution, and Prognosis of Sexually Transmitted Acute Hepatitis C in a Cohort of HIV-infected Patients. 17th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections (CROI 2010). San Francisco, USA. February 16–19, 2010. Abstract 645.
77. Rockstroh JK, Bhagani S, Benhamou Y, Bruno R, Mauss S, Peters L, et al. European AIDS Clinical Society (EACS) guidelines for the clinical management and treatment of chronic hepatitis B and C coinfection in HIV-infected adults. *HIV Med.* 2008;9:82–8.
78. Pape GR, Gerlach TJ, Diepolder HM, Gruner N, Jung M, Santantonio T. Role of the specific T-cell response for clearance and control of hepatitis C virus. *J Viral Hepat.* 1999;6 Suppl 1:S36–40.
79. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b. *N Engl J Med.* 2001;345:1452–7.
80. Nomura H, Sou S, Tanimoto H, Nagahama T, Kimura Y, Hayashi J, et al. Short-term interferon-alfa therapy for acute hepatitis C: a randomized controlled trial. *Hepatology.* 2004;39:1213–9.
81. Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C, De Maeght S, Mokaddem F, Wain E, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b: early initiation of treatment is the most effective predictive factor of sustained viral response. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:15–22.
82. Wiegand J, Jackel E, Cornberg M, Hinrichsen H, Dietrich M, Kroeger J, et al. Long-term follow-up after successful interferon therapy of acute hepatitis C. *Hepatology.* 2004;40:98–107.
83. Broers B, Helbling B, Francois A, Schmid P, Chuard C, Hadengue A, et al. Barriers to interferon-alpha therapy are higher in intravenous drug users than in other patients with acute hepatitis C. *J Hepatol.* 2005;42:323–8.
84. Santantonio T, Fasano M, Sinisi E, Guastadisegni A, Casalino C, Mazzola M, et al. Efficacy of a 24-week course of PEG-interferon alpha-2b monotherapy in patients with acute hepatitis C after failure of spontaneous clearance. *J Hepatol.* 2005;42:329–33.
85. De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, Garazzino S, Cariti G, Calleri G, et al. Twelve-week treatment of acute hepatitis C virus with pegylated interferon- alpha -2b in injection drug users. *Clin Infect Dis.* 2007;45:583–8.
86. Calleri G, Cariti G, Gaiottino F, De Rosa FG, Bargiacchi O, Audagnotto S, et al. A short course of pegylated interferon-alpha in acute HCV hepatitis. *J Viral Hepat.* 2007;14:116–21.