

## Tratamiento de la hepatitis aguda C

R. Solà Lamoglia

Sección de Hepatología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona. España.

La infección por virus C afecta a más de 100 millones de personas en todo el mundo y constituye la causa más importante de enfermedad crónica del hígado y de carcinoma hepatocelular. Por ello, la detección de la enfermedad tras la infección aguda y su tratamiento constituyen uno de los pilares fundamentales en la lucha por su erradicación.

### CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

El virus de la hepatitis C (VHC) provoca una hepatitis aguda que en la mayoría de los casos es asintomática o subclínica. Tras la exposición al virus, el ARN-VHC puede ser detectado en suero en las siguientes 1-2 semanas, aumentando después hasta niveles de  $10^5$ - $10^7$  genomas víricos por ml. Los niveles séricos de alanina-aminotransferasa (ALT), indicativos de lesión hepática y necrosis, aumentan entre 2 y 8 semanas después de la exposición y habitualmente alcanzan niveles superiores a 10 veces el valor normal. Este período coincide con la aparición de síntomas clínicos e ictericia en el 30% de los pacientes en que la hepatitis aguda es sintomática. Los anticuerpos frente al VHC (anti-VHC) son detectables en suero por enzimo-inmunoensayo (ELISA) a partir del inicio de los síntomas, aunque en un 30% de los casos persisten negativos hasta incluso 9 meses después lo cual hace que este test sea poco útil para el diagnóstico etiológico de la hepatitis aguda vírica<sup>1,2</sup>. Con posterioridad, prácticamente todos los pacientes positivizan los anti-VHC aunque en algunos de ellos con graves inmunodeficiencias, los títulos pueden mantenerse bajos o hasta ser indetectables. El ARN-VHC es detectable en suero entre 7 y 21 días después de la exposición<sup>3</sup> y sus niveles fluctúan ampliamente durante la fase aguda pudiendo incluso, en determinados momentos, ser indetectables. Sin embargo, teniendo en cuenta que no existen otros métodos validados para el diagnóstico de la hepatitis aguda C y las limitaciones relacionadas con el momento de aparición de los anti-VHC,

parece razonable utilizar la determinación cualitativa del ARN-VHC sérico en la confirmación diagnóstica de la hepatitis aguda. Dicha determinación debería realizarse siempre en casos de hepatitis aguda de origen no aclarado con anti-VHC negativo.

Como ya hemos señalado, en la mayoría de los casos, 60-75%, la infección aguda por VHC es asintomática lo que determina que sea infrecuentemente diagnosticada. En estos casos, cuyo diagnóstico se efectúa de forma casual al realizarse análisis por otro motivo, se objetivan elevaciones de los niveles de transaminasas (10-30 veces el valor normal) que usualmente se producen tras la aparición de la viremia. Con frecuencia en estas situaciones los pacientes no refieren ni tan sólo síntomas inespecíficos como astenia, adinamia o inapetencia. En los casos de hepatitis aguda C sintomática, los síntomas y signos que presenta el paciente son indistinguibles de los que aparecen en las hepatitis víricas por virus de la hepatitis A (VHA) o B (VHB). Entre estos síntomas destacan astenia, adinamia, orinas coloreadas, náuseas con o sin vómitos, dolor abdominal y/o ictericia de piel y mucosas. Las elevaciones de las transaminasas en la hepatitis aguda C son característicamente de tipo polifásico, con fluctuaciones de sus niveles a lo largo de los primeros días. Sin embargo, en otros casos se registran patrones de tipo monofásico con un rápido aumento en forma de pico seguido de un brusco descenso o bien patrones de tipo plano, con niveles persistentemente elevados sin fluctuaciones. Acompañando a la hipertansaminasemia se ha descrito un aumento de los niveles de gamma-GT más frecuente en casos de hepatitis aguda por VHC en relación a otras hepatitis víricas. Los hallazgos histológicos son también, en la mayoría de los casos, superponibles a los observados en las hepatitis producidas por otros virus. Como datos sugestivos de etiología por VHC se han descrito la presencia de esteatosis macrovesicular, una mayor eosinofilia de los citoplasmas de los hepatocitos, una mayor activación de las células sinusoidales y de un mayor número de cuerpos acidófilos. Finalmente, la posibilidad de que la hepatitis aguda C tenga un curso fulminante ha sido y es muy discutida, de forma que, aunque no puede descartarse en todos los casos dicha posibilidad, se considera extremadamente infrecuente<sup>4</sup>.

Correspondencia: Dr. Ricard Solà.  
Sección de Hepatología. Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.  
Passeig Marítim, 25-29. 08003 Barcelona. España.  
Correo electrónico: 35783m@imas.imim.es

## EVOLUCIÓN DE LA INFECCIÓN AGUDA POR VHC

Se han descrito tres tipos diferentes de patrones virológicos, serológicos y bioquímicos, durante y después de la hepatitis aguda por VHC<sup>5</sup>. El primero de ellos (patrón A) se caracteriza por la erradicación del virus con recuperación total de la lesión hepática. En estos casos (10-30% del total) aparece una más o menos rápida normalización de los niveles de ALT que coincide con la negativización del ARN-VHC sérico. Creemos importante señalar que la existencia de unas ALT repetidamente normales no garantiza la erradicación completa del virus y, por tanto, la curación de la enfermedad. Por el contrario, la existencia de una única determinación de ARN-VHC negativa tampoco garantiza la curación, sino que los niveles séricos de ARN-VHC pueden presentar fluctuaciones con ocasionales valores negativos hasta un período de 12-18 semanas después de la infección. El segundo patrón (patrón B) se caracteriza por la persistencia de la viremia en un sujeto que presenta una rápida normalización de las ALT. Esta situación que aparece en el 10-20% de los casos se relaciona con el estado de portador crónico, probablemente con ALT séricas repetidamente normales. Finalmente, el tercer patrón (patrón C) representa el grupo más numeroso de pacientes (40-60%) en el que tanto la actividad inflamatoria y la viremia persisten más allá de los 6 meses y, por tanto, el paciente evoluciona a la forma crónica de la enfermedad.

Como ya hemos señalado, tras la infección aguda, únicamente un 15-20% de los pacientes consiguen eliminar el virus y por tanto curar la infección, lo que comporta la negativización del ARN-VHC sérico y la normalización completa de las transaminasas<sup>6</sup>. El período de tiempo en que se considera que la infección se hace crónica se ha establecido tradicionalmente en 6 meses, aunque excepcionalmente la curación puede producirse hasta un año después del contacto inicial. Creemos importante destacar que recientes estudios transversales que incluyen un elevado número de sujetos, preferentemente mujeres jóvenes y niños, describen mayores tasas de recuperación espontánea que alcanzan el 45-50% de los casos<sup>7-9</sup> por lo que, en definitiva, la tasa de recuperación espontánea de la infección aguda por VHC puede establecerse entre el 15 y el 45%. En la actualidad no se conocen con exactitud los factores de que depende la persistencia de la infección por VHC aunque parecen ser múltiples y dependientes tanto del huésped, especialmente edad, sexo, raza y estado inmunológico<sup>10,11</sup>, como del propio virus, variabilidad genética y carga viral<sup>12,13</sup>. Los resultados de un reciente estudio señalan que los sujetos de raza blanca, la aparición de ictericia en la fase aguda y una baja carga viral se correlacionan con el aclaramiento espontáneo del VHC<sup>14</sup>.

## EPIDEMIOLOGÍA DE LA HEPATITIS AGUDA C

Como parece lógico, las estimaciones sobre la incidencia de hepatitis aguda C están siempre influenciadas a la baja por la naturaleza subclínica de esta enfermedad<sup>14</sup>. En EE.UU. y utilizando complejos modelos matemáticos a

partir de la prevalencia del VHC en determinados períodos, se observó una incidencia del 0-44% por 100.000 habitantes antes de 1965, la cual aumentó a 100-200 casos en la década de los ochenta para disminuir en la siguiente década. Dicha disminución que se ha mantenido posteriormente sería debida al control de donantes de sangre y a los programas de utilización de jeringas de un solo uso llevadas a cabo en determinadas comunidades como los adictos a drogas por vía parenteral. Desafortunadamente, no disponemos de datos de incidencia de hepatitis aguda C en España. Sin embargo, datos de prevalencia de la hepatitis C en sujetos relativamente jóvenes, 1,74% en población general entre 25 y 40 años<sup>15</sup> y 1,44% en mujeres embarazadas<sup>16</sup>, indican que se siguen produciendo un considerable número de nuevas infecciones.

## TRATAMIENTO DE LA HEPATITIS AGUDA C

El estudio de la necesidad y la eficacia del tratamiento de la hepatitis aguda por el VHC presenta importantes dificultades. En primer lugar, la frecuente naturaleza subclínica de la enfermedad imposibilita el diagnóstico del proceso y limita la inclusión en los estudios a los casos en que el paciente desarrolla ictericia o el diagnóstico se establece de forma casual y cuya evolución en términos de resolución espontánea puede ser distinta de la de los casos asintomáticos. Por otra parte, la práctica desaparición en los países desarrollados de las hepatitis postransfusionales ha comportado el incremento en la proporción de casos esporádicos relacionados con el abuso de drogas por vía parenteral, la exposición ocupacional, la transmisión nosocomial o la transmisión sexual en sujetos de alto riesgo. La inclusión de dichos pacientes en estudios controlados es compleja y requiere el diseño de estudios multicéntricos de elevada duración. Finalmente, la hepatitis aguda C tiene un curso muy variable por lo que se han descrito tasas de resolución espontánea que oscilan entre el 15 y el 45%, sin que se conozcan con exactitud los factores que la condicionan.

En la tabla 1 aparecen datos de los estudios publicados sobre tratamiento de la hepatitis aguda C que incluyen resultados de respuesta virológica a largo plazo o sostenida<sup>17-32</sup> (RVS). Como puede observarse, dichas investigaciones son muy dispares entre sí no tan sólo en el tamaño muestral y en los fármacos utilizados sino también en las dosis, la duración del seguimiento y el período de observación tras el tratamiento. En los estudios iniciales en los que se incluyó, de forma aleatorizada o no aleatorizada, un grupo control se confirmó que la tasa de resolución espontánea oscila entre el 7 y el 37,5% de los casos. Este dato, que resulta semejante al obtenido en los estudios observacionales, justifica por sí mismo la necesidad de tratamiento de la hepatitis aguda C con el objetivo de evitar su cronificación. Además, los 5 metaanálisis publicados que analizan los resultados de los estudios de tratamiento con interferón (IFN) en monoterapia aportan la evidencia suficiente para recomendar claramente la necesidad de dicho tratamiento en la hepatitis aguda C<sup>33-37</sup>. Por esta razón, los estudios pu-

TABLA 1. Estudios de tratamiento de la hepatitis aguda C

	Pacientes (n)	Esporádica (%)	Fármacos	Pauta	Duración (sem.)	Seguimiento (sem.)	RVS trat. (%)	RVS control (%)
Omata 1991 <sup>17</sup>	25	28	IFN β i.v.	3 MU × 3 dosis	4	144	63,3	7,1
Alberti 1994 <sup>18</sup>	21	29	IFN α-2a	6 MU × 3 dosis	24	18	72,7	20
Takano 1994 <sup>19</sup>	90	29	IFN β i.v.	0,3-6 MU × 1 dosis	nr	24	54,2	35,5
Hwang 1994 <sup>20</sup>	33	54	IFN α-2b	3 MU × 3 dosis	12	33	56,2	37,5
Lampertico 1994 <sup>21</sup>	45	0	IFN α-2b	3 MU × 3 dosis	12	48	59,1	37,5
Calleri 1998 <sup>22</sup>	40	95	IFN β i.m.	3 MU × 3 dosis	12	88	25	20
Delwaide 1999 <sup>23</sup>	29	100	IFN α-2b	5 MU × 3 dosis <sup>a</sup>	8	96	84,6	18,7
Storozhakov 1999 <sup>24</sup>	25	–	IFN α-2b	6 MU × 3 dosis	18	72	53,8	16,6
Gursoy 2001 <sup>25</sup>	31	53	IFN α-2b	3 MU × 3 dosis	12	72	37,5	5,8
	20	54	IFN α-2b	6 MU × 3 dosis	12	72	65	–
Jaeckel 2001 <sup>26</sup>	44	100	IFN α-2b	5 MU × 3 dosis <sup>a</sup>	24	24	97,7	–
Fabris 2002 <sup>27</sup>	54	–	IFN α-2a	3 MU × 3 dosis <sup>a</sup>	12	24	36,5	–
Vega Palomares 2002 <sup>28</sup>	9	100	IFN α + RBV	3 MU × 3 dosis	12-48	24	77,7	–
Gerlach 2003 <sup>29</sup>	26	100	Variable <sup>b</sup>	Variable <sup>b</sup>	14-61	Variable	81	–
Kamal 2004 <sup>30</sup>	20	100	Peg + RBV	Variable	24	48	85	–
	20	100	Peg	Variable	24	48	80	–
Wiegand 2006 <sup>31</sup>	89	100	Peg α-2b	1,5 μg × 7 dosis	24	48	71	–
Kamal 2006 <sup>32</sup>	43	100	Peg α-2b	(s8) 1,5 μg × 7 dosis	12	36	95	–
	43	100	Peg α-2b	(s12) 1,5 μg × 7 dosis	12	36	92	–
	43	100	Peg α-2b	(s20) 1,5 μg × 7 dosis	12	36	76	–

<sup>a</sup>Dosis de inducción diaria durante las primeras 4 semanas; <sup>b</sup>10 pacientes tratados con interferón (IFN), 11 con IFN + RBV, 2 con Peg, y 3 con Peg + RBV; i.m.: intramuscular; i.v.: intravenosa.

blicados recientemente no incluyen ya un grupo control y se dirigen a analizar de forma más precisa la eficacia de diferentes pautas terapéuticas.

Independientemente de algunos estudios iniciales que utilizaron IFN β administrado por vía intravenosa o intramuscular, la mayoría se realizaron con el IFN alfa en monoterapia, a dosis de 3 a 6 MU por vía subcutánea, administrado 3 días por semana, con lo que se alcanzaban unas tasas de resolución que se situaban entre el 50 y el 60%. Estos resultados, aunque mejoraban los obtenidos en los pacientes no tratados, resultaban insuficientes ya que una proporción significativa de los casos evolucionaba a la cronicidad. En el estudio de Jaeckel<sup>26</sup> se utilizó una dosis de inducción de 5 MU diarios de IFN alfa-2b durante 4 semanas, seguidos de igual dosis 3 días por semana hasta completar los 6 meses. Con ello se consiguió curar a la práctica totalidad de los pacientes (RVS 97,7%) con resultados semejantes a los obtenidos anteriormente en otro estudio utilizando también dosis de inducción<sup>23</sup>.

Aunque el tratamiento combinado con IFN y ribavirina es el tratamiento de elección en la hepatitis crónica C, únicamente un estudio con pocos pacientes<sup>28</sup> y algunos casos del estudio de Gerlach<sup>29</sup> utilizaron esta pauta en pacientes con hepatitis aguda, obteniendo una tasa de respuesta del 78% sin dosis de inducción. Sin embargo, con posterioridad, Kamal et al<sup>30</sup> demostraron en un estudio piloto que la adición de ribavirina no mejoraba significativamente los resultados obtenidos con el IFN pegilado en monoterapia (RVS: 85 vs. 80%, respectivamente). La mayoría de los estudios recientes han incluido ya el IFN pegilado en el tratamiento de la hepatitis aguda C<sup>29-32</sup>. De todos ellos, el realizado por el grupo cooperativo alemán HEP-NET es el que incluye un mayor número de pacientes, todos ellos con hepatitis aguda esporádica<sup>31</sup>. Los 89 pacientes incluidos fueron tratados con IFN pegilado alfa-2b, administrado a dosis de 1,5 μg/kg/semana durante 24 semanas, con lo que se obtuvo una tasa de RVS, valorada a las 24 se-

manas de finalizado el tratamiento, del 71%. Es importante destacar que la tasa de recaída al finalizar el tratamiento fue del 11%, lo que sugiere que el tratamiento debiera ser más prolongado. Por otra parte, en este estudio, la adherencia al tratamiento fue baja y 13 pacientes fueron perdidos durante el seguimiento. Por ello, la tasa de respuesta en los que realizaron el tratamiento de forma correcta fue del 94% al final del tratamiento y del 89% al final del seguimiento.

Kamal et al<sup>32</sup> han publicado recientemente un estudio encaminado a investigar no tan sólo la eficacia del IFN pegilado, sino también el mejor momento de inicio del tratamiento. Este hecho no resulta banal si se tiene en cuenta que una importante proporción de pacientes resuelven espontáneamente la infección tras la fase aguda. Los pacientes fueron controlados después del diagnóstico hasta la semana 8 y los que no habían negativizado el ARN-VHC en aquel momento (n = 129) fueron aleatorizados para iniciar tratamiento con IFN pegilado alfa-2b a las dosis habituales en la semana 8 (n = 43), semana 12 (n = 43) o semana 20 (n = 43). Las tasas de respuesta en los dos primeros grupos fueron del 95 y 92%, respectivamente, mientras que la de los pacientes que iniciaron más tarde el tratamiento fue del 76%.

Ningún estudio ha analizado hasta el momento la duración óptima del tratamiento la cual se sitúa en la mayoría de los estudios publicados entre 12 y 24 semanas. Las tasas de RVS obtenidas en el trabajo mencionado en el párrafo anterior utilizando IFN pegilado durante 12 semanas<sup>32</sup> son tan altas como las obtenidas en el estudio de Jaeckel con IFN convencional durante 24 semanas<sup>26</sup>, lo que sugeriría que con el tratamiento actual una pauta más corta puede resultar suficiente.

Al contrario de lo que ocurre en el tratamiento de la hepatitis crónica, los factores predictivos de respuesta al tratamiento en la hepatitis aguda son en la actualidad poco conocidos. Algunos de los estudios iniciales sugerían una

asociación entre la posibilidad de respuesta y una menor edad, el sexo femenino, unos bajos niveles basales del ARN-VHC sérico y los genotipos 2 y 3, aunque esta asociación no aparecía en otras investigaciones. Recientemente, el estudio de Wiegand<sup>31</sup>, que incluyó un numeroso grupo de pacientes, tampoco confirmó la asociación de la respuesta con los mencionados parámetros aunque sí con los niveles máximos de ALT antes del tratamiento. Así, los pacientes que presentaron niveles séricos de ALT superiores a 500 UI/l presentaron una mayor probabilidad de RVS en el análisis multivariado. Finalmente, el reciente estudio de Kamal<sup>32</sup> confirma una peor respuesta en pacientes con genotipo 1 y alta carga viral en comparación con la obtenida en pacientes con otros genotipos sea cual fuere la carga viral basal.

## RECOMENDACIONES

1. El diagnóstico de la hepatitis aguda C debe realizarse mediante la determinación cualitativa del ARN-VHC en suero (II B).
2. Los pacientes con hepatitis aguda C deben recibir tratamiento antivírico si no han resuelto espontáneamente la infección a las 8-12 semanas del diagnóstico (I A).
3. El tratamiento de la hepatitis aguda C debe realizarse mediante interferón pegilado a sus dosis habituales (II A).
4. No se ha confirmado que la adición de ribavirina mejore los resultados del tratamiento con interferón en monoterapia (III C).
5. El mejor momento de iniciar el tratamiento parece situarse entre la semana 8 y 12 después del inicio de los síntomas en aquellos pacientes en que el ARN-VHC se mantiene positivo (I B).
6. En ausencia de estudios controlados, no pueden establecerse recomendaciones definitivas en relación a la duración del tratamiento. Algunos datos sugieren que el tratamiento durante 12 semanas puede resultar suficiente (III C).
7. No existen datos que confirmen el mejor momento para la evaluación de la respuesta tras el tratamiento. Algunos autores sugieren que el período necesario debe ser mayor que el utilizado en la hepatitis crónica y lo establecen en 48 semanas (IV).
8. No existen estudios que analicen con detalle los factores predictivos de respuesta al tratamiento de la hepatitis aguda C. Sin embargo, algunos autores han sugerido que los pacientes con genotipo no-1 y los que presentan niveles de ALT elevados antes del tratamiento podrían presentar una mayor probabilidad de respuesta (II B).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Tremolada F, Casarin C, Alberti A, Drago C, Tagger A, Ribero ML, et al. Long-term follow-up of non-A, non-B (type C) post-transfusion hepatitis. *J Hepatol.* 1992;16:273-81.
2. Alter MJ, Margolis HS, Krawczynski K, Judson FN, Mares A, Alexander WJ, et al. The natural history of community-acquired hepatitis C in the United States. The Sentinel Counties Chronic non-A, non-B Hepatitis Study Team. *N Engl J Med.* 1992;327:1899-905.

3. Farci P, Alter HJ, Wong D, et al. A long term study of hepatitis C virus replication in non-A, non-B hepatitis. *N Engl J Med.* 1991;325:98-104.
4. Farci P, Alter HJ, Shimoda A, Govindarajan S, Cheung LC, Melpolder JC, et al. Hepatitis C virus-associated fulminant hepatic failure. *N Engl J Med.* 1996;335:631-4.
5. Alberti A, Bartolotti F. Hepatitis C. En: Bircher J, Benhamou JP, McIntyre N, Rizzetto M, Rodes J, editores. *Oxford textbook of clinical hepatology.* Oxford: Oxford University Press; 1999. p. 903-22.
6. Shakil AO, Conry-Cantilena C, Alter HJ, Hayashi P, Kleiner DE, Tedeschi V, et al. Volunteer blood donors with antibody to hepatitis C virus: clinical, biochemical, virologic, and histologic features. The Hepatitis C Study Group. *Ann Intern Med.* 1995;123:330-7.
7. Kenny-Walsh E. Clinical outcomes after hepatitis C infection from contaminated anti-D immune globulin. Irish Hepatology Research Group. *N Engl J Med.* 1999;340:1228-33.
8. Wiese M, Berr F, Lafrenz M, Porst H, Oesen U. Low frequency of cirrhosis in a hepatitis C (genotype 1b) single-source outbreak in Germany: a 20-year multicenter study. *Hepatology.* 2000;32:91-6.
9. Vogt M, Lang T, Frosner G, Klingler C, Sendl AF, Zeller A, et al. Prevalence and clinical outcome of hepatitis C infection in children who underwent cardiac surgery before the implementation of blood-donor screening. *N Engl J Med.* 1999;341:866-70.
10. Missale G, Bertoni R, Lamona V, Valli A, Massari M, Mori C, et al. Different clinical behaviors of acute hepatitis C virus infection are associated with different vigor of the anti-viral cell-mediated immune response. *J Clin Invest.* 1996;98:706-14.
11. Large MK, Kittleson DJ, Hahn YS. Suppression of host immune response by the core protein of hepatitis C virus: possible implications for hepatitis C virus persistence. *J Immunol.* 1999;162:931-8.
12. Farci P, Shimoda A, Coiana A, Díaz G, Peddis G, Melpolder JC, et al. The outcome of acute hepatitis C predicted by the evolution of the viral quasispecies. *Science.* 2000;288:339-44.
13. Villano SA, Vlahov D, Nelson KE, Cohn S, Thomas DL. Persistence of viremia and the importance of long-term follow-up after acute hepatitis C infection. *Hepatology.* 1999;29:908-14.
14. Orland JR, Wright TL, Cooper S. Acute hepatitis C. *Hepatology.* 2001;33:321-7.
15. Solà R, Cruz de Castro E, Hombrados M, et al. Prevalence of hepatitis B and hepatitis C viruses in different counties of Catalonia, Spain: cross-sectional study. *Med Clin (Barc).* 2002;119:90-5.
16. Suárez González A, Solís Sánchez G, Otero Guerra L, Viejo de la Guerra G, et al. Prevalence of immunity to hepatitis viruses in pregnant women from the health area of Gijón (Spain). *Gastroenterol Hepatol.* 2004;27:347-52.
17. Omata M, Yokosuka O, Takano S, Kato N, Hosoda K, Imazeki F, et al. Resolution of acute hepatitis C after therapy with natural beta interferon. *Lancet.* 1991;338:914-5.
18. Alberti A, Chemello L, Belussi F, Pontisso P, Tisminetsky S, Gerotto M, et al. Outcome of acute hepatitis C and role of alpha interferon therapy. En: Nishioka KSH, Oda T, editores. *Viral hepatitis and liver disease.* Tokyo, Japan: Springer-Verlag; 1994. p. 604-6.
19. Takano S, Satomura Y, Omata M. Effects of interferon beta on non-A, non-B acute hepatitis: a prospective, randomized, controlled-dose study. Japan Acute Hepatitis Cooperative Study Group. *Gastroenterology.* 1994;107:805-11.
20. Hwang SJ, Lee SD, Chan CY, Lu RH, Lo KJ. A randomized controlled trial of recombinant interferon alpha-2b in the treatment of Chinese patients with acute post-transfusion hepatitis C. *J Hepatol.* 1994;21:831-6.
21. Lampertico P, Rumi M, Romeo R, Craxi A, Soffredini R, Biasoni D, et al. A multicenter randomized controlled trial of recombinant interferon-alpha 2b in patients with acute transfusion-associated hepatitis C. *Hepatology.* 1994;19:199-202.
22. Calleri G, Colombatto P, Gozzelino M, Chieppa F, Romano P, Delmastro B, et al. Natural beta interferon in acute type-C hepatitis patients: a randomized controlled trial. *Ital J Gastroenterol Hepatol.* 1998;30:181-4.
23. Delwaide J, Bourgeois N, Gerard C, Wain E, Vaira D, Belaiche J. Treatment of acute hepatitis C with interferon alfa-2b prevents chronicity. *Hepatology.* 1999;30:264A.

24. Storozhakov G, Nikitin I, Kuznetsov S, Shilo V. The need of etiopathogenetic treatment of acute hepatitis C. *J Hepatol.* 1999;30:162A.
25. Gursoy M, Gur G, Arslan H, Ozdemir N, Boyacioglu S. Interferon therapy in haemodialysis patients with acute hepatitis C virus infection and factors that predict response to treatment. *J Viral Hepat.* 2001;8:70-7.
26. Jaeckel E, Cornberg M, Wedemeyer H, Santantonio T, Mayer J, Zankel M, et al. Treatment of acute hepatitis C with interferon alpha-2b. *N Engl J Med.* 2001;345:1452-7.
27. Fabris P, Tositti G, Giordani MT, Infantolino D, De Lalla F. Three times weekly versus daily dose alpha-interferon treatment in patients with acute hepatitis C. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:492-3.
28. Vega Palomares R, Planas Vila R, Durández Lazaro R, Fabregas Puigtió S. Acute hepatitis C: response to treatment with interferon-alpha plus ribavirin. *Gastroenterol Hepatol.* 2002;25:483-6.
29. 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.
30. 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.
31. Wiegand J, Buggisch P, Boecher W, Zeuzem S, Gelbmann CM, Berg T, et al. German HEP-NET Acute HCV Study Group. Early monotherapy with pegylated interferon alpha-2b for acute hepatitis C infection: the HEP-NET acute-HCV-II study. *Hepatology.* 2006;43:250-6.
32. Kamal SM, Fouly AE, Kamel RR, Hockenjos B, Al Tawil A, Khalifa KE, et al. Peginterferon alpha-2b therapy in acute hepatitis C: impact of onset of therapy on sustained virologic response. *Gastroenterology.* 2006;130: 632-8.
33. Camma C, Almasio P, Craxi A. Interferon as treatment for acute hepatitis C. A meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 1996;41:1248-55.
34. Quin JW. Interferon therapy for acute hepatitis C viral infection – a review by meta-analysis. *Aust N Z J Med.* 1997;27: 611-7.
35. Thevenot T, Regimbeau C, Ratziu V, Leroy V, Opolon P, Poynard T. Meta-analysis of interferon randomized trials in the treatment of viral hepatitis C in naïve patients: 1999 update. *J Viral Hepat.* 2001;8:48-62.
36. Alberti A, Boccardo S, Vario A, Benvegna L. Therapy of acute hepatitis C. *Hepatology.* 2002;36(Suppl):S195-200.
37. Licata A, Di Bona D, Schepis F, Shahied L, Craxi A, Camma C. When and how to treat acute hepatitis C? *J Hepatol.* 2003; 39:1056-62.