

22. Stam TC, Swaak AJ, Kruit WH, Eggermont AM. Regulation of ferritin: a specific role for interferon-alpha (IFN-alpha)? The acute phase response in patients treated with IFN-alpha-2b. *Eur J Clin Invest* 2002; 32(Supl. 1): 79-83.
23. Ferrara F, Guido M, Ventura P, Geetti A, Abbati G, Corradini E, et al. Antiviral treatment profoundly affects iron status in HCV patients: implications for management and treatment outcome. *J Hepatol* 2006; 46(Supl. 1): S222.
24. Lebray P, Zylberberg H, Hue S, Poulet B, Carnot F, Martin S, et al. Influence of HFE gene polymorphisms on the progression and treatment of chronic hepatitis C. *J Viral Hepat* 2004; 11: 175-82.
25. Bonkovsky HL, Naishadham D, Lambrecht RW, Chung RT, Hoefs JC, Nash SR, et al. Roles of iron and HFE mutations on severity and response to therapy during retreatment of advanced chronic hepatitis C. *Gastroenterology* 2006; 131: 1440-51.
26. Gattoni A, Parlato A, Bangieri B, Bresciani M, Derna R, Baldassare R. Role of hemochromatosis genes in chronic hepatitis C. *Clin Ter* 2006; 157: 61-8.
27. Hofer H, Österreicher C, Jessner W, Penz M, Steindl-Munda P, Wrba F, et al. Hepatic iron concentration does not predict response to standard and pegylated-IFN/ribavirin therapy in patients with chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2004; 40: 1018-22.

## Oscilaciones de la ferritina sérica asociadas al tratamiento antiviral en la hepatitis crónica por virus C

J. M. Ladero, G. López-Alonso, M. J. Devesa, F. Cuenca, L. Ortega<sup>1</sup>, M. Agreda, A. Suárez<sup>2</sup>, P. Roperó<sup>3</sup> y M. Díaz-Rubio

*Servicios de Aparato Digestivo (Unidad de Hígado), <sup>1</sup>Anatomía Patológica, <sup>2</sup>Microbiología Clínica y <sup>3</sup>Hematología. Hospital Clínico San Carlos. Universidad Complutense de Madrid*

### RESUMEN

**Antecedentes:** la hiperferritinemia es frecuente en los enfermos con hepatitis crónica C (HCC) y reduce las probabilidades de respuesta al tratamiento antiviral.

**Objetivo:** investigar las variaciones de la ferritina sérica durante y después del tratamiento y su relación con la respuesta al mismo.

**Pacientes y métodos:** la ferritina sérica se ha medido en 262 enfermos con HCC (163 hombres, edad media 48,5 años  $\pm$  10,1) antes y durante el tratamiento antiviral, y a los 6 meses de finalizado en los 154 enfermos con viremia indetectable al final del tratamiento.

**Resultados:** la ferritina sérica basal era más alta en enfermos con fracaso terapéutico primario que en los que consiguieron respuesta viral sostenida (RVS) ( $330 \pm 291$  ng/ml vs.  $211 \pm 192$  ng/ml,  $p = 0,002$ ). La ferritina sérica aumentó transitoriamente durante el tratamiento ( $257 \pm 242$  ng/ml vs.  $875 \pm 630$  ng/ml,  $p < 0,001$ ). La ferritina sérica descendió a valores inferiores a los basales seis meses después de finalizado el tratamiento en los pacientes con RVS ( $117 \pm 102$  ng/ml vs.  $211 \pm 192$  ng/ml,  $p < 0,001$ ) y, en menor grado, en los que sufrieron recidiva viral ( $217 \pm 174$  ng/ml vs.  $257 \pm 221$  ng/m,  $p = 0,047$ ).

**Conclusiones:** una ferritina sérica basal elevada se asocia con mayor riesgo de fracaso terapéutico en la HCC. El tratamiento antiviral induce un marcado incremento de la ferritina sérica que vuelve a valores por debajo de los basales en los enfermos que obtienen RVS. Esto sugiere que la causa de hiperferritinemia en la mayoría de los enfermos es la propia infección por VHC y no la sobrecarga de hierro.

**Palabras clave:** Ferritina sérica. Hepatitis C. Interferón pegilado. Ribavirina.

### INTRODUCCIÓN

Se considera que la sobrecarga hepática de hierro se asocia con fibrosis hepática en la hepatitis crónica C (HCC) (1,2) y con peor respuesta al tratamiento basado en interferón (3,4). Sin embargo, la frecuencia y la gravedad de la sobrecarga férrica en la hepatitis crónica C, que oscila entre límites muy amplios, del 7 al 32% (2,5-8), es objeto de controversia. La acumulación de hierro en el hígado puede agravar el daño hepático al generar radicales libres, facilitar la liberación de citocinas proinflamatorias e interferir con el sistema inmune (9,10).

En muchas hepatopatías adquiridas, y especialmente en la hepatitis crónica C, la hepatopatía alcohólica y la enfermedad hepática no alcohólica por depósito de grasa, es frecuente detectar niveles elevados de ferritina sérica (11,12). La ferritina es la proteína de depósito de hierro en los tejidos y sus niveles séricos están correlacionados con el contenido corporal total de hierro, por lo que se puede considerar que las concentraciones elevadas de ferritina son un marcador de sobrecarga de hierro. En general, esto es cierto en ausencia de inflamación crónica, con muy pocas excepciones (13), pero la síntesis y liberación de ferritina están incrementadas en situaciones de estímulo inmunitario crónico (9,14) y el significado exacto de la hiperferritinemia en la HCC no está plenamente esclarecido. Si la hiperferritinemia fuera consecuencia de una sobrecarga hepática de hierro, debería existir una correlación positiva entre ferritina sérica y hierro hepático. Sin embargo, esto sólo ocurre cuando la HCC coincide con

una causa genética de sobrecarga férrica, como ocurre en portadores de mutaciones del gen *HFE* (especialmente la mutación *C282Y*) o de otros genes relacionados con la homeostasis del hierro (6,8,15). Por el contrario, si los niveles elevados de ferritina sérica fueran un marcador de un estado de inflamación crónica, cabría esperar que la ferritinemia volviera a la normalidad tras administrar tratamiento antiviral con éxito.

El objetivo de este estudio ha sido analizar las oscilaciones de las concentraciones de la ferritina sérica en enfermos con hepatitis crónica C e investigar si existe alguna relación de estas oscilaciones con la respuesta al tratamiento.

## PACIENTES Y MÉTODOS

Desde enero de 2004 determinamos sistemáticamente la concentración de ferritina sérica en todos los enfermos con HCC vistos en nuestra Unidad antes de iniciar tratamiento con interferón pegilado ( $\alpha$ -2a or  $\alpha$ -2b) y ribavirina, periódicamente durante el tratamiento y, sólo en aquellos enfermos que obtienen respuesta viral al final del tratamiento (definida como ARN del VHC indetectable en sangre), también 24 semanas después de la finalización. Hemos revisado los protocolos clínicos de estos enfermos para estudiar las oscilaciones de la ferritina sérica durante el tratamiento y después del mismo. Los enfermos se clasificaron en cuatro grupos, tras excluir los abandonos voluntarios con pérdida de seguimiento: grupo 1, respuesta viral sostenida (RVS); grupo 2, fracaso virológico primario; grupo 3, suspensión prematura por intolerancia grave; y grupo 4, recaída tras respuesta viral transitoria. Otros criterios de exclusión fueron la hemólisis crónica, el tratamiento previo con hierro, la coinfección por VIH y la infección activa por VHB. El genotipo *HFE* no se determinó sistemáticamente en los enfermos con ferritina sérica elevada, sino sólo en aquellos casos en los que el médico responsable lo consideró indicado. Los enfermos recibieron el tratamiento antiviral establecido por las guías clínicas en vigor y no fueron sometidos a ningún procedimiento extraordinario que precisara consentimiento informado. El protocolo de estudio se ajusta a las normas éticas de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital.

El diagnóstico de hepatitis crónica C se basó en los resultados de la evaluación clínica y en la combinación de pruebas bioquímicas y virológicas. Todos los pacientes tenían anticuerpos circulantes contra el VHC y niveles detectables de ARN del VHC en la sangre al comenzar el tratamiento antiviral. El análisis cuantitativo del ARN del VHC se realizó con el método Cobas Amplicor HCV Monitor versión 2.0 (Roche Molecular Diagnostic), cuyo límite inferior de detección son 600 IU/ml y el superior  $8,5 \times 10^5$  IU/ml. Desde julio de 2005, el ARN viral se extrae automáticamente con el método Cobas AmpliPrep,

pero la carga viral se detecta mediante Real-Time PCR Cobas TaqMan (Roche Diagnostics), que tiene un rango dinámico entre 10 IU/ml and  $2 \times 10^8$  IU/ml.

Los genotipos del VHC se identificaron mediante análisis de hibridación inversa (INNO-LiPA, Innogenetics), basado en las variaciones identificadas en la región no traducida 5' de las diferentes secuencias de los virus de la hepatitis C tras amplificar mediante reacción inversa en cadena de la polimerasa (RT-PCR). La infección activa por el virus de la hepatitis B y la infección por VIH se excluyeron mediante los métodos serológicos habituales. Las determinaciones hematimétricas y bioquímicas, incluyendo sideremia y ferritina séricas, se realizaron con los métodos habituales en el laboratorio del centro.

El análisis estadístico se basó en los tests t de Student y U de Mann-Whitney, según procediera, para comparar las variables continuas, y en la determinación de la odds ratio con su intervalo de confianza al 95% para comparar variables categóricas. Las correlaciones entre variables se analizaron mediante el test de rangos de Spearman. Los valores se expresan como media  $\pm$  desviación estándar (DE) o como porcentajes. Todas las pruebas fueron bilaterales. Los cálculos se llevaron a cabo con los paquetes estadísticos SPSS (versión 15.0) para Windows y Epi-Info 2002 (*Centers for Disease Control and Prevention*). La hipótesis nula se descartó cuando  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron en el análisis 262 pacientes (163 varones; edad media 48,5 años  $\pm$  10,1). Ciento ochenta y tres estaban infectados por el genotipo 1 del VHC (143 genotipo 1b), 55 por genotipo 3 y los restantes por los genotipos 2, 4 y 5. En 136 enfermos se disponía de resultado de biopsia hepática previa al tratamiento; las biopsias fueron evaluadas de acuerdo con los criterios de Knodell y cols. (16) por el mismo patólogo. En todas ellas se aplicó la tinción de Perls, específica para hierro. La tabla I resume los datos bioquímicos, virológicos e histológicos del conjunto de los enfermos y de cada uno de los cuatro grupos de respuesta.

En el 27,8% de los enfermos la sideremia basal era superior a 150  $\mu$ g/ml. La ferritina sérica basal estaba elevada en el 25,2% de los varones ( $> 350$  ng/ml) y en el 19,2% de las mujeres ( $> 250$  ng/ml). La tabla II refleja los valores medios de ferritina sérica antes y durante el tratamiento en el conjunto de los enfermos y en los subgrupos establecidos por la respuesta al tratamiento, y los obtenidos 24 semanas después de finalizado el tratamiento en los grupos 1 (respuesta viral sostenida) y 4 (recidiva). La ferritina sérica basal era significativamente más elevada en los 81 pacientes con fracaso terapéutico primario (grupo 2) que en los 121 (grupo 1) que obtuvieron RVS ( $330 \pm 291$  vs.  $211 \pm 192$ ,  $p = 0,002$ ). No existen diferencias significativas entre los valores de ferritina sérica basal entre los grupos 1 (RVS), 3 (intolerancia) y 4 (re-

Tabla I. Características clínicas, bioquímicas, virológicas e histológicas de los pacientes

Variable	Total pacientes	Grupo 1 (RVS)	p (grupo 1 vs. grupo 2)	Grupo 2 (fracaso primario)	Grupo 3 (intolerancia)	Grupo 4 (recaída)
Número de casos	262	121		81	27	33
Sexo (hombres/mujeres)	163/99	72/49	n.s.	52/29	12/15 <sup>1</sup>	27/6
Edad	48,5 (10,1)	45,4 (9,8)	< 0,001	51,3 (9,2)	53,0 (11)	49,0 (9,1)
Peso corporal (kg)	72,7 (12,8)	72,3 (12,1)	n.s.	72,4 (12,4)	72,4 (11,0)	74,2 (16,1)
Genotipo			Odds ratio (1 vs. non-1) = 0,36 95% CI = 0,18-0,73			
	1	183		65	20	26
	2	6		0	1	1
	3	55		8	4	6
	4	16		8	2	0
	5	2		0	0	0
Carga viral (UI/ml)	< 400.000	49 (18,8 %)	Odds ratio = 3,86 95% CI = 1,59-9,66	8 (9,9%)	4 (14,8%)	4 (12,1)
	> 400.000	213 (81,2 %)		79 (90,1%)	23 (85,2%)	29 (87,9)
Hb (g/dl)	15,1 (1,2)	15,0 (1,2)	n.s.	15,4 (1,2)	14,7 (1,3)	15,5 (1,3)
Plaquetas/ml (x 10 <sup>9</sup> )	199 (59)	213 (56)	< 0,001	179 (51)	191 (82)	209 (56)
Bilirrubina total (mg/dl)	0,88 (0,36)	0,83 (0,35)	n.s.	0,91 (0,36)	1,00 (0,46)	0,87 (0,29)
ALT (IU/l)	110 (89)	112 (91)	n.s.	121 (101)	97 (57)	88 (66)
AST (IU/l)	74 (60)	68 (56)	0,008	87 (76)	75 (43)	61 (31)
GGT (IU/l)	87 (119)	61 (81)	< 0,001	129 (172)	78 (65)	84 (75)
Sideremia (µg/ml)	127 (45)	121 (47)	n.s.	136 (42)	131 (44)	120 (46)
Colesterol (mg/dl)	179 (40)	187 (43)	0,018	171 (38)	172 (40)	174 (33)
Índice de fibrosis de Knodell (136 casos)	0	20	0-1 vs. 3-4	4	0	4
	1	59	Odds ratio = 2,81	13	6	8
	3	44	95% CI = 1,18 -6,76	19	2	6
	4	13		6	1	0

Todas las variables continuas se expresan como media (desviación estándar). Las comparaciones se han realizado con el test U de Mann-Whitney para variables independientes o con el test t pareado de Wilcoxon para variables relacionadas, cada uno cuando era adecuado.

<sup>1</sup>El exceso de mujeres en este grupo es significativo comparado con el resto de los pacientes (Odds ratio = 2,84; 95 % IC = 1,08-8,78).

caída), ni tampoco entre los niveles basales de hierro sérico entre los diferentes grupos de respuesta (Fig. 1).

La ferritina sérica basal estaba correlacionada con un alto nivel de significación ( $p \leq 0,001$ ) con los siguientes valores basales: peso corporal, hemoglobina, bilirrubina sérica total, ALT, AST y sideremia.

La ferritina sérica se incrementó durante las primeras 12 semanas de tratamiento desde  $257 \pm 242$  ng/ml hasta  $875 \pm 630$  ng/dl ( $p < 0,001$ ), para disminuir gradualmente durante el resto del mismo ( $613 \pm 418$  ng/dl en la semana 24 en los 179 pacientes en los que se dispone de este valor). La ferritina sérica se incrementó durante el tratamiento en 259 de los 262 pacientes incluidos en el estudio. El máximo valor alcanzado por la ferritina sérica fue menor en el grupo que obtuvo RVS que en de fracaso primario ( $p = 0,018$ ), pero las pendientes de ascenso son equiparables (Fig. 1).

La máxima concentración de ferritina sérica alcanzada durante las semanas 2<sup>a</sup> a 12<sup>a</sup> del tratamiento guardaba correlación altamente significativa ( $p \leq 0,001$ ) con los si-

guientes parámetros: sideremia basal, bilirrubinemia total en la semana 2<sup>a</sup>, y ALT, AST y GGT en las semanas 2<sup>a</sup>, 6<sup>a</sup> y 12<sup>a</sup>. No se detectó relación significativa alguna entre el máximo valor de ferritina alcanzado en este periodo y las determinaciones de hemoglobina realizadas en las semanas 2, 6 y 12 del tratamiento, ni tampoco con la carga viral basal, considerada esta última como variable categórica (menor o mayor de 400.000 IU) (17).

Como se muestra en la tabla II, las concentraciones de ferritina sérica 24 semanas después de finalizado el tratamiento fueron significativamente menores que los correspondientes valores basales en los 121 enfermos que obtuvieron RVS. Este parámetro se redujo en el 88,4% de los enfermos de este grupo. Esta diferencia es mucho menor en los 33 enfermos que experimentaron recidiva viral, en los cuales la ferritina sérica disminuyó sólo en el 66,7%. Esta diferencia entre los dos grupos de respuesta guarda una correlación estrecha con la evolución de la ALT sérica, que cayó de  $110 \pm 88$  IU/L a  $20 \pm 9$  IU/L en el grupo de respuesta viral sostenida ( $p < 0,001$ ), con tan solo dos

Tabla II. Variaciones de hemoglobina, bilirrubina y la ferritina séricas durante y después del tratamiento antiviral

Variable	Total pacientes	Grupo 1 (RVS)	Grupo 2 (fracaso primario)	Grupo 3 (intolerancia)	Grupo 4 (recaída)
Ferritina sérica basal <sup>1</sup> (ng/ml)	257 (242)	211 (192) <sup>2,4</sup>	330 (291) <sup>2</sup>	244 (250)	257 (221) <sup>5</sup>
Ferritina sérica máxima <sup>1</sup> (ng/ml)	875 (630)	753 (492) <sup>3</sup>	988 (702) <sup>3</sup>	936 (865)	996 (619)
Hemoglobina en semana 12 <sup>3</sup> (g/dl)	12,3 (1,4)	12,4 (1,4)	12,4 (1,4)	11,7 (1,6)	12,3 (1,1)
Total bilirrubina a week 12 (mg/dl)	0,93 (0,41)	0,88 (0,40)	0,98 (0,44)	0,91 (0,44)	0,97 (0,35)
Ferritina sérica 24 semanas después del tratamiento (ng/ml)	–	117 (102) <sup>4</sup>	–	–	217 (174) <sup>5</sup>
Hemoglobina 24 semanas después del tratamiento (g/dl)	–	14,9 (1,6)	–	–	15,1 (1,5)
Bilirrubina total 24 semanas después del tratamiento (mg/dl)	–	0,73 (0,32)	–	–	0,74 (0,25)

Todas las variables continuas se expresan como media (desviación estándar) independientemente de que la distribución de ajuste o no a la normalidad. Las comparaciones se han realizado con el test U de Mann-Whitney para variables independientes o con el test t pareado de Wilcoxon para variables relacionadas, cada uno cuando era adecuado. Los valores basales de hemoglobina y bilirrubina figuran en la tabla I.

<sup>1</sup>p < 0,001 para cada grupo; <sup>2</sup>p = 0,002; <sup>3</sup>p = 0,018; <sup>4</sup>p < 0,001 en comparación con los valores basales correspondientes; <sup>5</sup>p = 0,047 en comparación con los valores basales correspondientes

excepciones, y de  $89 \pm 68$  IU/L a  $57 \pm 40$  IU/L en el grupo de recaída (p = 0,033), descenso que se registró en el 75,8% de los pacientes.

Al aplicar por separado el mismo análisis a los 183 pacientes infectados por genotipo 1, los resultados fueron muy similares a los del total de la serie, aunque el descenso de la ferritina sérica 24 semanas después de finalizado el tratamiento no alcanzó significación estadística en el grupo de pacientes con recaída.

En los 136 pacientes en los que se disponía de biopsia hepática, existe un incremento progresivo, aunque no significativo, de la ferritina sérica basal en relación con el estadio de fibrosis en la puntuación de Knodell: estadio 0 (20 pacientes) =  $104 \pm 159$  ng/ml; estadio 1 (59 pacientes) =  $212 \pm 158$  ng/ml; estadio 3 (44 pacientes) =  $260 \pm 274$  ng/ml; estadio 4 (13 pacientes) =  $408 \pm 396$  ng/ml (p entre estadios 0 y 4 = 0,197).

Se apreció tinción positiva para hierro en la biopsia hepática de 8 enfermos (5,9% de los casos con biopsia hepática). La ferritina sérica basal era mayor en estos enfermos que en los 128 restantes con biopsia hepática ( $481 \pm 450$  ng/dl vs.  $231 \pm 210$  ng/ml, p = 0,083). No se apreciaron diferencias significativas al comparar los valores de sideremia basal o de máxima ferritina sérica alcanzada durante las primeras 12 semanas de tratamiento.

Se dispone de determinación del genotipo HFE en 37 pacientes en los cuales el médico responsable consideró que los valores de sideremia, ferritina sérica o índice de saturación de transferrina justificaban esta determinación. Seis pacientes eran heterocigotos simples para la mutación C282Y, 12 eran heterocigotos simples para la mutación H63D, uno era heterocigoto compuesto C282/H63D, uno era homocigoto H63D y 17 no tenían ninguna de estas dos mutaciones. No se apreciaron diferencias significativas entre la sideremia, la ferritinemia basal y el máximo valor de ferritina sérica alcanzado durante las primeras 12 semanas de tratamiento entre portadores y no portadores de mutaciones HFE. Se dispone de

biopsia hepática en 24 de estos enfermos, con tinción positiva para hierro en 5, tres de los cuales eran portadores de alguna mutación HFE. Quince de estos 37 pacientes obtuvieron RVS (3 portadores de la mutación C282Y, 5 portadores de la mutación H63D y 7 sin mutaciones HFE).

## DISCUSIÓN

En este estudio hemos observado un aumento muy marcado y casi universal de la ferritina sérica durante el tratamiento antiviral combinado contra la hepatitis crónica C. El origen de esta hiperferritinemia guarda probablemente relación con los efectos inmunoestimulantes e inmunorreguladores del interferón  $\alpha$ -2 mediante su unión con receptores de la membrana celular y la activación de numerosos genes estimulados por interferón (18,19), así como con una respuesta Th-1 que incrementa la síntesis y liberación de citocinas proinflamatorias (por ejemplo TNF- $\alpha$ , IL-1 and IL-6) (20), que son conocidas como suprarreguladoras de la síntesis de ferritina (21). Stam y cols. (22) detectaron un incremento significativo de la ferritina sérica en un grupo de pacientes tratados con dosis altas de interferón alfa tras excisión de un melanoma. Recientemente, Ferrara y cols. (23) han comunicado, en forma de resumen, un estudio cuyo resultados son bastante similares a los nuestros en lo que se refiere al marcado aumento de la ferritina sérica durante el tratamiento antiviral, aunque nada dicen de su evolución posterior.

Aunque la ferritina sérica es un conspicuo reactante de fase aguda, es necesario analizar otras posibles causas de hiperferritinemia durante el tratamiento antiviral. La ribavirina induce hemólisis y el aumento de la ferritina sérica podría deberse a aceleración del turnover férrico. Al mismo tiempo, la bilirrubina sérica debería incrementarse como consecuencia del catabolismo de una mayor cantidad de hem. En este estudio, los valores basales de hemo-

globina y de bilirrubina total guardaban una correlación significativa con los valores basales de ferritina sérica. Sin embargo, el máximo valor de ferritina alcanzado durante las primeras 12 semanas de tratamiento sólo mostró correlación significativa con la bilirrubinemia en la segunda semana, pero no en las semanas siguientes, y en ningún momento con la hemoglobina. Si la hemólisis hubiera estado en relación con el aumento de la ferritina sérica, cabría esperar que este parámetro guardara correlación inversa con la hemoglobina y la hubiera estrechado con la bilirrubinemia, cosa que no ocurrió.

Nuestros datos sobre las mutaciones del gen HFE son muy limitados y sesgados hacia pacientes con cifras anormalmente elevadas de sideremia y ferritina sérica, pero no confirman datos previos sobre una posible relación entre la posesión de alguna mutación HFE y una mayor probabilidad de conseguir RVS tras tratamiento antiviral combinado (24,25), extremo no confirmado en una reciente revisión (26).

Nuestros resultados se inscriben en la línea de hallazgos previos (23,24,27) que indican que valores elevados de ferritina sérica basal predicen una mala respuesta al tratamiento antiviral combinado de la HCC. Este dato sugiere la conveniencia de estudiar si la inclusión de la ferritinemia puede mejorar los modelos predictivos multivariantes orientados a establecer la probabilidad individual de obtener éxito terapéutico en enfermos con HCC. Este análisis no era un objetivo de este estudio ya

que debe basarse en una muestra de mayor tamaño. La tabla I confirma que muchos de los factores relacionados con el fracaso terapéutico primario (edad avanzada, genotipo viral 1, recuento plaquetario bajo, carga viral elevada, niveles altos de AST y de GGT y bajos de colesterol y estadios de fibrosis avanzada en la biopsia hepática) son más prevalentes en el grupo de fracaso primario que en el de RVS.

Desde un punto de vista práctico, consideramos que el hallazgo más interesante y plenamente original de este estudio es que la ferritina sérica desciende no sólo a los valores normales, sino por debajo de los basales, 24 semanas después de finalizado el tratamiento en aquellos pacientes que alcanzan respuesta viral sostenida, en tanto que aquellos pacientes que experimentan recidiva viral muestran un descenso mucho más moderado e inconstante. Esta observación nos lleva a concluir que los niveles elevados de ferritina sérica en la HCC no tratada dependerían en la mayoría de los casos de la acción del propio virus o de la inflamación crónica que la infección induce. Esta conclusión viene avalada además por el hecho de que la evolución de los valores de ferritina sérica sigue un curso paralelo al de la ALT, que se considera como un marcador bioquímico de necroinflamación hepática. La sobrecarga de hierro sería, en todo caso, un evento secundario limitado a pacientes con circunstancias específicas (por ejemplo, portadores de mutaciones HFE o bebedores excesivos).