

Marcadores inflamatorios, ferrocinéticos y hematológicos de pacientes dialíticos con hepatitis C tratados con antivirales directos

Ferrokinec and Hematological Inflammatory Markers in Dialysis Patients with Hepatitis C Treated with Direct-Action Antivirals

Raymed Antonio Bacallao Méndez^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-7043-0597>

Rosana Aguilera Reinoso² <https://orcid.org/0009-0006-2882-6383>

Francisco Gutiérrez García¹ <https://orcid.org/0000-0002-9972-4142>

Daneyxis Santiesteban Miranda¹ <https://orcid.org/0000-0001-6025-8386>

¹Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López. La Habana, Cuba.

²Hospital Docente Clínico Quirúrgico Julio Trigo López. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: raymed@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: La hepatitis C tiene una elevada prevalencia en pacientes en hemodiálisis, y propicia la inflamación crónica.

Objetivo: Determinar si se modifican los parámetros inflamatorios, ferrocinéticos y hematológicos de los pacientes con hepatitis C en hemodiálisis con el tratamiento antiviral directo.

Métodos: Estudio observacional descriptivo de cohorte prospectivo desarrollado en una intervención farmacológica con sofosbuvir y daclastavir en pacientes con hepatitis C en hemodiálisis en el Instituto de Nefrología, La Habana, Cuba. Se recogieron variables: demográficas, antropométricas, clínicas, hematológicas, ferrocinéticas, de inflamación hepática y sistémica, de pretratamiento, a las 12 y 24 semanas del inicio del tratamiento. Para el procesamiento de los datos se empleó el paquete estadístico Statistical Package Social Science 23.0. A las variables cuantitativas se les calculó la mediana y el rango intercuartílico. Fue utilizado el *test* no paramétrico para muestras pareadas de Friedman.

Resultados: Se incluyeron 21 pacientes que completaron y respondieron al tratamiento, el 52,3 % tenía entre 45 y 64 años, el 33,3 % presentaba más de 10 años en hemodiálisis. Las medianas de concentraciones de alanina y aspartato aminotransferasas disminuyeron de 23,5 y 21,5 U/L al inicio a 6,0 y 8,0 al final, respectivamente. La mediana de hemoglobina inicial y al final del estudio fue de

104,5 g/L. Los valores de hierro sérico y proteína C reactiva no se modificaron de forma significativa. La mediana de ferritina disminuyó desde 306,98 a 119,18 µg/L ($p = 0,01$).

Conclusiones: Con el tratamiento utilizado disminuyen las concentraciones séricas de aminotransferasas y ferritina, y no se modifican las de proteína C reactiva ni los parámetros hematológicos.

Palabras clave: hepatitis c; inflamación; ferritina; hemoglobina.

ABSTRACT

Introduction: Hepatitis C has high prevalence in hemodialysis patients and promotes chronic inflammation.

Objective: To determine whether inflammatory, ferrokinetic, and hematological parameters are modified in patients with hepatitis C on hemodialysis with direct-action antiviral therapy.

Methods: This was a descriptive, observational, prospective cohort study conducted with a pharmacological intervention with sofosbuvir and daclastavir in patients with hepatitis C on hemodialysis at the Institute of Nephrology, Havana, Cuba. Demographic, anthropometric, clinical, hematological, ferrokinetic, liver and systemic inflammation variables were collected pretreatment, at 12 and 24 weeks after the start of treatment. Data processing was carried out using Statistical Package Social Science 23.0. The median and interquartile range were calculated for quantitative variables. Friedman's nonparametric paired-samples test was used.

Results: Twenty-one treatment-responsive patients were included, with 52.3% aged 45–64 years and 33.3% on hemodialysis for over 10 years. Median alanine aminotransferase (ALT) and aspartate aminotransferase (AST) levels decreased from 23.5 U/L and 21.5 U/L at baseline to 6.0 U/L and 8.0 U/L, respectively, by the end of the study. Median hemoglobin remained stable at 104.5 g/L. Serum iron and C-reactive protein showed no significant changes, while median ferritin levels dropped from 306.98 µg/L to 119.18 µg/L ($p^* = 0.01$).

Conclusions: Serum aminotransferase and ferritin levels decreased with the treatment used, while C-reactive protein and hematologic parameters did not change.

Keywords: hepatitis C; inflammation; ferritin; hemoglobin.

Recibido: 12/10/2024

Aceptado: 19/11/2024

Introducción

La enfermedad renal crónica (ERC) es un gran problema sociosanitario.⁽¹⁾ Los pacientes con ERC en tratamiento de hemodiálisis (HD) tienen un riesgo de muerte general y cardiovascular que es aproximadamente 30 veces más alto que el de la población general.^(1,2) Esta alta mortalidad parece estar mediatizada por la inflamación crónica, pues ella propicia la aterosclerosis y los eventos cardiovasculares.⁽¹⁾ Además, la inflamación sostenida condiciona la disminución de la respuesta inmune y hace a estos pacientes más proclives a las infecciones.⁽³⁾

El origen de la inflamación en la ERC en HD es multifactorial, pues a la ERC *per se*, se le suma la bioincompatibilidad de los materiales, y las infecciones, entre otros factores.⁽³⁾ La infección crónica más común en los pacientes en HD es la hepatitis C, y constituye una causa tratable de inflamación en estos pacientes.⁽⁴⁾

La inflamación en la ERC es subclínica, y los niveles elevados de reactantes de fase aguda, así como varias citocinas pueden observarse como la única evidencia de un estado de inflamación de bajo grado.⁽³⁾ Esta también propicia la anemia en estos pacientes y origina modificaciones de los parámetros de la cinética del hierro, por lo que es un elemento a valorar como parte de la respuesta al tratamiento.^(1,3)

Los antivirales de acción directa (AAD) constituyen una nueva opción terapéutica que vino a sustituir al tratamiento clásicamente empleado con interferón y ribavirina.⁽⁵⁾ A diferencia de estos antiguos tratamientos los AAD tienen una elevada tasa de respuesta viral sostenida y una baja incidencia de efectos adversos, en consecuencia resultan muy útiles en pacientes en HD.^(4,5) Sin embargo, su elevado precio y el limitado número de fármacos AAD aprobado para uso en la ERC estadio 5, ha limitado su utilización en los pacientes en HD.⁽⁵⁾

Se pudiera considerar que con el tratamiento con AAD disminuya la inflamación y sus consecuencias, así, se realiza este estudio con el objetivo de determinar si se modifican los parámetros inflamatorios, de cinética del hierro y hematológicos de los pacientes con hepatitis C en HD con el tratamiento antiviral directo.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo de cohorte prospectivo desarrollado en una intervención farmacológica, en los pacientes con diagnóstico de hepatitis C (mediante ensayo cuantitativo de ARN viral), que se encontraban en hemodiálisis iterada, en el Instituto de Nefrología Dr. Abelardo Buch López (INEF), La Habana, Cuba, en enero-mayo de 2021, que no cumplían los criterios de exclusión siguientes:

hepatopatía crónica de causa diferente a la infección por virus C, enfermedades oncológicas y cirrosis hepática descompensada.

Los criterios de salida contemplados fueron: abandono voluntario, fallecimiento, modificación de la suplementación con sales de hierro o eritropoyetina, ocurrencia de efectos adversos graves atribuibles al uso de la medicación o de infecciones durante el período de estudio, que pudieran modificar los parámetros del estudio. Salieron del estudio cuatro pacientes que presentaron infección por SARS-CoV-2.

Las variables empleadas fueron: edad, sexo, color de la piel, peso, talla, causa de ERC, tiempo en HD, tiempo de evolución de la hepatitis C, valores de hemoglobina, hematocrito, plaquetas, alanina aminotransferasa (ALT) [TGP, transaminasa glutámico-pirúvica], aspartato aminotransferasa (AST) [TGO, transaminasa glutámico-oxalacética], gammaglutamiltranspeptidasa (GGT), lactato deshidrogenasa (LDH), hierro sérico, índice de saturación de transferrina, transferrina, ferritina y proteína C reactiva (PCR).

A todos los participantes se les administró Sofosbuvir® (400 mg) (inhibidor de la polimerasa NS5B) y Daclastavir® (60 mg) (inhibidor de la NS5A) una tableta oral de cada uno de forma diaria, por 12 semanas. Se tomaron muestras sanguíneas antes de comenzar el tratamiento, a las 12 semanas (fin del tratamiento) y a las 24 semanas del inicio del tratamiento. Fueron extraídos 15 mL de sangre almacenados en tubos de hemograma y tubos secos, y trasladados al laboratorio clínico. Para las determinaciones hemoquímicas, de PCR, y de cinética del hierro se utilizó el autoanalizador Cobas C-311 y reactivos de la firme Roche® (Suiza). Las determinaciones hematológicas fueron hechas en un autoanalizador hematológico ABX-Pentra 120.

El índice de masa corporal (IMC) se calculó con la ecuación de Quetelet: $IMC = \text{Peso en kg} / (\text{talla en m})^2$. El índice de saturación de la transferrina (IST) fue calculado con la ecuación:

$$\text{Hierro sérico total} \times 100 / \text{Capacidad total de unión al hierro (TIBC)}.$$

Toda la información fue procesada de forma automatizada y se empleó el paquete estadístico SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*) versión 23.0. Fue utilizada la técnica estadística de análisis de distribución de frecuencias. Para cada una de las categorías de las variables se calcularon las frecuencias absolutas y relativas (porcentajes). A las variables cuantitativas se les calculó la mediana y el rango intercuartílico.

Se utilizó el *test* no paramétrico para muestras pareadas de Friedman. Este se empleó para comparar los valores de los parámetros hematológicos, de cinética del

hierro, de química sanguínea e inflamatorios en los tres momentos del estudio; inicial, a las 12 semanas y a las 24 semanas. Para las pruebas de hipótesis realizadas se fijó un nivel de significación $\alpha = 0,05$.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética para la investigación y el Consejo Científico del INEF. Todos los participantes dieron su consentimiento informado para participar en el estudio. Los datos que fueron registrados se manejaron de forma anónima, de manera que se garantiza la confidencialidad de estos.

Resultados

Fueron incluidos 21 pacientes, todos concluyeron el tratamiento y completaron el seguimiento, y presentaron respuesta viral sostenida, o sea PCR para hepatitis C negativo a las 12 y a las 24 semanas de tratamiento. Los pacientes con edades comprendidas entre 45 y 64 años y con color mestizo de la piel fueron los más representados con frecuencias relativas de 52,3 % y 71,4 %, respectivamente. La frecuencia del sexo femenino fue ligeramente superior (52,4 %). Los pacientes normopesos constituyeron las $\frac{2}{3}$ partes (66,6 %). La hipertensión arterial fue la causa más común de ERC (33,3 %) y un tercio de los pacientes llevaba 10 años o más en hemodiálisis. Más de la mitad de los pacientes (52,3 %) presentaba un tiempo de evolución de la hepatitis C entre 1 y 4 años (tabla 1).

Tabla 1- Características demográficas, nutricionales y clínicas de los pacientes

Variable	Escala	n.º	%
Edad (años)	26-44	8	38,1
	45-64	11	52,3
	65 y más	2	9,6
Sexo	Masculino	11	52,4
	Femenino	10	47,6
Color de la piel	Blanco	2	9,6
	Negro	4	19,0
	Mestizo	15	71,4
Estado nutricional	Desnutrido	2	9,5
	Normopeso	14	66,6
	Sobrepeso	1	4,8
	Obeso	4	19,1
Causa de enfermedad renal crónica	Hipertensión arterial	7	33,3
	Diabetes <i>mellitus</i>	4	19,0
	Glomerulopatías	4	19,0

	Desconocida	3	14,3
	Otras	3	14,3
Tiempo en hemodiálisis (años)	1-9	14	66,6
	10-26	7	33,3
Tiempo de evolución de hepatitis C (años)	1-4	11	52,3
	5-9	6	28,7
	10 y más	4	19,0

Se muestran los valores de los parámetros bioquímicos del perfil hepático durante el tratamiento, el cual resulta taxativo la disminución de todos los parámetros con respecto al valor inicial, excepto la LDH. La ALT se redujo desde 23,5 U/L antes del tratamiento, hasta 6,0 U/L en la semana 24, y la AST de 21,5 U/L a 8,0 U/L en el mismo período; mientras la GGT descendió desde 50,5 U/L a 29,0 U/L, aunque esta diferencia no fue significativa ($p = 0,08$). Por su parte, la mediana de LDH aumentó a las 12 semanas a 153,0 U/L, y en la semana 24 regresó a cifras similares a los iniciales ($p = 0,01$) (tabla 2).

Tabla 2- Valores de los parámetros bioquímicos del perfil hepático antes, a las 12 semanas y a las 24 semanas de tratamiento

Parámetros	Antes		12 semanas		24 semanas		p
	Mediana	RI*	Mediana	RI*	Mediana	RI*	
ALT (U/L)	23,5	20,0	9,5	10,0	6,0	16,8	0,00
AST (U/L)	21,5	13,8	10,5	8,3	8,0	16,3	0,00
GGT (U/L)	50,5	160,0	45,5	74,0	29,0	92,0	0,08
LDH (U/L)	122,0	55,3	153,0	29,0	124,0	38,0	0,01

ALT: alanina aminotransferasa, AST: aspartato aminotransferasa, GGT: gammaglutamiltranspeptidasa, LDH: lactato deshidrogenasa. *Rango intercuartílico.

En la evaluación de los parámetros hematológicos, la hemoglobina y el hematocrito experimentaron un ligero descenso en la semana 12, y que posteriormente regresaron a valores similares, a los basales, en la semana 24, en tanto la mediana de las plaquetas aumentó hacia la semana 12, a $226,5 \times 10^9/L$, y después tuvieron una disminución discreta en la semana 24 ($217,5 \times 10^9/L$). Ninguna de estas modificaciones resultó estadísticamente significativa (tabla 3).

Tabla 3- Valores de los parámetros hematológicos antes, a las 12 semanas y a las 24 semanas de tratamiento

Parámetro	Antes		12 semanas		24 semanas		<i>p</i>
	Mediana	RI*	Mediana	RI*	Mediana	RI*	
Hemoglobina (g/L)	104,5	31,5	97,5	25,0	104,5	13,5	0,47
Hematocrito (L/L)	0,32	0,09	0,30	0,07	0,31	0,04	0,44
Plaquetas (10 ⁹ /L)	202,5	68,8	226,5	66,3	217,5	201,3	1,00

*Rango intercuartílico.

Al analizar los valores de transferrina se observó una disminución en la semana 12 (mediana de 1,36 g/L) y posteriormente un discreto aumento hasta alcanzar valores similares a los iniciales (1,78 g/L), con una diferencia estadísticamente significativa ($p = 0,01$). Los valores de hierro sérico se mantuvieron elevados durante todo el estudio, en tanto la saturación de transferrina experimentó un incremento a las 12 semanas (mediana 53,77) que se mantuvo de manera similar a las 24 semanas. En ambos parámetros las diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,47$ y $p = 0,40$, respectivamente) (tabla 4).

Tabla 4- Valores de los parámetros de la cinética del hierro antes, a las 12 semanas y a las 24 semanas de tratamiento

Parámetro	Antes		12 semanas		24 semanas		<i>p</i>
	Mediana	RI**	Mediana	RI**	Mediana	RI**	
Hierro sérico (μg/L)	416,05	285,55	537,78	457,37	510,42	184,28	0,47
Transferrina (g/L)	1,74	0,51	1,36	0,29	1,78	0,44	0,01
IST* (%)	41,60	28,56	53,77	44,36	51,04	18,43	0,40

*Índice de saturación de la transferrina. **Rango intercuartílico.

El estudio de los marcadores inflamatorios ferritina y PCR develó una disminución de la ferritina hacia la semana 12 (mediana 297,51 μg/L) y posteriormente otro descenso en la semana 24 más importante aún (mediana 119,18 μg/L) ($p = 0,01$). En el caso de la PCR se observó una disminución a las 12 semanas (mediana de 2,29 mg/L) y posteriormente un incremento, que llegó cerca de los valores basales (6,01 mg/L), aunque estas diferencias no fueron estadísticamente significativas ($p = 0,72$).

Tabla 5- Valores de los marcadores inflamatorios antes, a las 12 semanas y a las 24 semanas de tratamiento

Parámetro	Antes		12 semanas		24 semanas		p
	Mediana	RI*	Mediana	RI*	Mediana	RI**	
Ferritina (µg/L)	306,98	126,41	297,51	568,27	119,18	188,99	0,01
PCR* (mg/L)	6,02	9,11	2,29	5,15	6,01	10,64	0,72

*PCR: Proteína C reactiva. **RI: Rango intercuartílico.

Discusión

La hepatitis C sigue siendo un problema en los servicios de HD como consecuencia de la transmisión cruzada entre pacientes y el alto uso de hemoderivados.^(4,5,6) Téngase presente que a diferencia de la hepatitis B no se cuenta con una vacuna efectiva que prevenga la infección.

La distribución de pacientes por edad, sexo y causas de ERC fue semejante a la de los reportes de la población en HD del país, aunque la frecuencia de pacientes mestizos superó la de las series precedentes.^(6,7) La baja frecuencia de sobrepeso y obesidad cuando se compara con la población general adulta parece deberse al efecto nutricional desfavorable de la ERC.^(3,7,8)

La presencia de un número notable de pacientes con una larga estadía en HD parece guardar relación, con que un mayor tiempo en el método hace que tengan una mayor exposición y un riesgo más prolongado de contaminarse.^(6,7,9) Además esto pudo haber influido en los genotipos virales que se hayan encontrado circulando en cada momento, pues en un lapso mayor, los genotipos virales potenciales se incrementan, y estos pacientes no tienen estudio genotípico, aunque en un estudio precedente se plantea que en Cuba el genotipo dominante es el 1b.^(10,11) Debe tenerse presente que el genotipo viral resulta trascendente, pues condiciona la evolución y la respuesta al tratamiento.⁽¹¹⁾

Pese a que se ha identificado una gran variabilidad en las concentraciones de aminotransferasas séricas en los pacientes con hepatitis C crónica, las aminotransferasas son expresión de inflamación local y de citolisis hepática y se han utilizado como un marcador de respuesta a la terapia, aunque las correlaciones con los cambios histológicos por la terapia no siempre han sido vigorosas.^(12,13)

En esta serie la disminución de las transaminasas fue muy notoria como suele suceder en otras series de pacientes tratados con AAD.⁽¹³⁾ Esto parece responder al efecto antiinflamatorio directo de la terapia a nivel hepático y se considera un signo

de buena respuesta.^(12,13) La GGT se eleva, sobre todo, en los pacientes que tienen trastornos del árbol hepatobiliar, pero también en la hepatitis C, y de modo semejante al identificado en este estudio, se ha identificado una disminución (no significativa) con el tratamiento con AAD.⁽¹⁴⁾

La modificación de los niveles de LDH es expresión de daño hepatocelular, aunque se utiliza más como marcador de hemólisis e isquemia coronaria, pero resulta notable como en esta serie solo experimentó una elevación a las 12 semanas con la finalización de la terapéutica y luego regresó a los valores basales.^(13,15)

Resulta muy llamativo las escasas modificaciones de las cifras de hemoglobina y hematocrito, lo que contrasta con lo hallado con los tratamientos antes utilizados con interferón α y ribavirina, en que la anemia severa era un efecto adverso muy común, lo que explica que solo el 1,5 % de los pacientes recibía terapia antiviral en el estudio DOPPS, antes del advenimiento de los AAD.^(5,16)

El rol de la infección por hepatitis C en el control de la anemia de pacientes en HD resulta controversial, el estudio de Abdalla y otros⁽¹⁷⁾ muestra que los pacientes con hepatitis C en HD tienen mayores requerimientos de eritropoyetina (49,6 vs. 14,45 U/Kg/diálisis) y menores niveles de hemoglobina, comparados con los pacientes sin hepatitis C; por el contrario Altintepe y otros⁽¹⁷⁾ encuentran que los pacientes con hepatitis C requieren dosis más bajas de eritropoyetina comparados con sus contrapartes hepatitis C negativos (87 vs. 129 U/Kg/semana). En todo caso, la ausencia de modificaciones de los valores de hemoglobina en este estudio no apunta en uno u otro sentido.

La ausencia de cambios notables en los niveles de plaquetas debió estar condicionada por la magnitud del daño secundario a la hepatitis, pues la trombocitopenia se hace patente en cirróticos o con daño hepático severo, pero en estos pacientes las cifras medias de plaquetas antes del tratamiento estaban dentro de los límites de la normalidad.⁽¹³⁾

La transferrina es la principal molécula de transporte de hierro pero habitualmente el daño hepático no se expresa por modificaciones de los niveles de transferrina, de modo tal, que la disminución a las 12 semanas no parece haber obedecido al efecto del tratamiento con AAD, aunque este sea un fenómeno a constatar en estudios ulteriores.^(19,20)

El receptor de la transferrina es un co-receptor del virus de la hepatitis C y en la hepatitis C existe un defecto en su metabolismo que condiciona una menor entrada de hierro al hepatocito que explica los niveles más elevados de hierro en estos pacientes en los estudios de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de los Estados Unidos (NHANES).^(21,22) Por otra parte, los hallazgos de este estudio, sin

modificaciones significativas de los niveles de hierro y saturación de la transferrina coinciden con lo identificado por varios autores.^(20,23)

La ferritina es la principal molécula almacenadora de hierro, además de ser un reactante de fase aguda.⁽²⁴⁾ Su disminución ha sido constatada en varias series de pacientes tratados con AAD.^(20,25) Dada la ausencia de modificaciones notorias en el índice de saturación de la transferrina y de los niveles de hierro sérico y en los parámetros hematológicos, la disminución de la ferritina pareciera ser expresión de la disminución de la inflamación.^(3,5)

Sin embargo, para discriminar con exactitud la influencia relativa que pudo tener las modificaciones en la cinética del hierro o la inflamación en los niveles de ferritina se hace necesario controlar muchas variables, que resulta imposible de conseguir con el diseño de la presente investigación.

La PCR es un reactante de fase aguda, de modo que cabría presuponer una disminución de este marcador con la cura de la hepatitis.^(3,26) Abaete de los Santos y otros.⁽²⁶⁾ no identificaron mayores concentraciones de PCR en los pacientes en diálisis con hepatitis C. No obstante, los resultados han sido contradictorios; pues Tunser y otros⁽²⁷⁾ encuentran que los niveles de PCR varían dependiendo de la expresión de ARN viral, de modo que son mayores en los pacientes con mayor carga viral. En tanto, un estudio desarrollado a partir del NHANES del 2009-2010, no encontró diferencias en los niveles de PCR entre los pacientes con hepatitis C y sin ella, como se evidenció en el presente estudio.⁽²⁸⁾

Este estudio tiene como limitaciones el número reducido de pacientes tratados, la ausencia de estudios de genotipo viral, el escaso número de reactantes de fase aguda utilizados y que el tiempo de seguimiento postratamiento solo fue de 12 semanas. No obstante, es de las primeras investigaciones desarrolladas en el contexto de los tratamientos con AAD dirigidas a la evaluación de la respuesta antiinflamatoria de esta terapia, con evaluación concurrente de los parámetros hematológicos y ferrocínéticos, que condicionan su interpretación.

Se concluye que los resultados de este estudio evidenciaron que con el tratamiento utilizado disminuyen las concentraciones séricas de transaminasas y ferritina a corto plazo, tal como se ha registrado en otras series, en tanto no aportan las evidencias suficientes para plantear que se modifiquen las de proteína C reactiva y de los parámetros hematológicos.

Referencias bibliográficas

1. Bain SC, Davies S, Dashora U, Yousef Z, Patel DC, Strain WD. A Narrative Review of Chronic Kidney Disease in Clinical Practice: Current Challenges and Future Perspectives. *Adv Ther.* 2022 [acceso 16/08/2024];39(1):33-43. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34739697/>
2. Herrera Valdés R, Almaguer López M, Chipi Cabrera JA, Pérez-Oliva Díaz JF, Landrove Rodríguez O, Mármol Sónora A. Prevalence and incidence of chronic kidney disease in Cuba. *Clin Nephrol.* 2020 [acceso 16/07/2024];93(1):68-71. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31549629/>
3. Gennip AC, Broers NJ, Meulen KJ, Canaud B, Christiaans MH, *et al.* Endothelial dysfunction and low-grade inflammation in the transition to renal replacement therapy. *PLoS One.* 2019 [acceso 13/09/24];14(9):e0222547. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31518378/>
4. Kenfack-Momo R, Ngounoue MD, Kenmoe S, Takuissu GR, Ebogo-Belobo JT, Kengne-Ndé C, *et al.* Global epidemiology of hepatitis C virus in dialysis patients: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2024 [acceso 10/09/24];19(2):e0284169. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38330063/>
5. Bernal LA, Soti V. Hepatitis C Virus: Insights Into Its History, Treatment, Challenges, and Future Directions. *Cureus.* 2023 [acceso 18/09/24];15(8):e43924. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37614826/>
6. Hernández-Ortega A, Cabrera-Corrales M, Calderín-Pino S, Pérez-Caloto OC, Betancourt-Pérez A, Sánchez-Cruz JC. Terapia antiviral de acción directa para infección del virus de hepatitis C en pacientes en hemodiálisis. *Rev Cuba Hig. Epidemiol.* 2023 [acceso 20/08/24];60:e1319. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-30032023000100016&lng=es.
7. Rodríguez-Fernández L, Delgado-Rodríguez E, Blanco-Morejón A, Cedeño-Díaz DC, Díaz-Jayce D, Guada Delgado JJ. Caracterización de pacientes con Hepatitis C en el Servicio de Hemodiálisis. *Cienfuegos* 2019. *Medisur.* 2021 [acceso 20/08/24];19(2):220-7. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2021000200220&lng=es.
8. Bonet-Gorbea M, Varona-Pérez P, Chang-La Rosa M, García-Rocha RG, Suárez-Medina R, Arcia-Montes de Oca N, *et al.* III Encuesta Nacional de Factores de Riesgo y Actividades Preventivas de Enfermedades no Transmisibles. Cuba 2010-2011. 1ra ed. La Habana, Cuba: Editorial Ciencias Médicas; 2015 [acceso 20/08/24].

Disponibile

en:

https://extranet.who.int/ncdccs/Data/CUB_C5_Encuesta_nacional_FR_2010-11.pdf

9. Huarez B, Hernández-Vásquez A, Azañedo D, Vargas-Fernández R, Comandé D, Agüero-Palacios Y. Prevalence of hepatitis C virus infection in patients with end-stage renal disease in Latin America and the Caribbean: a systematic review and meta-analysis. *Arch Virol*. 2022 [acceso 20/08/24];167(12):2653-64. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36195804/>

10. Martínez MT, Ferreira-Capote RP, Amores-Sánchez I, Martínez-Piedra A, Santana-Hernández RR, Gutiérrez-Rojas AR, *et al*. Diagnóstico del virus de la hepatitis C mediante la reacción en cadena de la polimerasa cualitativa. *Rev Cubana Med Trop*. 2017 [acceso 21/08/24];69(2):01-09. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0375-07602017000200007&lng=es

11. Chayama K, Hayes CN. Hepatitis C virus: How genetic variability affects pathobiology of disease. *J Gastroenterol Hepatol*. 2011 [acceso 21/08/24];26 Suppl 1:83-95. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21199518/>

12. Kanda T, Matsumoto N, Ishii T, Arima S, Shibuya S, Honda M, *et al*. Chronic Hepatitis C: Acute Exacerbation and Alanine Aminotransferase Flare. *Viruses*. 2023 [acceso 21/08/24];15(1):183. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36680223/>

13. Abu-Freha N, Mathew Jacob B, Elhoashla A, Afawi Z, Abu-Hammad T, Elsana F, *et al*. Chronic hepatitis C: Diagnosis and treatment made easy. *Eur J Gen Pract*. 2022 [acceso 21/08/24];28(1):102-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35579223/>

14. Silva IS, Ferraz ML, Pérez RM, Lanzoni VP, Figueiredo VM, Silva AE. Role of gamma-glutamyl transferase activity in patients with chronic hepatitis C virus infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2004 [acceso 14/08/24];19(3):314-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14748879/>

15. Alsultan MK, Bakr A, Hassan Q. Ischemic Hepatitis Induced by Uremic Cardiac Tamponade in a Patient with Underlying Hepatitis C with a Review of the Literature. *Case Rep Gastroenterol*. 2022 [acceso 21/08/24];16(2):326-32. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35814798/>

16. Fissell RB, Bragg-Gresham JL, Woods JD, Jadoul M, Gillespie B, Hedderwick SA, *et al*. Patterns of hepatitis C prevalence and seroconversion in hemodialysis units from three continents: the DOPPS. *Kidney Int*. 2004 [acceso 02/08/24];65(6):2335-42. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15149347/>

17. Abdalla AH, Owda AK, Fedail H, Popovich WF, Mousa D, Al-Hawas F, *et al*. Influence of hepatitis C virus infection upon parenteral iron and erythropoietin

- responsiveness in regular haemodialysis patients. *Nephron*. 2000 [acceso 21/08/24];84(3):293-4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10720910/>
18. Altintepe L, Kurtoglu E, Tonbul Z, Yeksan M, Yildiz A, Türk S. Lower erythropoietin and iron supplementation are required in hemodialysis patients with hepatitis C virus infection. *Clin Nephrol*. 2004 [acceso 11/08/24];61(5):347-51. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15182130/>
19. Zhang AS, Enns CA. Grab and go: transferrin uptake in erythropoiesis. *Blood*. 2022 [acceso 21/08/24];140(10):1061-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36074530/>
20. Castiella A, Sánchez-Iturri MJ, Urreta I, Torrente S, Alcorta A, Zapata E. Effect of viral eradication with direct-acting antiviral agents on iron parameters in patients with chronic hepatitis c and hyperferritinemia. *Can Liver J*. 2023 [acceso 13/08/24];6(4):412-6. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38152323/>
21. Habberger V, Elgner F, Roos J, Bender D, Hildt E. Regulation of the Transferrin Receptor Recycling in Hepatitis C Virus-Replicating Cells. *Front Cell Dev Biol*. 2020 [acceso 15/08/24];8:44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32117974/>
22. Lewis KC, Barker LK, Jiles RB, Gupta N. Estimated Prevalence and Awareness of Hepatitis C Virus Infection Among US Adults: National Health and Nutrition Examination Survey, January 2017-March 2020. *Clin Infect Dis*. 2023 [acceso 22/08/24];77(10):1413-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37417196/>
23. Wróblewska A, Woziwodzka A, Rybicka M, Bielawski KP, Sikorska K. Polymorphisms Related to Iron Homeostasis Associate with Liver Disease in Chronic Hepatitis C. *Viruses*. 2023 [acceso 20/08/24];15(8):1710. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37632052/>
24. Shawgery H. Evaluation of serum ferritin level and hepatitis b and hepatitis c viral infection in chronic hemodialysis patients. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2024 [acceso 09/08/24];70(7):115-21. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39097886/>
25. Chang ML, Hu JH, Yen CH, Chen KH, Kuo CJ, Lin MS, *et al*. Evolution of ferritin levels in hepatitis C patients treated with antivirals. *Sci Rep*. 2020 [acceso 22/09/24];10(1):19744. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7661708/>
26. Abaete de los Santos C, Sperb V, Ferreira IC. An Assay: Hepatitis C does not incite increased C-reactive protein level in hemodialysis patients unless another inflammatory condition is associated. *J Gastroenterol Hepatol Res*. 2017 [acceso 21/08/24];6(4):2416-8. Disponible en: <http://www.ghrnet.org/index.php/joghr/article/view/2102>

27. Tuncer O, Selahattin A, Hasan A. Correlation of high sensitive C-reactive protein and hepatitis C virus RNA in anti-HCV-positive sera. Dicle Med J. 2011 [acceso 17/06/24];38(3):134-6. Disponible en: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/54189>
28. Bhuiyan AR, Mitra AK, Ogungbe O, Kabir N. Association of HCV Infection with C-Reactive Protein: National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES), 2009-2010. Diseases. 2019 [acceso 13/08/24];7(1):25. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6473745/>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores

Conceptualización: Raymed Antonio Bacallao Méndez.

Curación de datos: Francisco Gutiérrez García.

Análisis formal: Rosana Aguilera Reinoso, Daneysis Santiesteban Miranda.

Adquisición de fondos: Raymed Antonio Bacallao Méndez, Rosana Aguilera Reinoso.

Investigación: Raymed Antonio Bacallao Méndez, Rosana Aguilera Reinoso.

Metodología: Francisco Gutiérrez García.

Administración del proyecto: Raymed Antonio Bacallao Méndez, Daneysis Santiesteban Miranda.

Recursos: Daneysis Santiesteban Miranda, Raymed Antonio Bacallao Méndez.
Software: Francisco Gutiérrez García.

Supervisión: Raymed Antonio Bacallao Méndez, Daneysis Santiesteban Miranda.

Validación: Francisco Gutiérrez García.

Visualización: Raymed Antonio Bacallao Méndez, Rosana Aguilera Reinoso.

Redacción – borrador original: Raymed Antonio Bacallao Méndez, Francisco Gutiérrez García.

Redacción – revisión y edición: Raymed Antonio Bacallao Méndez, Rosana Aguilera Reinoso.