



Cáncer hepatocelular y su relación con el virus de la Hepatitis C, desarrollo de la enfermedad y diagnóstico

Hepatocellular cancer and its relationship with the hepatitis C virus, disease development and diagnosis

Câncer hepatocelular e sua relação com o vírus da hepatite C, desenvolvimento da doença e diagnóstico

Jairo Geovanny Cañarte-Quimis^I

jairo.cañarte@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-2985-1493>

Mishelle Stefany Mina-Quintero^{II}

mina-mishelle4312@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0001-8744-121X>

Isabel Magdalena Saltos-Anchundia^{III}

saltos-isabel7059@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0003-3040-4789>

Irina Nayely Zambrano-Cevallos^{IV}

zambrano-irina2722@unesum.edu.ec

<https://orcid.org/0000-0002-2854-630X>

Correspondencia: jairo.cañarte@unesum.edu.ec

Ciencias de la Salud
Artículo de Investigación

* **Recibido:** 20 de julio de 2024 * **Aceptado:** 19 de agosto de 2024 * **Publicado:** 30 de septiembre de 2024

- I. Universidad Estatal del Sur de Manabí, Docente de la carrera de Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.
- II. Estudiante investigador de la carrera de Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.
- III. Estudiante investigador de la carrera de Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.
- IV. Estudiante investigador de la carrera de Laboratorio Clínico, Jipijapa, Ecuador.

Resumen

El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo más frecuente de cáncer primario de hígado y está estrechamente relacionado con la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC). Este virus, de la familia *Flaviviridae*, se transmite principalmente por vía sanguínea y puede generar hepatitis crónica, cirrosis y, en fases avanzadas, CHC. La prevalencia mundial del VHC se estima entre 2 % y 3 % de la población, con variaciones regionales. En Ecuador, se han registrado altas tasas de infección, especialmente en provincias como Manabí y Esmeraldas. La progresión a CHC ocurre principalmente por inflamación crónica y fibrosis, que inducen cambios genéticos y moleculares en los hepatocitos. Entre las complicaciones clínicas destacan cirrosis, insuficiencia hepática, trombosis, diabetes tipo 2 y trastornos neuropsiquiátricos. El diagnóstico temprano es clave e incluye pruebas serológicas, PCR, ecografía, tomografía, resonancia, elastografía y, en casos necesarios, biopsia. El uso de antivirales de acción directa ha reducido significativamente la progresión a cirrosis y CHC. La vigilancia activa, la detección precoz y el acceso a tratamiento eficaz son esenciales para disminuir la mortalidad y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

Palabras clave: Hepatitis C; carcinoma hepatocelular; VHC; cirrosis; diagnóstico temprano; antivirales de acción directa; epidemiología; complicaciones; fibrosis hepática; marcadores tumorales.

Abstract

Hepatocellular carcinoma (HCC) is the most common type of primary liver cancer and is closely related to chronic hepatitis C virus (HCV) infection. This virus, a member of the *Flaviviridae* family, is primarily transmitted through the bloodstream and can cause chronic hepatitis, cirrhosis, and, in advanced stages, HCC. The global prevalence of HCV is estimated to be between 2% and 3% of the population, with regional variations. In Ecuador, high rates of infection have been reported, especially in provinces such as Manabí and Esmeraldas.

Progression to HCC occurs primarily due to chronic inflammation and fibrosis, which induce genetic and molecular changes in hepatocytes. Clinical complications include cirrhosis, liver failure, thrombosis, type 2 diabetes, and neuropsychiatric disorders.

Early diagnosis is key and includes serological testing, PCR, ultrasound, CT, MRI, elastography, and, if necessary, biopsy. The use of direct-acting antivirals has significantly reduced progression

to cirrhosis and HCC. Active surveillance, early detection, and access to effective treatment are essential to reduce mortality and improve patient quality of life.

Keywords: Hepatitis C; hepatocellular carcinoma; HCV; cirrhosis; early diagnosis; direct-acting antivirals; epidemiology; complications; liver fibrosis; tumor markers.

Resumo

O carcinoma hepatocelular (CHC) é o tipo mais comum de cancro primário do fígado e está intimamente relacionado com a infecção crónica pelo vírus da hepatite C (VHC). Este vírus, membro da família Flaviviridae, é transmitido principalmente pela corrente sanguínea e pode causar hepatite crónica, cirrose e, em fases avançadas, CHC. A prevalência global do VHC está estimada entre 2% e 3% da população, com variações regionais. No Equador, foram relatadas elevadas taxas de infecção, especialmente em províncias como Manabí e Esmeraldas.

A progressão para CHC ocorre principalmente devido à inflamação crónica e à fibrose, que induzem alterações genéticas e moleculares nos hepatócitos. As complicações clínicas incluem cirrose, insuficiência hepática, trombose, diabetes tipo 2 e distúrbios neuropsiquiátricos.

O diagnóstico precoce é fundamental e inclui testes serológicos, PCR, ecografia, tomografia computadorizada, ressonância magnética, elastografia e, se necessário, biópsia. O uso de antivirais de ação direta reduziu significativamente a progressão para cirrose e CHC. A vigilância ativa, a deteção precoce e o acesso a um tratamento eficaz são essenciais para reduzir a mortalidade e melhorar a qualidade de vida dos doentes.

Palavras-chave: Hepatite C; carcinoma hepatocelular; VHC; cirrose; diagnóstico precoce; antivirais de ação direta; epidemiologia; complicações; fibrose hepática; marcadores tumorais.

Introducción

El virus de la hepatitis C (VHC), que pertenece a la familia Flaviviridae, es una de las principales causas de infecciones hepáticas crónicas (1). La hepatitis C es una enfermedad viral que afecta principalmente el hígado y puede causar daño hepático progresivo, cirrosis, insuficiencia hepática e incluso carcinoma hepatocelular (2). La transmisión se transmite principalmente por medios como el contacto sexual, el intercambio de agujas entre usuarios de drogas intravenosas, las transfusiones de sangre antes de la prueba del virus, las prácticas médicas inseguras entre madres

y otros medios por los cuales el niño nace con sangre contaminada clínico (3). El diagnóstico de la hepatitis C se realiza mediante pruebas serológicas para detectar anticuerpos contra el VHC (4). Existen tratamientos antivirales de acción directa muy eficaces que pueden curar las infecciones por VHC en la mayoría de los casos, con tasas de curación superiores al 95% (5).

El tipo más frecuente de cáncer primario de hígado es el carcinoma hepatocelular (CHC), que comienza en los hepatocitos, las células que forman la mayor parte del tejido hepático (6). La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) aumenta el riesgo de desarrollar CHC. Otro factor importante de riesgo es la cirrosis, que se asocia principalmente con la hepatitis crónica (7). Las infecciones virales, el consumo excesivo de alcohol y la enfermedad del hígado graso no alcohólico (NAFLD) pueden causar cirrosis (8). El CHC puede ser asintomático en sus primeras etapas (9). En etapas avanzadas, la cirugía (hepatectomía), el trasplante de hígado, la ablación por radiofrecuencia, la quimioembolización, la terapia dirigida y, en última instancia, la intervención quirúrgica (10).

CHC en Ecuador Es común en personas con cirrosis hepática. El 80 % de los casos. El informe más reciente del INEC. Ecuador, año 2014 La base de datos de defunciones ha registrado la neoplasia maligna del hígado como una de las causas de muerte más bajas que otras enfermedades malignas en los órganos, causando 650 muertes. Se registró una tasa de mortalidad de 4,06 por cada 100.000 personas (11). Un registro con los diagnósticos de tumor maligno del hígado realizados entre 2014 y 2016 se mantiene en manos de la Asociación de Lucha contra el Cáncer en Manabí (SOLCA). En 2014 se produjo el mayor número de casos, con 33 personas diagnosticadas; sin embargo, en los datos de actualización de SOLCA de enero a junio, 2017 en Manabí diagnosticados con tumores hepáticos malignos.

Relación del último estudio con un número elevado de pacientes por año respecto al porcentaje general 2014 (12).

En el cantón de Jipijapa de la provincia de Manabí; Aproximadamente 71.083 residentes tener una población activa de 20.561 personas (Censo y Vivienda, INEC, 2010). Hay un Hospital Ambulatorio del Día del Instituto Ecuatoriano del Seguro Social; A pacientes remitidos de todo Manabí Entre el 7% y el 10% de estos servicios están dirigidos a pacientes con un diagnóstico de cirrosis hepática (13).

Para mejorar la comprensión, el tratamiento y la prevención de esta grave complicación hepática, la investigación sobre el carcinoma hepatocelular y su relación con el virus de la hepatitis C, la

progresión de la enfermedad y el diagnóstico tiene varios objetivos importantes. Puede incluir una variedad de campos. Un enfoque multidisciplinario que involucre a investigadores de medicina, biología molecular, epidemiología, radiología y otros campos podría contribuir significativamente a ampliar nuestro conocimiento sobre las relaciones entre CHC y VHC y mejorar las estrategias de diagnóstico y tratamiento.

El objetivo de este estudio es determinar cómo el carcinoma hepatocelular y el virus de la hepatitis C están relacionados. Debido a esto, surgen las siguientes preguntas: ¿Cuáles son los factores de riesgo relacionados con el carcinoma hepatocelular causado por el virus de la hepatitis C? El objetivo es comprender la importancia de esta infección y la dificultad que tienen los pacientes para comunicar adecuadamente sus síntomas durante los exámenes, comprendiendo que las infecciones pueden aumentar la frustración y el malestar que provocan y empeorar la situación clínica.

Objetivos

Objetivo general:

Describir el cáncer hepatocelular y su relación con el virus de la hepatitis C, desarrollo de la enfermedad y diagnóstico.

Objetivos específicos:

1. Establecer la prevalencia de la hepatitis C en pacientes con cáncer hepatocelular.
2. Identificar complicaciones en el desarrollo de hepatitis C.
3. Detallar métodos de diagnósticos para virus de hepatitis C.

Epidemiología

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial que impacta entre 120 y 150 millones de personas, con una prevalencia de menos del 1% de la población. La frecuencia oscila entre 55 y 150 millones debido a la progresión natural de la enfermedad. 150 millones de individuos. La hepatitis C crónica (inflamación y/o fibrosis) aparece en el 85 % de los pacientes infectados. Entre el 15 y el 30% de estos pacientes desarrollan cirrosis nativa (14).

La OMS recomienda realizar pruebas de detección a los donantes de sangre y también pruebas específicas o dirigidas en situaciones en las que existe una alta seroprevalencia de anticuerpos contra el virus de la hepatitis C en la población general (que puede definirse como $\geq 2\%$ o $\geq 5\%$). Grupos como inmigrantes de áreas endémicas, trabajadores de la salud, personas que se inyectan drogas, presos y otros en espacios confinados, hombres que tienen relaciones sexuales con hombres, trabajadores sexuales y personas que viven con el VIH (15).

La OMS sugiere que todos los adultos tengan acceso a la prueba del virus de la hepatitis C y que sean conectados a los servicios de prevención, atención y tratamiento. Aproximadamente 2,3 millones (6,2%) de los 37,7 millones de personas infectadas por el VIH en todo el mundo han dado positivo en las pruebas serológicas para la infección por el virus de la hepatitis C, ya sea previa o actual. La enfermedad hepática crónica es la principal causa de morbilidad y mortalidad en las personas infectadas por el VIH en todo el mundo (16).

Entre el 2 % y el 3 % de la población mundial está infectado por VHC. Se estima que 110 millones de personas han estado expuestas al VHC y tienen anticuerpos anti-VHC, según la OMS. Alrededor de 80 millones de estas personas tienen infecciones virémicas persistentes, con una tasa de viremia del 1,1% (17). La mayoría de estas infecciones virémicas se desarrollan en adultos de 15 años o más, con una prevalencia estimada de viremia del 1,4%, lo que equivale a entre 62 y 89 millones de personas. Cada año, el VHC causa la muerte de 399.000 personas, y una gran cantidad de personas con infecciones crónicas desarrollan cirrosis o carcinoma hepatocelular. Más del 95% de las personas infectadas pueden curarse con un tratamiento antiviral adecuado (18).

Asia central, Asia oriental, África del Norte, Oriente Medio y países de Europa del Este son las áreas con mayor prevalencia (prevalencia del 3,5% o más). En el sur y sudeste de Asia, África subsahariana, el Caribe, Oceanía, Australia y Europa, la prevalencia es moderada (1,5-3,5%). En Europa, se estima que 7,4 millones de personas son anti-VHC positivas, con una prevalencia que varía entre el 0,9 % en Europa occidental y el 3,3 % en Europa del este. En América del Norte, Asia Pacífico y América Latina, la tasa de prevalencia es baja (menos del 1,5%). China, Pakistán, Nigeria, Egipto, India y Rusia son los siete países con la mayor prevalencia de infecciones por VHC en el mundo. Solo 31 naciones, incluyendo España, son responsables del 80% de las infecciones víricas (20).

La prevalencia de anti-VHC en España es del 1,7%, mientras que la viremia es del 68,6%. Esto representa un 1,2 % de prevalencia de infecciones virales. Se estima que dos tercios de las

infecciones aún no han sido identificadas. En Ecuador, se estima que la prevalencia de la hepatitis B es baja (<2%) en la población general, excepto en la cuenca del Amazonas, donde es moderadamente prevalente. La situación es similar a la de otras partes de América Latina. (2 a 7) son porcentajes (20).

Se reportaron un total de 1.582 casos en Ecuador entre 2017 y 2020, lo que convierte a Esmeraldas en el estado más infectado del país (42 casos en total en 2020). En 2020 se confirmaron 11 casos en el departamento de Chimborazo. En 2017, la provincia de Manabí tuvo un total de 533 casos de infección por hepatitis A, lo que la convierte en la segunda provincia con más infectados del país. Hoy, en el Día Mundial de la Hepatitis, la OPS y la OMS hacen un llamado a los países a tomar medidas para garantizar el acceso universal a pruebas de detección y tratamiento asequibles de la hepatitis y a mejorar el conocimiento sobre estas enfermedades. Al menos 1 de cada 20 personas con hepatitis viral sabe que está infectada y sólo 1 de cada 100 pacientes recibe tratamiento (21).

Relación de la hepatitis c y el carcinoma hepatocelelular

Se sabe que el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa del carcinoma hepatocelular (CHC), el tipo más común de cáncer de hígado (22). El VHC es un virus que afecta principalmente al hígado y causa hepatitis crónica en algunas personas infectadas. La infección crónica por VHC puede provocar cirrosis, una afección en la que el tejido hepático normal es reemplazado gradualmente por tejido cicatricial. La cirrosis hepática es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (23,24).

Lo que sí es cierto es que el efecto del VHC sobre el carcinoma hepatocelular no es directo, ya que éste se produce a través de muchos pasos. La inflamación crónica del hígado inicia cambios genéticos y moleculares en las células del hígado que aumentan significativamente la probabilidad de evolución a neoplasias malignas (25, 26). Se ha observado que esta infección persistente debilita directamente el sistema inmunológico y promueve la división celular descontrolada, que son factores esenciales para el desarrollo del cáncer (27). Cabe señalar que los pacientes con VHC no son el grupo uniformemente destinado a desarrollar cáncer de hígado. Sin embargo, la incidencia de cáncer entre estas personas aumenta drásticamente con un proceso crónico prolongado de infección y la presencia de cirrosis, junto con hechos comprobados como el consumo excesivo real de alcohol y la presencia de coinfección con otros virus, en particular el VHB (28, 31).

El tratamiento con antivirales de acción directa ha sido un gran avance en el manejo de la infección por VHC en los últimos años, con efectos demostrables en la reducción de este doble riesgo en los

casos de infección por VHC en general: progresión a cirrosis y más carcinoma hepatocelular (32,33). La vigilancia activa y el tratamiento temprano de las formas crónicas del VHC son obligatorios para reducir el riesgo de enfermedades potencialmente mortales como el carcinoma hepatocelular y lograr un mejor pronóstico para los pacientes infectados (34–36).

Complicaciones clínicas

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) puede provocar una variedad de complicaciones con el tiempo. Estas complicaciones varían en gravedad y pueden afectar el hígado y otros órganos (37). Las complicaciones más comunes asociadas con el desarrollo de la hepatitis C son:

1. **Cirrosis:** La cirrosis es una complicación importante y frecuente de la hepatitis C. La cirrosis se define como un proceso crónico y difuso caracterizado por fibrosis y conversión de la arquitectura hepática normal en nódulos estructuralmente anormales que comprimen la vasculatura dentro del hígado. Otras complicaciones observadas en pacientes con cirrosis pueden incluir hipertensión portal, ascitis, esplenomegalia y encefalopatía hepática (38, 39).
2. **Cáncer de hígado (carcinoma hepatocelular):** La infección crónica por VHC es un factor de riesgo independiente importante para el desarrollo de carcinoma hepatocelular, que se inicia como un carcinoma de células hepáticas. Este riesgo se multiplica en la cirrosis hepática (40, 41). El carcinoma hepatocelular es una complicación muy grave (potencialmente mortal).
3. **Insuficiencia hepática:** La progresión a cirrosis puede provocar una pérdida significativa de la función hepática y dar lugar a insuficiencia hepática. Esta afección puede ser potencialmente mortal y también puede requerir un trasplante de hígado (42, 43).
4. **Enfermedad renal:** la hepatitis C también se asocia con enfermedades renales, como la glomerulonefritis, que puede afectar la función renal y aumentar el riesgo de insuficiencia renal (44, 45).
5. **Mala calidad de la sangre:** la infección por VHC puede causar problemas en los vasos sanguíneos y daño vascular al provocar el deterioro de la calidad de la sangre, como la crioglobulinemia mixta (46,47).
6. **Diabetes tipo 2:** Existe una relación entre la infección por VHC y el riesgo de desarrollar diabetes tipo 2 (48, 49).

7. Trastornos neuropsiquiátricos: algunas personas con hepatitis C crónica pueden desarrollar trastornos neuropsiquiátricos como depresión, fatiga y depresión (50, 51).

Métodos de diagnóstico

La detección temprana del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con hepatitis C es importante para mejorar los resultados clínicos y la supervivencia (52,53). Existen varios métodos de diagnóstico para diagnosticar y monitorear el CHC en pacientes con hepatitis C (54).

La detección temprana de (HCC) puede verse facilitada por marcadores tumorales, incluida la alfafetoproteína (AFP), mediante análisis La detección temprana a los 55 años puede no verse afectada por la (AFP), que no es específica La precisión de la medición se puede aumentar utilizando otros marcadores o una combinación de marcadores, como la des-carboxiprotrobina (DCP).

Además, la ecografía se utiliza para diagnosticar la hepatitis C en pacientes que tienen un sistema inmunológico debilitado. Identificar los trastornos hepáticos que son indicativos de cáncer. La sensibilidad y especificidad de la ecografía pueden verse restringidas en determinadas situaciones (58,59).

La tomografía computarizada abdominal o la resonancia magnética nuclear son dos métodos de imágenes que pueden producir imágenes detalladas del hígado, identificar lesiones más pequeñas y proporcionar información adicional sobre la estructura y vascularidad del tumor (60, 62).

El propósito del programa es proporcionar una plataforma para que los estudiantes muestren sus habilidades y conocimientos El uso de elastografía para medir la rigidez del hígado puede indicar la presencia de cirrosis o áreas hepáticas anormales Se emplea para detectar regiones dudosas que podrían verse afectadas por enfermedades (63,64).

En algunos casos, se realiza una biopsia de hígado para extirpar una porción de tejido hepático y observarlo bajo un microscopio para detectar células cancerosas. Con frecuencia se emplea una biopsia para confirmar el diagnóstico cuando se detectan lesiones sospechosas mediante otros métodos de imagen (65).

La detección temprana de HCC en pacientes con hepatitis c es crucial para acelerar el tratamiento y mejorar las posibilidades de supervivencia. Se recomiendan exámenes periódicos a los pacientes con hepatitis C, especialmente aquellos con otros factores de riesgo como cirrosis, para identificar el HCC de aparición temprana, que suele ser la forma de tratamiento más eficaz. La detección

temprana y el tratamiento del HCC en pacientes con hepatitis c pueden requerir el uso de técnicas de imagen, marcadores tumorales y un seguimiento regular mediante vigilancia.) (66).

Metodología

Diseño de estudio: El presente estudio de diseño documental tipo descriptivo basado principalmente en una revisión sistemática de la información a través de la técnica de lectura crítica de fuentes tales artículos originales y libros.

Búsqueda de información: Se logró acceder mediante buscadores científicos como PubMed; Elsevier; Scielo, Scielo, Google académico.

Estrategias de búsqueda

La investigación utilizara como herramienta, la recolección de datos de informaciones científicas publicadas durante los 5 últimos años, desde el 2019-2024 en de las distintas bases de datos como Pubmed, Scopus, Google 4663cholar, Science Direct, entre otros. La estrategia de búsqueda fue realizada con palabras claves como: “Hepatitis C”, “Carcinoma”, “Cáncer”, “Virus”, “Prevalencia” y uso de booleanos como AND, OR, NOT y MeSH y se utilizaron las siguientes combinaciones en las bases de datos como: “cáncer hepatocelular” AND “Virus Hepatitis C”, “Hepatitis C” OR “diagnostico”, “Hepatitis C” MeSH “factores de riesgo”.

Criterios de inclusión: Se incluyeron fuentes de investigaciones primarias, y secundarias como artículos originales completos, sin restricción de idioma. El estudio abarca artículos intercontinentales como España, nivel internacional como son México, Argentina, Colombia, Chile entre otros y a nivel del Ecuador. Las investigaciones que se tomaron a consideración para el estudio fueron desde el año 2019 hasta el 2024 que contengan, metaanálisis y revisiones sistemáticas y se eligieron estudios realizados en humanos y que sean originales.

Criterios de exclusión: Artículos que contengan una metodología dudosa, que no se haya realizado en seres humanos, estudios o series de casos, revisiones narrativas, opiniones de expertos, estudios de laboratorio o con animales y repetidos. Artículos que no hayan sido publicados entre el año 2019 al 2024. Se descartaron artículos que no tenga relación con la vaginosis bacteriana en adolescentes embarazadas, se excluyó páginas web de poco interés científico.

Consideraciones éticas

Este estudio cumple a rigor los aspectos éticos relacionados a las investigaciones como protección de la confidencialidad, respeta los derechos de autor mediante la realización correcta de las citas y el manejo de la información con normas Vancouver

Resultados

TABLA 1. Prevalencia de hepatitis C en pacientes con cáncer hepatocelular

AUTOR	AÑO	PAÍS	MUESTRA	PREVALENCIA
Mainar, Antoni y col. (22)	2019	España	430	40,5%
Villanueva, Augusto (10)	2019	Estados Unidos	15	30%
Navarro, Daniel y col (19)	2019	España	469	35,2%
Chin J	2020	Ecuador	141	78%
Zambrano, Génesis y col. (11)	2020	Ecuador	19	80%
Chang, Diana y col. (12)	2020	Ecuador	35	79%
M. Díaz Alcázar (15)	2021	España	659	66%
Molero, José y col. (17)	2021	España	60	29,4%
Peña, María (21)	2022	Ecuador	533	41,5%
Alessandro Stefano, y col. (22)	2022	Italia	22	33,4%
Zachary J Brown y col. (6)	2023	Ecuador	80	60%

ANÁLISIS: La Prevalencia de hepatitis C en pacientes con cáncer hepatocelular. Se obtuvo como mayor prevalencia 80% en el año 2020 en Ecuador. En otro estudio se logra observar una prevalencia de 79% en Ecuador. En menor prevalencia se obtuvo 29,4% en España en el año 2021.

TABLA 2. *Complicaciones en el desarrollo de hepatitis C*

AUTOR	AÑO	PAÍS	MUESTRA	COMPLICACIONES
Gaulle, D y col. (37)	2019	Estados Unidos	20	• provocar insuficiencia hepática • cirrosis hepática • carcinoma hepatocelular
Pisano, María y col. (40)	2021	Argentina	62	• infección superpuesta • obesidad • Diabetes mellitus • cirrosis
Zhang, Xinhe y col. (25)	2021	China	159	• inflamación • hepatitis • VIH • diabetes, • síndrome metabólico • carga viral alta • leucemia • obesidad • cirrosis
Ozeki, Itaru y col. (24)	2020	Japón	769	• diabetes • Trombosis • absceso hepático piógeno.
Mehta, Parth y col. (30)	2022	Estados Unidos	30	• insuficiencia hepática fulminante
Zhou, Jing y col. (33)	2022	china	60	• encefalopatía hepática • trombosis • ascitis
Tian, Zelin y col. (36)	2022	China	230	• cirrosis hepática • infección crónica • infección por el virus de la hepatitis C (VHC) • coinfección por el virus de la hepatitis B y el virus de la hepatitis D (VHD)

Asafo, Agyei y col. (29)	2023	Ecuador	26	• encefalopatía hepática • Trombosis de la vena porta, • empeoramiento de la ascitis, • hemorragia por várices, • ictericia obstructiva • absceso hepático piógeno. • cirrosis hepática • infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB),
Shen, Chen y col. (26)	2023	china	168	• infección superpuesta, • diabetes mellitus
Huang, Daniel y col. (38)	2023	Estados Unidos	80	• obesidad • diabetes mellitus • enfermedad hepática crónica
Hajira Basit, y col. (32)	2023	Estados Unidos	32	• cirrosis, hipertensión portal, • descompensación hepática • encefalopatía • carcinoma hepatocelular.

ANÁLISIS: las Complicaciones en el desarrollo de hepatitis C son las siguientes las cirrosis, diabetes, trombosis y abscesos hepáticos piógeno en el año 2020 en Japón. En menor medida en ascitis, descompensación hepática, encefalopatía, infección superpuesta.

TABLA 3. Métodos de diagnósticos para virus de hepatitis C

AUTOR	AÑO	PAÍS	MUESTRA	DIAGNOSTICO
Nyberg, Anders y col. (65)	2020	Estados Unidos	60	• Curva de Kaplan-Meier para evaluar la función de supervivencia • Demográficos • Clínicos de laboratorio • Radiológicos • Historias clínicas • Pruebas serología

				• PCR
Saud, Lisa y col. (63)	2021	Brasil	267	• Curva de Kaplan-Meier • Pruebas serología • PCR
Finn, Richard y col. (53)	2021	Taiwán	413	• Ecografía • Tomografía computarizada
Henrik Krarup (62)	2021	Estados Unidos	30	• PCR
Maness, David y col. (64)	2021	Estados Unidos	50	• Elastografía • Biopsia de hígado
George N Ioannou (66)	2021	Estados Unidos		• Curva de Kaplan-Meier • Pruebas de laboratorio
Tsuyoshi Fukumoto, y col. (61)	2022	Japón	350	• Radiológicos • Pruebas serología • PCR
Hou Ying Cheng, y col. (60)	2023	Taiwán	247	• Pruebas de laboratorio • Radiológicos • Pruebas serología • PCR
E Kaze, J Henrion (59)	2023	Bélgica	504	• Análisis de sangre • Ecografía hepática • Radiológicos • PCR
Gibril Ndow, Erwan y col. (56)	2023	Reino Unido	173	• Biopsia • Tomografía computarizada • Ecografía • PCR • Tomografía computarizada

ANÁLISIS: Los Métodos de diagnósticos para virus de hepatitis C son las siguientes como principales pruebas se destaca la Reacción en cadena de la polimerasa o PCR, Ecografías y tomografía computarizada en el año 2023 debido a sus eficacia y confiabilidad. En menor medida se utilizaron pruebas de laboratorio, biopsias y la curva de Kaplan-Meier, debido a que las pruebas de laboratorio pueden ser llegar a ser inespecíficas para detectar algún tipo de cáncer, la biopsia muy costosa y dolorosa, y la curva de Kaplan-Meier puede llegar a ser inespecífica.

Discusión

El virus de la hepatitis C (VHC) es un virus ARN de la familia Flaviviridae y es una causa importante de infecciones hepáticas crónicas (1). El carcinoma hepatocelular (CHC) es el tipo más común de cáncer primario de hígado y comienza en los hepatocitos, las células que constituyen la mayor parte del tejido hepático. La infección crónica por el virus de la hepatitis B (VHB) o el virus de la hepatitis C (VHC) aumenta significativamente el riesgo de desarrollar CHC expuesto por el autor Brown et al. (6).

La OMS en su estudio menciona que la infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) es un problema de salud mundial que afecta a entre 120 y 150 millones de personas, con una prevalencia de menos del 1% de la población total. Siguiendo la progresión natural de la enfermedad, la frecuencia oscila entre 55 y 150 millones. 150 millones de personas. El 85% de los pacientes infectados desarrollan hepatitis C crónica (inflamación y/o fibrosis). Aproximadamente entre el 15 y el 30% de estos pacientes desarrollan cirrosis (14).

Se sabe que el virus de la hepatitis C (VHC) es la principal causa del carcinoma hepatocelular (CHC), el tipo más común de cáncer de hígado expuesto por el autor Ciardullo et al. (22). El VHC es un virus que afecta principalmente al hígado y causa hepatitis crónica en algunas personas infectadas (23). La infección crónica por VHC puede provocar cirrosis, una afección en la que el tejido hepático normal es reemplazado gradualmente por tejido cicatricial. La cirrosis hepática es un factor de riesgo importante para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (24).

La inflamación crónica del hígado debido a la infección por el VHC puede provocar cambios genéticos y moleculares en las células del hígado, lo que aumenta el riesgo de que estas células se vuelvan cancerosas (25,26). Además, se ha observado que la presencia persistente del VHC en el

hígado debilita el sistema inmunológico y promueve la proliferación celular descontrolada, lo que puede contribuir al desarrollo del cáncer (27).

La cirrosis es una complicación grave y progresiva de la hepatitis C. La cirrosis se caracteriza por la formación de tejido cicatricial en el hígado, afectando su estructura y función. La cirrosis puede causar hipertensión portal, ascitis (acumulación de líquido en la cavidad abdominal), esplenomegalia (agrandamiento del bazo) y encefalopatía hepática (38,39). La infección crónica por VHC es un factor de riesgo importante para desarrollar carcinoma hepatocelular (CHC), un tipo de cáncer de hígado. Este riesgo aumenta aún más en la cirrosis hepática. El CHC es una complicación grave y potencialmente mortal (40,41).

Si la cirrosis progresa, la función hepática puede disminuir significativamente y provocar insuficiencia hepática. Esta afección es potencialmente mortal y puede requerir un trasplante de hígado (42,43). En contraste existe una asociación entre la infección por VHC y un mayor riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. La hepatitis C puede afectar la resistencia a la insulina y la homeostasis de la glucosa en sangre (48,49).

La detección temprana del carcinoma hepatocelular (CHC) en pacientes con hepatitis C es importante para mejorar los resultados del tratamiento y las tasas de supervivencia (52,53). Los marcadores tumorales como la alfafetoproteína (AFP) desempeñan un papel en la detección temprana del CHC. Sin embargo, como la AFP no es específica, no siempre es eficaz para la detección temprana (55).

Estas técnicas de imágenes proporcionan imágenes detalladas del hígado, identifican lesiones más pequeñas y brindan información adicional sobre la estructura y vascularidad del tumor (60–62). La elastografía es una técnica utilizada para evaluar la rigidez del hígado, lo que puede indicar la presencia de cirrosis o áreas anormales del hígado. Se utiliza para identificar áreas sospechosas que pueden ser malignas (63). En algunos casos, se puede realizar una biopsia de hígado para extraer una muestra de tejido hepático y examinarla bajo un microscopio para determinar la presencia de células cancerosas. Para lesiones sospechosas identificadas mediante otras técnicas de imagen, a menudo se utiliza una biopsia para confirmar el diagnóstico (65).

Conclusión

- En conclusión, la alta incidencia de la infección por el virus de la hepatitis C (VHC) como factor de riesgo para el desarrollo de carcinoma hepatocelular (CHC) hace que la

correlación entre la hepatitis C y el CHC sea extremadamente preocupante. A nivel mundial, la infección por VHC sigue siendo una de las causas más comunes de CHC, a pesar de las variaciones regionales en la prevalencia de la enfermedad en pacientes con carcinoma hepatocelular y otros factores demográficos.

- En conclusión, el potencial de consecuencias graves para la salud a causa de las complicaciones en el curso de la infección por hepatitis C subraya la necesidad de una detección temprana, un tratamiento eficaz y la prevención de esta enfermedad. La hepatitis C puede provocar complicaciones crónicas a largo plazo que dañan el hígado si no se trata adecuadamente. La cirrosis y el carcinoma hepatocelular son dos enfermedades hepáticas más graves que pueden desarrollarse como resultado de la hepatitis C no tratada. Estos problemas pueden afectar la calidad de vida de los pacientes y suponer una gran carga para la salud pública. Es fundamental abordar la hepatitis C de forma integral, que abarque la detección temprana y la educación sobre prácticas seguras como medidas preventivas, así como el acceso rápido a una terapia antiviral potente.
- En resumen, Con el paso de los años, los métodos de diagnóstico del VHC han mejorado, lo que permite una detección más temprana de la enfermedad. Los métodos tradicionales como la serología y la detección de anticuerpos están siendo sustituidos por técnicas más sensibles y específicas. La introducción de pruebas cuantitativas de carga viral ha permitido evaluar la gravedad de las infecciones y controlar su eficacia.

Referencias

1. Houghton M. Hepatitis C Virus: 30 Years after Its Discovery. Cold Spring Harb Perspect Med. el 2 de diciembre de 2019;9(12).
2. Pol S, Lagaye S. The remarkable history of the hepatitis C virus. Genes Immun. mayo de 2019;20(5):436–46.
3. Pietschmann T, Brown RJP. Hepatitis C Virus. Trends Microbiol. abril de 2019;27(4):379–80.
4. Li HC, Yang CH, Lo SY. Hepatitis C Viral Replication Complex. Viruses. el 22 de marzo de 2021;13(3).

5. Graham CS, Trooskin S. Universal Screening for Hepatitis C Virus Infection: A Step Toward Elimination. *JAMA*. el 10 de marzo de 2020;323(10):936–7.
6. Brown ZJ, Tsilimigras DI, Ruff SM, Mohseni A, Kamel IR, Cloyd JM, et al. Management of Hepatocellular Carcinoma: A Review. *JAMA Surg*. el 1 de abril de 2023;158(4):410–20.
7. Vogel A, Meyer T, Sapisochin G, Salem R, Saborowski A. Hepatocellular carcinoma. *Lancet*. el 15 de octubre de 2022;400(10360):1345–62.
8. Gilles H, Garbutt T, Landrum J. Hepatocellular Carcinoma. *Crit Care Nurs Clin North Am*. septiembre de 2022;34(3):289–301.
9. Gitto S, Cursaro C, Bartoli A, Margotti M, Andreone P. Hepatitis C: clinical management and debated issues. *Minerva Med*. abril de 2021;112(2):228–37.
10. Villanueva A. Hepatocellular Carcinoma. *N Engl J Med*. el 11 de abril de 2019;380(15):1450–62.
11. Zambrano Alcívar GN, Mejía Muñoz MG, Menéndez Mera RA, Zambrano Alcívar PA. Carcinoma hepatocelular en paciente cirrótico. Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores. el 1 de abril de 2020;
12. Chang Cañarte DL, Castro Gómez TE, Córdova García GL, Morrillo Camacho DG. Estudio imagenológico de tumor maligno en el hígado. Dilemas contemporáneos: Educación, Política y Valores. el 1 de abril de 2020;
13. María Emilia Fernández Aguilar, Gustavo Toala Bozada, Bárbara Miladys Placencia López, Holanda Mariola Merchán Ponce, Angélica Aliatis Bravo. Causas frecuentes de cirrosis hepática en el hospital ambulatorio, seguro social, Jipijapa, Manabí, Ecuador. *Revista Científica UNESUM ciencias*. 2022;
14. Organización mundial de la salud. OMS. 2023 [citado el 20 de julio de 2024]. Hepatitis C.
15. Díaz Alcázar MM. Prevalencia y epidemiología de los virus de la hepatitis b y c en mujeres gestantes y en edad fértil en España. Factores de riesgo de transmisión vertical. 2020 [citado el 20 de julio de 2024];1. Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/tesis?codigo=291583&info=resumen&idioma=S PA>
16. Díaz Alcázar M del M. Prevalencia y epidemiología de los virus de la hepatitis b y c en mujeres gestantes y en edad fértil en España. Factores de riesgo de transmisión vertical. Universidad de Granada; 2021.

17. Molero García JM, Linares Rufo M, Pérez Escanilla F, representando al Grupo técnico de cribado de la infección por el VHC del Ministerio de Sanidad del Gobierno de España. [Screening guide for Hepatitis C Virus infection in Spain, 2020]. Aten Primaria. marzo de 2021;53(3):101964.
18. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA. QUITO; 2023 [citado el 20 de julio de 2024]. PROTOCOLO MANEJO DE HEPATITIS VIRALES B Y C.
19. Navarro-de la Cruz D, Pérez-Castro S, Trigo-Daporta M, Aguilera-Guirao A. Prevalencia y distribución de los genotipos del virus de la hepatitis C en Galicia durante el periodo 2000-2015. Enferm Infecc Microbiol Clin. el 1 de abril de 2019;37(4):256–9.
20. Dirección Nacional Vigilancia Epidemiológica. ENFERMEDADES INMUNOPREVENIBLES. Ministerio de salud pública [Internet]. 2020 [citado el 20 de julio de 2024].
21. Peña Mesías María Angélica, Reyes Santana Byron Gustavo, Tomalá Dueñas Mishel Fabiola, Castro Jalca Jazmín Elena. Formas de transmisión, consecuencias y prevalencia de la Hepatitis Viral: Un estudio Epidemiológico en Latinoamérica. Higia de la salud. 2022;7(2).
22. Ciardullo S, Mantovani A, Ciaccio A, Carbone M, Invernizzi P, Perseghin G. Hepatitis C virus infection and diabetes: A complex bidirectional relationship. Diabetes Res Clin Pract. mayo de 2022;187:109870.
23. Shadi Y, Heshmati B, Poorolajal J. Interaction between hepatitis B, hepatitis C and smoking in the development of hepatocellular carcinoma: a systematic review and meta-analysis. J Public Health (Oxf). el 2 de noviembre de 2023;
24. Ozeki I, Nakajima T, Suii H, Tatsumi R, Yamaguchi M, Arakawa T, et al. Predictors of hepatocellular carcinoma after hepatitis C virus eradication following direct-acting antiviral treatment: relationship with serum zinc. J Clin Biochem Nutr. mayo de 2020;66(3):245–52.
25. Zhang X, Guan L, Tian H, Zeng Z, Chen J, Huang D, et al. Risk Factors and Prevention of Viral Hepatitis-Related Hepatocellular Carcinoma. Front Oncol. 2021;11:686962.
26. Shen C, Jiang X, Li M, Luo Y. Hepatitis Virus and Hepatocellular Carcinoma: Recent Advances. Cancers (Basel). el 15 de enero de 2023;15(2).

27. Abdelhamed W, El-Kassas M. Hepatocellular carcinoma and hepatitis C virus treatments: The bold and the beautiful. *J Viral Hepat.* febrero de 2023;30(2):148– 59.
28. Suhail M, Sohrab SS, Kamal MA, Azhar EI. Role of hepatitis c virus in hepatocellular carcinoma and neurological disorders: an overview. *Front Oncol.* 2022;12:913231.
29. Asafo-Agyei KO, Samant H. Hepatocellular Carcinoma. 2023.
30. Mehta P, Reddivari AKR. Hepatitis. 2023.
31. Piantanida E, Ippolito S, Gallo D, Masiello E, Premoli P, Cusini C, et al. The interplay between thyroid and liver: implications for clinical practice. *J Endocrinol Invest.* julio de 2020;43(7):885–99.
32. Basit H, Tyagi I, Koirala J. Hepatitis C. 2023.
33. Zhou J, Wang FD, Li LQ, Chen EQ. Management of in- and out-of-hospital screening for hepatitis C. *Front Public Health.* 2022; 10:984810.
34. Ezzat R, Eltabbakh M, El Kassas M. Unique situation of hepatocellular carcinoma in Egypt: A review of epidemiology and control measures. *World J Gastrointest Oncol.* el 15 de diciembre de 2021;13(12):1919–38.
35. El Menshawy N, Hassan N, Khariza M, AlAshery H, Baghat M, Ashour R. CD4/CD8 Ratio could be predictor of burden hepatocellular carcinoma in Egyptian chronic hepatitis C after combined sofosbuvir and daclatasvir therapy. *Afr Health Sci.* marzo de 2023;23(1):198–212.
36. Tian Z, Xu C, Yang P, Lin Z, Wu W, Zhang W, et al. Molecular pathogenesis: Connections between viral hepatitis-induced and non-alcoholic steatohepatitis- induced hepatocellular carcinoma. *Front Immunol.* 2022;13:984728.
37. Chigbu DI, Loonawat R, Sehgal M, Patel D, Jain P. Hepatitis C Virus Infection: Host–Virus Interaction and Mechanisms of Viral Persistence. *Cells.* el 25 de abril de 2019;8(4).
38. Huang DQ, Terrault NA, Tacke F, Gluud LL, Arrese M, Bugianesi E, et al. Global epidemiology of cirrhosis - aetiology, trends and predictions. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* junio de 2023;20(6):388–98.
39. 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.* diciembre de 2022;28(1):102–8.

40. Pisano MB, Giadans CG, Flichman DM, Ré VE, Preciado M V, Valva P. Viral hepatitis update: Progress and perspectives. *World J Gastroenterol.* el 14 de julio de 2021;27(26):4018–44.
41. McGlynn KA, Petrick JL, El-Serag HB. Epidemiology of Hepatocellular Carcinoma. *Hepatology.* enero de 2021;73 Suppl 1(Suppl 1):4–13.
42. Choi JW, Kwak JY, Lee SS, Kim HG, Son HJ, Jeon H, et al. Clinical Features of Hepatitis C Virus-related Acute-on-chronic Liver Failure in a Korean Population. *Korean J Gastroenterol.* el 25 de octubre de 2022;80(4):169–76.
43. Rao A, Rule JA, Cerro-Chiang G, Stravitz RT, McGuire BM, Lee G, et al. Role of Hepatitis C Infection in Acute Liver Injury/Acute Liver Failure in North America. *Dig Dis Sci.* enero de 2023;68(1):304–11.
44. Wong E, Ricardo AC, Rosas SE, Lash JP, Franceschini N. Hepatitis C infection and chronic kidney disease among Hispanics/Latinos. *Medicine.* el 10 de diciembre de 2021;100(49):e28089.
45. Fabrizi F, Cerutti R, Messa P. An Updated View on the Antiviral Therapy of Hepatitis C in Chronic Kidney Disease. *Pathogens.* el 26 de octubre de 2021;10(11).
46. Bhandari J, Awais M, Aeddula NR. Cryoglobulinemia. 2023.
47. Ferri C, Bombardieri S. Mixed cryoglobulinaemia and hepatitis C virus: a paradigm of a virus-related autoimmune and lymphoproliferative disorder. *Clin Exp Rheumatol.* 2021;39(6):1265–8.
48. Kuna L, Jakab J, Smolic R, Wu GY, Smolic M. HCV Extrahepatic Manifestations. *J Clin Transl Hepatol.* el 28 de junio de 2019;7(2):172–82.
49. Ambachew S, Eshetie S, Geremew D, Endalamaw A, Melku M. Prevalence of type 2 diabetes mellitus among hepatitis C virus-infected patients: a protocol for systematic review and meta-analysis. *Syst Rev.* el 25 de febrero de 2019;8(1):60.
50. Moretti R, Giuffrè M, Merli N, Caruso P, Di Bella S, Tiribelli C, et al. Hepatitis C Virus-Related Central and Peripheral Nervous System Disorders. *Brain Sci.* el 27 de noviembre de 2021;11(12).
51. Tagliapietra M, Monaco S. Neuroimaging Findings in Chronic Hepatitis C Virus Infection: Correlation with Neurocognitive and Neuropsychiatric Manifestations. *Int J Mol Sci.* el 2 de abril de 2020;21(7).

52. Narayanamurthy V, Jeroish ZE, Bhuvaneshwari KS, Samsuri F. Hepatitis C virus (HCV) diagnosis via microfluidics. *Anal Methods*. el 14 de febrero de 2021;13(6):740–63.
53. Finn RS, Ryoo BY, Merle P, Kudo M, Bouattour M, Lim HY, et al. Pembrolizumab As Second-Line Therapy in Patients With Advanced Hepatocellular Carcinoma in KEYNOTE-240: A Randomized, Double-Blind, Phase III Trial. *J Clin Oncol*. el 20 de enero de 2020;38(3):193–202.
54. Singal AG, Lampertico P, Nahon P. Epidemiology and surveillance for hepatocellular carcinoma: New trends. *J Hepatol*. febrero de 2020;72(2):250–61.
55. Ali S, Naveed A, Hussain I, Qazi J. Diagnosis and monitoring of hepatocellular carcinoma in Hepatitis C virus patients using attenuated total reflection Fourier transform infrared spectroscopy. *Photodiagnosis Photodyn Ther*. septiembre de 2023; 43:103677.
56. Ndow G, Vo-Quang E, Shimakawa Y, Ceesay A, Tamba S, Njai HF, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with cirrhosis and hepatocellular carcinoma in The Gambia, west Africa: a prospective cohort study. *Lancet Glob Health*. septiembre de 2023;11(9):e1383–92.
57. Pelusi S, Bianco C, Colombo M, Cologni G, Del Poggio P, Pugliese N, et al. Metabolic dysfunction outperforms ultrasonographic steatosis to stratify hepatocellular carcinoma risk in patients with advanced hepatitis C cured with direct-acting antivirals. *Liver Int*. julio de 2023;43(7):1593–603.
58. Abara WE, Spradling P, Zhong Y, Moorman A, Teshale EH, Rupp L, et al. Hepatocellular Carcinoma Surveillance in a Cohort of Chronic Hepatitis C Virus- Infected Patients with Cirrhosis. *J Gastrointest Cancer*. junio de 2020;51(2):461– 8.
59. Kaze E, Henrion J. Clinical characteristics of hepatocellular carcinoma in patients with cirrhosis: a comparative cohort study. *Acta Gastroenterol Belg*. 2023;86(3):412–6.
60. Cheng HY, Hu RH, Hsiao CY, Ho MC, Wu YM, Lee PH, et al. Hepatitis C treatment and long-term outcome of patients with hepatocellular carcinoma after resection. *J Gastroenterol Hepatol*. septiembre de 2023;38(9):1618–28.
61. Fukumoto T, Minami T, Moriyama M, Yamada T, Wake T, Kinoshita MN, et al. Improved prognosis of hepatitis C-related hepatocellular carcinoma in the era of direct-acting antivirals. *Hepatol Commun*. septiembre de 2022;6(9):2496–512.

62. Krarup H. [Diagnostics of hepatitis C]. *Ugeskr Laeger*. el 15 de noviembre de 2021;183(46).
63. Saud LRC, Chagas AL, Maccali C, Pinto PVA, Horvat N, Alencar RSSM, et al. Hepatocellular carcinoma in patients coinfecting with hepatitis B or C and HIV: more aggressive tumor behavior? *Eur J Gastroenterol Hepatol*. el 1 de abril de 2021;33(4):583–8.
64. Maness DL, Riley E, Studebaker G. Hepatitis C: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. el 1 de diciembre de 2021;104(6):626–35.
65. Nyberg AH, Sadikova E, Cheetham C, Chiang KM, Shi JX, Caparosa S, et al. Increased cancer rates in patients with chronic hepatitis C. *Liver Int*. marzo de 2020;40(3):685–93.
66. Ioannou GN. HCC surveillance after SVR in patients with F3/F4 fibrosis. *J Hepatol*. febrero de 2021;74(2):458–65.

© 2024 por los autores. Este artículo es de acceso abierto y distribuido según los términos y condiciones de la licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-CompartirIgual 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>).