

Estado del arte: Enfermedad renal crónica asociada al virus de la hepatitis C

State of the art: Chronic kidney disease associated with the hepatitis C virus

Elvia Donají Sánchez Solís*, Clara Cristina Sánchez Rodríguez, Ángel Eduardo Betancourt Castillo**

Resumen

La enfermedad renal crónica asociada al virus de la hepatitis C constituye una manifestación extrahepática relevante, con implicaciones clínicas, fisiopatológicas y terapéuticas significativas. El objetivo de esta revisión narrativa fue analizar de manera integral la evidencia científica disponible sobre los mecanismos de daño renal relacionados con el virus de la hepatitis C, los principales escenarios clínicos descritos y el impacto del tratamiento con antivirales de acción directa. Se realizó una revisión narrativa de literatura científica publicada entre 2000 y 2024, consultando bases de datos especializadas en ciencias de la salud. Los hallazgos muestran que el daño renal asociado al virus de la hepatitis C se produce mediante mecanismos inmunomediados y daño directo, dando lugar a diversas entidades glomerulares y tubulointersticiales, con manifestaciones clínicas que van desde proteinuria aislada hasta enfermedad renal crónica avanzada. La evidencia actual respalda que el tratamiento oportuno con antivirales de acción directa no solo logra la erradicación viral, sino que también contribuye a la estabilización o mejora de la función renal y a la prevención de la progresión del daño. Se concluye que el reconocimiento temprano de estas manifestaciones y la implementación oportuna de terapias antivirales son fundamentales para mejorar el pronóstico renal y reducir la carga de enfermedad renal crónica en pacientes con infección por virus de la hepatitis C.

Palabras clave: virus de la hepatitis C; enfermedad renal crónica; nefropatía asociada a hepatitis C; fisiopatología renal; antivirales de acción directa

Correspondencia: ccsanchez@uat.edu.mx

Fecha de recepción: 17/junio/2025 | **Fecha de aceptación:** 05/septiembre/2025 | **Fecha de publicación:** 30/abril/2026

* Universidad Anáhuac Mayab. Mérida, Yucatán, México

**Universidad Autónoma de Tamaulipas. Facultad de Medicina de Tampico. Tampico, Tamaulipas, México

Abstract

Chronic kidney disease associated with the hepatitis C virus (HCV) is a significant extrahepatic manifestation with substantial clinical, pathophysiological, and therapeutic implications. The objective of this narrative review was to comprehensively analyze the available scientific evidence on the mechanisms of kidney damage related to the hepatitis C virus, the main clinical scenarios described, and the impact of treatment with direct-acting antivirals (DAAs). A narrative review of scientific literature published between 2000 and 2024 was conducted, consulting specialized health sciences databases. The findings show that kidney damage associated with the hepatitis C virus occurs through immune-mediated mechanisms and direct damage, leading to various glomerular and tubulointerstitial entities, with clinical manifestations ranging from isolated proteinuria to advanced chronic kidney disease. Current evidence supports the notion that timely treatment with DAAs not only achieves viral eradication but also contributes to stabilizing or improving renal function and preventing the progression of damage. It is concluded that early recognition of these manifestations and timely implementation of antiviral therapies are fundamental to improving renal prognosis and reducing the burden of chronic kidney disease in patients with hepatitis C virus infection.

Keywords: hepatitis C virus; chronic kidney disease; hepatitis C-associated nephropathy; renal pathophysiology; direct-acting antivirals



INTRODUCCIÓN

La enfermedad renal crónica (ERC) constituye uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial debido a su elevada prevalencia, su progresión silenciosa y su estrecha asociación con un aumento significativo de la morbilidad, la mortalidad y los costos sanitarios. De acuerdo con estimaciones actualizadas del estudio Global Burden of Disease, la ERC afecta a aproximadamente el 10% de la población adulta mundial y se ha convertido en una de las principales causas de años de vida ajustados por discapacidad, con un crecimiento sostenido en regiones de ingresos bajos y medios, donde el acceso a diagnóstico oportuno y tratamiento es limitado (Bikbov et al., 2020; Wang et al., 2025). Aunque la diabetes mellitus y la hipertensión arterial representan las etiologías más frecuentes, las glomerulopatías secundarias continúan desempeñando un papel relevante en la progresión hacia ERC avanzada.

Entre las glomerulopatías secundarias, la asociada al virus de la hepatitis C (VHC) ha adquirido particular importancia debido a su carácter sistémico y a la diversidad de manifestaciones extrahepáticas que acompañan a la infección crónica. El VHC, además de su impacto en la enfermedad hepática, se asocia de manera independiente con un mayor riesgo de desarrollo y progresión de enfermedad renal, incremento de la mortalidad cardiovascular y mayor carga de comorbilidad en pacientes con ERC y en aquellos sometidos a terapia de reemplazo renal (Cacoub et al., 2016; Fabrizi et al., 2024).

A nivel global, la infección por VHC continúa representando un reto sanitario significativo. La Organización Mundial de la Salud estima que más de 50 millones de personas viven con infección crónica por VHC y que, a pesar de los avances terapéuticos, persisten importantes brechas en el diagnóstico y el acceso al tratamiento, especialmente en poblaciones vulnerables (World Health Organization, 2024; Martinello et al., 2023). En este contexto, la ERC asociada al VHC contribuye de forma sustancial a la carga global de enfermedad, al acelerar el deterioro de la función renal y limitar las opciones terapéuticas, incluyendo el trasplante renal (Janczura et al., 2025).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el daño renal inducido por el VHC es complejo y multifactorial. Se ha demostrado que la infección viral puede generar lesiones renales tanto por mecanismos inmunomediados como por efectos citopáticos directos. Entre los primeros destacan la formación y depósito de complejos inmunes, frecuentemente asociados a crioglobulinemia mixta, así como la activación del complemento y la respuesta inflamatoria crónica, que culminan en lesiones glomerulares progresivas (Sohal et al., 2024; Ferri et al., 2017). Paralelamente, estudios recientes han documentado la capacidad del VHC para infectar células renales, inducir estrés oxidativo y provocar alteraciones estructurales en podocitos y túbulos renales, contribuyendo a la progresión del daño renal incluso en ausencia de crioglobulinas detectables (Kaartinen et al., 2021; Yau et al., 2024).

La expresión clínica de la nefropatía asociada al VHC es heterogénea e incluye desde hematuria o proteinuria aisladas hasta síndromes nefrítico y nefrótico, glomerulonefritis membranoproliferativa, glomeruloesclerosis focal y segmentaria y, en estadios avanzados, insuficiencia renal crónica irreversible. Estas manifestaciones se asocian frecuentemente con un peor pronóstico renal y cardiovascular, así como con un deterioro significativo de la calidad de vida (Fabrizi et al., 2018; Sohal et al., 2024). La variabilidad clínica y la coexistencia de factores de riesgo metabólicos dificultan el diagnóstico temprano, lo que retrasa la intervención terapéutica efectiva.

El advenimiento de los antivirales de acción directa (AAD) ha transformado radicalmente el manejo de la infección por VHC y sus manifestaciones extrahepáticas. En los últimos años, múltiples estudios han demostrado que los AAD logran tasas de respuesta virológica sostenida superiores al 95 %, incluso en pacientes con ERC avanzada o en diálisis, con un perfil de seguridad favorable (KDIGO, 2022; Martin et al., 2022). Más aún, la erradicación viral se ha asociado con la estabilización o mejoría de la función renal, reducción de la proteinuria y disminución del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal (Pérez de José et al., 2021; Nevola et al., 2020).

Las guías clínicas internacionales más recientes recomiendan el cribado sistemático del VHC en pacientes con ERC y la evaluación periódica de la función renal en individuos con infección crónica por

el virus, resaltando la importancia de un abordaje integrado entre nefrología y hepatología (KDIGO, 2022; Martin et al., 2023). Sin embargo, persisten desafíos relacionados con la identificación temprana de la afectación renal, la optimización del momento terapéutico y la evaluación del impacto renal a largo plazo tras la erradicación viral, lo que justifica la necesidad de revisiones integradoras que sintetizen la evidencia actual.

En este contexto, la presente revisión narrativa tiene como objetivo analizar de manera crítica y actualizada la fisiopatología del daño renal asociado al virus de la hepatitis C, los principales escenarios clínicos descritos y el papel de los antivirales de acción directa en la prevención y el tratamiento de la enfermedad renal crónica relacionada con esta infección. La integración de estos aspectos resulta fundamental para fortalecer el diagnóstico oportuno, optimizar las estrategias terapéuticas y reducir la carga global de enfermedad renal crónica asociada al VHC.

MÉTODOS, TÉCNICAS E INSTRUMENTOS

Se llevó a cabo una revisión narrativa de la literatura científica, con el propósito de sintetizar y analizar de manera crítica el conocimiento disponible sobre la relación entre el virus de la hepatitis C y la enfermedad renal crónica, abarcando aspectos fisiopatológicos, clínicos y terapéuticos. Este enfoque metodológico fue seleccionado debido a la naturaleza compleja y multifactorial del fenómeno estudiado, así como a la heterogeneidad de los diseños de investigación existentes, lo que hace pertinente una integración cualitativa de la evidencia.

La búsqueda bibliográfica se realizó de forma sistematizada en las bases de datos PubMed, SciELO y LILACS, consideradas relevantes para la investigación en nefrología, hepatología y educación médica. Se emplearon términos controlados y palabras clave en idioma español e inglés, combinados mediante operadores booleanos, incluyendo: virus de la hepatitis C, chronic kidney disease, HCV-associated nephropathy, glomerulonephritis, direct-acting antivirals y renal manifestations.

Se incluyeron artículos publicados entre los años 2000 y 2024, escritos en español o inglés, que abordaran de manera directa la enfermedad renal crónica relacionada con el virus de la hepatitis C, su fisiopatología, las manifestaciones clínicas renales o el impacto del tratamiento antiviral. Se consideraron estudios originales, revisiones narrativas, revisiones sistemáticas, metaanálisis y guías clínicas internacionales. Se excluyeron editoriales, cartas al editor y publicaciones que no presentaran información relevante para los objetivos planteados.

El proceso de selección se realizó en dos fases: una revisión inicial de títulos y resúmenes, seguida de la lectura completa de los textos seleccionados. La información se organizó en categorías temáticas que incluyeron fisiopatología del daño renal, escenarios clínicos asociados, implicaciones terapéuticas de los antivirales de acción directa y resultados clínicos relevantes.

La integración y análisis del material revisado se llevó a cabo mediante síntesis narrativa, permitiendo identificar patrones, consensos y vacíos de conocimiento.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

El análisis de la literatura científica evidencia que la nefropatía asociada al virus de la hepatitis C (VHC) se expresa a través de un espectro clínico amplio, cuya heterogeneidad refleja la compleja interacción entre mecanismos inmunológicos, daño directo viral y factores metabólicos concomitantes.

Las manifestaciones clínicas iniciales suelen presentarse como proteinuria y/o hematuria aisladas, hallazgos frecuentemente asociados con replicación viral activa y que, en un número considerable de casos, muestran resolución tras la erradicación del virus mediante antivirales de acción directa (AAD), lo que sugiere un carácter potencialmente reversible del daño renal en fases tempranas (Pérez de José et al., 2021; Martin et al., 2022).

No obstante, la progresión hacia síndromes glomerulares complejos constituye un escenario clínico relevante. La literatura revisada identifica que una proporción significativa de pacientes desarrolla síndrome nefrótico completo, caracterizado por proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia, edema generalizado y alteraciones hemodinámicas sistémicas.

Estos cuadros se encuentran estrechamente vinculados a glomerulopatías mediadas por complejos inmunes, particularmente en el contexto del síndrome crioglobulinémico mixto, entidad en la que la seropositividad para VHC alcanza hasta el 90% de los casos documentados (Cacoub et al., 2016; Sohal et al., 2024). En estos escenarios, la evidencia contemporánea coincide en que la inmunosupresión instituida en presencia de replicación viral activa puede agravar la carga viral y acelerar el deterioro renal, motivo por el cual las guías internacionales recomiendan de manera consistente priorizar la terapia antiviral antes de cualquier intervención inmunomoduladora (KDIGO, 2022; Martin et al., 2023).

La hematuria aislada, aunque menos frecuente, no debe considerarse un hallazgo benigno. Diversos estudios han documentado su posible evolución hacia síndromes nefríticos completos, acompañados de hipertensión arterial, proteinuria y disminución progresiva del filtrado glomerular. A pesar de su menor incidencia, este patrón clínico reviste una importancia sustancial debido a su potencial de ocasionar daño renal irreversible si no se trata de manera oportuna. En este contexto, el inicio temprano de AAD incluso antes del uso de inhibidores de la calcineurina ha mostrado beneficios en la preservación de la función renal (Fabrizi et al., 2018; KDIGO, 2022).

En estadios más avanzados, la enfermedad renal crónica asociada al VHC se define conforme a los

criterios del Kidney Disease: Improving Global Outcomes como una disminución persistente del filtrado glomerular estimado por debajo de $60 \text{ mL}/\text{min}/1.73 \text{ m}^2$, la presencia de marcadores estructurales de daño renal o ambas condiciones durante un periodo mínimo de tres meses. Esta situación se observa con mayor frecuencia en pacientes con infección crónica de larga evolución, generalmente décadas de viremia persistente, y con coexistencia de factores de riesgo como diabetes mellitus, hipertensión arterial y obesidad (Wang et al., 2025; Janczura et al., 2025). La evidencia acumulada indica que la erradicación viral mediante AAD se asocia con una reducción significativa de la progresión hacia ERC y un beneficio adicional sobre la mortalidad general (Nevola et al., 2020; Jiang et al., 2026).

Desde el punto de vista fisiopatológico, el daño renal inducido por el VHC involucra tanto mecanismos inmunomediados como citopáticos directos. El depósito de complejos inmunes compuestos por crioglobulinas, inmunoglobulinas IgG e IgM, factor reumatoide y fracciones del complemento constituye el principal mecanismo patogénico en las glomerulonefritis asociadas, particularmente en las formas membranoproliferativas (Ferri et al., 2017; Cacoub et al., 2016). Paralelamente, investigaciones recientes han documentado la invasión directa del VHC en células epiteliales tubulares, lo que da lugar a daño tubular subclínico y síndrome tubular agudo, incluso en ausencia de glomerulopatía manifiesta, ampliando la comprensión tradicional del daño renal

asociado al virus (Kaartinen et al., 2021; Yau et al., 2024).

Otras variantes histopatológicas menos frecuentes, como la glomerulonefritis fibrilar y la glomerulosclerosis focal y segmentaria, han sido descritas en asociación con el VHC, particularmente en pacientes con comorbilidades inmunológicas, coinfección con VIH o consumo de drogas intravenosas. Estas entidades se caracterizan por un curso clínico más agresivo y una progresión acelerada hacia enfermedad renal terminal, lo que refuerza la necesidad de un abordaje etiológico temprano centrado en la erradicación viral (Angeletti et al., 2019; Sohal et al., 2024).

El impacto de los antivirales de acción directa representa uno de los avances terapéuticos más relevantes en este contexto. Los estudios revisados muestran tasas de respuesta virológica sostenida superiores al 95 %, incluso en pacientes con ERC avanzada o en diálisis, con un perfil de seguridad favorable (KDIGO, 2022; Martin et al., 2022).

Más allá de la curación virológica, se ha documentado mejoría en la proteinuria, estabilización del filtrado glomerular, recuperación parcial de la función tubular y reducción del riesgo de progresión a enfermedad renal terminal, lo que posiciona a los AAD como la intervención central en el manejo de la nefropatía asociada al VHC (Pérez de José et al., 2021; Nevola et al., 2020).

Finalmente, la discusión de estos resultados adquiere especial relevancia en términos de riesgo cardiovascular. La ERC inducida o acelerada por el VHC se asocia con activación crónica del sistema renina-angiotensina-aldosterona, disfunción metabólica e inflamación persistente, configurando un círculo patogénico que incrementa la incidencia de eventos cardiovasculares y la mortalidad global (Rad et al., 2024; Martinello et al., 2023). En consecuencia, la erradicación viral temprana debe considerarse no solo como una estrategia nefrológica o hepatológica, sino como una intervención integral de reducción de riesgo sistémico.

CONCLUSIONES

La evidencia analizada confirma que la infección crónica por el virus de la hepatitis C constituye un determinante relevante en el desarrollo y progresión de múltiples formas de daño renal, mediante mecanismos fisiopatológicos complejos que incluyen tanto procesos inmunomediados como efectos citopáticos directos. La afectación renal asociada al VHC se manifiesta a través de un espectro clínico heterogéneo que abarca desde alteraciones urinarias aisladas hasta glomerulopatías graves y enfermedad renal crónica avanzada, lo que refuerza la necesidad de entender esta entidad como una manifestación sistémica y no exclusivamente hepática. La variabilidad clínica observada se encuentra estrechamente relacionada con la duración de la infección, la persistencia de la replicación viral y la coexistencia de factores metabólicos y cardiovasculares.

Los resultados integrados en esta revisión ponen de relieve que la erradicación viral mediante antivirales de acción directa constituye el eje terapéutico fundamental en la nefropatía asociada al VHC. Más allá de su elevada eficacia virológica, estos fármacos han demostrado un impacto clínico significativo en la estabilización o mejora de la función renal, la reducción de la proteinuria y la disminución del riesgo de progresión hacia enfermedad renal terminal, incluso en pacientes con enfermedad renal crónica avanzada. En este sentido, el enfoque terapéutico actual prioriza el tratamiento etiológico temprano, relegando el uso de terapias inmunosupresoras a contextos clínicos específicos y siempre posterior al control de la replicación viral, en concordancia con las recomendaciones de guías internacionales contemporáneas.

Finalmente, esta revisión subraya la importancia de estrategias de detección temprana y abordajes multidisciplinarios que integren nefrología, hepatología y atención primaria para optimizar el diagnóstico, tratamiento y seguimiento de los pacientes con infección por VHC y compromiso renal. La identificación precoz de los distintos escenarios clínicos renales asociados al VHC permite implementar intervenciones oportunas con potencial de modificar el curso natural de la enfermedad y reducir su impacto sistémico, particularmente en términos de progresión renal y riesgo cardiovascular. Se reconoce la necesidad de fortalecer la investigación futura mediante estudios longitudinales que evalúen los efectos renales a largo plazo tras la erradicación viral, así como de desarrollar estrategias

preventivas dirigidas a poblaciones con alto riesgo de progresión a enfermedad renal crónica.

REFERENCIAS

- Angeletti, A., Cantarelli, C., & Cravedi, P. (2019). HCV-associated nephropathies in the era of direct-acting antiviral agents. *Frontiers in Medicine*, 6, 20. <https://doi.org/10.3389/fmed.2019.00020>
- Bikbov, B., Purcell, C. A., Levey, A. S., Smith, M., Abdoli, A., Abebe, M., ... Murray, C. J. L. (2020). Global, regional, and national burden of chronic kidney disease, 1990–2017: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet*, 395(10225), 709–733. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30045-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30045-3)
- Cacoub, P., Desbois, A. C., Isnard-Bagnis, C., Rocatello, D., & Ferri, C. (2016). Hepatitis C virus infection and chronic kidney disease: Time for reappraisal. *Journal of Hepatology*, 65(1 Suppl), S82–S94. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2016.06.011>
- Fabrizi, F., Donato, M. F., Messa, P. G. (2018). Association between hepatitis C virus and chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis. *Annals of Hepatology*, 17(3), 364–391. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0011.7382>
- Fabrizi, F., Donato, M. F., Nardelli, L., Tripodi, F., Zanoni, F., & Castellano, G. (2024). Hepatitis C virus infection and proteinuria: A

- systematic review and meta-analysis. *Nefrología*, 44(4), 486–495. <https://doi.org/10.1016/j.nefro.2024.01.021>
- Ferri, C., Giuggioli, D., & Colaci, M. (2017). Renal manifestations of hepatitis C virus. *Clinical Liver Disease*, 21(3), 487–497. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2017.03.005>
- Janczura, J., Jończyk, K., Kalisz, A., Stepień, W., Ilkiewicz, Ł., Bisaga, W., & Wróbel, P. (2025). HCV-related chronic kidney disease in the era of new direct-acting antiviral regimens. *Egyptian Liver Journal*, 15, 45. <https://doi.org/10.1186/s43066-025-00447-7>
- Jiang, M.-Y., Wu, J.-Y., & Chi Mei Research Group. (2026). Direct-acting antivirals and long-term outcomes in dialysis patients with hepatitis C infection. *Kidney International Reports*, 11(4), 105795.
- Kaartinen, K., Vuoti, S., Honkanen, E., Löyttyniemi, E., Singh, R., & Färkkilä, M. (2021). Tubular cell damage may be the earliest sign of renal extrahepatic manifestation caused by hepatitis C. *PLoS ONE*, 16(5), e0251392. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0251392>
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Hepatitis C Work Group. (2022). KDIGO 2022 clinical practice guideline for the prevention, diagnosis, evaluation, and treatment of hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney International*, 102(6), S129–S205. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.013>
- Martin, P., Awan, A. A., Berenguer, M. C., Bruchfeld, A., Fabrizi, F., Goldberg, D. S., ... Jadoul, M. (2022). Executive summary of the KDIGO 2022 clinical practice guideline for hepatitis C in chronic kidney disease. *Kidney International*, 102(6), 1228–1237. <https://doi.org/10.1016/j.kint.2022.07.012>
- Martin, P., Awan, A. A., Berenguer, M. C., Bruchfeld, A., & KDIGO Work Group. (2023). Executive summary of KDIGO hepatitis C guideline. *Kidneys*, 12(1), 2–5. <https://doi.org/10.22141/2307-1257.12.1.2023.388>
- Martinello, M., Solomon, S. S., Terrault, N. A., & Dore, G. J. (2023). Hepatitis C. *The Lancet*, 402(10407), 1085–1096. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(23\)01320-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(23)01320-X)
- Nevola, R., Rinaldi, L., Zeni, L., Sasso, F. C., Pafundi, P. C., Guerrera, B., ... Adinolfi, L. E. (2020). Metabolic and renal changes in patients with chronic hepatitis C after viral eradication with direct-acting antivirals. *JGH Open*, 4(4), 713–721. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12324>
- Pérez de José, A., Carbayo, J., Pocurull, A., Bada-Bosch, T., Cases-Corona, C., Shabaka, A., ... Fernandez Lorente, L. (2021). Direct-acting antiviral therapy improves kidney survival in hepatitis C virus-associated cryoglobulinaemia. *Clinical Kidney Journal*,

- 14(2), 586–592. <https://doi.org/10.1093/ckj/sfz178>
- Rad, N. K., Heydari, Z., Tamimi, A. H., Zahmatkesh, E., Shpichka, A., Barekat, M., ... Vosough, M. (2024). Kidney–liver crosstalk: Pathophysiology of their disorders. *Cell Journal*, 26(2), 98–111. <https://doi.org/10.22074/cellj.2023.200775> 7.1376
- Sohal, A., Singh, C., Bhalla, A., Kalsi, H., & Roytman, M. (2024). Renal manifestations of chronic hepatitis C: A review. *Journal of Clinical Medicine*, 13(18), 5536. <https://doi.org/10.3390/jcm13185536>
- Wang, L., He, Y., Han, C., Zhu, P., Zhou, Y., Tang, R., & He, W. (2025). Global burden of chronic kidney disease and risk factors, 1990–2021. *Frontiers in Public Health*, 13, 1542329. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2025.1542329>
- World Health Organization. (2024). Global hepatitis report 2024. WHO. <https://www.who.int/publications/i/item/9789240091672>
- World Health Organization. (2023). Hepatitis C: Fact sheet. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/hepatitis-c>
- Yau, A. A., Murugapandian, S., Rizvi, A. W., & Gaddy, A. (2024). Viral nephropathies: Core curriculum 2024. *American Journal of Kidney Diseases*, 84(6), 767–779. <https://doi.org/10.1053/j.ajkd.2024.08.004>