



MEDISAN

ISSN: 1029-3019

Centro Provincial de Ciencias Médicas

Machado Quiala, Yaneida; Lobaina Rosales, Osiel Mauricio; Ortiz Brizuela, Yailenys

Hígado graso agudo del embarazo en una adulta joven

MEDISAN, vol. 27, núm. 5, e4417, 2023, Septiembre-Octubre

Centro Provincial de Ciencias Médicas

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=368476184013>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org



Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Hígado graso agudo del embarazo en una adulta joven

Acute fatty liver of pregnancy in a young adult woman

Yaneida Machado Quiala^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4022-8945>

Osiel Mauricio Lobaina Rosales¹ <https://orcid.org/0000-0002-6437-6213>

Yailenys Ortiz Brizuela² <https://orcid.org/0000-0002-3158-637X>

¹Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso. Santiago de Cuba, Cuba.

²Facultad de Medicina No. 1, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: yaneidamq74@gmail.com

RESUMEN

Se presenta el caso clínico de una gestante de 20 años de edad, quien acudió al Cuerpo de Guardia del bloque materno del Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba por presentar decaimiento, náuseas y malestar general. Durante la exploración física se encontró piel sudorosa y fría, taquicardia e ictericia. Se realizaron diversos exámenes complementarios y se constató alteración hepática, así como cifras bajas de glucemia. Se diagnosticó hígado graso agudo del embarazo. Luego de varios días de hospitalizada con una evolución desfavorable, hasta llegar al estado crítico, la paciente falleció por síndrome de disfunción multiorgánica.

Palabras clave: embarazo; embarazo de alto riesgo; hepatopatías; hígado graso.

ABSTRACT

The case report of a 20 years pregnant woman is presented, who went to the maternal block emergency room of Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso Teaching General Hospital in Santiago de Cuba due to run-down, nausea and diffuse discomfort. During the physical exploration sweaty and cold skin, tachycardia and jaundice were found. Diverse

complementary exams were carried out and a hepatic disorder was verified, as well as low figures of glycemia. Acute fatty liver of pregnancy was diagnosed. After several days hospitalized with an unfavorable clinical course until getting to the critical state, the patient died due to multiple organ dysfunction syndrome.

Keywords: pregnancy; high risk pregnancy; liver disease; fatty liver.

Recibido: 25/04/2023

Aprobado: 20/08/2023

Introducción

Durante la gestación ocurren varios cambios fisiológicos en la mujer y, al mismo tiempo, aparecen enfermedades exclusivas de esa etapa, las cuales son muy raras. Algunas de estas afecciones tienen un curso grave y remiten tras el término de ese periodo; entre ellas se encuentra el hígado graso agudo del embarazo (HGAE), que es muy infrecuente y su presentación suele ocurrir en el tercer trimestre.⁽¹⁾

El HGAE resulta una emergencia en obstetricia, que puede ser perjudicial y causar la muerte tanto al feto como a la madre. Con el advenimiento tecnológico y los avances médicos en los últimos años, las muertes materna y fetal han decrecido; sin embargo, las naciones en desarrollo pueden tener una tasa de mortalidad superior, atribuible a la falta de aptitud para proveer cuidados intensivos.⁽²⁾

La incidencia actual de esta hepatopatía es de 1 caso por cada 7000 a 15 000 embarazos. En tal sentido, en un estudio epidemiológico realizado por Allen *et al*⁽³⁾ se concluye que es una enfermedad menos frecuente que la preeclampsia y el síndrome de HELLP, las cuales se presentan con incidencias respectivas de 134 y 72 por cada 15 000 gestaciones. Asimismo se refiere que los factores de riesgo asociados son el embarazo múltiple, el sexo masculino del feto, la primiparidad, el índice de masa corporal menor de 20 kg/m² y la coexistencia de otras enfermedades hepáticas propias de esa etapa,

entre las que sobresale el hígado graso en un embarazo previo. No se encuentran diferencias por color de la piel, etnia u origen geográfico.⁽⁴⁾

Cabe destacar que el HGAE se caracteriza por síntomas que tienden a ser inespecíficos, entre los cuales figuran: malestar general, cansancio generalizado, anorexia, náuseas, vómitos, dolor epigástrico de aparición progresiva; aunque en algunas pacientes se presenta de forma asintomática.⁽⁴⁾

La etiopatogenia es desconocida hasta la fecha; no obstante, se ha identificado que se produce por el depósito de grasa microvesicular en el citoplasma de los hepatocitos en las zonas acinares, lo que trae consigo alteración de la mitocondria y defectos en la betaoxidación. Este mecanismo ha sido investigado y en algunos partos de pacientes con hígado graso agudo del embarazo se describen anomalías, tales como la deficiencia de la 3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga, que es una enfermedad de la oxidación de ácidos grasos, la cual se manifiesta con las características clínicas de la hepatopatía en cuestión.⁽¹⁾

Caso clínico

Se describe el caso clínico de una paciente primigesta de 20 años de edad, mestiza, de procedencia urbana, con 60 kg de peso y 1,55 m de talla, antecedentes de rasgos de anemia drepanocítica y una gestación de 35,3 semanas, quien acudió al Cuerpo de Guardia del bloque materno del Hospital General Docente Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de Santiago de Cuba por presentar, desde hacía 2 días, decaimiento marcado, náuseas y malestar general. Se realizó una prueba urgente de glucemia que reveló hipoglucemia, por lo que la paciente fue tratada con rapidez.

En la historia clínica obstétrica se informó una gestación, ningún parto ni aborto, y fecha de la última menstruación no confiable; como antecedentes patológicos familiares, la madre padecía asma bronquial y diabetes *mellitus* y el padre, anemia drepanocítica. No se refirió antecedentes de hábitos tóxicos, reacción alérgica a medicamentos, traumatismos, operaciones ni transfusiones.

Examen físico

- Mucosas hipocoloreadas y húmedas con tinte ictérico verdinoso.
- Piel sudorosa y fría e ictericia.
- Mamas aumentadas de tamaño con areolas y pezón hiperpigmentados, no dolorosas a la palpación ni secretoras.
- Tejido celular subcutáneo no infiltrado por edema, mixedema ni enfisema.
- Aparato cardiovascular: Ruidos cardiacos audibles, taquicardia (frecuencia cardiaca de 140 latidos por minuto), tensión arterial de 100/60 mmHg, buen llenado capilar, no gradiente térmico.
- Abdomen globuloso, no doloroso a la palpación, altura uterina de 34 cm, movimientos fetales referidos, tono uterino normal, dilatación uterina 0/10, foco fetal de 142 latidos por minuto.

Exámenes complementarios

- Glucemia de 2,2 mmol/L
- Creatinina de 121 μ mol/L
- Citoria con pigmentos biliares negativos
- Proteinuria negativa
- Hemoglobina de 60 g/L
- Leucocitos: 11×10^9 ; segregados en 0,60; linfocitos en 0,36
- Conteo de plaquetas en 210×10^9
- Coagulograma para tiempo de sangrado 1' y tiempo de control 8'

Asimismo, la gestante fue valorada por la especialidad de hematología debido a la anemia carencial grave con rasgos de drepanocitosis AS.

En el estudio de la lámina de sangre periférica se obtuvo hipocromía, poiquilocitosis, anisocitosis, leucocitosis leve, con predominio de neutrófilos, y plaquetas normales. Se sugirió realizar transfusión con 500 mL de glóbulos rojos.

También se indicaron estudios imagenológicos: ecografía Doppler que mostró alteración de las arterias uterinas y ecocardiograma, que reveló taquicardia sinusal.

Se decidió trasladarla a Terapia Intensiva en estado grave, con informe de ventilación espontánea, nutrición enteral, afebril y parámetros vitales adecuados. Se le indicaron pruebas funcionales hepáticas para descartar cualquier hepatopatía o hepatitis reactiva. Posteriormente fue valorada por presentar dolor bajo vientre y contracciones uterinas regulares concomitantes con sangrado vaginal.

Al realizar el examen con espéculo se observó que el cuello uterino central tenía aproximadamente 1 cm, el orificio cervical externo era permeable con escaso sangrado de color oscuro, por lo que el diagnóstico provisional fue gestación de 35,6 semanas, anemia moderada multicarencial con rasgos de anemia drepanocítica, íctero en estudio y amenaza de parto pretérmino.

Conducta clínica y terapéutica

La conducta clinicoterapéutica consistió en continuar el reposo en decúbito lateral izquierdo, evaluar el foco fetal y la dilatación uterina cada 1 hora. Igualmente, se indicó realizar ecografías obstétricas y expansión volumétrica con cloruro de sodio al 0,9 % (500 mL a 60 gotas por minuto) y betametasona de 4 mg (6 ámpulas disueltas en 100 cc y pasar en 30 minutos), tocolisis con nifedipino (1 tableta sublingual cada 30 minutos por 3 dosis), hemoterapia (500 mL de glóbulos rojos por vía endovenosa y 250 mL de plasma) y antibioticoterapia (trifamox), por presentar características de sepsis.

La biometría anatómica fetal permitió constatar la presencia de feto único, cefálico, de 1993 gramos de peso, con foco fetal de 140 latidos por minuto, placenta anterior y fúndica en grado II, sin imagen indicativa de hematoma retroplacentario; índice de líquido amniótico de 13,1 y perfil biofísico fetal de 8 puntos.

Se trataba de crecimiento intrauterino restringido, por lo cual debía realizarse ecografía Doppler y cervicometría si no existía pérdida de líquido o sangrado vaginales.

Estudios evolutivos

- Ecografía abdominal: Hígado de tamaño normal, textura homogénea, ligero aumento de la ecogenicidad, vesícula biliar de 40 por 30 mm, parénquimas de 14 mm con

abundante bilis de estasis; ambos riñones de tamaño y posición normales, buena relación seno-parénquima y bazo sin alteraciones.

- Pruebas de hemoquímica: Urea de 428 $\mu\text{mol/L}$, transaminasa glutámico-pirúvica de 125 U/L, fosfatasa alcalina de 1074 U/L, transaminasa glutámico-oxalacética de 213 U/L, bilirrubina directa de 17,5 e indirecta, 15,1.

La gestante fue valorada por varios especialistas y se planteó la amenaza de un parto pretérmino debido a su hipotensión permanente junto con las alteraciones en las pruebas funcionales hepáticas, por lo cual se mantenía la tocólisis mediante drogas vasoactivas e hiperglucemiantes. La paciente presentaba acidemia, por lo que recibía atención intensiva y asistencia mecánica para estabilizar y definir el momento de la evacuación uterina. Se decidió interrumpir el embarazo con vistas a preservar la vida materna.

Se acopló al monitor y, por el registro gráfico, se determinó que coincidía con el latido cardíaco materno; de modo que se decidió repetir la ecografía de obstetricia para precisar la vitalidad fetal, en la cual se informó: feto único en posición pelviana sin latidos cardíacos (óbito fetal reciente).

El caso fue reevaluado en la Comisión Interdisciplinaria del Hospital por la acidemia (pH de 7,23). Al introducir el espéculo se observó el cuello dilatado, las membranas sanas con líquido meconial. En el tacto vaginal se halló dilatación de 8 cm, feto en posición pelviana en la variedad de nalgas puras, en un segundo plano y membranas sanas, por lo cual se decidió sustituir la cesárea por el parto fisiológico.

Se asistió el parto eutócico y se obtuvo el feto muerto de sexo masculino, líquido amniótico meconial, cordón normal, alumbramiento activo, placenta completa calcificada, pérdidas hemáticas (300 mL). No hubo desgarro ni episiotomía ni instrumentación, el útero se mostró bien contraído de 2 cm supraumbilical; la frecuencia cardíaca era de 125 latidos por minuto y la tensión arterial de 56/44 mmHg.

La paciente permaneció en estado crítico, intubada, con soporte ventilatorio y drogas vasoactivas. Se prescribió oxitocina para la prevención de hemorragia y control de los parámetros vitales cada 15 minutos, durante 2 horas y luego cada 30 minutos igualmente por 2 horas.

Después fue valorada por la especialidad de nefrología al presentar anuria mayor de 12 horas y ascenso de la creatinina, además de hemodinámica inestable, ictericia, estado de inconsciencia, con pérdida vaginal de aspecto sanguinolento (loquios) y sin fiebres; se diagnosticó insuficiencia renal aguda prerrenal y/o necrosis tubular aguda, sin criterio depurador de urgencia por la inestabilidad hemodinámica.

La paciente continuó en estado crítico con hemodinámica inestable, ionogasometría arterial que mostró acidosis metabólica sin criterios de corrección por pH, por lo cual se decidió aumentar la dosis de mantenimiento de bicarbonato de sodio por vía endovenosa a 5 ámpulas cada 5 horas y cambiar el antimicrobiano por meropenem, debido al aumento de los leucocitos. Se mantuvo el tratamiento con vitamina K, hidrocortisona, dosis de dobutamina y midazolam; se recalculó la norepinefrina y, al rediscutir el caso, se añadió plasma a dicho tratamiento, con 250 mL cada 12 horas, así como crioprecipitados (5 unidades) y cortisol a las 11 p.m.; luego se indicó disminuir el meropenem a 1 g por día e instaurar metilprednisolona en dependencia del resultado con el cortisol. También se efectuaron exámenes complementarios evolutivos y ecografía abdominal.

Sobre la base de lo anterior, se concluyó en el informe como un puerperio fisiológico de 14 horas con insuficiencias hepática y renal agudas, estado de choque mixto y trastorno de la coagulación. La paciente continuó en estado crítico y falleció por síndrome de disfunción multiorgánica.

Comentarios

El hígado graso agudo del embarazo es una enfermedad mortal que afecta a las mujeres en su tercer trimestre de la gestación. Su incidencia se extiende desde 1 por cada 7 000 hasta 1 por cada 15 000 en los Estados Unidos. En ocasiones se presenta a las 22 semanas de gravidez, pero con mayor frecuencia después de las 30 semanas y excepcionalmente en el posparto; incluso existen casos en los que se ha descrito su inicio en el puerperio inmediato. Su fisiopatología está relacionada con defectos en el metabolismo de los ácidos grasos durante dicho periodo, específicamente en la enzima

3-hidroxiacil-CoA deshidrogenasa de cadena larga.⁽⁵⁾ En el actual caso clínico se encontró que entre los factores de riesgo asociados a la aparición de dicha enfermedad la paciente era nulípara y el feto, del sexo masculino.

La presentación clínica del HGAE es variada, con síntomas inespecíficos como dolor abdominal localizado en el epigastrio, náuseas, vómitos y malestar general; con menor frecuencia pueden manifestarse polidipsia y poliuria. Algunas pacientes pueden llegar con ictericia leve, lo cual permite sospechar la presencia de alguna enfermedad del hígado y se indican pruebas funcionales hepáticas; si estas dan alteradas durante el tercer trimestre obliga a pensar en 4 posibles diagnósticos: colestasis intrahepática gestacional, preeclampsia, HGAE y síndrome de HELLP.⁽⁶⁾

De hecho, la gravedad del cuadro clínico está determinada por la necesidad de establecer el diagnóstico temprano e indicar el tratamiento adecuado, lo cual se encuentra directamente proporcional a una disminución o un aumento de la morbilidad y mortalidad materna y fetal. En ocasiones, la madre requiere cuidados intensivos que van desde transfusiones sanguíneas y diálisis hasta trasplante de hígado.⁽⁴⁾ El método diagnóstico de referencia es la biopsia hepática, que muestra esteatosis microvesicular o perivenular hepática difusa.⁽⁶⁾

El diagnóstico diferencial del presente caso se estableció como se encuentra descrito en la bibliografía internacional.⁽⁴⁾ La paciente no refería dolor epigástrico ni hipertensión arterial o trombocitopenia; sin embargo, presentó ictericia, por lo que se excluyó el diagnóstico de síndrome de HELLP. En forma típica, la hipoglucemia y la prolongación del tiempo de protrombina permiten diferenciar ambos cuadros. La biopsia hepática del síndrome de HELLP demuestra la existencia de hemorragia periportal y depósitos de fibrina, mientras que en el HGAE está caracterizado por infiltración de grasa microvesicular del hígado.⁽⁷⁾

Para realizar el diagnóstico de hígado graso agudo del embarazo, los autores tuvieron en cuenta los criterios de Swansea (cuadro). En otros estudios, como el de Cebolla *et al*⁽⁴⁾ también fueron utilizados estos criterios como alternativa a la biopsia hepática, los mismos que fueron validados a partir de investigaciones prospectivas en el Reino Unido.⁽⁸⁾ En esta paciente se cumplieron 7 de los 14 criterios; no se tuvieron en cuenta

datos de amonio sérico ni se efectuó biopsia hepática por la no disponibilidad de materiales para ello en el laboratorio.

Cuadro. Criterios de Swansea*

1) Dolor abdominal	2) Vómitos
3) Poliuria/Polidipsia	4) Encefalopatía
5) Leucocitosis (> 11000 células/microlitro)	6) Ascitis o hiperecogenicidad hepática en ecografía abdominal
7) Coagulopatías (tiempo de protrombina > 14 s o tiempo de tromboplastina parcial activada >34 s)	8) Hipoglucemia (glucemia <72 mg/dL)
9) Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >0,82 mg/dL)	10) Hiperamonemia (> 47 μmol/L)
11) Aumento de transaminasas (TGO o TGP > 42 UI/L)	12) Disfunción renal aguda (creatinina > 1,7mg/dL)
13) Hiperuricemia (ácido úrico > 5,7 mg/dL)	14) Grasa microvascular en la biopsia hepática

*Para el diagnóstico de HGAE se requiere 6 de los 14 criterios propuestos.

La conducta terapéutica varía según el estado de la gestante, siendo frecuente la cesárea como principal medida, con altos índices de supervivencia materna. En investigaciones como las realizadas por Zagaceta y Quiroz⁽¹⁾ en el 2020 y López *et al*⁽⁹⁾ en el 2018 se notifican cuadros clínicos similares (dolor abdominal, malestar general, náuseas y vómitos) en dos gestantes de 28 y 40 años de edad, respectivamente, en quienes fue necesario practicar cesárea debido a las alteraciones funcionales metabólicas y fetales a causa del HGAE, lo que ponía en riesgo la vida de la madre. En ambas pacientes existió mejoría del cuadro clínico y de los parámetros en las pruebas de laboratorio; la recuperación posoperatoria fue completa hasta el egreso hospitalario.

Como se observó en los informes de los casos internacionales expuestos anteriormente, el tratamiento definitivo a las pacientes con HGAE es la intervención inmediata del feto y el cuidado neonatal. La mejoría se observa de uno a 2 días luego de la intervención quirúrgica.⁽¹⁰⁾

Como es sabido, el hígado graso agudo del embarazo es una enfermedad muy rara y se deben tener en cuenta criterios clínicos, de laboratorio e imagenológicos para diagnosticarla. Al ser una afección que amenaza la vida tanto de la gestante como del feto requiere terapia de soporte y culminar la gestación para salvaguardar la vida de ambos. Su principal diagnóstico diferencial es el síndrome de HELLP, con el cual comparte muchas características clínicas y de laboratorio. A pesar de que la biopsia es el método de referencia para el diagnóstico, por su limitada accesibilidad, este se puede basar en los criterios de Swansea, pues facilitan el trabajo si existe la sospecha

diagnóstica; por tanto, debido a la gravedad de dicha afección es importante conocerla para tratar a estas pacientes de manera oportuna y adecuada.

Para concluir, el HAGE es una enfermedad infrecuente, de cuadro clínico inespecífico, que se diagnostica a partir de signos, síntomas y parámetros bioquímicos que no son característicos de ella, sino que se superponen con otras afecciones. El cuadro clínico, una anamnesis dirigida a los antecedentes, el examen físico exhaustivo y un estudio bioquímico profundo, son fundamentales para arribar al diagnóstico y poder ofrecer el tratamiento correcto. La confirmación diagnóstica se realiza mediante el estudio anatomopatológico.

Referencias bibliográficas

1. Zagaceta Torres W, Quiroz Leyva JJ. Hígado graso agudo del embarazo en una gestante peruana: a propósito de un caso. Rev Gastroenterol Peru. 2020 [citado 08/01/2023];40(1):80-4. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgp/v40n1/1022-5129-rgp-40-01-80.pdf>
2. Ademiluyi A, Amakye DO, Jackson N, Betty S. Acute fatty liver of pregnancy. Am J Case Rep. 2021 [citado 20/02/2023];22:e933252. Disponible en: <https://amjcaserep.com/abstract/full/idArt/933252>
3. Allen AM, Kim WR, Larson JJ, Rosdahl JK, Yawn BP, McKeon K, et al. The epidemiology of liver diseases unique to pregnancy in a US community: a population-based study. Clin Gastroenterol Hepatol. 2016 [citado 20/02/2023];14(2):287-94. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4718803/pdf/nihms717812.pdf>
4. Cebolla Gil P, Villalobos Salguero FJ, Díaz Rabasa MB, Herrero Serrano R, Ortega Marcilla S, Rodríguez Solanilla B. Hígado graso agudo del embarazo: caso clínico con inicio en el posparto. Ginecol Obstet Mex. 2021 [citado 20/02/2023];89(5):415-9. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0300-90412021000500415

5. Gaspar Silva AV, Ascensão TC, Santos Silva I. Acute fatty liver of pregnancy: Rare, but potentially fatal. *Am J Case Rep.* 2020 [citado 22/02/2023];21:e921122. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7006598/>
6. Goel A, Chin Lye C, Eapen CE, Balasubramanian KA, Elias E. Acute Fatty Liver of Pregnancy: Better Understanding of Pathogenesis and Earlier Clinical Recognition Results in Improved Maternal Outcomes. *EMJ Hepatol.* 2018 [citado 15/01/2023];6(1):72-9. Disponible en: <https://www.emjreviews.com/wp-content/uploads/2018/05/Acute-Fatty-Liver-of-Pregnancy.pdf>
7. Rath W, Tsikouras P, Stelzl P. HELLP Syndrome or Acute Fatty Liver of Pregnancy: A Differential Diagnostic Challenge. Common Features and Differences. *Geburtsh Frauenheilk.* 2020 [citado 15/02/2023];80:499-507. Disponible en: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/pdf/10.1055/a-1091-8630.pdf?articleLanguage=en>
8. Liu J, Ghaziani TT, Wolf JL. Acute Fatty Liver Disease of Pregnancy: Updates in Pathogenesis, Diagnosis, and Management. *Am J Gastroenterol.* 2017;112(6):838-46.
9. López Sánchez G, Reyna Villasmil E, Torres Cepeda D. Hígado graso agudo del embarazo. Reporte de caso. *Rev Peru Ginecol Obstet.* 2018 [citado 25/01/2023];64(4):667. Disponible en: <http://www.scielo.org.pe/pdf/rgo/v64n4/a19v64n4.pdf>
10. Ziki E, Bopoto S, Madziyire MG, Madziwa D. Acute fatty liver of pregnancy: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2019 [citado 10/03/2023];19:259. Disponible en: <https://bmcpregnancychildbirth.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12884-019-2405-5>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Yaneida Machado Quiala: Conceptualización, curación de datos, investigación, administración del proyecto, supervisión, redacción (40 %).

Osiel Mauricio Lobaina Rosales: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, metodología, redacción – revisión y edición (35 %).

Yailenys Ortiz Brizuela: Conceptualización, curación de datos, investigación, redacción (25 %).



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).