

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

<http://dx.doi.org/10.35381/s.v.v5i1.1554>

Mucormicosis en pacientes inmunodeprimidos por el uso de esteroides en pacientes covid-19

Murcomycosis in immunosuppressed patients due to the use of steroids in covid- 19 patients

Olga Mireya Alonzo-Pico

ut.olgaalonzo@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Tulcán
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-8535-884X>

Paola Estefanía Guerrero-Morán

et.paolaegm75@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Tulcán
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-8770-1402>

Josselyn Belén Córdova-Vizcaino

et.josselynbcv36@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Tulcán
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0003-1672-7741>

Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

et.andersonrgg51@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Tulcán
Ecuador

<https://orcid.org/0000-0002-3685-9963>

Recepción: 10 de agosto 2021

Revisado: 15 de septiembre 2021

Aprobación: 15 de noviembre 2021

Publicación: 01 de diciembre 2021

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

RESUMEN

Objetivo: analizar la relación de pacientes críticos por Covid-19 y la relación con la mucormicosis. **Método:** Descriptiva documental con diseño bibliográfico. **Resultados:** La mucormicosis puede afectar la nariz, los senos nasales, la órbita, el sistema nervioso central (SNC), los pulmones (pulmonar), el tracto gastrointestinal (GIT), la piel, los huesos de la mandíbula, las articulaciones, el corazón, los riñones y el mediastino (tipo invasivo), pero la ROCM es la más común variedad observada en la práctica clínica en todo el mundo. **Conclusión:** Los médicos deben estar atentos a la posible aparición de mucormicosis en los pacientes que se recuperan de la enfermedad por COVID-19, especialmente que han sido tratados con esteroides u otros medicamentos para reducir la inflamación pulmonar y posibles manifestaciones clínicas de dolor facial u orbitario o secreción nasal negra o teñida de sangre.

Descriptores: Mucormicosis; virología; enfermería. (Fuente: DeCS).

ABSTRACT

Objective: to analyze the relationship of critically ill patients due to Covid-19 and the relationship with mucormycosis. **Method:** Descriptive documentary with bibliographic design. **Results:** Mucormycosis can affect the nose, sinuses, orbit, central nervous system (CNS), lungs (pulmonary), gastrointestinal tract (GIT), skin, jaw bones, joints, heart, kidneys, and mediastinum (invasive type), but ROCM is the most common variety seen in clinical practice worldwide. **Conclusion:** Clinicians should be vigilant for the possible occurrence of mucormycosis in patients recovering from COVID-19 disease, especially those who have been treated with steroids or other medications to reduce lung inflammation and possible clinical manifestations of facial pain or orbital or black or blood-tinged nasal discharge.

Descriptors: Mucormycosis; virology; nursing. (Source: DeCS).

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

INTRODUCCIÓN

La mucormicosis (anteriormente denominada zigomicosis) es el término utilizado para denominar las infecciones fúngicas invasoras (IFI) causados por hongos ambientales saprofitos, pertenecientes al subphylum Mucoromycotina, orden Mucorales. Entre los géneros más frecuentes se encuentran *Rhizopus* y *Mucor*; y en menor frecuencia *Lichtheimia*, *Saksenaea*, *Rhizomucor*, *Apophysomyces* y *Cunninghamella*. La infección se adquiere por la implantación de las esporas del hongo en la mucosa oral, nasal y conjuntival, por inhalación, o por la ingestión de alimentos contaminados; ya que colonizan rápidamente los alimentos ricos en carbohidratos simple. Casi todos los pacientes con mucormicosis tienen algún factor inmunosupresor de base que predispone a la infección y que, por lo tanto, influyen la presentación clínica. Se cree que la deficiencia es principalmente en la función de los fagocitos que inhibirían la germinación de las esporas en los individuos sanos ^{1 2}.

Siendo recomendable que el profesional de salud se informe y asesore de expertos, para el manejo en detalle, en relación con las complicaciones y manejo de la COVID-19. Por lo tanto, la investigación tiene por objetivo analizar la relación de pacientes críticos por Covid-19 y la relación con la mucormicosis.

MÉTODO

Tipo de investigación

Descriptiva documental con diseño bibliográfico.

Procedimiento

Se realizó una revisión bibliográfica donde se recuperaron artículos de revistas internacionales en bases de datos como Pubmed/Medline, SciELO, Scopus y otras revistas en acceso abierto. Se utilizaron como motores de búsqueda el Google Scholar, Ciencia Science. Se consideró como criterios de selección aquella literatura publicada

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

más recientemente en concordancia con lo novedosa de esta enfermedad y materiales que estuvieran en idioma inglés y español, de esa revisión quedó un total de 18 referencias bibliográficas utilizadas.

RESULTADOS

Un estudio de Satish et al. informó de 11 series de casos de mucormicosis en personas con COVID-19 de la India carecía de detalles granulares de cada paciente y, por lo tanto, se excluyó de parte del análisis ³. Los datos agrupados de este estudio mostraron que la mucormicosis, se observó predominantemente en hombres (78,9%), tanto en personas activas (59,4%) como recuperadas (40,6%) de COVID-19. El COVID-19 recuperado se definió como aquellos que fueron dados de alta del hospital o en el hospital, pero habían pasado 2 semanas después de la detección, aunque había una superposición evidente entre los casos.

Hiper glucemia la presentación (debido a DM preexistente o hiper glucemia de nueva aparición o diabetes de nueva aparición o cetoacidosis diabética [CAD]) fue el factor de riesgo más importante observado en la mayoría de los casos (83,3%) de mucormicosis en personas con COVID-19, seguido del cáncer (3,0%). La DM preexistente representó el 80% de los casos, mientras que la CAD concomitante estuvo presente en casi el 15% de las personas con mucormicosis y COVID-19 ⁴.

El antecedente de ingesta de corticosteroides para el tratamiento de COVID-19 estuvo presente en el 76,3% ya que los corticoides ayudan a reducir el riesgo potencial en pacientes graves con covid-19, seguido de remdesivir (20,6%) y tocilizumab (4,1%) ⁵. El órgano más común afectado por la mucormicosis fue la nariz y los senos nasales (88,9%), seguidos del rinoorbitario (56,7%) y el tipo ROCM (22,2%). La mortalidad global se observó en el 30,7% esta cifra resume los hallazgos de 101 casos de mucormicosis en personas con COVID-19 ⁶.

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

DISCUSIÓN

Aunque la mucormicosis es extremadamente rara en individuos sanos, varias condiciones inmunodeprimidas la predisponen. Esto incluye DM no controlada con o sin la CAD hematológicas y otros tumores malignos, el trasplante de órganos, neutropenia prolongada y terapia con corticoides, la sobrecarga de hierro o hemocromatosis, deferoxamina, terapia o desferrioxamina, voriconazol profilaxis para los receptores de trasplante, quemaduras graves, síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), toxicómanos por vía intravenosa, desnutrición y herida abierta tras un traumatismo ^{7 8}.

La mucormicosis puede afectar la nariz, los senos nasales, la órbita, el sistema nervioso central (SNC), los pulmones (pulmonar), el tracto gastrointestinal (GIT), la piel, los huesos de la mandíbula, las articulaciones, el corazón, los riñones y el mediastino (tipo invasivo), pero la ROCM es la más común variedad observada en la práctica clínica en todo el mundo ^{9 10 11}. Cabe señalar que el término ROCM se refiere a todo el espectro que va desde la enfermedad sino-nasal limitada (invasión del tejido sino-nasal), la enfermedad rinoorbitaria limitada (progresión a órbitas) hasta la enfermedad rinoorbitario-cerebral (afectación del SNC). El área de afectación puede diferir debido a la afección subyacente.

Por ejemplo, ROCM se observa con frecuencia en asociación con diabetes no controlada y CAD, mientras que la afectación pulmonar se observa a menudo en pacientes que tienen neutropenia, trasplante de médula ósea y órganos, y neoplasias hematológicas, mientras que GIT se involucra más en individuos desnutridos ¹². La invasión de células gigantes, la trombosis y la necrosis eosinofílica del tejido subyacente es el sello patológico de la mucormicosis ^{13 14}. La identificación microbiológica de las hifas en función del diámetro, la presencia o ausencia de septos, el ángulo de ramificación (ramificación derecha o aguda) y la pigmentación la diferencia de otras infecciones fúngicas. Smith y Krichner de 1950 Los criterios para el diagnóstico clínico de la mucormicosis todavía se consideran el estándar de oro e incluyen:

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino

Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

- (I) El cornetee negro necrótico se confunde fácilmente con sangre seca y con costra.
- (II) Secreción nasal teñida de sangre y dolor facial, ambos del mismo lado.
- (III) Inflamación periorbitaria o perinnasal suave con decoloración e induración,
- (IV) Ptosis del párpado, proptosis del globo ocular y oftalmoplejía completa
- (V) Parálisis de múltiples pares craneales no relacionada con lesiones documentadas.

Un estudio multicéntrico a nivel nacional de 2019 de 388 casos confirmados o sospechosos de mucormicosis en India antes de COVID-19, Prakash et al. encontraron que el 18% tenían CAD y el 57% de los pacientes tenían DM no controlada. De manera similar, en un dato de 465 casos de mucormicosis sin COVID-19 en India, Patel et al ha demostrado que la presentación rinoorbitaria fue la más común (67,7%), seguida de la pulmonar (13,3%) y la cutánea (10,5%). Los factores predisponentes asociados con la mucormicosis en los indios incluyen DM (73,5%), malignidad (9,0%) y trasplante de órganos (7,7%) ¹⁵.

La presencia de DM aumenta significativamente las probabilidades de contraer ROCM en 7.5 veces (Odds ratio 7.55, P = 0.001) como se muestra en un estudio indio prospectivo, antes de la pandemia de COVID-19. En una revisión sistemática reciente realizada hasta el 9 de abril de 2021 por Prakash et al. que informó los hallazgos de 41 casos confirmados de mucormicosis en personas con COVID-19, se informó DM en el 93% de los casos, mientras que el 88% estaba recibiendo corticosteroides. Estos hallazgos son consistentes con nuestros hallazgos de series de casos aún más grandes de 101 casos de mucormicosis (95 confirmados y 6 sospechosos) en Covid-19, donde el 80% de los casos tenían DM y más de dos tercios (76,3%) recibieron un ciclo de corticosteroides. . En conjunto, estos hallazgos sugieren una conexión familiar de mucormicosis, diabetes y esteroides en personas con COVID-19.

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

Dado que no hay estudios que comparen pacientes con mucormicosis en COVID-19 no diabéticos que no recibieron esteroides versus pacientes con COVID-19 que recibieron esteroides y desarrollaron mucormicosis, es difícil establecer una relación de efecto causal entre COVID-19 y mucormicosis en relación con los corticosteroides. No obstante, parece haber una serie de factores desencadenantes que pueden precipitar la mucormicosis en personas con COVID-19 en relación con los corticosteroides:

- (I) La presencia de DM con o sin CAD aumenta el riesgo de contraer mucormicosis y la DM a menudo se asocia con una mayor gravedad de COVID-19.
- (II) COVID-19 a menudo causa endotelialitis, daño endotelial, trombosis, linfopenia y reducción en el nivel de células T CD4 + y CD8 + y, por lo tanto, predispone a infecciones fúngicas secundarias u oportunistas.

CONCLUSION

Los médicos deben estar atentos a la posible aparición de mucormicosis en los pacientes que se recuperan de la enfermedad por COVID-19, especialmente que han sido tratados con esteroides u otros medicamentos para reducir la inflamación pulmonar y posibles manifestaciones clínicas de dolor facial u orbitario o secreción nasal negra o teñida de sangre. Además, se encontró que el uso inadecuado de glucocorticoides para el tratamiento con COVID-19, en pacientes no graves es un factor de riesgo predisponente en mucormicosis, también es muy importante tomarse este tema muy en serio ya que las personas en todo el mundo están afectadas económica y psicológicamente, se debería garantizar su calidad de vida, las futuras investigaciones adicionales sobre este tema ayudarían a la prevención de mucormicosis en nuestro país Ecuador.

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

CONFLICTO DE INTERÉS

Los autores declaran que no tienen conflicto de interés en la publicación del artículo.

FINANCIAMIENTO

Autofinanciado.

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Regional Autónoma de los Andes, Tulcán; por apoyar el desarrollo de la investigación.

REFERENCIAS

1. Ruiz Camps I, Salavert Lletí M. El tratamiento de la mucormicosis (zigomicosis) en el siglo xxi [The treatment of mucormycosis (zygomycosis) in the 21st century]. Rev Iberoam Micol. 2018 Oct-Dec;35(4):217-221. Spanish. doi: [10.1016/j.riam.2018.09.001](https://doi.org/10.1016/j.riam.2018.09.001). Epub 2018 Nov 22. PMID: 30471896.
2. Martín Gómez MT, Salavert Lletí M. Mucormicosis: perspectiva de manejo actual y de futuro [Mucormycosis: Current and future management perspective]. Rev Iberoam Micol. 2021 Apr-Jun;38(2):91-100. Spanish. doi: [10.1016/j.riam.2021.04.003](https://doi.org/10.1016/j.riam.2021.04.003). Epub 2021 Jun 16. PMID: 34144835.
3. Nayak S, Satish R, Gokulnath, Savio J, Rajalakshmi T. Peritoneal mucormycosis in a patient on CAPD. Perit Dial Int. 2007 Mar-Apr;27(2):216-7. PMID: 17299165.
4. Meshram HS, Kute VB, Yadav DK, Godara S, Dalal S, Guleria S, Bhalla AK, Pathak V, Anandh U, Bansal S, Patel H, Hegde U, Dave R, Chauhan S, Dave R, Kumar D, Jamale T, Bajpai D, Kenwar D, Sil K, Vardhan H, Balwani M, Patil M, Deshpande R, Nandwani A, Jha PK, Jain M, Das P, Mishra V, Segev DL, Kher V. Impact of COVID-19-associated Mucormycosis in Kidney Transplant Recipients: A Multicenter Cohort Study. Transplant Direct. 2021 Dec 13;8(1):e1255. doi: [10.1097/TXD.0000000000001255](https://doi.org/10.1097/TXD.0000000000001255). PMID: 34912944; PMCID: PMC8670583.

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino

Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

5. Bansal SB, Rana A, Babras M, Yadav D, Jha P, Jain M, Sethi SK. Risk factors and outcomes of COVID associated mucormycosis in kidney transplant recipients. *Transpl Infect Dis.* 2021 Dec 21. doi: [10.1111/tid.13777](https://doi.org/10.1111/tid.13777). Epub ahead of print. PMID: 34932870.
6. Meshram HS, Kute VB, Chauhan S, Dave R, Patel H, Banerjee S, Desai S, Kumar D, Navadiya V, Mishra V. Mucormycosis as SARS-CoV2 sequelae in kidney transplant recipients: a single-center experience from India. *Int Urol Nephrol.* 2021 Nov 18:1–11. doi: [10.1007/s11255-021-03057-5](https://doi.org/10.1007/s11255-021-03057-5). Epub ahead of print. PMID: 34792722; PMCID: PMC8600912.
7. Sen M, Honavar SG, Bansal R, Sengupta S, Rao R, Kim U, Sharma M, Sachdev M, Grover AK, Surve A, Budharapu A, Ramadhin AK, Tripathi AK, Gupta A, Bhargava A, Sahu A, Khairnar A, Kochar A, Madhavani A, Shrivastava AK, Desai AK, Paul A, Ayyar A, Bhatnagar A, Singhal A, Nikose AS, Bhargava A, Tenagi AL, Kamble A, Nariani A, Patel B, Kashyap B, Dhawan B, Vohra B, Mandke C, Thrishulamurthy C, Sambare C, Sarkar D, Mankad DS, Maheshwari D, Lalwani D, Kanani D, Patel D, Manjandavida FP, Godhani F, Agarwal GA, Ravulaparathi G, Shilpa GV, Deshpande G, Thakkar H, Shah H, Ojha HR, Jani H, Gontia J, Mishrikotkar JP, Likhari K, Prajapati K, Porwal K, Koka K, Dharawat KS, Ramamurthy LB, Bhattacharyya M, Saini M, Christy MC, Das M, Hada M, Panchal M, Pandharpurkar M, Ali MO, Porwal M, Gangashetappa N, Mehrotra N, Bijlani N, Gajendragadkar N, Nagarkar NM, Modi P, Rewri P, Sao P, Patil PS, Giri P, Kapadia P, Yadav P, Bhagat P, Parekh R, Dyaberi R, Chauhan RS, Kaur R, Duvsh R, Murthy R, Dandu RV, Kathiara R, Beri R, Pandit R, Rani RH, Gupta R, Pherwani R, Sapkal R, Mehta R, Tadeipalli S, Fatima S, Karmarkar S, Patil SS, Shah S, Shah S, Shah S, Dubey S, Gandhi S, Kanakpur S, Mohan S, Bhomaj S, Kerkar S, Jariwala S, Sahu S, Tara S, Maru SK, Jhavar S, Sharma S, Gupta S, Kumari S, Das S, Menon S, Burkule S, Nisar SP, Kaliaperumal S, Rao S, Pakrasi S, Rathod S, Biradar SG, Kumar S, Dutt S, Bansal S, Ravani SA, Lohiya S, Ali Rizvi SW, Gokhale T, Lahane TP, Vukkadala T, Grover T, Bhesaniya T, Chawla U, Singh U, Une VL, Nandedkar V, Subramaniam V, Eswaran V, Chaudhry VN, Rangarajan V, Dehane V, Sahasrabudhe VM, Sowjanya Y, Tupkary Y, Phadke Y; members of the Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC) Study Group. *Epidemiology, clinical profile, management, and outcome of COVID-19-associated rhino-orbital-cerebral mucormycosis in 2826 patients in India - Collaborative OPAI-IJO Study on Mucormycosis in COVID-19 (COSMIC), Report 1.* *Indian J Ophthalmol.* 2021 Jul;69(7):1670-1692. doi: [10.4103/ijo.IJO_1565_21](https://doi.org/10.4103/ijo.IJO_1565_21). PMID: 34156034; PMCID: PMC8374756.

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

8. Dave TV, Gopinathan Nair A, Hegde R, Vithalani N, Desai S, Adulkar N, Kamal S, Mittal R, Bradoo RA. Clinical Presentations, Management and Outcomes of Rhino-Orbital-Cerebral Mucormycosis (ROCM) Following COVID-19: A Multi-Centric Study. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg*. 2021 Sep-Oct 01;37(5):488-495. doi: [10.1097/IOP.0000000000002030](https://doi.org/10.1097/IOP.0000000000002030). PMID: 34314399; PMCID: PMC8425514.
9. Nair AG, Adulkar NG, D'Cunha L, Rao PR, Bradoo RA, Bapaye MM, Kothari A, Dave TV, Shinde CA. Rhino-orbital mucormycosis following COVID-19 in previously non-diabetic, immunocompetent patients. *Orbit*. 2021 Dec;40(6):499-504. doi: [10.1080/01676830.2021.1960382](https://doi.org/10.1080/01676830.2021.1960382). Epub 2021 Aug 1. PMID: 34338124.
10. Bayram N, Ozsaygılı C, Sav H, Tekin Y, Gundogan M, Pangal E, Cicek A, Özcan İ. Susceptibility of severe COVID-19 patients to rhino-orbital mucormycosis fungal infection in different clinical manifestations. *Jpn J Ophthalmol*. 2021 Jul;65(4):515-525. doi: [10.1007/s10384-021-00845-5](https://doi.org/10.1007/s10384-021-00845-5). Epub 2021 May 31. PMID: 34057620; PMCID: PMC8165350.
11. Hussain S, Riad A, Singh A, Klugarová J, Antony B, Banna H, Klugar M. Global Prevalence of COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): Living Systematic Review and Meta-Analysis. *J Fungi (Basel)*. 2021 Nov 18;7(11):985. doi: [10.3390/jof7110985](https://doi.org/10.3390/jof7110985). PMID: 34829271; PMCID: PMC8624337.
12. Hussain S, Baxi H, Riad A, Klugarová J, Pokorná A, Slezáková S, Líčeník R, Najmi AK, Klugar M. COVID-19-Associated Mucormycosis (CAM): An Updated Evidence Mapping. *Int J Environ Res Public Health*. 2021 Sep 30;18(19):10340. doi: [10.3390/ijerph181910340](https://doi.org/10.3390/ijerph181910340). PMID: 34639637; PMCID: PMC8508302.
13. Ramphul K, Verma R, Kumar N, Ramphul Y, Mejias S, Lohana P. Rising concerns of Mucormycosis (Zygomycosis) among COVID-19 patients; an analysis and review based on case reports in literature. *Acta Biomed*. 2021 Sep 2;92(4):e2021271. doi: [10.23750/abm.v92i4.11787](https://doi.org/10.23750/abm.v92i4.11787). PMID: 34487063; PMCID: PMC8477096.
14. Aranjani JM, Manuel A, Abdul Razack HI, Mathew ST. COVID-19-associated mucormycosis: Evidence-based critical review of an emerging infection burden during the pandemic's second wave in India. *PLoS Negl Trop Dis*. 2021 Nov 18;15(11):e0009921. doi: [10.1371/journal.pntd.0009921](https://doi.org/10.1371/journal.pntd.0009921). PMID: 34793455; PMCID: PMC8601521.

Olga Mireya Alonzo-Pico; Paola Estefanía Guerrero-Morán; Josselyn Belén Córdova-Vizcaino
Anderson Ramiro Guepud-Guapaz

15. Prakash H, Chakrabarti A. Global Epidemiology of Mucormycosis. *J Fungi (Basel)*. 2019 Mar 21;5(1):26. doi: [10.3390/jof5010026](https://doi.org/10.3390/jof5010026). PMID: 30901907; PMCID: PMC6462913.
16. Prakash H, Ghosh AK, Rudramurthy SM, Singh P, Xess I, Savio J, Pamidimukkala U, Jillwin J, Varma S, Das A, Panda NK, Singh S, Bal A, Chakrabarti A. A prospective multicenter study on mucormycosis in India: Epidemiology, diagnosis, and treatment. *Med Mycol*. 2019 Jun 1;57(4):395-402. doi: [10.1093/mmy/myy060](https://doi.org/10.1093/mmy/myy060). PMID: 30085158.

2021 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/>).