

## Caso clínico

**Embarazo y lesión hepática inducida por medicamentos.  
Reporte de un caso y revisión de la literatura***Pregnancy and drug-induced liver injury.  
Case report and literature review*

*Christian Labrador-López<sup>1</sup>, Martín Garzón-Olarte<sup>2</sup>, Rodrigo Daza-Fernández<sup>2</sup>,  
Julián Martínez-Marín<sup>2</sup>, Jorge Lizarazo-Rodríguez<sup>2</sup>, Juan Carlos Molano-Villa<sup>2</sup>,  
Juan Carlos Marulanda-Gómez<sup>2</sup>, Mario Rey-Tovar<sup>2</sup>*

**Resumen**

La lesión hepática inducida por medicamentos o DILI (del inglés, *Drug-Induced Liver Injury*) es una condición relativamente rara, y más aún durante el embarazo. Usualmente es subdiagnosticada, y cuando se presenta en nuestro medio, pocas veces es notificada a los sistemas de registros nacionales, con un importante subregistro a nivel nacional y de Latinoamérica. Su forma de presentación clínica, tiempo de latencia, patrón de lesión hepática y reacciones idiosincráticas dificultan el diagnóstico oportuno, así como la ausencia tanto de pruebas diagnósticas objetivas, como de cambios histológicos patognomónicos que confirmen esta entidad. Se presenta el primer caso reportado en la literatura de una mujer en primer trimestre de gestación, quien cursó con DILI secundario al uso de tiamidas por sospecha clínica de hipertiroidismo.

**Palabras clave:** metimazol, embarazo, enfermedad hepática inducida por medicamentos, toxicidad.

**Abstract**

Drug-induced liver injury (DILI) is a relative rare condition among general population and among pregnant women. It is usually underdiagnosed, and when identified, it is rarely notified to the national registry systems, especially locally, and in general in Latin America. Clinical presentation, time before symptom onset, patterns of liver injury and idiosyncratic reactions make an early diagnosis difficult, as well as the absence of diagnostic tests or histological changes that are unique to this pathology to confirm the diagnosis. We present the first case reported in the literature of a woman, who during the first trimester of pregnancy presented with DILI, secondary to the use of thionamides due to suspected hyperthyroidism.

**Keywords:** methimazole, pregnancy, drug-induced liver injury, toxicity.

<sup>1</sup> Médico, Especialista en Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá, Colombia. E-mail: christian\_labrador@hotmail.com.

<sup>2</sup> Médicos, Especialistas en Medicina Interna y Gastroenterología, Hospital Universitario de La Samaritana. Bogotá, Colombia.

Conflicto de interés: los autores declaran que no tienen conflicto de interés.

Hepatology 2020;1:157-164. <https://doi.org/10.52784/27112330.123>.

Recibido el 21 de mayo de 2020; aceptado el 29 de mayo de 2020. Editora Médica Colombiana S.A., 2020®.

## Introducción

La lesión hepática inducida por medicamentos o DILI es una condición relativamente poco frecuente [1], con un amplio espectro de presentaciones clínicas que exigen el estudio inicial de otras etiologías más frecuentes, lo que convierte a esta entidad en un diagnóstico de exclusión. En nuestro medio es frecuentemente subdiagnosticada [2] y pocas veces es notificada a los sistemas de registros nacionales, con un importante subregistro a nivel nacional y de Latinoamérica [2]. Varios factores han sido implicados en la dificultad del proceso diagnóstico, que van desde reacciones idiosincráticas, tiempos de latencia y patrones de lesión distintos, inclusive con el mismo medicamento, así como un comportamiento clínico variado que puede ir desde el estudio del paciente asintomático con alteración del perfil hepático, hasta el que debuta con falla hepática aguda fulminante. El incremento en el consumo de algunos medicamentos naturales y de productos herbales, por considerarse como inocuos en la población general, es un factor de riesgo emergente para el desarrollo de hepatotoxicidad que se viene documentando en la literatura médica mundial [3,4]. Durante el embarazo, DILI suele ser una entidad rara, dada la poca frecuencia con la que se prescriben medicamentos durante la gestación [5].

Se presenta el caso de una mujer gestante en su primer trimestre de embarazo, que cursó con hepatitis aguda colestásica, secundaria a hepatotoxicidad por metimazol, una tiamida usada en el manejo del hipertiroidismo. Al momento de la realización de este artículo, no se encontraron reportes de DILI por metimazol en una mujer en estado de gestación.

## Caso clínico

Mujer de 34 años, quien cursaba con cuadro clínico de un mes de evolución de tinte icterico progresivo en piel y escleras, coluria, acolia y prurito generalizado. Sin fiebre. Sin historia de pérdida de peso ni antecedentes epidemiológicos de importancia. Se encontraba en tratamiento con levotiroxina 150 mcg por hipotiroidismo diagnosticado hacía 5 años, hasta dos meses previos al inicio de la sintomatología, que fue suspendida por indicación médica. En forma ambulatoria se había documentado bocio nodular hipocaptante en una gammagrafía tiroidea, y atrofia de la glándula en un estudio de ultrasonografía, por lo cual el médico tratante decidió iniciar tratamiento con metimazol 5 mg tres veces al día, 8 semanas previas al ingreso a la institución. Sin otros antecedentes de importancia. Al examen físico se encontró en aceptables condiciones generales, con tinte icterico en escleras, con abdomen no doloroso a la palpación, sin megalias, sin signos de hepatopatía crónica. Perfil hepático al ingreso con patrón colestásico (**figura 1, tabla 1**) (R calculada,  $ALT/LSN \div FA/LSN$ ;  $675/54 \div 651/91$ ,  $R=1,74$ ), con ecografía abdominal con hígado y bazo de aspecto ecográfico normal, vía biliar intra y extrahepática normal. Se documentó saco gestacional que se confirmó con  $\beta hCG$  y ecografía transvaginal, con embarazo de 7,2 semanas. Dado perfil tiroideo en franco hipotiroidismo con TSH  $>100$  mUI/L (VR 0,34 a 5,6) y T4 libre 0,38 ng/dL (VR 0,6 a 1,2), se suspendió metimazol y se reinició suplencia tiroidea con levotiroxina.

Se inició estudio para hepatitis aguda colestásica, descartándose etiología infecciosa (serologías para hepatitis A, B y C, citomegalovirus, herpes tipo I y II, VDRL y VIH no reactivas), metabólica (ferritina, hierro total, TIBC, saturación de



transferrina y ceruloplasmina con valores normales), inmunológica (anticuerpos anti-nucleares, anticuerpos antimitocondriales, electroforesis de proteínas e IgG normales, con anticuerpos antimúsculo liso positivos en títulos bajos; dilución 1:80) y vascular (Doppler portal normal). Se planteó posible lesión inducida por medicamentos. Se calculó puntuación del método de evaluación de causalidad de Roussel

Uclaf (RUCAM) de 7 (probable). Posterior a la suspensión del medicamento, cursó con evolución clínica y paraclínica hacia la mejoría, asintomática, con disminución progresiva de transaminasas y bilirrubinas (figura 1, tabla 1). Se consideró como diagnóstico definitivo lesión inducida por medicamentos. Se dio egreso con seguimiento ambulatorio, con adecuada evolución y normalización del perfil hepático.

Tabla 1. Evolución de las bilirrubinas.

	Bilirrubina total (mg/dL)	Bilirrubina directa (mg/dL)
Día 1	6,45	4,96
Día 3	4,64	2,38
Día 5	4,64	2,23
Día 7	4,04	2,06
Día 9	3,55	1,87
Día 11	2,8	1,34
Día 14	2,76	1,15

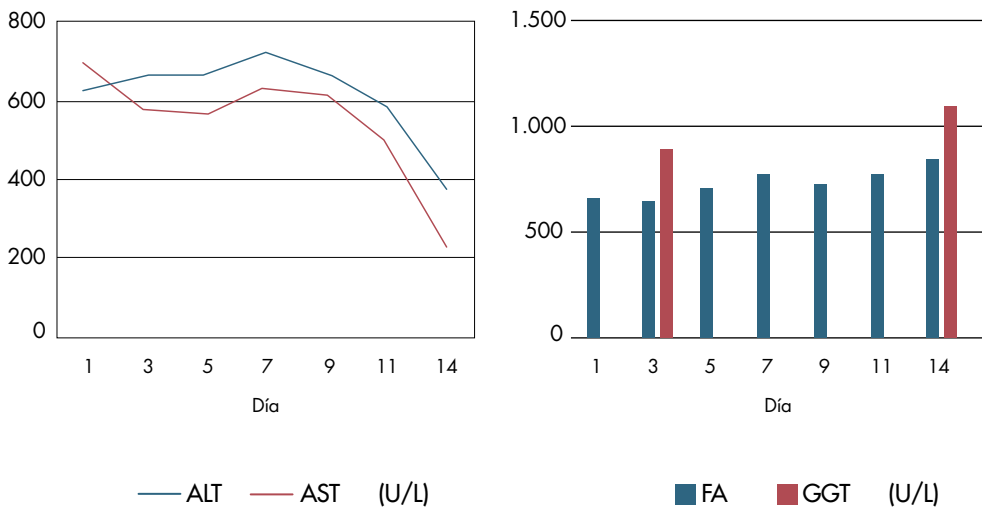


Figura 1. Evolución de las transaminasas (ALT y AST), gamma glutamil transferasa (GGT) y fosfatasa alcalina (FA).

## Discusión

La lesión inducida por medicamentos es una condición poco frecuente en la población general, y rara durante el embarazo. En la literatura médica mundial es reportada como una entidad que se presenta en menos del 1% de los pacientes hospitalizados por ictericia [6]. Las tasas de incidencia reportadas se han obtenido de la red de lesión hepática inducida por medicamentos de Estados Unidos (DILIN, por sus siglas en inglés) y del grupo español para el estudio de lesión hepática inducida por medicamentos en Europa (*Spanish DILI registry*) [6,7]. Sin embargo, los estudios recolectados tienen diferencias en la acuciosidad para excluir otros diagnósticos, así como en las definiciones empleadas para el diagnóstico de lesión hepatocelular, lesión colestásica y DILI crónico. Conocer el dato exacto de la frecuencia de esta entidad es difícil, dado que se basa en la recopilación de informes de casos reportados voluntariamente a los registros nacionales, lo cual en países en vías de desarrollo, como el nuestro, no se realiza de forma rutinaria. Otros factores que influyen en el subregistro incluyen la presentación, el patrón de lesión hepática, la latencia y la severidad, que difieren ampliamente entre los fármacos, e inclusive con el mismo medicamento. La tasa de incidencia reportada (por cada 100.000 habitantes) oscila entre 19,1 casos para países como Islandia en el año 2011, 13,9 casos en Francia para el año 2009, y 12 casos en Corea en el año 2007, hasta tasas más bajas de 2,4, 3,01 y 2,3 casos reportados en el Reino Unido, España y Suecia, respectivamente, para el año 2005 [6,7]. La incidencia real en Colombia se desconoce, tan solo existe un estudio de 42 pacientes reportados en un hospital de IV nivel en la ciudad de Medellín, en un periodo comprendido entre los años 2001 y 2008 [8]. Así mismo, la verdadera tasa de incidencia de DILI

en Latinoamérica es desconocida. Como una iniciativa para conocer la epidemiología de esta entidad en la región, además de las características de los pacientes, tipo de lesión hepática, presentación clínica y resultados fatales, medicamentos y/o productos herbales implicados más frecuentemente en el desarrollo de hepatotoxicidad, se creó la Red Hispano Latinoamericana de Hepatotoxicidad, con el fin de iniciar un sistema de registro de datos [9]. Esta red reportó 176 casos de hepatotoxicidad en el periodo comprendido entre los años 1996 y 2012, de los cuales se registraron 82 en Chile, 72 en Argentina, 44 en Colombia, 7 en Perú, 5 en Uruguay, 4 en Brasil, 2 en México, 1 en Venezuela y 1 en Cuba [2].

Con respecto al tipo de agente implicado en el desarrollo de hepatotoxicidad, globalmente los antibióticos y antiepilépticos son reportados con más frecuencia y representan alrededor del 60% de los casos, y con menor frecuencia los medicamentos antidiabéticos y de acción cardiovascular [1,6,7]. En Estados Unidos, DILIN reportó en un periodo de estudio entre 2004 y 2013, como principal agente etiológico a los antimicrobianos, con una representación del 45%, y a los suplementos dietarios y herbales con 16,1% [6]. Los antimicrobianos que se reportan con más frecuencia en la literatura incluyen medicamentos como amoxicilina clavulanato, nitrofurantoina, isoniazida, trimetoprim sulfametoxazol, claritromicina y rifampicina; antiinflamatorios no esteroideos como naproxeno, diclofenaco, nimesulide y piroxicam; anticonvulsivantes como ácido valproico, carbamazepina y fenitoína; inmunomoduladores como metotrexato; antineoplásicos como ciclofosfamida y tamoxifeno; medicamentos de acción cardiovascular como verapamilo, propafenona y enalapril; anestésicos como el halotano; y, antitiroideos como propiltiouracilo [1,2,6,7]. Otros medi-



camentos como acetaminofén, dipirona, amitriptilina y micofenolato también han sido reportados. Sin embargo, el uso de productos herbales y suplementos nutricionales alcanzaron el 73% como causa de DILI en países como Corea, entre el año 2005 y el 2007 [6]. Estos productos representan un factor etiológico emergente que se presenta cada vez con más frecuencia como causa de DILI, cirrosis, falla hepática aguda, necesidad de trasplante hepático e inclusive muerte, lo cual ha sido ampliamente documentado en la literatura. Su consumo masivo, al ser considerados como productos de suplementación nutricional e inocuos, debe generar siempre la sospecha clínica en el médico que aborda pacientes con alteración del perfil hepático y consumo de este tipo de sustancias [3,4,10].

Con respecto a la toxicidad hepática inducida por metimazol, existen cerca de 35 casos reportados en la literatura, ninguno de ellos descritos en una mujer en estado de embarazo [11]. Las reacciones adversas por antitiroideos, incluyendo tanto metimazol como propiltiouracilo, se describen en menos del 10% [12]. El metimazol presenta un perfil de seguridad adecuado, lo que explica su amplio uso en pacientes con hipertiroidismo. Entre los efectos reportados con mayor frecuencia, se encuentran las reacciones adversas leves descritas como manifestaciones cutáneas, principalmente erupciones maculopapulares, *rash* cutáneo y urticaria. También se describen artralgias, náuseas, emesis y manifestaciones *lupus-like*. El efecto más grave se encuentra en relación con depresión de la médula ósea, que se presenta en menos del 1% de los casos, con agranulocitosis y/o anemia aplásica, y trombocitopenia [13]. A nivel hepático, el patrón de lesión más frecuente es la hepatitis colestásica, como el descrito en este artículo, con una R calculada  $<2$ , la cual

corresponde a un evento adverso serio y que puede llegar a ser fatal. Su mecanismo de lesión no está dilucidado y usualmente se resuelve con la suspensión del medicamento. El periodo de latencia descrito se encuentra entre 48 horas y los siguientes 120 días posteriores al inicio del medicamento, siendo independiente de la dosis [12]. La resolución de la ictericia y la colestasis, con normalización del perfil hepático, se presenta en las primeras 5 semanas después de la suspensión del agente, pero puede extenderse hasta los primeros seis meses e inclusive extenderse por encima de este periodo, con el posible desarrollo de DILI crónico [11,12]. En el caso reportado en el presente artículo, la lesión hepática se presentó hacia la octava semana de exposición (tiempo de latencia moderada), y se normalizó el perfil hepático completamente hacia la cuarta semana.

DILI raramente se presenta en una mujer en estado de embarazo, debido posiblemente a la inusual prescripción farmacológica en este grupo de pacientes. El embarazo por sí solo no genera susceptibilidad para el desarrollo o presentación de esta condición [14]. Entre los medicamentos que se han reportado en estas pacientes se incluyen los antivirales, medicamentos antihipertensivos, como alfa-metildopa e hidralazina, así como antitiroideos, como el propiltiouracilo [5,15]. Otro punto que considerar es que el abordaje de las pacientes en embarazo que se presentan con perfil hepático alterado, es similar al de un paciente que no está en condición de gestación. En el abordaje diagnóstico se debe caracterizar si es una condición asociada al embarazo, preexistente o intrínseca que aparece de forma coincidental [16].

Esta entidad se presenta como un reto diagnóstico para cualquier médico que enfrenta un paciente con alteración del

perfil hepático, donde siempre debe considerarse como una alternativa etiológica [7]. Representa una condición de exclusión, donde etiologías más frecuentes deben descartarse antes de considerarse DILI [1]. En el abordaje diagnóstico se requiere precisar en la anamnesis condiciones como inicio reciente de medicamentos, en especial los iniciados en los 6 meses previos a la aparición de la sintomatología, tiempo de latencia para establecer asociación clínica (corta 3-30 días, moderada 30-90 días, larga >90 días), antecedente personal de reacciones medicamentosas, consumo de productos naturales o herbales [10]. Se debe indagar sobre otras condiciones que permitan guiar el diagnóstico etiológico, como la presencia de factores de riesgo para infección por virus hepatotropos, condiciones médicas asociadas que puedan favorecer una enfermedad hepática de origen inmunológico, historia familiar de enfermedades metabólicas, de depósito o inmunológicas que puedan tener una predisposición genética [1]. Se debe establecer tiempo de evolución de la sintomatología clínica, características asociadas, como presencia de síntomas constitucionales, presencia de dolor abdominal, así como tiempo de evolución de la ictericia. El examen físico debe ir enfocado a establecer hallazgos que sugieran hepatopatía crónica, así como estigmas sugestivos de alguna patología, como las mencionadas previamente. Con respecto a la presentación clínica, puede mostrar un amplio espectro de manifestaciones clínicas que pueden oscilar entre el paciente asintomático, que se evalúa ambulatoriamente por alteración del perfil hepático, hasta el que debuta con falla hepática aguda fulminante, como manifestación inicial.

Entre los criterios bioquímicos que sugieren daño hepático inducido por medicamentos, se mencionan niveles de ALT mayores o iguales a 5 veces el límite superior

normal (LSN), niveles de fosfatasa alcalina mayores o iguales a 2 veces el LSN, o la combinación de un incremento de ALT mayor de 3 veces el LSN, con bilirrubina total mayor de 2 veces el LSN [1]. De igual forma, en la evaluación clínica se requiere caracterizar el tipo de lesión hepática, que puede establecerse con el cálculo de la R ( $ALT/LSN \div FA/LSN$ ) como: hepatocelular ( $R > 5$ ), asociado a un mayor riesgo de falla hepática aguda; mixto ( $R = 2-5$ ); o, colestásico ( $R < 2$ ), asociado a DILI crónico [1], dado que el establecer el tipo de lesión permite aproximarse a una asociación clínica. Entre los medicamentos descritos que se asocian a un patrón de lesión necroinflamatorio, se mencionan: indometacina, isoniacida, nitrofurantoina, metildopa, sulfonamidas, fenitoína, acetaminofén, propiltiouracilo y agentes herbales como té verde, entre otros ( $R > 5$ ). Los agentes implicados en el desarrollo de un patrón colestásico ( $R < 2$ ) incluyen el metimazol, los anticonceptivos orales y la azatioprina. El patrón mixto ( $R$  entre 2 y 5) se ha descrito con captopril, warfarina, eritromicina, fenotiazinas, isoniazida, metimazol, verapamilo y tiazidas, entre otros [8].

Otra herramienta que permite establecer causalidad es el método de evaluación de Roussel Uclaf (RUCAM), que categoriza el diagnóstico en poco probable (entre 1 y 2), posible (3 a 5), probable (6 a 8) y altamente posible ( $> 8$ ) [6]. Es importante destacar que no existen pruebas objetivas para el diagnóstico de DILI, y que la biopsia hepática no es criterio diagnóstico para esta condición, dada la ausencia de hallazgos histológicos patognomónicos en esta entidad. Las recomendaciones actuales para realizar una biopsia hepática avalada por las guías internacionales hacen referencia a las siguientes indicaciones [1]:

- Incremento persistente de las enzimas hepáticas o empeoramiento de la fun-

ción a pesar de suspenderse el agente (Fuerte, muy baja evidencia).

- DILI hepatocelular: pico del nivel de ALT que no disminuye >50% a los 30-60 días (Condicional, muy baja evidencia).
- DILI colestásico: pico de FA que no disminuye >50% a los 180 días (Condicional, muy baja evidencia).
- En los casos de DILI en los que se espera un uso continuo o una reexposición (*rechallenge*) al agente implicado (Fuerte, muy baja evidencia).
- Periodo mayor a 180 días para evaluar DILI crónico o enfermedades hepáticas crónicas (Condicional, muy baja evidencia).
- Fuerte sospecha de compromiso autoinmune que requiere inmunosupresión (Fuerte, baja evidencia).

En el caso descrito se consideró hepatitis colestásica secundaria al uso de metimazol por las siguientes razones; primero, existe una relación temporal entre el inicio del medicamento, el inicio de la sintomatología clínica y la alteración del perfil hepático; segundo, se descartó etiología infecciosa, inmunológica, metabólica, enfermedades de depósito y otras patologías asociadas al embarazo que pudiesen explicar el cuadro clínico; tercero, el patrón de lesión colestásico es el descrito en la literatura por toxicidad por metimazol; y, cuarto, después de la suspensión del agente tóxico, la paciente presentó mejoría clínica y del perfil bioquímico, en el tiempo descrito para este desenlace. No se realizó biopsia hepática dado el riesgo de practicar este procedimiento en una paciente en primer trimestre de embarazo, teniendo en consideración que no existen hallazgos histológicos patognomónicos que pudieran confirmar la entidad.

## Conclusión

La lesión hepática inducida por medicamentos requiere alta sospecha clínica ante la ausencia de pruebas objetivas para establecer el diagnóstico de forma oportuna, y exige la exclusión de otras etiologías más frecuentes. Se requiere la participación del personal médico y de los sistemas de vigilancia farmacológica de las instituciones de salud, para generar un registro real de la toxicidad por medicamentos que permita incrementar nuestro conocimiento acerca de esta entidad, y conocer el perfil epidemiológico de los agentes implicados. Se debe siempre sospechar en pacientes con consumo de productos herbales, ya que corresponde a un factor de riesgo emergente ampliamente documentado en la literatura. Así mismo, es imprescindible suspender de forma temprana el agente involucrado, dadas las implicaciones pronósticas de esta conducta. La forma de presentación, de acuerdo con el cálculo de R, se asocia con un patrón de manifestación para algunos tipos de medicamentos, lo cual puede orientar el diagnóstico.

## Referencias

1. **Chalasanani NP, Hayashi PH, Bonkovsky HL, Navarro VJ, Lee WM, Fontana RJ.** ACG Clinical Guideline: the diagnosis and management of idiosyncratic drug-induced liver injury. *Am J Gastroenterol* 2014;109:950-966; quiz 967. <https://doi.org/10.1038/ajg.2014.131>.
2. **Hernández N, Bessone F, Sánchez A, di Pace M, Brahm J, Zapata R, et al.** Profile of idiosyncratic drug induced liver injury in Latin America: an analysis of published reports. *Ann Hepatol* 2014;13:231-239.
3. **Chen GC, Ramanathan VS, Law D, Funchain P, Chen GC, French S, et al.** Acute liver injury induced by weight-loss herbal supplements. *World J Hepatol* 2010;2:410-415. <https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i11.410>.



4. Navarro VJ. Herbal and dietary supplement hepatotoxicity. *Semin Liver Dis* 2009;29:373-382. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1240006>.
5. Lao TT. Drug-induced liver injury in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2020. In press, corrected proof. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.bpobgyn.2020.03.005>.
6. Saithanyamurthi H, Faust AJ. Drug-induced liver disease: Clinical course. *Clin Liver Dis* 2017;21:21-34. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.007>.
7. Ahmad J, Odin JA. Epidemiology and genetic risk factors of drug hepatotoxicity. *Clin Liver Dis* 2017;21:55-72. <https://doi.org/10.1016/j.cld.2016.08.004>.
8. López-Panqueva RP. Aspectos morfológicos de la enfermedad hepática inducida por drogas. *Rev Colomb Gastroenterol* 2014;29:449-460. <https://doi.org/10.22516/25007440.445>.
9. Bessone F, Hernandez N, Dávalos M, Paraná R, Schinoni MI, Lizarzabal M, et al. Building a Spanish-Latin American network on drug induced liver injury: much to get from a joint collaborative initiative. *Ann Hepatol* 2012;11:544-549.
10. Schoepfer AM, Engel A, Fattinger K, Marbet UA, Cribblez D, Reichen J, et al. Herbal does not mean innocuous: ten cases of severe hepatotoxicity associated with dietary supplements from Herbalife products. *J Hepatol* 2007;47:521-526. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2007.06.014>.
11. López-Panqueva RP, Forero J, Sierra F. Ictericia colestásica inducida por metimazol en una paciente con hipertiroidismo. *Acta Gastroenterol Latinoam* 2014;44:52-58.
12. Zou H, Jin L, Wang LR, Braddock M, Cai WW, Zheng MH. Methimazole-induced cholestatic hepatitis: two cases report and literature review. *Oncotarget* 2016;7:5088-5091. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.6144>.
13. Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 10th ed. Nueva York; McGraw-Hill. 2001. p. 1825. ISBN:0071354697.
14. Suh JI. Drug-induced liver injury. *Yeungnam Univ J Med* 2020;37:2-12. <https://doi.org/10.12701/yujm.2019.00297>.
15. Andrade RJ, Aiithal GP, Björnsson ES, Kaplowitz N, Kullak-Ublick GA, Larrey D, et al. EASL Clinical Practice Guidelines: Drug-induced liver injury. *J Hepatol* 2019;70:1222-1261. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2019.02.014>.
16. Tran TT, Ahn J, Reau NS. ACG Clinical Guideline: Liver disease and pregnancy. *Am J Gastroenterol* 2016;111:176-194; quiz 196. <https://doi.org/10.1038/ajg.2015.430>.

