

# CARCINOGENESIS EN EL CONTEXTO DE LA ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL

## Carcinogenesis in inflammatory bowel disease

Roxana Vitón-Moreno<sup>1</sup>  , Alain Areces-López<sup>1</sup> .

<sup>1</sup>Universidad de Ciencias Médicas de La Habana, Facultad de Ciencias Médicas de Artemisa. Artemisa, Cuba.



**Citar Como:** Aguilar-Guerrero K, Martínez-Hernández NL, González-Caballero D, Balseiro-Leiva GL, Profet-Naranjo A, Cárdenas-Matos MI. Intervención educativa sobre factores de riesgo a maloclusiones en niños de 5 a 7 años . SPIMED [Internet]. 2021 [citado: fecha de acceso];2(2):e77. Disponible en: <http://revspimed.sld.cu/index.php/spimed/article/view/77>



**Correspondencia a:**  
Roxana Vitón-Moreno  
**Correo Electrónico:**  
vitonmorenoroxana@gmail.com

### Conflicto de Intereses:

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

**Recibido:** 09-07-2021

**Aceptado:** 02-11-2022

**Publicado:** 01-12-2021

**Palabras Clave:** Carcinogénesis; Colitis; Enfermedad de Crohn; Inflamación; Mucosa Intestinal; Neoplasias Gastrointestinales

**Keywords:** Carcinogenesis; Colitis; Crohn's disease; Inflammation; Intestinal mucosa; Gastrointestinal neoplasms.

## RESUMEN

**Introducción:** La enfermedad inflamatoria intestinal incluye dos enfermedades, la colitis ulcerosa y la enfermedad de Crohn. Ambas se han asociado al desarrollo de neoplasias gastrointestinales y extraintestinales.

**Objetivo:** Explicar la patogénesis del cáncer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal.

**Métodos:** Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO de artículos sobre el tema. Se complementó la búsqueda bibliográfica con artículos de valor histórico, libros y textos básicos especializados, lo que totalizó 23 referencias bibliográficas.

**Resultados:** La inflamación crónica de la mucosa intestinal es un factor de riesgo primario para el desarrollo de neoplasias malignas gastrointestinales, provocando un proceso de carcinogénesis más rápido y multifocal que en los casos esporádicos. La terapia inmunosupresora a largo plazo se relaciona con neoplasias malignas que incluyen algunas variedades de linfoma, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, cáncer de piel y del tracto urinario.

**Conclusiones:** En la enfermedad inflamatoria intestinal el proceso de carcinogénesis se puede desencadenar por dos mecanismos fundamentales, la inflamación crónica en el intestino y los efectos adversos de la terapia inmunosupresora prolongada.

## ABSTRACT

**Introduction:** Inflammatory bowel disease basically involves two diseases, ulcerative colitis and Crohn's disease. Both have been associated with the development of gastrointestinal and extraintestinal neoplasms.

**Objective:** To explain the pathogenesis of cancer in patients with inflammatory bowel disease.

**Methods:** A search to articles on the subject was conducted in the databases PubMed, ScienceDirect and SciELO. The bibliographic search was completed with articles of historical value, books and specialized basic texts, totally 23 bibliographic references.

**Results:** Chronic inflammation of the intestinal mucosa is a primary risk factor for the development of gastrointestinal malignant neoplasms, causing a more rapid and multifocal carcinogenesis process than in sporadic cases. Long-term immunosuppressive therapy is associated with malignancies including some varieties of lymphoma, acute myeloid leukemia, myelodysplastic syndromes, skin and urinary tract cancers.

**Conclusions:** In the context of inflammatory bowel disease the process of carcinogenesis can be triggered by two fundamental mechanisms, the bowel chronic inflammation, and the adverse effects of prolonged immunosuppressive therapy.

## INTRODUCCIÓN

El término enfermedad inflamatoria intestinal (EII) comprende un grupo de enfermedades caracterizadas por la inflamación crónica de la mucosa gastrointestinal que presentan periodos de exacerbación y remisión. Sus dos tipos principales son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). A algunos pacientes se les diagnostica una colitis indeterminada (CI), aunque sea menos frecuente.<sup>1</sup> Se desconoce la etiología de la EII, pero se ha postulado como una enfermedad multifactorial debido a factores genéticos, inmunológicos y ambientales involucrados en su desarrollo.<sup>2,3</sup>

En la CU se produce una inflamación continua que afecta fundamentalmente la mucosa del colon y el recto, y aparece un infiltrado inflamatorio mixto con acúmulos de neutrófilos en las criptas que forman pequeños abscesos. La EC puede afectar cualquier zona del tracto digestivo, y se caracteriza por una inflamación transmural y segmentaria donde el hallazgo más distintivo es la formación de granulomas. Clínicamente, ambas formas de EII suelen manifestarse con cuadros de afectación del estado general y debilidad, en los que, la diarrea y la pérdida de peso suelen ser frecuentes. Sin embargo, existen elementos clínicos, endoscópicos y humorales que permiten diferenciar una de la otra.<sup>1,4</sup>

La incidencia de EII se ha incrementado en el último tiempo especialmente en países desarrollados e industrializados. La incidencia de CU varía entre 5 y 18 casos por 100 000, siendo mayor en países de Norteamérica y Europa. En la EC, se reportan entre 1 y 10 casos por cada 100 000 cada año. En la mayoría de las series epidemiológicas, la incidencia es similar para ambas enfermedades tanto en hombres, como en mujeres, si bien algunas regiones indican una incidencia mayor de CU en el sexo femenino.<sup>1</sup> En Cuba existen pocos reportes epidemiológicos de esta entidad. Un estudio multicéntrico del año 2002 realizado en niños y adolescentes con EII, describe un predominio de la CU (83 %) sobre la EC (19 %) en esta población.<sup>5</sup>

A partir de la segunda mitad de la década de 1960, comenzaron a publicarse estudios en los que se relacionaba el desarrollo de enfermedades intestinales malignas en pacientes con colitis ulcerosa. Hoy es bien conocida la relación de la EII con el cáncer colorrectal, y se evoca el estado inflamatorio crónico como principal factor de riesgo para la malignización de las lesiones en el tracto digestivo. Sin embargo, más recientemente se ha demostrado que estos pacientes tienen un riesgo mayor de desarrollar neoplasias malignas extraintestinales, lo que ha puesto en el centro de atención la relación entre las líneas terapéuticas actuales y la carcinogénesis en otras localizaciones.<sup>6</sup>

Un aumento sostenido en la incidencia de EII se asocia inevitablemente a un incremento en el riesgo de desarrollar cáncer. En estas circunstancias se agrega el desafío terapéutico en dos enfermedades de difícil manejo, lo que incluye el tratamiento de la EII, luego del diagnóstico oncológico y los efectos de una estrategia terapéutica sobre la otra. El presente artículo de revisión tiene como objetivo explicar la patogénesis del cáncer en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal a la luz de las nuevas evidencias científicas.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión bibliográfica entre los meses de marzo y abril del 2021. Se realizó una búsqueda de información en las bases de datos PubMed, ScienceDirect y SciELO de artículos sobre la enfermedad inflamatoria intestinal y su relación con la patogénesis de enfermedades neoplásicas. Se emplearon los términos carcinogénesis, colitis, enfermedad de Crohn, inflamación, mucosa intestinal, neoplasias gastrointestinales y sus equivalentes en inglés (carcinogenesis, colitis, Crohn's disease, inflammation, intestinal mucosa, gastrointestinal neoplasms). Del total de trabajos se seleccionaron aquellos que tuvieran menos de cinco años de publicados y que fueran de las tipologías siguientes, por orden de prioridad: metaanálisis, artículos originales y artículos de revisión. Se complementó la búsqueda bibliográfica con artículos de valor histórico, libros y textos básicos especializados en el tema, lo que totalizó veintitrés referencias bibliográficas.

## DESARROLLO

### Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer gastrointestinal

Se ha señalado que en los pacientes con EII, la inflamación crónica de la mucosa intestinal es un factor de riesgo primario para el desarrollo de neoplasias malignas gastrointestinales. Múltiples estudios apoyan fuertemente la asociación entre la inflamación y el cáncer.<sup>7</sup> Los pacientes con esta enfermedad desarrollan cáncer de colon por mecanismos moleculares similares a los esporádicos

incluyendo mutaciones de genes, del ADN metilado, inestabilidad en microsátelite, activación del oncogén K-ras, activación de la COX-2 y mutaciones en los genes supresores de tumores DCC/DPC4 con la eventual pérdida funcional de p53.<sup>8</sup>

Sin embargo, la inflamación colónica subyacente cambia la secuencia de estos eventos provocando un proceso de carcinogénesis que es más rápido y multifocal. Contrario al cáncer esporádico, en el cual la displasia precursora es un pólipo adenomatoso. La displasia en estos pacientes puede ser localizada, difusa o multifocal. Es decir, la mutación del p53 ocurre más temprano en pacientes con esta enfermedad que en pacientes que desarrollan cáncer esporádico.<sup>3,8</sup>

El riesgo de desarrollo de cáncer colorrectal aumenta a partir de los 8 años del diagnóstico. Los pacientes con cáncer colorrectal y CU son pacientes más jóvenes que los pacientes con cáncer colorrectal esporádico, más frecuentemente son tumores múltiples y con subtipos histológicos mucinoso o en anillo de sello.<sup>9</sup>

Por otro lado, la presencia de displasia en los pacientes con CU es muy variable, por lo que se recomienda la detección de focos de displasia o de cáncer colorrectal en estadios precoces, mediante la realización de colonoscopias con tomas de biopsias seriadas múltiples a distintos niveles del colon. Las orientaciones internacionales recomiendan la inscripción de pacientes con CU y EC en programas de vigilancia para la detección y eliminación de lesiones displásicas antes de su evolución a displasias de alto grado o neoplasia colorrectal avanzada.<sup>10,11</sup>

El estrés oxidativo juega un rol esencial en el inicio y progresión de la carcinogénesis contribuyendo a mecanismos moleculares que desarrollan el cáncer. La interacción entre las citoquinas y la respuesta inmune juega un rol importante en la inflamación y colitis asociada al cáncer.<sup>8</sup>

No solo se ha asociado la patogénesis del cáncer colorrectal a la EII. El adenocarcinoma de intestino delgado, específicamente el carcinoma ileal, es de 20 a 30 veces más común en pacientes con EC que en la población general. Una duración prolongada de la EII está asociada con un mayor riesgo de colangiocarcinoma, el cual aumenta a 160 veces en la asociación EII-colangitis esclerosante con respecto a la población control.<sup>12,13</sup>

Aunque las alteraciones producidas en la microbiota intestinal de pacientes con EII se han asociado al proceso de carcinogénesis, quedan muchos espacios vacíos sobre las causas y efectos de la relación entre microbios gastrointestinales específicos y el cáncer, así como las terapias potenciales derivadas de su manipulación.<sup>8</sup>

### Enfermedad inflamatoria intestinal y cáncer extraintestinal

El tratamiento tradicional de la EII con aminosalicilatos y corticosteroides ha sido optimizado con el uso de terapia inmunosupresora y agentes biológicos anti-TNF $\alpha$ . Si bien estos medicamentos han demostrado potenciales beneficios, existe la preocupación de que estos fármacos pueden estar asociados al desarrollo de infecciones y neoplasias.<sup>14</sup> Algunos de los mecanismos que explican el papel de estos medicamentos en la carcinogénesis involucran la alteración directa del ADN, activación de oncogenes, reducción de la inmunovigilancia fisiológica ante células malignas y una alteración del control inmunitario de virus oncogénicos.<sup>15</sup>

Varios estudios evidencian el riesgo de neoplasias asociadas a la terapia en pacientes con EII. Un metaanálisis ha demostrado que el uso actual de tiopurinas para la EII está asociado a un riesgo relativo general de 1.3 a 1.7 para padecer cáncer; en cambio, la

exposición a anti-TNF $\alpha$  no ha arrojado un riesgo mayor de padecerlo, aunque los datos son limitados.<sup>16,17</sup>

Entre las neoplasias malignas cuyo origen se haya relacionado con la terapia inmunosupresora a largo plazo se incluyen algunas variedades de linfoma, leucemia mieloide aguda, síndromes mielodisplásicos, cáncer de piel y del tracto urinario.<sup>14</sup>

Las enfermedades linfoproliferativas muestran un aumento en su incidencia con el antecedente de tratamiento con tiopurinas, y el riesgo es menor con el metotrexato.<sup>18</sup> En el linfoma intestinal primario, la duración y severidad de la EC juega un papel esencial.<sup>19</sup> El riesgo de padecer una enfermedad mieloide también parece estar aumentado.<sup>20,21</sup>

Por otra parte, otras investigaciones han sugerido que pacientes con EI en tratamiento con inmunomoduladores presentan un mayor riesgo de cáncer de piel. Se ha visto que pacientes tratados con tiopurinas por un periodo de seis meses presentan un mayor riesgo de cáncer de piel no melanoma. Se han sugerido dos mecanismos para que esto ocurra: un aumento en el daño y efecto oncogénico de la radiación ultravioleta en la piel expuesta al sol, y la inducción de mutaciones sobre un gen supresor en piel no expuesta a las radiaciones ultravioletas. Además, el riesgo de desarrollar melanoma se encuentra levemente aumentado en pacientes tratados con anti-TNF $\alpha$ .<sup>22,23</sup>

Muchas investigaciones centran sus objetivos en explorar el papel de la inflamación crónica del intestino y los efectos de los fármacos inmunosupresores en el proceso de carcinogénesis en pacientes con EI. A pesar de esto, queda mucho por conocer respecto a la interacción entre la EI, los medicamentos actuales y el tratamiento del cáncer, así como el riesgo de cáncer recurrente en pacientes con EI y antecedentes de enfermedades malignas.

Comprender los efectos de la quimioterapia, terapias hormonales, radiaciones y cirugía para cáncer en pacientes con EI puede ser útil en la identificación de pacientes con alto riesgo de exacerbación de la enfermedad durante o después del tratamiento oncológico específico.

## CONCLUSIONES

En el contexto de la enfermedad inflamatoria intestinal el proceso de carcinogénesis se puede desencadenar por dos mecanismos fundamentales; por un lado, la inflamación crónica de la mucosa intestinal que lleva a cambios inmunológicos y genéticos importantes para el inicio y progresión de neoplasias gastrointestinales; por otro lado, el efecto adverso de los fármacos inmunosupresores usados en su tratamiento, lo que se asocia al desarrollo de cáncer extraintestinal.

## CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

**RVM:** conceptualización, curación de datos, investigación, metodología, administración, recursos, redacción borrador -original, revisión, supervisión, validación y edición.

**AAL:** conceptualización, investigación, metodología, recursos, software, redacción borrador -original, validación y edición.

## FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Panés Díaz J. Enfermedad inflamatoria del intestino. En: Rozman C, Cardellach F. *Farreras Rozman Medicina Interna*. Vol 1. 19ª ed. España: Editorial Elsevier; 2020. p. 165-176
2. Silva F, Gatica T, Pavez C. Etiología y fisiopatología de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Rev Med Clin Condes* [Internet]. 2019 [Citado 3 Abr 2021]; 30(4):262-272. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0716864019300574>
3. Wark G, Samocha-Bonet D, Ghaly S, Danta M. The role of diet in the pathogenesis and management of inflammatory bowel disease: a review. *Nutrients* [Internet]. 2021 [citado 3 Abr 2021]; 13(1):135. Disponible en: <https://www.mdpi.com/2072-6643/13/1/135>
4. Noya Chaveco ME, Moya González NL, Roca Goderich Temas de Medicina Interna. Vol 2. 5ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2017
5. La Rosa Hernández D, Sánchez Castañeda NM, Vega Sánchez H. Una mirada actualizada a la patogenia de la enfermedad inflamatoria intestinal. *Arch cuba gastroenterol*. [Internet]. 2020 [citado 28 Mar 2021]; 1(3):[aprox. 0 p.]. Disponible en: <http://www.revgastr.sld.cu/index.php/gast/article/view/64>
6. Kirsner JM. Historical origins of current IBD concepts. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2001 [citado 3 Abr 2021]; 7 (2): 175-184. Disponible en: <http://pmj.bmj.com/content/44/515/684.full.pdf>
7. Beaugerie L, Itzkowitz SH. Cancers complicating inflammatory bowel disease. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 [citado 3 Abr 2021]; 372: 1441-1452 Disponible en: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/nejma1403718>
8. Axelrad JE, Lichtiger S, Jainik V. Inflammatory bowel disease and cancer: The role of inflammation, immunosuppression, and cancer treatment. *World journal of gastroenterology* [Internet]. 2016 [citado 3 Abr 2021]; 22(20):4794. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4873872/>
9. Bye WA, Ma C, Nguyen TM, Parker SE, Jairath V, East JE. Strategies for detecting colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease: a Cochrane systematic review and meta-analysis. *Americ J Gastroenterology* [Internet]. 2018 [citado 3 Abr 2021]; 113(12):1801. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6768584/>
10. Wijinands AM, de Jong ME, Lutgens MWMD, Hoentjen F, Elias SG, Oldenburg B; Dutch Initiative on Crohn and Colitis (ICC). Prognostic factors for advanced colorectal neoplasia in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology* [Internet]. 2020 [citado 3 Abr 2021]; 29:S0016-5085(20)35587-6. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0016508520355876>
11. Rodríguez Hernández N, Romero Pérez T, López Prieto ML, Cobas López Santos CA, Martínez Carmona Y. Nivel de conocimiento sobre exámenes diagnósticos para la detección precoz del cáncer colorrectal. *Rev Ciencias Médicas* [Internet]. 2019 [citado 24 Mar 2021]; 23(2): 286-294. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1561-31942019000200286&lng=en](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942019000200286&lng=en)
12. Manninen P, Karvonen AL, Laukkarinen J, Aitola P, Huhtala H, Collin P. Colorectal cancer and cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol* [Internet]. 2015 [citado 3 Abr 2021]; 50: 423-428 Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.3109/00365521.2014.946085>
13. Gulamhusein AF, Eaton JE, Tabibian JH, Atkinson EJ, Juran BD, Lazaridis KN. Duration of inflammatory bowel disease is associated with increased risk of cholangiocarcinoma in patients with primary sclerosing cholangitis and UBD. *Am J Gastroenterol* [Internet]. 2016 [citado 3 Abr 2021]; 111: 705-11. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027894/>
14. Kimmel J, Axelrad J. The complex interplay between inflammatory bowel disease and malignancy. *Current gastroenterology reports* [Internet]. 2020 [citado en 2021 Abr 4]; 22(3):1-9. Disponible en: <https://link.springer.com/article/10.1007/s11894-020-0747-9>
15. De Francisco R, Castañó Gracia A, Martínez González S, Pérez Martínez I, González Huerta AJ, Morais LR, Fernández García MS, Jimenez S, Díaz Coto S, Flores Diez P, Suarez A. Impact of Epstein-Barr virus serological status on clinical outcomes in adult patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharm Therap* [Internet]. 2018 [citado 3 Abr 2021]; 48(7):723-730. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/apt.14933>
16. De Boer NK, Peyrin Biroulet L, Jharap B, Sanderson JD, Meijer B, Atreya I, Cerclay ML, Colombel FJ, López A, Beaugerie L, Marinaki AM. Thiopurines in inflammatory bowel disease: new findings and perspectives. *J Crohn Colitis* [Internet]. 2018 [citado 3 Abr 2021]; 12(5):610-620. Disponible en: <https://academic.oup.com/ecco-jcc/article-abstract/12/5/610/4774531>
17. Lemaître M, Kirchgessner J, Rudnichi A, Carrat F, Zureik M, Carbonnel F, Dray-Spira R. Association between use of thiopurines or tumor necrosis factor antagonist alone or in combination and risk of lymphoma in patients with inflammatory bowel disease. *Jama* [Internet]. 2017 [citado 3 Abr 2021]; 318(17):1679-1686. Disponible en: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2661580>
18. Mosquera-Klinger GA. Enfermedad de Crohn y linfoma primario de intestino delgado: reporte de caso. *Rev Col Gastroenterol* [Internet]. 2019 [citado 3 Abr 2021]; 34(1): 85-90. Disponible en: [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0120-99572019000100085&lng=en](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-99572019000100085&lng=en). <https://doi.org/10.22516/25007440.202>
19. Chen Y, Junlin H, Xiaowen H, Shaozhao H, Jiabin C, Weixin L, et al. Risk of Lymphoma in Patients With Inflammatory Bowel Disease Treated With Anti-tumor Necrosis Factor Alpha Agents: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Crohn Colitis* [Internet]. 2018 [citado 3 Abr 2021]; 12(9):1042-1052. Disponible en: <https://doi.org/10.1093/ecco-jcc/ijy065>
20. Khan N, Patel D, Trivedi C, Kavani H, Pernes T, Medvedeva E, et al. Incidence of acute myeloid leukemia and myelodysplastic syndrome in patients with thiopurine on their risk. *Official J Am C Gastroenterology* [Internet]. 2021 [citado 3 Abr 2021]; 116(4):741-727. Disponible en: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/04000/Incidence\\_of\\_Acute\\_Myeloid\\_Leukemia\\_and\\_27.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=5](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2021/04000/Incidence_of_Acute_Myeloid_Leukemia_and_27.aspx?context=FeaturedArticles&collectionId=5)
21. Greuter T, Vavricka S, König, A. O., Beaugerie, L., & Scharl, M. Malignancies in inflammatory bowel disease. *Digestion* [Internet]. 2020 [citado 3 Abr 2021]; 101(1), 136-145. Disponible en: <https://www.karger.com/Article/Abstract/509544>
22. Hagen JW, Pugliano-Mauro MA. Nonmelanoma skin cancer risk in patients with inflammatory bowel disease undergoing thiopurine therapy: a systematic review of literature. *Dermatologic Surgery* [Internet]. 2018 [citado 3 Abr 2021]; 44(4):469-480. Disponible en: [https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2018/04000/Nonmelanoma\\_Skin\\_Cancer\\_Risk\\_in\\_Patients\\_With\\_I\\_aspx](https://journals.lww.com/dermatologicsurgery/Fulltext/2018/04000/Nonmelanoma_Skin_Cancer_Risk_in_Patients_With_I_aspx)
23. Clowry J, Sheridan J, Healy R, Deady S, Keegan D, Byrne K, et al. Increased non-melanoma skin cancer risk in Young patients with inflammatory bowel disease on immunomodulatory therapy: a retrospective single-centre cohort study. *J Eur Acad Derm Ven* [Internet]. 2017 [citado 3 Abr 2021]; 31(6):978-985. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jdv.14105>