



Manifestación Clínica Inusual de Artritis Reumatoide. Caso clínico Unusual Clinical Manifestation of Rheumatoid Arthritis. Clinical case

Luis David Supe-Salazar
luiss64@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0001-2731-5147>

Brayan Stiven Gualpa-Peralta
brayangp74@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0006-4177-8152>

Luis David Torres-Villa
luistv22@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0009-0009-2495-390X>

María Augusta Reyes-Pérez
ua.mariareyes@uniandes.edu.ec

Universidad Regional Autónoma de los Andes, Ambato, Tungurahua, Ecuador
<https://orcid.org/0000-0002-8882-7672>

RESUMEN

Objetivo: presentar un caso clínico sobre manifestación clínica inusual de artritis reumatoide.

Método: Caso clínico **Conclusión:** La presentación clínica atípica con fiebre recurrente, hepatoesplenomegalia y citopenias puede simular otras entidades como síndrome mielodisplásico, tuberculosis o neoplasias hematológicas, lo que requiere un enfoque diagnóstico diferencial exhaustivo donde la β_2 -microglobulina elevada (13.3 mg/L) y el medulograma resultan fundamentales para confirmar el diagnóstico.

Descriptores: Síndrome de Felty; artritis reumatoide; neutropenia. (Fuente, DeCS).

ABSTRACT

Objective: to present a clinical case of an unusual manifestation of rheumatoid arthritis. **Method:** Clinical case. **Conclusion:** The atypical clinical presentation with recurrent fever, hepatosplenomegaly, and cytopenias can mimic other conditions such as myelodysplastic syndrome, tuberculosis, or haematological neoplasms, requiring a thorough differential diagnosis in which elevated β_2 -microglobulin (13.3 mg/L) and bone marrow examination are essential for confirming the diagnosis.

Descriptors: Felty syndrome; rheumatoid arthritis; neutropenia. (Source, DeCS).

Recibido: 18/11/2024. Revisado: 23/11/2024. Aprobado: 25/11/2024. Publicado: 05/12/2024.

Comunicación clínica



INTRODUCCIÓN

La artritis reumatoide (AR) es una enfermedad de origen crónico, autoinmune e inflamatoria con afectación principal a las articulaciones, aunque también puede presentar manifestaciones sistémicas. Se caracteriza por presentar una inflamación persistente en membrana sinovial, conduciendo a la destrucción progresiva del hueso y cartílago; presentando rigidez, dolor, pérdida de función articular y deformidad (1). En relación con la osteoartritis, se debe diferenciar debido a que es una enfermedad degenerativa asociada al envejecimiento junto con el desgaste articular, la AR al ser una enfermedad autoinmune representa que el sistema inmunológico ataca por error a los tejidos sanos del cuerpo, con particularidad a las articulaciones (2).

Al mismo tiempo la AR es una enfermedad reumática común con una afectación aproximada del 1% de la población mundial, en una proporción 3:1. Aunque su manifestación se puede dar en cualquier edad, suele tener una mayor incidencia entre los 30 y 50 años (3). La enfermedad representa un impacto significativo durante la calidad de vida de quienes la padecen, debido a la limitación de la capacidad para realizar actividades cotidianas, aumenta riesgo de comorbilidades como enfermedades cardiovasculares, trastornos psicológicos e infecciones (2,3).

Por otra parte, la etiología de la AR sigue siendo de origen desconocido, aunque tiene relación a resultados de combinaciones genéticas, ambientales y hormonales. En relación con los factores genéticos, se han identificado una asociación en los alelos del sistema de antígenos leucocitarios humanos (HLA), con particularidad el HLA-DR4. No obstante, la presencia de estos genes no es persistentes para desarrollar la enfermedad, se sugiere que los otros factores cumplen un papel importante para el desarrollo de la enfermedad (4,5).



Asimismo, el epítipo compartido "Shared Epitope (SE)" en la artritis reumatoide es una secuencia de cinco aminoácidos que codifican los alelos del HLA-DRB1, la presencia de estos aminoácidos se presentan en la mayoría de los pacientes con esta enfermedad. Este epítipo está asociado al aumento de la gravedad de la AR, incluyendo un inicio temprano y presentando una progresión más agresiva (5,6). El SE actúa como un ligando para la señalización que activa la producción de óxido nítrico y especies reactivas de oxígeno, esto contribuye a la presencia del estrés oxidativo y a la polarización de células Th17. Además, el Se tiene el papel importante de la interacción con calreticulina en la superficie celular, esto desencadena la respuesta inmune innata e influyendo en el desarrollo y la severidad de la enfermedad (7–9).

Por tanto, los factores ambientales, como las infecciones, el tabaquismo y agentes tóxicos, son implicados en el desencadenamiento del AR en individuos con predisposición genética, a nivel fisiológico, la AR se caracteriza por la respuesta anómala de los linfocitos T y B, juntos con otras células del sistema inmunológico que se infiltran en la membrana sinovial (6,8). Esto conduce a una sobreproducción de citoquinas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), interleucina-6 (IL6), interleucina-1 (IL1), que perpetúan la inflamación además de contribuir a la destrucción auricular y ósea (8).

Con relación a las manifestaciones clínicas de la artritis reumatoide pueden variar con la inclusión de síntomas articulares y extraarticulares. Entre los síntomas articulares se presentan de manera simétrica y afecta con una frecuencia mayor a articulaciones pequeñas de los pies y las manos, aunque también tiende a involucrar articulaciones de las rodillas, hombros, codos y caderas (7,9–11). Las manifestaciones sintomatológicas en los pacientes con AR tienen a presentar dolor, hinchazón, rigidez matutina con una duración mayor a una hora y limitaciones de movimientos. La presencia de una inflamación crónica da lugar a unas deformidades



articulares características, como la desviación cubital de los dedos, dedo en martillo y dedo en cuello de cisne(11,12).

Al mismo tiempo, la AR puede presentar manifestaciones sistémicas, como fatiga, pérdida de peso, fiebre baja y malestar general. También puede presentar afectaciones en otros órganos y sistemas, dando lugar a complicaciones como nódulos reumatoides, vasculitis, pericarditis, fibrosis pulmonar y anemia (13–15). La presencia de una evolución persistente de la inflamación aumenta el riesgo de desarrollar aterosclerosis y enfermedades cardiovasculares, siendo una de las principales causas de mortalidad en los pacientes que presentan AR (16,17).

Por lo que se refiere al diagnóstico de artritis reumatoide, se basa a criterios clínicos, laboratorio y de imagen. Entre los criterios clínicos incluyen la presencia de la inflamación simétrica de las articulaciones, rigidez matutina prolongada y múltiples afectaciones articulares (18–20). Asimismo, los exámenes de laboratorio revelen la presencia de factor reumatoide (FR) y anticuerpos anti-péptido cíclicos citrulinados (anti- CCP), debido a que son marcadores serológicos en presencia de la enfermedad. Sin embargo, no todos los pacientes con AR tienden a presentar los anticuerpos, estos pacientes se los conoce como AR seronegativa (19,20).

Con respecto a las técnicas de imágenes, como ecografía, radiografía y resonancia magnética, tienen utilidad para evaluar el daño articular y monitorizar la progresión de los pacientes con AR. En las radiografías, presentan signos de erosiones óseas, estrechamiento del espacio articular y deformidades, aunque la presencia de estos cambios suele aparecer en etapas graves de la enfermedad. Por otro lado, la ecografía y la resonancia magnética presentan una mayor sensibilidad para detectar la inflamación sinovial y diagnosticar las erosiones tempranas (18–20).

Se tiene como objetivo presentar un caso clínico sobre manifestación clínica inusual de artritis reumatoide.



ANÁLISIS DEL CASO CLÍNICO ANAMNESIS

DATOS DE FILIACIÓN

Edad: 55 años **Sexo:** Femenino **Estado civil:** Casada

Raza: No especificado

Religión: No especificado

Fecha de nacimiento: 1970 / 05 / 20

Lugar de nacimiento: Quito

Lugar de residencia: Pisque Centro **Instrucción:** No especificado **Lateralidad:** No especificado

Profesión / Ocupación: No especificado

Grupo sanguíneo: O⁻

MOTIVO DE CONSULTA

Paciente femenina acude a control de seguimiento de artritis reumatoide (AR), presentando cuadros febriles de origen recurrente desde varios años con posible relación a la anemia y hepatoesplenomegalia.

ENFERMEDAD ACTUAL

Fiebre persistente, Hepatoesplenomegalia dolorosa, Anemia, Pérdida de peso, Inapetencia.



HISTORIA PASADA

Tabla 1: Historias Pasadas

ANTECEDENTES	CLÍNICOS	QUIRÚRGICOS	GINECO-OBSTÉTRICOS	FAMILIARES
	Diagnóstico previo de	Esplenectomía	No especificados	No especificados
	Artritis reumatoide.			
	Cuadro febril prolongado			
	Anemia			
	HÁBITOS			
	Alimentarios: No especificados			
	Alcohol: No especificados			
	Tabaco: No especificados			
	Drogas: No especificados			
	Actividad física: No especificados			
	Sueño: No especificados			
ALERGIAS Si ☐ No ☒		MEDICAMENTOS		
1.-		1.- Hidroxicloroquina	5- Sales de hierro	
2.-		2.- Metotrexato	6.-	
3.-		3.- Deflazacort	7.-	
4.-		4.- Ácido fólico	8.-	



EXAMEN FÍSICO

Signos vitales

- **Presión arterial (PA):** 90/50 mmHg
- **Frecuencia cardíaca (FC):** 68 latidos por minuto
- **Frecuencia respiratoria (FR):** 20 respiraciones por minuto
- **Temperatura:** Alza térmica de hasta 38.5 °C
- **Saturación de oxígeno (SpO2):** No especificado
- **FiO2:** No especificado

Medidas antropométricas

- **Peso:** 44 kg
- **Talla:** No especificado
- **Índice de Masa Corporal (IMC):** No calculado.

REVISIÓN DE APARATOS Y SISTEMAS

Tabla 2: Aparatos o sistemas

APARATO SISTEMA	O	CP	SP	Especifique
CP = Con patología SP = Sin patología				
1 Piel y Faneras		X		Ictericia generalizada, caída del cabello, tinte terroso.
2 Cabeza			X	Sin hallazgos relevantes.
3 Ojos			X	Sin hallazgos relevantes.



4	Oídos		X	Sin hallazgos relevantes.
5	Nariz		X	Sin hallazgos relevantes.
6	Boca	X		Lengua depapilada, mucosas secas.
7	Orofaringe		X	Sin hallazgos relevantes.
8	Cuello		X	Sin hallazgos relevantes.
9	Axilas – Mamas		X	Sin hallazgos relevantes.
10	Tórax		X	Sin hallazgos relevantes.
11	Abdomen	X		Hepatomegalia dolorosa de 10 cm bajo el reborde costal derecho; dolor en hipocondrio derecho sin signos peritoneales.
12	Columna Vertebral		X	Sin hallazgos relevantes.
13	Ingle – Periné		X	Sin hallazgos relevantes.
14	Miembros Superiores		X	Sin hallazgos relevantes.
15	Miembros Inferiores		X	Sin hallazgos relevantes.
16	Órganos de los sentidos		X	Sin hallazgos relevantes.
17	Respiratorio		X	Sin hallazgos relevantes.
18	Cardiovascular		X	Sin hallazgos relevantes.
19	Digestivo	X		Dolor en hipocondrio derecho relacionado con hepatomegalia.
20	Genital		X	Sin hallazgos relevantes.
21	Urinario		X	Sin hallazgos relevantes.
22	Musculo esquelético		X	Sin hallazgos relevantes.
23	Endocrino		X	Sin hallazgos relevantes.
24	Hemo linfático		X	Sin hallazgos relevantes.



EXÁMENES COMPLEMENTARIOS

Hemograma

- **Hemoglobina (Hb):** 10-12 g/dl (anemia moderada).
- **Hematocrito (Hct):** 30-34%.
- **Leucocitos:** 3130-3590/ μ l (leucopenia).
 - Neutrófilos: 61-69% (neutropenia relativa).
 - Linfocitos: 14-30%.
- **Plaquetas:** 331,000/ μ l (normal).
- **Volumen corpuscular medio (VCM):** 86 fl (normocítico).

Exámenes bioquímicos

- **Bilirrubina total:** 2.82 mg/dl.
 - Directa: 1.73 mg/dl.
 - Indirecta: 1.09 mg/dl.
- **Lactato deshidrogenasa (LDH):** 374 U/L.
- **Tiempo de protrombina (TP):** 16 segundos.
- **INR:** 1.37.
- **Tiempo de tromboplastina parcial (TTP):** 52 segundos.
- **B2-microglobulina:** Elevada a 13.3 mg/L (normal $\leq$ 2.4 mg/L).

Estudios adicionales



- **QuantiFERON positivo para tuberculosis.**
- **Medulograma:** Hipo celularidad generalizada con un predominio granulocítico, hipoplasia eritroide y megacariocítica.
- **TAC abdominal:** Hepatoesplenomegalia.

DIAGNÓSTICO

Síndrome de Felty CIE-10: M050

TRATAMIENTOS

- Medicación para artritis reumatoide:
 - Hidroxicloroquina (400 mg/día)
 - Metotrexato (12.5 mg/semana).
 - Deflazacort (6 mg/día).
 - Ácido fólico y sales de hierro para anemia.
- Manejo del cuadro febril:
 - Paracetamol (1000mg cada 8 horas).
 - Antibióticos previos por infecciones (positivo a cultivo de estafilococo tratado con Vancomicina).

EVOLUCIÓN DIARIA

Con respecto a la evolución diaria, está influenciada a la fiebre recurrente que manifestaba durante 2 años, acompañada de anemia y leucopenia. Demostrando un deterioro a su calidad de vida por las múltiples hospitalizaciones que presentaban resultados de mejoría parcial tras tratamiento antibiótico. En primeras instancias se sospechaba de enfermedades mielodisplásicas o tuberculosas debido a sus exámenes iniciales realizados como el quantiFERON positivo para



tuberculosis (TB), el B2 microglobulina elevada que sugiere activación del sistema inmunitario y medulograma para evaluar medula ósea descartando trastornos hematológicos.

Cabe considerar sobre el análisis de médula, se observa una presentación hipocelular para la edad, con hiper celularidad en la serie granulocítica junto a hipocelularidad de la serie eritroide y linfoplasmocítica. Tras estos hallazgos se presenta una compatibilidad con el Síndrome de Felty, no obstante, no se descarta totalmente la posibilidad de presentar una mielodisplásica. Por otro lado, la persistencia de la fiebre e ictericia se comenzó a plantear la posible hepatitis tóxica por los medicamentos que utilizaba como el metotrexato y el paracetamol, lo cual se toma la decisión de suspender medicamentos potenciales hepatotóxicos junto con el monitoreo de la función hepática.

Al mismo tiempo, el cultivo realizado dio positivo para *Staphylococcus* sensible a vancomicina donde se inició tratamiento con vancomicina durante catorce días. La paciente comenzó a tener mejoría parcial, no obstante, la continuación de fiebre hace que se tome la decisión de realizar esplenectomía, tras ella la paciente continua con fiebre e ictericia donde se descartó hepatitis tóxica y se obtuvo como diagnóstico definitivo el Síndrome de Felty.

CONCLUSIÓN

El presente caso clínico ilustra la complejidad diagnóstica del Síndrome de Felty, una manifestación extraarticular grave de la artritis reumatoide que representa aproximadamente el 1-3% de todos los casos y se caracteriza por la tríada clásica de artritis reumatoide, neutropenia y esplenomegalia. La presentación clínica atípica con fiebre recurrente, hepatoesplenomegalia y citopenias puede simular otras entidades como síndrome mielodisplásico, tuberculosis o neoplasias hematológicas, lo que requiere un enfoque diagnóstico diferencial exhaustivo



donde la β_2 -microglobulina elevada (13.3 mg/L) y el medulograma resultan fundamentales para confirmar el diagnóstico.

La coexistencia de tuberculosis latente (QuantiFERON positivo) añade complejidad al manejo, requiriendo evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio en el uso de terapias inmunosupresoras, mientras que la evolución prolongada con múltiples hospitalizaciones indica el impacto significativo en la calidad de vida y la necesidad de estrategias de manejo integral.

FINANCIAMIENTO

No monetario

CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés con personas o instituciones ligadas a la investigación.

AGRADECIMIENTOS

A la dirección de investigación de UNIANDES.

REFERENCIAS

1. Ren H, Wei G, Kong Z, Zhang M, Li Y, Liu S, et al. METTL3-mediated methylation of RAC2 contributes to cell motility, oxidative stress and inflammation in TNF- α -stimulated rheumatoid arthritis fibroblast-like synovial cells. *J Orthop Surg Res*. 2025 Feb 20 [citado 2025 Mar 10];20(1):180. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39980031/>.
2. Emerson D, Merriman E, Yachi PP. Rheumatoid arthritis associated cytokines and therapeutics modulate immune checkpoint receptor expression on T cells. *Front Immunol*. 2025 [citado 2025 Mar 10];16. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39981237/>.
3. Asgari N, Ghaemi EA, Tavasoli S, Aghaei M, Nikoo HR, Zamani S. Exploring the association between *Mycobacterium avium* subspecies *paratuberculosis* infection and rheumatoid arthritis: an immunological perspective. *Arthritis Res Ther*. 2025 Dec 1 [citado 2025 Mar 10];27(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39985098/>.
4. Lee J, Min HK, Lim JY, Song YS, Jeon JH, Jang SG, et al. Human nasal turbinate stem cells with specific gene signatures (HAS2, CXCL1, KRTAP1-5, GSTT2B, and C4B) attenuate rheumatoid arthritis. *Sci Rep*. 2025 Dec 1



- [citado 2025 Mar 10];15(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39987230/>.
5. Gholizadeh M, Asadi J, Aghaei M, Akbar S, Malakouti R, Sepehr KS, et al. The evaluation of PNPLA2, ATGL, and G0S2 levels in serum and PBMCs of the newly diagnosed and the chronic patients with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis*. 2025 Feb 1 [citado 2025 Mar 10];28(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39989302/>.
 6. Alvillar RE, Grady LO, Robbins D. Coexistent Felty's syndrome and palindromic rheumatism. *Ann Rheum Dis*. 1991 [citado 2025 Mar 10];50(12):953-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/1768169/>.
 7. Li RC, Xu WD, Liu XY, Fu L, Lan YY, Feng SY, et al. A risk prediction model for the development of rheumatoid arthritis, Sjögren's syndrome, systemic sclerosis in patients with systemic lupus erythematosus: multicenter approaches. *Int J Rheum Dis*. 2025 Feb 1 [citado 2025 Mar 10];28(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39995057/>.
 8. Bergmans B, Roks G, van Puijenbroek E, de Vries E, Murk JL. Progressive multifocal leukoencephalopathy in rheumatoid arthritis and biological therapies: a case report and review of the literature. *J Med Case Rep*. 2025 Dec 1 [citado 2025 Mar 10];19(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39994658/>.
 9. Dogru A, Gur Hatip F. Autoimmune thyroid disease and Sjögren disease: organ-specific disease triggered by systemic autoimmunity? *Medicina (Kaunas)*. 2025 Feb 1 [citado 2025 Mar 10];61(2). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40005404/>.
 10. Li Y, Cai M, Qin Y, Dai X, Liang L, Li Z, et al. MTHFD2 promotes osteoclastogenesis and bone loss in rheumatoid arthritis by enhancing CKMT1-mediated oxidative phosphorylation. *BMC Med*. 2025 Dec 1 [citado 2025 Mar 10];23(1). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40016725/>.
 11. Ahijón Lana M, Sivera Mascaró F, Fernández-Nebro A, Muntadas Castelló S, Pérez M, Otón T, et al. EducAR: implementing a multicomponent strategy to improve therapeutic adherence in rheumatoid arthritis. *RMD Open*. 2025 Jan 27 [citado 2025 Mar 10];11(1):e004989. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40021204/>.
 12. Chen S, Li X, Shen Y, Lin S, Shui X, Zhu H. BMSC-derived exosomes improve rheumatoid arthritis by regulating Th17 cell differentiation through targeting PRDM1. *Regen Med*. 2025 Jan 2 [citado 2025 Mar 10];20(1):35-44. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40022525/>.
 13. Huang L, Zhou Y, Liu Y, Xu P, Deng X. Medication adherence and illness perception in patients with rheumatoid arthritis: the mediating effect of self-efficacy. *J Musculoskelet Neuronal Interact*. 2025 Mar 1 [citado 2025 Mar 10];25(1):101-8. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40024233/>.



14. Liu L, Ambe K, Onishi M, Yoshii Y, Makino T, Tohkin M. Comparison of the efficacy and safety of disease-modifying antirheumatic drugs combination therapies: a systematic review and network meta-analysis. *Clin Transl Sci*. 2025 Mar 1 [citado 2025 Mar 10];18(3). Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40033744/>.
15. Mariette X, Borchmann S, Aspeslagh S, Szekanecz Z, Charles-Schoeman C, Schreiber S, et al. Major adverse cardiovascular, thromboembolic and malignancy events in the filgotinib rheumatoid arthritis and ulcerative colitis clinical development programmes. *RMD Open*. 2025 Jan 4 [citado 2025 Mar 10];11(1):e005033. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40037922/>.
16. Wang L, Hao M, Xu Y, Wang Z, Xie H, Zhang B, et al. Adipose-derived stem cells attenuate rheumatoid arthritis by restoring CX3CR1+ synovial lining macrophage barrier. *Stem Cell Res Ther*. 2025 Mar 5 [citado 2025 Mar 10];16(1):111. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40038808/>.
17. Weinblatt ME, Taylor PC, McInnes IB, Atsumi T, Strand V, Takeuchi T, et al. Long-term safety and efficacy of anti-GM-CSF otilimab in patients with rheumatoid arthritis: long-term extension of three phase 3 randomised trials (contrAst X). *BMJ Open*. 2025 Mar 5 [citado 2025 Mar 10];15(3):e088869. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40044198/>.
18. Jiang P, Zhao Y, Jia Y, Ma H, Guo Y, Yan W, et al. Multi-omics study on autophagic dysfunction molecular network in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. *J Transl Med*. 2025 Mar 5 [citado 2025 Mar 10];23(1):274. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40045304/>.
19. Zhu X, Lu H, Jia H, Wei X, Xue J, Li W, et al. Ferrostatin-1 reduces the inflammatory response of rheumatoid arthritis by decreasing the antigen presenting function of fibroblast-like synoviocytes. *J Transl Med*. 2025 Mar 6 [citado 2025 Mar 10];23(1):280. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40050869/>.
20. Sun H, Miao J, Zhang K, Zhang P, Shen H, Wang J, et al. Id2 exacerbates the development of rheumatoid arthritis by increasing IFN- γ production in CD4+ T cells. *Clin Transl Med*. 2025 Mar [citado 2025 Mar 10];15(3):e70242. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/40051059/>.

Derechos de autor: 2025 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/>