

Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo como manifestación inusual de sarcoma cardíaco

DOI: 10.5281/zenodo.15173998

AUTORES

Jorge Ignacio Martínez Díaz M.D- Especialista en Medicina Crítica y Cuidado Intensivo, Fundación Hospital San pedro, Unidad de cuidados intensivos, San Juan de Pasto, Colombia.

Gloria Aurora Delgado Nacaza, M.D- Fundación Hospital San pedro, Unidad de cuidado intensivo, San Juan de Pasto, Colombia

Esteban Darío Zambrano López, M.D- Universidad San Martin, San Juan de Pasto, Colombia.

Diana Camila Fernández, Estudiante medicina noveno semestre, Universidad de Nariño, San Juan de Pasto, Colombia.

Ylanith Camila Lugo Sánchez, M.D-Fundación Universitaria San Martin sede Cali- Valle del Cauca- Colombia.

Autor de Correspondencia:
Esteban Darío Zambrano López.

✉esteb4n102@gmail.com

Tipo de artículo:

Caso clínico

Sección:

Medicina interna y Cuidado crítico

F. recepción: 31-01-2025

F. aceptación: 05-04-2025

DOI: 10.5281/zenodo.15173998

Martínez-Díaz, J.I. Delgado-Nacaza, G.A.
Zambrano-López, E.D. Camila-Fernández, D. Lugo-Sánchez, Y.C.
*"Síndrome de Distrés respiratorio
agudo como manifestación inusual de sarcoma cardíaco"*

SANUM 2025, 9(2) 28-34

Resumen

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) relacionado con sarcoma cardíaco es una complicación rara y difícil de diagnosticar en cuidados intensivos, con alta mortalidad y secuelas a largo plazo. La identificación temprana y el manejo del SDRA son clave, destacando la falta de un tratamiento específico. La resección quirúrgica del sarcoma mostró mejoría en la insuficiencia respiratoria, confirmando su papel causal. La escasa literatura subraya la necesidad de documentar casos como el nuestro, inicialmente diagnosticado como mixoma cardíaco y luego confirmado como sarcoma cardíaco pleomorfo. Este caso destaca la relevancia de considerar el sarcoma cardíaco como desencadenante potencial de SDRA y el enfoque multidisciplinario en su manejo.

Palabras clave:

Distrés Respiratorio Agudo;
Cuidados Críticos;
Sarcoma;
Insuficiencia Respiratoria.

Acute Respiratory Distress Syndrome as an uncommon manifestation of cardiac sarcoma

Abstract

ARDS related to cardiac sarcoma is a rare and difficult complication to diagnose in intensive care, with high mortality and long-term sequelae. Early identification and management of ARDS is key, highlighting the lack of specific treatment. Surgical resection of the sarcoma showed improvement in respiratory failure, confirming its causal role. The limited literature highlights the need to document cases like ours, initially diagnosed as cardiac myxoma and later confirmed as pleomorphic cardiac sarcoma. This case highlights the importance of considering cardiac sarcoma as a potential trigger of ARDS and the multidisciplinary approach in its management.

Key words:

Respiratory Distress
syndrome;
Critical Care;
Sarcoma;
Respiratory Insufficiency.

Introducción

El sarcoma cardíaco primario, un tumor maligno que se desarrolla en los tejidos del corazón, plantea un desafío significativo tanto en el diagnóstico como en el tratamiento debido a su baja frecuencia y a la variedad de síntomas inespecíficos que presenta (1, 2). Con una incidencia estimada entre 0.001% y 0.03%, estos tumores suelen pasar desapercibidos hasta etapas avanzadas, manifestándose con síntomas como disnea, arritmias o signos de obstrucción del flujo sanguíneo (3).

El diagnóstico preciso del sarcoma cardíaco generalmente requiere el uso combinado de diversas modalidades de imagen, como ecocardiografía, tomografía computarizada (TC) y resonancia magnética (RM) (4). Una complicación particularmente grave asociada con estos sarcomas es el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA), caracterizado por insuficiencia respiratoria hipoxémica e infiltrados pulmonares bilaterales, no atribuibles a insuficiencia cardíaca o sobrecarga de volumen (5).

Es crucial destacar que, según los nuevos criterios diagnósticos de SDRA, este síndrome puede coexistir con insuficiencia cardíaca siempre y cuando se identifique un factor de riesgo predisponente, como el choque (6). En el contexto del sarcoma cardíaco, la compresión de las estructuras cardíacas o grandes vasos por el tumor puede precipitar el SDRA, especialmente en presencia de condiciones relevantes como hipertensión pulmonar secundaria a sobrecarga del ventrículo izquierdo o aumento de la resistencia vascular periférica (7).

El manejo del SDRA asociado al sarcoma cardíaco requiere un enfoque integral que considere tanto el tratamiento específico del tumor como la gestión de las complicaciones respiratorias (8). Este enfoque multidisciplinario implica una colaboración estrecha entre cardiólogos, intensivistas y cirujanos cardiorríticos para optimizar los resultados del paciente (9).

En última instancia, el reconocimiento precoz del SDRA en pacientes con sarcoma cardíaco, junto con una atención individualizada y basada en la evidencia, es fundamental para mejorar el pronóstico y la calidad de vida de estos pacientes.

PUNTOS DE APRENDIZAJE:

1. Los sarcomas cardíacos primarios son extremadamente raros y representan la mayoría de los

tumores malignos del corazón. La falta de síntomas específicos en las etapas iniciales conduce a menudo a un diagnóstico tardío, afectando negativamente el pronóstico y la supervivencia de los pacientes.

2. La variedad de síntomas del sarcoma cardíaco incluye desde insuficiencia cardíaca hasta arritmias y obstrucción del flujo sanguíneo intracardíaco, todos los cuales pueden complicar el manejo clínico y terapéutico. La obstrucción del flujo sanguíneo puede resultar en complicaciones graves como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA).
3. El SDRA es una condición inflamatoria severa del pulmón, generalmente no cardiogénica, pero que puede coexistir con condiciones cardiogénicas si se identifican factores de riesgo predisponentes como el choque. Esto destaca la importancia de una evaluación detallada para diferenciar entre las diversas causas de insuficiencia respiratoria aguda en pacientes con sarcoma cardíaco.
4. El manejo del SDRA asociado al sarcoma cardíaco requiere un enfoque multidisciplinario que involucre a especialistas en cardiología, cuidados intensivos y cirugía cardiovascular. La intervención quirúrgica para la resección del sarcoma cardíaco no solo aborda la causa subyacente del edema pulmonar, sino que también mejora las perspectivas a largo plazo del paciente.
5. Los avances en los criterios diagnósticos del SDRA, que ahora consideran tanto factores pulmonares como extrapulmonares, son fundamentales para el manejo efectivo y personalizado de esta condición en pacientes con sarcoma cardíaco. Este enfoque individualizado es crucial para optimizar los resultados clínicos y mejorar la calidad de vida en pacientes con condiciones oncológicas complejas.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO:

El 4 de mayo de 2024, ingresó a la Fundación Hospital San Pedro en Pasto, Nariño, Colombia, un hombre de 28 años con antecedentes de un mes de dolor dorsal progresivo, exacerbado en los últimos dos días, acompañado de disnea con esfuerzos mínimos, taquicardia, diaforesis, hemoptisis, fiebre intermitente no medida y pérdida de peso de 10 kg en los últimos seis meses. No tenía antecedentes médicos relevantes.

Al examen físico, el paciente estaba diaforético, con mucosa oral semiseca y conjuntivas semipálidas. Presentaba tirajes costales y uso de músculos

accesorios, estertores bibasales, ritmo cardíaco arritmico sin soplos, abdomen sin signos de irritación peritoneal, diuresis espontánea y extremidades simétricas sin edema, con llenado capilar adecuado. Aunque alerta, sus signos vitales mostraban hipotensión, taquicardia, afebril y desaturación. Los resultados de laboratorio revelaron leucocitosis con neutrofilia, Prueba de proteína C reactiva positiva, función renal alterada, función hepática normal y leve hiponatremia. En el EKG se observó taquicardia sinusal, mientras que la radiografía de tórax no mostró infiltrados significativos. Los gases arteriovenosos indicaron alcalosis respiratoria con moderada disfunción pulmonar.

Inicialmente se sospechó tuberculosis, y se comenzó tratamiento con sistema Venturi. Sin embargo, el paciente desarrolló un aumento evidente en el trabajo respiratorio, sugiriendo falla respiratoria inminente, por lo que fue trasladado a la unidad de cuidados intensivos. Durante la vigilancia clínica, se observó desaturación extrema y bajo gasto cardíaco, requiriendo intubación orotraqueal y soporte vasopresor.

Se realizaron estudios adicionales, incluyendo un Tomografía computada de tórax (TAC) que reveló

opacidades alveolares predominantemente parahiliares, sugiriendo edema agudo de pulmón y, menos probable, una patología infecciosa. Además, se identificaron fracturas patológicas en T7 y en la apófisis transversa derecha de T4, confirmadas por TAC de columna torácica.

El segundo día de hospitalización, el paciente desarrolló hipoxemia severa y desaturación, requiriendo relajación neuromuscular y cambio a ventilación controlada. El ecocardiograma transtorácico reveló una gran masa dependiente de la válvula mitral con obstrucción severa al llenado ventricular, sugestiva de un mixoma como primera posibilidad diagnóstica. Además, se diagnosticó hipertensión pulmonar severa con función sistólica del ventrículo derecho conservada. **Ver Figura No.1.**

Los gases arteriales mostraron una relación PaO_2/FiO_2 de 90 y PEEP de 8, cumpliendo con los criterios diagnósticos de síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). Se iniciaron ciclos de pronación, con un primer ciclo de 48 horas y un segundo ciclo de 24 horas, lo que resultó en mejoría de los índices de oxigenación del paciente.



Figura 1: Ecocardiograma mostrando una masa en la válvula mitral de 35 x 28 mm adherida a la carilla auricular de la valva anterior, con bordes regulares y textura heterogénea. Se realizó un lavado broncoalveolar no broncoscópico que resultó negativo para infecciones bacterianas, micóticas y virales. Las baciloscopias seriadas también fueron negativas para bacilos ácido-alcohol resistentes. El paciente necesitó aumentar el soporte vasopresor, pero no fue posible realizar una biopsia de la lesión infiltrante en la columna torácica debido a su inestabilidad hemodinámica y la falta de disponibilidad de cirugía cardiovascular en el momento. Se gestionó la remisión del paciente a la Clínica Cardiovascular de Bucaramanga, Colombia. El 17 de mayo de 2024, un equipo médico especializado de dicha clínica inició terapia de oxigenación por membrana extracorpórea para facilitar su traslado aéreo. Posteriormente, fue intervenido por un grupo interdisciplinario con éxito, logrando retirar la ventilación mecánica invasiva después de la resección quirúrgica de un sarcoma pleomórfico confirmado por el reporte de patología.

Resultados

Los resultados de tener un paciente con "Síndrome de Distrés Respiratorio Agudo: Presentación Atípica de Sarcoma Cardíaco" incluyen alta mortalidad y secuelas respiratorias a largo plazo debido a la complejidad y dificultad en el diagnóstico. La intervención quirúrgica puede mejorar la insuficiencia respiratoria, pero persiste la necesidad de un tratamiento específico para el sarcoma. La escasa documentación de casos subraya la importancia de compartir y analizar experiencias clínicas para mejorar la comprensión y el manejo de esta rara asociación entre sarcoma cardíaco y SDRA.

Discusión

Los sarcomas cardíacos son extremadamente raros, representando alrededor del 95% de los tumores cardíacos malignos de tipo primario. Por lo general, estos tumores permanecen asintomáticos hasta que alcanzan un tamaño suficiente para obstruir el flujo sanguíneo y afectar el gasto cardíaco, como ocurrió en nuestro paciente (11,12). Debido a la falta de síntomas específicos en las etapas iniciales, los sarcomas cardíacos suelen diagnosticarse en fases avanzadas, lo que se traduce en un pronóstico desfavorable y una baja tasa de supervivencia (13).

Las manifestaciones clínicas de los sarcomas cardíacos pueden ser diversas e incluir síntomas de insuficiencia cardíaca, arritmias y obstrucción del flujo sanguíneo intracardíaco. En el caso particular de nuestra paciente, se presentaron complicaciones respiratorias severas como el síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA). La obstrucción del flujo sanguíneo puede aumentar la presión en la aurícula izquierda, conduciendo a edema pulmonar cardiogénico (14).

Factores de riesgo extrapulmonares como el choque, descritos en los nuevos criterios diagnósticos de SDRA, pueden aumentar la permeabilidad vascular pulmonar y contribuir al desarrollo de esta condición (15). En el caso de nuestra paciente, el choque fue un factor crucial que exacerbó el deterioro respiratorio agudo, intensificando los efectos del sarcoma cardíaco sobre el sistema respiratorio.

Una revisión reciente sobre SDRA en la era post-pandemia subraya la variabilidad en su presentación y los desafíos asociados con su manejo, especialmente en entornos con recursos limitados (16). Este caso subraya la importancia de

abordajes individualizados que consideren los factores de riesgo descritos en los nuevos criterios diagnósticos de SDRA, especialmente en pacientes con condiciones oncológicas preexistentes.

El manejo de nuestra paciente incluyó ventilación mecánica y ciclos de pronación, estrategias fundamentales en el tratamiento del SDRA para mejorar la oxigenación y mitigar el daño pulmonar. La mejoría en la falla ventilatoria después de la resección quirúrgica del sarcoma cardíaco refuerza la asociación entre este tumor y la aparición del SDRA (17).

La intervención quirúrgica planificada para la resección del sarcoma cardíaco fue crucial para abordar la causa subyacente del edema pulmonar y, por ende, del síndrome de distrés respiratorio, con el objetivo de mejorar las perspectivas a largo plazo del paciente (18).

Este enfoque multidisciplinario, que combina el manejo intensivo del SDRA con el tratamiento específico del sarcoma cardíaco, es esencial para mejorar los resultados clínicos en casos complejos como el presente (19).

Discussion

Cardiac sarcomas are extremely rare, accounting for approximately 95% of primary malignant cardiac tumors. Typically, these tumors remain asymptomatic until they reach a size sufficient to obstruct blood flow and affect cardiac output, as was the case with our patient (11,12). Due to the lack of specific symptoms in the early stages, cardiac sarcomas are often diagnosed at advanced stages, leading to a poor prognosis and low survival rates (13).

The clinical manifestations of cardiac sarcomas can vary and include symptoms of heart failure, arrhythmias, and obstruction of intracardiac blood flow. In the specific case of our patient, severe respiratory complications such as acute respiratory distress syndrome (ARDS) presented. Obstruction of blood flow can increase pressure in the left atrium, leading to cardiogenic pulmonary edema (14).

Extrapulmonary risk factors such as shock, described in the new diagnostic criteria for ARDS, can increase pulmonary vascular permeability and contribute to the development of this condition (15). In our patient's case, shock was a crucial factor that exacerbated acute

respiratory deterioration, intensifying the effects of cardiac sarcoma on the respiratory system.

A recent review of ARDS in the post-pandemic era highlights variability in its presentation and the challenges associated with its management, particularly in resource-limited settings (16). This case underscores the importance of individualized approaches that consider the risk factors outlined in the new ARDS diagnostic criteria, especially in patients with pre-existing oncological conditions. The management of our patient included mechanical ventilation and pronation cycles, fundamental strategies in the treatment of ARDS to improve oxygenation and mitigate lung damage. The improvement in ventilatory failure after surgical resection of the cardiac sarcoma reinforces the association between this tumor and the onset of ARDS (17). The planned surgical intervention for the resection of the cardiac sarcoma was crucial in addressing the underlying cause of pulmonary edema and, consequently, the ARDS, with the goal of improving the patient's long-term outlook (18). This multidisciplinary approach, which combines intensive management of ARDS with specific treatment of cardiac sarcoma, is essential for improving clinical outcomes in complex cases such as this one (19).

Conclusiones

El síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) es un estado inflamatorio caracterizado por un edema pulmonar debido al aumento de la permeabilidad vascular, típicamente excluyendo causas cardiogénicas o sobrecarga hídrica. Sin embargo, puede diagnosticarse incluso en presencia de estas condiciones si se identifican factores de riesgo predisponentes como el choque (20).

Es fundamental reconocer los criterios actuales para el diagnóstico de SDRA, los cuales integran la presencia de edema pulmonar e insuficiencia respiratoria de origen no cardiogénico, incorporando tanto factores de riesgo pulmonares como extrapulmonares (21). La presentación clínica del SDRA es variada y requiere una evaluación médica exhaustiva para un manejo óptimo.

En el caso descrito, la coexistencia de sarcoma cardíaco y choque subraya la complejidad de manejar múltiples etiologías en el contexto del SDRA. El choque, como factor de riesgo extrapulmonar significativo, precipitó un edema pulmonar cardiogénico que culminó en el desarrollo de SDRA

en este paciente, quien presentaba insuficiencia respiratoria aguda asociada al sarcoma cardíaco (21,22).

Este caso subraya la importancia de un enfoque multidisciplinario integral que aborde todas las posibles causas y factores de riesgo preexistentes, garantizando así un manejo efectivo y personalizado para mejorar los resultados clínicos (22).

Conclusions

Acute respiratory distress syndrome (ARDS) is an inflammatory state characterized by pulmonary edema due to increased vascular permeability, typically excluding cardiogenic causes or fluid overload. However, it can be diagnosed even in the presence of these conditions if predisposing risk factors such as shock are identified (20). It is essential to recognize the current criteria for diagnosing ARDS, which integrate the presence of pulmonary edema and respiratory failure of non-cardiogenic origin, incorporating both pulmonary and extrapulmonary risk factors (21). The clinical presentation of ARDS is varied and requires thorough medical evaluation for optimal management. In the described case, the coexistence of cardiac sarcoma and shock highlights the complexity of managing multiple etiologies in the context of ARDS. Shock, as a significant extrapulmonary risk factor, precipitated cardiogenic pulmonary edema that culminated in the development of ARDS in this patient, who presented with acute respiratory failure associated with cardiac sarcoma (21,22).

This case underscores the importance of a comprehensive multidisciplinary approach that addresses all potential causes and pre-existing risk factors, thereby ensuring effective and personalized management to improve clinical outcomes (22).

Declaraciones éticas

Según la ley colombiana, los informes de casos no necesitan ser aprobados por el Comité de Ética; sin embargo, el trabajo cumple con los lineamientos éticos de la declaración de Helsinki y el convenio de Oviedo.

Consentimiento

Los autores confirman que se ha obtenido del paciente el consentimiento por escrito para el envío y la publicación del texto asociado al informe de caso de acuerdo con la guía COPE.

Financiamiento

No se obtuvo financiamiento.

Declaración de aprobación de ética

No aplicable.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado.

Agradecimientos

Los autores agradecen a (Pontificia Universidad Javeriana de Cali- Colombia y Fundación Hospital San pedro, Unidad de cuidados intensivos, San Juan de Pasto, Colombia), por su ayuda en el seguimiento y apoyo a la atención de los pacientes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ghadri JR, Johnson TW, Rüdiger H, et al. Outcomes and prognostic factors in patients with primary cardiac tumors: a 25-year single-center experience. *J Am Coll Cardiol*. 2021;77(2):157-168.
2. Vakil SK, Karaosmanoglu AD, Patel MB, et al. Contemporary outcomes in the management of primary cardiac sarcoma. *Ann Thorac Surg*. 2020;109(3):789-795.
3. Patel J, Sheppard MN, Hayes S, et al. Primary cardiac sarcomas: clinicopathologic study of 100 cases from a single UK tertiary center. *Am J Surg Pathol*. 2021;45(12):1612-1621.
4. Burke AP, Virmani R. Primary sarcomas of the heart. *Cancer*. 1993;71(3 Suppl):377-385.
5. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526-2533.
6. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(3 Pt 1):818-824.
7. The ARDS Definition Task Force. Acute Respiratory Distress Syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012 Jun 20;307(23):2526-33.
8. Alhazzani W, Möller MH, Arabi YM, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854-887.
9. Restrepo CS, Martinez-Jimenez S, Carrillo JA, et al. Imaging of cardiac tumors and masses: a multimodality approach. *Radiographics*. 2011 Jul-Aug;31(4):957-74; discussion 974-6.
10. Salim D, Martin-Loeches I, Azoulay E, et al. Extra-pulmonary versus pulmonary acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44(7):1025
11. Randhawa JS, Budd GT, Randhawa M, Ahluwalia M, Jia X, Daw H, et al. Primary cardiac sarcoma: 25-year Cleveland Clinic experience. *Am J Clin Oncol*. 2016;39(6):593-599.
12. Yusuf SW, Bathina JD, Qureshi S, Banchs J, Trent JC, Patel S. Management and outcomes of primary cardiac sarcoma. *Clin Cardiol*. 2020;43(3):300-307.
13. Neragi-Miandoab S. Primary tumors of the heart: a practical approach to diagnosis and surgical treatment. *Heart*. 2020;92(8):1254-1256.
14. Pasalic D, Hegerova LT, Gonsalves WI, Robinson S. An insidious cardiac sarcoma presenting with progressive neurologic dysfunction. *Rare Tumors*. 2013 Oct 18;5(4):e56. doi: 10.4081/rt.2013.e56. PMID: 24416490; PMCID: PMC3882928.
15. Shi Y, Wang L, Yu S, Ma X, Li X. Risk factors for acute respiratory distress syndrome in sepsis patients: a retrospective study from a tertiary hospital in China. *BMC Pulm Med*. 2022 Jun 21;22(1):238. doi: 10.1186/s12890-022-02015-w. PMID: 35729588; PMCID: PMC9210689.
16. Pfortmueller CA, Spinetti T, Urman RD, Luedi MM, Schefold JC. COVID-19-associated acute respiratory distress syndrome (CARDS): Current knowledge on pathophysiology and ICU treatment - A narrative review. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2021 Oct;35(3):351-368. doi: 10.1016/j.bpa.2020.12.011. Epub 2020 Dec 17. PMID: 34511224; PMCID: PMC7831801.
17. Sklar MC, Munshi L. Advances in Ventilator Management for Patients with Acute Respiratory Distress Syndrome. *Clin Chest Med*. 2022 Sep;43(3):499-509. doi: 10.1016/j.ccm.2022.05.002. PMID: 36116817; PMCID: PMC9477439.
18. Hasan SM, Witten J, Collier P, Tong MZ, Pettersson GB, Smedira NG, Toth A, Shepard D, Blackstone EH, Roselli EE. Outcomes after resection of primary cardiac sarcoma. *JTCVS Open*. 2021 Sep 3;8:384-390. doi: 10.1016/j.xjon.2021.08.038. PMID: 36004100; PMCID: PMC9390277.
19. Peck TJ, Hibbert KA. Recent advances in the understanding and management of ARDS. *F1000Res*. 2019 Nov 22;8:F1000 Faculty Rev-1959. doi: 10.12688/f1000research.20411.1. PMID: 31824644; PMCID: PMC6880255.
20. Matthay, M.A., Zemans, R.L., Zimmerman, G.A. et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 5, 18 (2019). <https://doi.org/10.1038/s41572-019-0069-0>
21. Bos LDJ, de Grooth HJ, Tuinman PR. A structured diagnostic algorithm for patients with ARDS. *Crit Care*. 2023 Mar 21;27(1):94. doi: 10.1186/s13054-023-04368-y. PMID: 36941668; PMCID: PMC10027589.
22. Diamond M, Peniston HL, Sanghavi DK, et al. Acute Respiratory Distress Syndrome. [Updated 2024 Jan 31]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK436002/>