

ACTUALIZACIÓN EN TRASTORNO DEL ESPECTRO AUTISTA EN EL ADULTO

UPDATE ON ADULT'S AUTISM SPECTRUM DISORDER

Dra. Ximena Cifuentes Monasterio ¹, Dr. Jorge González-Hernández ².

1. Residente de Neurología, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae
2. Docente de Neurología, Hospital de Urgencia Asistencia Pública, Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae

Correspondencia: ximecifuentes.monasterio@gmail.com

Resumen

El trastorno del espectro autista (TEA) es un trastorno del desarrollo neurológico caracterizado por déficits en la comunicación social y la presencia de conductas o intereses restringidos y repetitivos. Presenta una prevalencia creciente en niños y adultos, pero en adultos permanece infradiagnosticado, sobre todo en aquellos altamente funcionales, en quienes presentan otras comorbilidades neuropsiquiátricas asociadas, y también en mujeres. Este artículo aborda de forma concisa aspectos como su diagnóstico, tratamiento y pronóstico en la adultez, a través de una revisión de la literatura actualizada. Además, examina la legislación reciente en Chile que busca garantizar la inclusión y el respeto de los derechos de las personas con TEA, explorando los desafíos y las oportunidades a las que se enfrentan, así como las implicaciones de esta afección en su calidad de vida y salud física y mental.

Abstract

Autism spectrum disorder (ASD) is a neurological development disorder characterized by deficits in social communication and the presence of restricted and repetitive behaviors or interests. It has an increasing prevalence in children and adults, but in adults it remains underdiagnosed, especially in those highly functional, in those who have other associated neuropsychiatric comorbidities, and also in women. This article concisely addresses aspects such as diagnosis, treatment and prognosis in adulthood, through a review of the updated literature. Additionally, it examines recent legislation in Chile that seeks to ensure the inclusion and respect of the rights of people with ASD, exploring the challenges and opportunities they face, as well as the implications of this condition on their quality of life and physical and mental health.

Introducción

El TEA es una afección del neurodesarrollo cuyas características centrales son las dificultades en la interacción social y comunicativa y la presencia de estereotipos (rígidos, repetitivos) en la conducta en ciertas actividades, con resistencia a los cambios, o intereses restringidos que varían en gravedad y afectan significativamente el funcionamiento del individuo.

Se expresa de forma variable, en diferentes etapas de la vida, según el grado de coeficiente intelectual y comorbilidad asociada. Pueden tener dificultades cognitivas, conductuales y en la forma en que interpretan y regulan las emociones, sensibilidad sensorial alterada a sonidos, texturas, alimentos, etc. (NICE 2012)

Existe una escasa atención a este trastorno en la literatura médica en adultos y sus necesidades específicas han sido en gran medida pasadas por alto por el área de la salud, sobre todo aquellos adultos con habilidades cognitivas preservadas llamados de alto funcionamiento.

Fue descrito por primera vez en 1925 por la psiquiatra infantil Grunia Efimovna Sujareva y años más tarde, en 1943, Leo Kenner realizó la primera publicación llamada «Trastornos autistas del contacto afectivo» que iría desarrollándose en el tiempo con más investigaciones hasta reconocerse actualmente que la mayoría de las personas autistas son adultas, que no tienen una discapacidad intelectual y que es probable que no sean diagnosticadas. (Park et al 2016)

El síndrome de Asperger, que fue reconocido en la década de 1990, se caracterizaba por las alteraciones en la interacción social con un habla relativamente fluida y la ausencia de discapacidad intelectual significativa. Sin embargo, esta categoría ya no existe en las nuevas clasificaciones como el DSM-V, que han eliminado los subtipos de autismo. A pesar de ello, muchas personas autistas todavía encuentran útil la etiqueta de síndrome de Asperger para identificarse. (Berney et al 2020)

En la edad adulta los síntomas pueden ser leves, ya que han desarrollado estrategias para minimizar los efectos de las dificultades de comunicación social, suelen no tener conductas repetitivas obvias o se mueven en circunstancias menos exigentes, evitando exponerse al contacto social. Las características más leves pueden volverse subclínicas, estando presentes sólo en crisis o eventos adversos de la vida. (Balfe et al 2011)

Sin embargo, las derivaciones de adultos para la evaluación de posibles diagnósticos de TEA se han vuelto más comunes por la sospecha en pacientes con alta comorbilidad psiquiátrica, o en padres de niños recientemente diagnosticados, quienes reconocen similitudes en el patrón de desarrollo y síntomas. Además, hay mayor conciencia de los comportamientos y dificultades sociales en adultos, lo que ha llevado a un mayor interés en el diagnóstico en esta etapa de la vida. (Fombonne 2012)

Epidemiología

La prevalencia del TEA ha aumentado, probablemente por cambios en los criterios diagnósticos, un mejor rendimiento de las herramientas de detección y una mayor conciencia pública, llegando en EE.UU a 2,3% de los niños de 8 años y aproximadamente al 2,2% de los adultos, con una prevalencia mayor en hombres (3,7% versus 1,5% en sexo femenino). Se ha visto que las mujeres tienen mejores estrategias conductuales para ocultar síntomas en situaciones sociales y que los criterios diagnósticos podrían ser menos sensibles para su cuadro (Hirota et al 2023)

La gravedad del cuadro se clasifica según cuanto afecten la funcionalidad desde el grado de alteración social, comunicativa y la presencia de patrones de comportamientos repetitivos y restringidos. Según datos estadounidenses, la mayoría de los niños con TEA lo presenta a un nivel leve (58,3%), mientras el 34,8% a nivel moderado y un 6,9% severo. (National Health Statistic Reports 2013).

En Chile, a partir de las mismas estadísticas se estimaba que el 2017 habría 50.500 menores de 18 años con TEA y, considerando la población proyectada para el año 2016, se estima que cerca de 180000 personas podrían estar viviendo con trastorno del espectro autista en Chile. Si se incluye a las familias, se podría cuadruplicar el número de personas para las cuales el TEA es parte de su vida diaria y que por tanto, serán sujetos de apoyo y beneficios sociales. (Lampert - Grassi et al 2018)

Patogénesis

Se ha estimado que la heredabilidad de los TEA es aproximadamente del 80% y existe consenso en que mediante la epigenética se activan genes que afectan el neurodesarrollo fetal y así la conectividad neuronal dando origen a las conductas descritas. (Bai D, 2019) Existen algunas enfermedades genéticas como la esclerosis tuberosa, el síndrome de X frágil, de Turner, de Klinefelter entre otras, que pueden tener TEA asociado y también se han descrito múltiples genes involucrados. Además, se ha demostrado que estos individuos tienen diferencias en cuanto al volumen de sustancia gris y blanca, y cambios en estructura, organización y funcionamiento de vías como la mesolímbica y cortico-estriato tálamo-cortical, presentando interacciones funcionales aberrantes entre el núcleo accumbens y el área tegmental ventral en respuesta a estímulos sociales. (Berney et al 2020, Superkar et al 2019, Park et al 2016)

Otros factores significativos son la edad avanzada de los padres (tanto paterna como materna), factores ambientales y perinatales como exposiciones a tóxicos, teratógenos, algunos fármacos antiepilépticos e inhibidores de la recaptación de serotonina, depresión materna, agresiones perinatales e infecciones prenatales. (Park et al 2016)

Características clínicas

Los primeros signos y síntomas suelen manifestarse en los primeros 2 años de vida e incluyen la falta de respuesta al nombre, la limitada comunicación gestual y la ausencia de juego imaginativo.

Se puede establecer diagnóstico mediante los criterios del DSM-V-TR y la CIE-11, que deben afectar de forma significativa la funcionalidad del sujeto:

- Dificultades persistentes en la interacción y la comunicación social
 - Déficits en la reciprocidad socioemocional (acercamientos sociales inusuales), déficits en conductas comunicativas no verbales usadas en la interacción social (como por ejemplo anomalías en el contacto visual) y los déficits en el desarrollo, mantenimiento y comprensión de las relaciones.
- Comportamientos estereotipados (rígidos y repetitivos), resistencia al cambio o intereses restringidos
 - 2 o más de los siguientes actuales o del pasado:
 - Movimientos motores, uso de objetos o habla estereotipados o repetitivos.
 - Insistencia en la uniformidad con angustia ante pequeños cambios y patrones de pensamiento rígidos.
 - Intereses muy restringidos y fijos que son anormales en intensidad o enfoque.
 - Hiper o hiporreactividad a los estímulos sensoriales o intereses inusuales en aspectos sensoriales del entorno.
- Los síntomas del autismo tienen que manifestarse en el periodo de desarrollo temprano, aunque pueden no manifestarse plenamente hasta que las demandas del entorno excedan las capacidades del paciente.
- Las alteraciones no se explican mejor por una discapacidad intelectual o por un retraso global del desarrollo.
- Se debe especificar si se acompaña de
 - Déficit intelectual (hasta en un 29,8%) según la guía MINSAL 2011.
 - Deterioro del lenguaje.
 - Otro trastorno del neurodesarrollo, mental o del comportamiento.
 - Catatonia.
 - Condición médica como epilepsia (hasta en un 33%) o genética conocida o un factor ambiental. (Asociación Estadounidense de Psiquiatría 2022)

En mujeres el TEA puede ser difícilmente reconocido ya que su dificultad social suele ser por desinhibición, sus

intereses restringidos se pueden mimetizar con gustos por la ropa, literatura, etc., y no se asocia a conductas adictivas, más bien se confunden con trastornos de la personalidad límite, histriónico, obsesivo y con dificultad para definirse sexualmente. (Verde 2019)

El diagnóstico es clínico. Existen herramientas de screening para pacientes con trastorno del aprendizaje como el ADOS-G (Autism Diagnostic Observation Schedule-Generic) y sin trastorno del aprendizaje como el AAA (Adult Asperger Assessment) y el Cociente del espectro del autismo: 10 ítems (AQ-10).

En caso de resultar alteradas se debe realizar una evaluación neuropsicológica formal.

Es importante destacar que las explicaciones de las características diagnósticas tienden a centrarse en aspectos selectivos, lo que a menudo omite una amplia gama de habilidades y fortalezas asociadas.

Por ejemplo, muchas personas con TEA muestran una fascinación por sistemas y patrones, presentan una atención extraordinaria al detalle y tienen la capacidad de concentrarse durante períodos prolongados, lo que puede dar lugar a la manifestación de intereses intensos y persistentes.

Estas habilidades pueden fomentar la creatividad y la originalidad en diversas áreas. Asimismo, es relevante señalar que algunas personas con TEA pueden tener talentos inusuales en aspectos como la memoria, el procesamiento visual y la comprensión musical, que a menudo pasan desapercibidos a menos que se manifiesten de manera notable. (Berney et al. 2020)

Es esencial considerar una serie de condiciones psiquiátricas que pueden asociarse como también ser diferenciales, lo que complica aún más el proceso de diagnóstico. 84% de los pacientes TEA presenta una comorbilidad psiquiátrica; trastornos de ansiedad, trastorno obsesivo compulsivo, trastorno de la comunicación social, trastorno por déficit de atención e hiperactividad, como esquizofrenia, trastorno límite de la personalidad, depresión, agotamiento, trastornos de la conducta alimentaria y también síndromes catatónicos que pueden tener presentaciones clínicas inusuales y que son más probables en mujeres. (Fombonne 2012)

Tratamiento

El tratamiento del TEA en adultos se centra en las medidas no farmacológicas; que incluyen la educación, la formación y el apoyo/cuidado social necesarios para mejorar la capacidad de la persona para funcionar en el mundo cotidiano. Intervenciones como terapia cognitivo-conductual, apoyo en el empleo y manejo psiquiátrico. (Oshima 2023)

Las intervenciones conductuales deben adaptarse a las diferencias en comunicación, imaginación social y empatía de los individuos con autismo. Además, se deben realizar ajustes adecuados en la medicación por neurología o psiquiatría, con precaución en el uso de psicofármacos. Es fundamental un enfoque multidisciplinario que involucre a psicólogos, fonoaudiólogos y terapeutas ocupacionales, junto con el apoyo de familiares y cuidadores.

El tratamiento farmacológico es para tratar síntomas y mejorar calidad de vida ya que no existe una cura para el TEA. Los únicos fármacos aprobados por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) para alteraciones conductuales son Risperidona y Aripiprazol en niños. Fármacos aprobados por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) son el Haloperidol para agresividad grave persistente que no responde a otros tratamientos y Melatonina de liberación prolongada para el insomnio.

Faltan estudios rigurosos, con mayor número de pacientes y seguimientos más prolongados para poder tener evidencia consistente que apoye el manejo farmacológico en esta población. (Anagnostou 2018)

Las recomendaciones de la Guía NICE 2012 son:

- Usar antipsicóticos sólo cuando no se puedan aplicar intervenciones psicosociales u otros, por la gravedad de los síntomas conductuales. Monitorizar sus efectos después de 3-4 semanas y discontinuar si no hay respuesta clínicamente significativa a las 6 semanas.

- No usar anticonvulsivantes de forma rutinaria para el manejo de problemas conductuales.
- No usar antidepresivos (a menos que sea requerido para el manejo de una comorbilidad asociada).
- No usar fármacos para mejorar el funcionamiento cognitivo (ej. Inhibidores de la colinesterasa como Donepezilo, Galantamina y Rivastigmina) para manejo de síntomas centrales, problemas cognitivos o conductuales asociados. (Ure 2023)
- No usar oxitocina, secretinas, regulación por testosterona ya que no hay evidencia suficiente hasta el momento. (Hu 2023)

Pronóstico

Muchas investigaciones señalan que las personas adultas con TEA, incluso aquellos con un coeficiente intelectual dentro de la normalidad, enfrentan importantes desafíos en áreas como el empleo, las relaciones sociales, la salud física y mental, y la calidad de vida. A menudo, carecen del apoyo necesario para integrarse plenamente en la sociedad, y existen lagunas en la investigación sobre cómo desarrollar intervenciones más efectivas para adultos con TEA. Además, la mayoría de los estudios sobre el pronóstico se centran en personas jóvenes de entre 20 y 30 años, y hay una falta de datos sobre cómo evoluciona el TEA en la edad adulta media o tardía. Se necesitan estudios de seguimiento a lo largo de la vida para comprender mejor las trayectorias de desarrollo, identificar factores que influyen en el pronóstico y determinar cómo pueden modificarse estos factores para mejorar el futuro de estas personas. (Fombonne 2012)

También se ha observado un riesgo elevado de suicidio en individuos con TEA.

La calidad de las relaciones y la vida familiar de las personas con TEA no se ha estudiado sistemáticamente, pero se reconoce que pueden surgir desafíos significativos en estas áreas que requieren adaptaciones considerables. La información sobre los hijos de padres con TEA también es limitada, a pesar de que existe un riesgo genético elevado de TEA en sus descendientes.

La inteligencia y el desarrollo del lenguaje temprano son factores cruciales en el pronóstico del TEA. Aunque el coeficiente intelectual influye en los resultados, no es el único factor determinante, y algunas personas con coeficiente intelectual alto en la infancia aún pueden enfrentar dificultades en la edad adulta. El desarrollo temprano del lenguaje, especialmente antes de los 5 años, se relaciona positivamente con el funcionamiento en la vida adulta, mientras que aquellos que desarrollan el habla más tarde tienden a tener un pronóstico menos favorable.

La gravedad de los síntomas del TEA tiende a disminuir con el tiempo, pero no se han estudiado sistemáticamente las trayectorias de cambio a lo largo de la vida. Problemas médicos y de salud mental, así como condiciones comórbidas como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, también influyen en el pronóstico. Los factores ambientales, incluido el apoyo comunitario, pueden desempeñar un papel crucial en la calidad de vida de las personas con TEA.

En cuanto a la salud física y mental, se ha observado una alta prevalencia de condiciones de salud en personas con TEA, independientemente de su discapacidad intelectual. Las tasas de mortalidad son especialmente elevadas en mujeres, personas con epilepsia y aquellos con discapacidades de aprendizaje graves o profundas. La epilepsia se asocia con un coeficiente intelectual más bajo, género femenino, problemas de lenguaje, alteraciones del comportamiento y mayor mortalidad. (Bishop-Fitzpatrick 2019).

Además, se ha observado un mayor riesgo de demencia, incluida la enfermedad de Alzheimer, en personas mayores con TEA.

En resumen, el pronóstico del TEA en adultos es complejo y está influenciado por una variedad de factores, incluida la inteligencia, el desarrollo del lenguaje, los problemas de salud y el entorno social. Se necesita más

investigación para comprender completamente estas dinámicas y mejorar la calidad de vida de las personas con TEA a lo largo de su vida. (Roestorf 2019)

Ley TEA en Chile

El 2018, se aprobó la primera ley en favor de las personas con autismo en Chile; en marzo 2023, se actualizó y promulgó con el nombre de Ley de Autismo o Ley Número 21.545 en plan de “asegurar el derecho a la igualdad de oportunidades y resguardar la inclusión social de los niños, niñas, adolescentes y adultos con TEA, eliminar cualquier forma de discriminación, promover un abordaje integral de dichas personas en el ámbito social, de la salud y de la educación, y concientizar a la sociedad sobre esta temática”.

La ley establece definiciones de conceptos clave, como personas con TEA, que son individuos con diferencias en el desarrollo cerebral típico. Introduce los principios que guiarán la aplicación de la ley, incluyendo el trato digno, la autonomía progresiva, la perspectiva de género, la colaboración intersectorial, la participación social, la detección temprana y la consideración de la neurodiversidad. Así, establece medidas para prevenir la discriminación y la violencia contra ellos, y define las responsabilidades del Estado para promover el desarrollo personal en términos de inclusión social y educativa, para tener una vida independiente dentro de lo posible.

También entrega beneficios y protección a cuidadores de personas con TEA.

En el ámbito de la salud, la ley busca fomentar la detección temprana del TEA, incluyendo la identificación de signos de alerta en niños y adolescentes a través del sistema de salud familiar y la derivación adecuada para el diagnóstico en los entornos educativos. (Ministerio de Salud 2023)

Conclusión

A pesar de la creciente cantidad de investigaciones en niños con TEA, el diagnóstico en adultos sigue siendo un desafío debido a que se podría solapar con otras comorbilidades neuropsiquiátricas. Es tarea de neurólogos y psiquiatras actualizarse en este tópico que va en creciente desarrollo.

La base de evidencia para el tratamiento en adultos sigue siendo limitada, lo que destaca la necesidad de una mayor investigación en esta área. Además, se ha observado un uso significativo de medicamentos en adultos con TEA, lo que requiere una supervisión cuidadosa y seguimiento a largo plazo, teniendo en cuenta el manejo de comorbilidades asociadas de forma transdisciplinaria, junto con educar al paciente y su familia sobre los beneficios que se disponen gracias a la legislación chilena.

Referencias

-Anagnostou E. Clinical trials in autism spectrum disorder: evidence, challenges and future directions. *Curr Opin Neurol*. 2018 Apr;31(2):119-125. doi: 10.1097/WCO.0000000000000542. PMID: 29389748.

-Asociación Estadounidense de Psiquiatría. (2022). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (5ª ed., texto rev.). <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425787>

-Bai D, Yip BHK, Windham GC, Sourander A, Francis R, Yoffe R, Glasson E, Mahjani B, Suominen A, Leonard H, Gissler M, Buxbaum JD, Wong K, Schendel D, Kodesh A, Breshnahan M, Levine SZ, Parner ET, Hansen SN, Hultman C, Reichenberg A, Sandin S. Association of Genetic and Environmental Factors With Autism in a 5-Country Cohort. *JAMA Psychiatry*. 2019 Oct 1;76(10):1035-1043. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.1411. PMID: 31314057; PMCID: PMC6646998.

-Balfé M., D. Tantam, M. Campbell, "Possible Evidence for a Fall in the Prevalence of High-Functioning Pervasive Developmental Disorder with Age?", *Autism Research and Treatment*, vol. 2011, Article ID 325495, 8 pages, 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/325495>

-Barney Tom et al. Royal College of psychiatrists, CR228. The psychiatric management of autism in adults, jul 2020

-Bishop-Fitzpatrick Lauren, Rubenstein Eric, The physical and mental health of middle aged and older adults on the autism spectrum and the impact of intellectual disability, *Research in Autism Spectrum Disorders*, Volume 63,2019, Pages 34-41, ISSN 1750-9467, <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2019.01.001>.

-Fombonne Eric, *The Canadian Journal of Psychiatry*, Vol 57, No 5, May 2012

-Green, RM, Travers, AM, Howe, Y. et al. La mujer y el trastorno del espectro autista: diagnóstico e implicaciones para el tratamiento de adolescentes y adultos. *Representante de Psiquiatría Curr* 21 , 22 (2019). <https://doi.org/10.1007/s11920-019-1006-3>

-Hu L, Du X, Jiang Z, Song C, Liu D. Oxytocin treatment for core symptoms in children with autism spectrum disorder: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol*. 2023 Oct;79(10):1357-1363. doi: 10.1007/s00228-023-03545-w. Epub 2023 Aug 4. PMID: 37540265.

-Lewis, F., Karlsberg Schaffer, S., Sussex, J., O'Neill, P. y Cockcroft, L. (2014). La trayectoria de la demencia en el Reino Unido: marca la diferencia. *Oficina de Informes de Consultoría en Economía de la Salud* , 2013 , 1-55.

-Ley N° 21.545 - 2 de marzo 2023.-Establece la promoción de la inclusión, la atención integral, y la protección de los derechos de las personas con trastorno del espectro autista en el ámbito social, de salud y educación- Ministerio de salud

-National Institute for Health and Care Excellence. (2021). Trastorno del espectro autista en adultos: diagnóstico y tratamiento [NICE Guideline No. 142]. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg142>

-National Health Statistic Reports. (2013) Changes in Prevalence of Parent-reported Autism Spectrum Disorder in School-aged U.S. Children: 2007 to 2011–2012. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. Disponible en: <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhsr/nhsr065.pdf>

-Oshima F, Mandy W, Seto M, Hongo M, Tsuchiyagaito A, Hirano Y, Sutoh C, Guan S, Nitta Y, Ozawa Y,

Kawasaki Y, Ohtani T, Masuya J, Takahashi N, Sato N, Nakamura S, Nakagawa A, Shimizu E. Cognitive behavior therapy for autistic adolescents, awareness and care for my autistic traits program: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2023 Sep 7;23(1):661. doi: 10.1186/s12888-023-05075-2. PMID: 37679711; PMCID: PMC10485995.

-Park HR, Lee JM, Moon HE, Lee DS, Kim BN, Kim J, Kim DG, Paek SH. A Short Review on the Current Understanding of Autism Spectrum Disorders. *Exp Neurobiol*. 2016 Feb;25(1):1-13. doi: 10.5607/en.2016.25.1.1. Epub 2016 Jan 28. PMID: 26924928; PMCID: PMC4766109.

-Roestorf A., D.M. Bowler, M.K. Deserno, P. Howlin, L. Klinger, H. McConachie, J.R. Parr, P. Powell, B.F.C. Van Heijst, H.M. Geurts, "Older Adults with ASD: The Consequences of Aging." Insights from a series of special interest group meetings held at the International Society for Autism Research 2016–2017, *Research in Autism Spectrum Disorders*, Volume 63, 2019, Pages 3-12, ISSN 1750-9467, <https://doi.org/10.1016/j.rasd.2018.08.007>.

-Supekar K, Kochalka J, Schaer M, Wakeman H, Qin S, Padmanabhan A, Menon V. Deficits in mesolimbic reward pathway underlie social interaction impairments in children with autism. *Brain*. 2018 Sep 1;141(9):2795-2805. doi: 10.1093/brain/awy191. PMID: 30016410; PMCID: PMC6113649.

-Tomoya Hirota, Autism Spectrum Disorder A Review, *JAMA*. 2023;329(2):157-168. doi:10.1001/jama.2022.23661.

-Ure A, Cox GR, Haslam R, Williams K. Acetylcholinesterase inhibitors for autistic spectrum disorders. *Cochrane Database Syst Rev*. 2023 Jun 1;6(6):CD013851. doi: 10.1002/14651858.CD013851.pub2. PMID: 37267443; PMCID: PMC10233795.