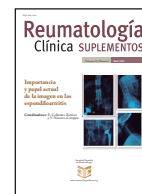




Sociedad Española  
de Reumatología

# Reumatología Clínica SUPLEMENTOS

www.reumatologiaclinica.org



## Utilidad de las técnicas de imagen para pronosticar la progresión del daño estructural

Luis Francisco Linares Ferrando<sup>a,\*</sup> y Cristina Fernández-Carballido<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Reumatología, Hospital Universitario Virgen de la Arrixaca, Murcia, España

<sup>b</sup>Sección de Reumatología, Hospital Universitario San Juan de Alicante, San Juan, Alicante, España

### RESUMEN

#### Palabras clave:

Espondiloartritis axial  
Espondilitis anquilosante  
Radiografía  
Stoke Ankylosing Spondylitis  
Spinal Score modificado  
Resonancia magnética  
Ecografía  
Tomografía computarizada

Se revisan las distintas técnicas de imagen desde el punto de vista de su utilidad o aplicabilidad como pruebas diagnósticas del desarrollo posterior de daño estructural en pacientes con espondiloartritis. La radiografía simple es la técnica de elección para cuantificar el daño estructural y su progresión. Su inconveniente es que se precisan, al menos, 2 años para detectar cambios y, en el caso de las articulaciones sacroilíacas, la reproducibilidad de las lecturas es baja. La existencia de daño estructural previo se ha asociado con mayor desarrollo de daño estructural futuro, tanto de las articulaciones sacroilíacas como de la columna vertebral. En el caso de la resonancia magnética de articulaciones sacroilíacas, la existencia, extensión e intensidad del edema de médula ósea/osteítis se han asociado con mayor progresión de la sacroilítis. En el caso de la resonancia magnética de columna, el desarrollo y mantenimiento de las lesiones grasas son un factor predisponente para el desarrollo de nuevos sindesmoftos más importante que la existencia de lesiones inflamatorias aisladas. La utilidad de las técnicas de imagen en el pronóstico del daño estructural en la enfermedad periférica está mucho menos establecida.

© 2019 Sociedad Española de Reumatología. Todos los derechos reservados.

#### Keywords:

Axial spondyloarthritis  
Ankylosing spondylitis  
Radiography  
Modified Stoke Ankylosing  
Spondylitis Spinal Score  
Magnetic resonance  
Ultrasound  
Computed tomography

### Utility of imaging techniques to predict progression of structural damage

#### ABSTRACT

This article reviews the different imaging studies available in terms of their utility or applicability in predicting progression of structural damage in patients with spondyloarthritis. Plain-film radiography is the first choice imaging technique to quantify structural damage and its progression. Its disadvantage is that at least 2 years are required to detect changes and that, in the case of sacroiliac joints, the reproducibility of the X-Ray readings is low. The presence of previous structural damage has been associated with greater development of future structural damage, both in the sacroiliac joints and in the spine. In magnetic resonance imaging of the sacroiliac joints, the extent and intensity of bone marrow oedema/osteitis have been associated with higher progression of sacroiliitis. In magnetic resonance imaging of the spine, the development and persistence of fatty lesions might be a more important predictive factor of the development of new syndesmophytes than the presence of isolated inflammatory lesions. The utility of the imaging techniques in predicting structural damage in peripheral disease is yet less well established.

© 2019 Sociedad Española de Reumatología. All rights reserved.

## Introducción

Son escasos los estudios que evalúan los factores pronósticos de daño estructural porque precisan ciertas condiciones: deben ser lon-

gitudinales y de larga duración, con el inherente sesgo de pérdida de pacientes en el seguimiento; además, idealmente, los pacientes deberían encontrarse en los estadios iniciales de la enfermedad, sin daño radiográfico. Además, consideraciones éticas hacen imposible comparar a tan largo plazo respecto a lo que sucedería sin emplear tratamiento.

La radiografía simple es la técnica de elección para cuantificar el daño estructural y su progresión<sup>1</sup>. Sin embargo, tiene el inconvenien-

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: Llf59t@gmail.com (L.F. Linares Ferrando).

te de que la progresión del daño detectable por radiografías es lenta y precisa, al menos, 2 años para detectar cambios. Esta progresión es incluso más lenta en las articulaciones sacroilíacas que en la columna vertebral<sup>2</sup>.

Las diferencias metodológicas de los estudios, como la variabilidad en los criterios de inclusión (pacientes con espondiloartritis axial [EspAax], con espondilitis anquilosante [EA] o con dolor lumbar inflamatorio sin diagnóstico de espondiloartritis [EspA]), el diferente tiempo de evolución de los pacientes evaluados o la secuencia (y conocerla o no) de lectura de las radiografías<sup>3</sup> influyen en las diferencias observadas. Además, el error de medición, particularmente en las articulaciones sacroilíacas, motivado por la difícil valoración, dada su complejidad anatómica, explica también una variabilidad considerable. Finalmente, el curso de la progresión radiográfica a nivel individual varía ampliamente de unos pacientes a otros.

## Papel de las técnicas de imagen en el pronóstico del daño estructural en la espondiloartritis axial

### Radiografía simple

**Articulaciones sacroilíacas.** La principal desventaja radica en que la reproducibilidad de las lecturas de radiografías de articulaciones sacroilíacas (SI) es baja, con solo moderado acuerdo entre los lectores respecto al grado de sacroilitis o en la valoración de su progresión a los 2 años (valores de  $\kappa$  en torno a 0,5-0,6)<sup>6</sup>. Pese a lo anterior, la radiografía simple continúa siendo el método de primera elección para el diagnóstico de sacroilitis y el método estándar de evaluación de la progresión radiográfica en las articulaciones SI en la espondiloartritis axial (EspAax)<sup>1</sup>.

Respecto a los factores predisponentes de la progresión de EspAax no radiográfica (EspAax-nr) a EA, en varios estudios se ha asociado la existencia de sacroilitis de bajo grado en las radiografías iniciales con mayor progresión a sacroilitis definida y, por tanto, progresión a EA, tanto en formas espontáneas<sup>4</sup> como familiares<sup>5</sup> de la enfermedad.

**Columna vertebral.** La progresión del daño estructural en la columna es muy variable de unos pacientes a otros. Aunque en grupo la tasa media de progresión sea notablemente estable, en pacientes individuales tiene un curso muy variable y, en gran medida, impredecible. Así, en el estudio de progresión a los 12 años de la cohorte OASIS (Outcome in AS International Study), en pacientes con EA, en que la tasa media de progresión fue de 1 unidad (Ud) del mSASSS (índice Stoke Ankylosing Spondylitis Spinal Score modificado, por sus siglas en inglés) por año, el 24% de los pacientes no mostró progresión, el 22% progresó rápidamente (definido como al menos un intervalo de 2 años con progresión  $\geq 5$  Ud mSASSS) y el resto presentaba tasas de progresión de, aproximadamente, 2 Ud mSASSS/2 años<sup>6</sup>, lo que ratificaba los resultados de estudios previos que mostraron la existencia de pacientes «progresores rápidos y lentos»<sup>7,8</sup>. En concreto, si bien la tasa media de progresión del grupo era de  $1,3 \pm 2,5$  Ud mSASSS por año en un estudio, el rango osciló entre 0 y 22,8 Ud mSASSS, lo que reflejaba la amplia variabilidad individual<sup>8</sup>.

Sin embargo, es el método más asequible y disponible, por lo que puede utilizarse para controlar el daño estructural a largo plazo, sobre todo la neoformación ósea en EspAax.

Respecto a los factores predisponentes de progresión radiográfica vertebral, el daño radiográfico basal de la columna vertebral se ha asociado con la posterior progresión radiográfica en diversos estudios. Los factores predisponentes mejor analizados son la existencia de sindesmófitos basales y el índice mSASSS.

Los sindesmófitos son el signo radiográfico de daño estructural más típico y, probablemente, el más relevante en los pacientes con EspAax. Varios estudios han demostrado asociación entre la existencia de sindesmófitos basales y progresión radiográfica en pacientes con EA, tanto en pacientes tratados con inhibidores del factor de ne-

crisis tumoral  $\alpha$  (anti-TNF- $\alpha$ , por sus siglas en inglés) como sin estos tratamientos<sup>8</sup>, lo que es un potente factor predisponente de la progresión del daño radiográfico a los 4 años<sup>9</sup>. Un estudio en pacientes con EspAax ha definido la existencia de sindesmófitos basales como el factor predisponente más potente de aparición de nuevos sindesmófitos a los 2 años (relación de probabilidades [OR]: 32,94 [intervalo de confianza al 95% (IC95%: 7,15-151,69)];  $p < 0,001$ )<sup>10</sup>.

El índice mSASSS<sup>11</sup> es el método actualmente aceptado para valorar la progresión del daño estructural vertebral en EspAax. Según este, se define como progresión radiográfica un aumento en 2 Ud o más, y se ha establecido en 2 años el período mínimo para detectar cambios<sup>12</sup>.

Se ha encontrado asociación entre mayor daño radiográfico basal (mayor mSASSS) y mayor progresión del daño estructural<sup>13</sup>. Además, se ha relacionado la existencia de un mSASSS basal medio mayor de 10 Ud con mayor progresión radiográfica<sup>6</sup>, lo que es un factor predisponente independiente de esta a los 2 años<sup>14</sup>.

### Resonancia magnética

**Resonancia magnética de articulaciones sacroilíacas (RM-SI).** Factores predisponentes de progresión de EspAax-nr a EA. Respecto al edema de médula ósea (EMO), varios estudios han observado que la existencia de osteítis o EMO en la RM basal de SI es uno de los principales factores predisponentes de daño radiográfico posterior<sup>15-18</sup>. También se ha observado que la existencia de EMO extenso ( $> 75\%$  en algún cuadrante) se asociaba con la progresión del daño estructural en radiografías realizadas a los 8 años<sup>17</sup>. Estudios recientes confirman estos resultados y han estimado que, mientras que un paciente con EspAax-nr, antígeno leucocitario humano B27 (HLA-B27) negativo, proteína C reactiva (PCR) normal y RM-SI negativa tendría una probabilidad de progresar de solo el 1,2%, esta probabilidad aumentaría al 18,4% si el paciente presenta HLA-B27 positivo, PCR elevada y EMO en la RM-SI basal<sup>4,19</sup>.

Respecto a las lesiones crónicas, los cambios crónicos en la RM-SI basal, como lesiones grasas y erosiones, también son factores predisponentes de daño radiográfico en algunos estudios longitudinales<sup>15,16</sup>. También se ha observado que las erosiones pueden estar presentes en RM-SI en fases muy iniciales, incluso en ausencia de EMO, y que su existencia podría estar asociada con mayor riesgo de progresión posterior de la columna vertebral<sup>18</sup>.

**Columna vertebral. Inflamación vertebral y posterior desarrollo de sindesmófitos.** Varios estudios han examinado la relación entre la existencia de cambios inflamatorios en la RM basal de la columna vertebral y el desarrollo de sindesmófitos en radiografías posteriores, en pacientes con EA<sup>20,21</sup>. Sin embargo, otros han documentado la aparición de más sindesmófitos en lugares que no tenían inflamación previa en la RM basal<sup>22</sup>. Estas diferencias se explican, en parte, por limitaciones técnicas ya que la RM solo detecta la mitad de las lesiones inflamatorias confirmadas histológicamente en pacientes con EA<sup>23</sup> y porque la RM es una instantánea temporal, que puede variar en días o semanas<sup>20</sup>. Además, los estudios radiográficos han obviado la valoración de la columna dorsal, por su dificultad y, sobre todo, porque muchas de estas lesiones inflamatorias agudas se combinan o se transforman en lesiones grasas.

**Papel de las lesiones grasas.** La aparición de lesiones grasas (LG) tras la resolución de la inflamación refleja el proceso de reparación ósea, que es probablemente independiente del tipo de tratamiento<sup>24</sup>. Varios estudios han demostrado que las LG son factores predisponentes de la formación de sindesmófitos<sup>21,22</sup> y de anquilosis de la articulación SI<sup>25</sup>. Baraliakos et al<sup>22</sup> observan que el mayor riesgo para el desarrollo de sindesmófitos a los 5 años se encontró en las esquinas vertebrales (EV) con lesiones mixtas de inflamación y degeneración grasa, seguidas de las EV con LG desarrolladas *de novo* o que

persistían en las RM realizadas a los 2 años. Sin embargo, las EV que solo presentaban inflamación al inicio del estudio, sin LG a los 2 años, desarrollaron menos sindesmófitos a los 5 años. Estos resultados sugieren que, además del control de las lesiones inflamatorias, también es prioritario evitar el desarrollo y mantenimiento de las LG ya que son un factor predisponente importante para el desarrollo de nuevos sindesmófitos.

#### Otras pruebas

La tomografía computarizada (TC) aporta más información del daño estructural que la radiografía convencional, especialmente en columna dorsal y en la valoración de erosiones y sindesmófitos iniciales<sup>1</sup>. Sin embargo, la alta dosis de radiación limita su uso y no existen estudios con TC como factor predisponente del daño estructural. La nueva generación de TC helicoidales, con imágenes tridimensionales, permite analizar el crecimiento progresivo de los sindesmófitos en pacientes con EA, con una sensibilidad al cambio superior a la RM o la radiografía<sup>26</sup>. Es posible que en el futuro se emplee TC de baja radiación para evaluar el daño estructural y sus factores predisponentes con mayor precisión.

### Papel de las técnicas de imagen en el pronóstico del daño estructural en la artritis psoriásica y la espondiloartritis periférica

#### Radiografía simple

*Daño radiográfico basal como factor predisponente de daño radiográfico posterior.* La evaluación radiográfica es muy importante en la valoración de pacientes con artritis psoriásica (APs), tanto como medida de desenlace como factor predisponente del daño estructural, aunque es menos sensible para valorar las erosiones que la TC o la RM. En la APs, la existencia de daño articular en la radiografía inicial ha demostrado ser un factor predisponente independiente de la progresión radiográfica<sup>27</sup>.

#### Ecografía

*Sinovitis como factor predisponente de progresión radiográfica.* Apenas se ha evaluado el papel pronóstico de la sinovitis ecográfica. El-Miedany et al evaluaron la utilidad de la ecografía (US) para pronosticar el daño estructural en 126 pacientes con APs e identificaron la persistencia de sinovitis o entesitis ecográfica a los 6 meses como factor predisponente independiente de progresión estructural futura (OR: 6,62 [IC95%: 1,11-1,83];  $p = 0,0001$ )<sup>28</sup>.

*Entesitis como factor predisponente de daño estructural periférico.* En el estudio anterior<sup>27</sup> observaron también que la entesitis basal determinada por Power Doppler y su persistencia a los 6 meses se asociaba con progresión del daño estructural (con un riesgo 3,5 veces mayor). Otros estudios han relacionado la existencia de entesitis ecográfica con daño estructural radiográfico<sup>29</sup> si bien, al ser transversales, no pueden considerarse factores predisponentes, pues se necesitan estudios longitudinales para confirmar su valor predictivo.

#### Resonancia magnética

El EMO es un factor pronóstico importante para el desarrollo de erosiones en pacientes con artritis reumatoide (AR) de inicio. Sin embargo, los estudios sobre APs son escasos<sup>30</sup>. En el único estudio longitudinal realizado<sup>30</sup>, el EMO en la RM inicial fue factor predisponente de futuras erosiones en articulaciones de la mano con una OR de 10 (IC95%: 2,1-49). Sin embargo, en pacientes con EspA y oligoartritis con afección de rodilla, la existencia de EMO basal en la RM de rodilla no tuvo valor predictivo sobre la aparición de cambios estructurales en radiografías a los 10 años<sup>31</sup>.

Por todo ello, el papel de estas técnicas de imagen en la valoración del daño estructural en las espondiloartritis periféricas está aún por definir.

### Conflicto de intereses

Cristina Fernández-Carballido ha recibido financiación para asistir a cursos o reuniones y honorarios por conferencias (Abbvie, Celgene, Janssen, Lilly, MSD, Novartis, Pfizer, Roche y UCB), por participación en ensayos clínicos (Novartis) y por asesoría científica (Abbvie, Celgene, Janssen, Lilly y Novartis), no relacionados con el trabajo publicado. Luis Francisco Linares Ferrando ha recibido honorarios por asesoría científica (Abbvie, Pfizer y Novartis) y conferencias (Abbvie, MSD, Novartis, Pfizer, Grunenthal y UCB), no relacionados con el trabajo publicado.

### Información sobre el suplemento

Este artículo forma parte del suplemento titulado «Importancia y papel actual de la imagen en las espondiloartritis», que ha sido patrocinado por Novartis.

### Bibliografía

- Mandl P, Navarro-Compan V, Terslev L, Aegerter P, van der Heijde D, D'Agostino MA, et al. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis.* 2015; 74:1327-39.
- Baraliakos X, Listing J, Brandt J, Haibel H, Rudwaleit M, Sieper J, et al. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 4 years of treatment with the anti-TNF-alpha antibody infliximab. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46:1450-3.
- Wanders A, Landewe R, Spoorenberg A, de Vlam K, Mielants H, Dougados M, et al. Scoring of radiographic progression in randomised clinical trials in ankylosing spondylitis: a preference for paired reading order. *Ann Rheum Dis.* 2004;63:1601-4.
- Poddubnyy D, Rudwaleit M, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, et al. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis.* 2011;70:1369-74.
- Costantino F, Zeboulon N, Said-Nahal R, Breban M. Radiographic sacroiliitis develops predictably over time in a cohort of familial spondyloarthritis followed longitudinally. *Rheumatology (Oxford).* 2017;56:811-7.
- Ramiro S, Stolwijk C, van Tubergen A, van der Heijde D, Dougados M, van den Bosch F, et al. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:52-9.
- Brophy S, Mackay K, Al-Saidi A, Taylor G, Calin A. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol.* 2002;29:1236-43.
- Baraliakos X, Listing J, von der Recke A, Braun J. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis--evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol.* 2009;36:997-1002.
- van Tubergen A, Ramiro S, van der Heijde D, Dougados M, Mielants H, Landewe R. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis.* 2012;71:518-23.
- Poddubnyy D, Haibel H, Listing J, Marker-Hermann E, Zeidler H, Braun J, et al. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondyloarthritis. *Arthritis Rheum.* 2012;64:1388-98.
- Creemers MC, Franssen MJ, van't Hof MA, Gribnau FW, van de Putte LB, van Riel PL. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis.* 2005;64:127-9.
- Maksymowych WP. Controversies in conventional radiography in spondyloarthritis. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2012;26:839-52.
- Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Brandt J, Sieper J, Braun J. Radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis after 2 years of treatment with the tumour necrosis factor alpha antibody infliximab. *Ann Rheum Dis.* 2005; 64:1462-6.
- Maksymowych WP, Landewe R, Conner-Spady B, Dougados M, Mielants H, van der Tempel H, et al. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2007;56:1846-53.
- Akar S, Isik S, Birlilik B, Solmaz D, Sari I, Onen F, et al. Baseline sacroiliac joint magnetic resonance imaging abnormalities and male sex predict the development of radiographic sacroiliitis. *Clin Rheumatol.* 2013;32:1511-7.
- Madsen KB, Schiottz-Christensen B, Jurik AG. Prognostic significance of magnetic resonance imaging changes of the sacroiliac joints in spondyloarthritis--a follow-up study. *J Rheumatol.* 2010;37:1718-27.
- Bennett AN, McGonagle D, O'Connor P, Hensor EM, Sivera F, Coates LC, et al. Severity of baseline magnetic resonance imaging-evident sacroiliitis and HLA-B27 status in early inflammatory back pain predict radiographically evident ankylosing spondylitis at eight years. *Arthritis Rheum.* 2008;58:3413-8.

18. Maksymowych WP, Wichuk S, Dougados M, Jones H, Szumski A, Bukowski JF, et al. MRI evidence of structural changes in the sacroiliac joints of patients with non-radiographic axial spondyloarthritis even in the absence of MRI inflammation. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:126.
19. Dougados M, Sepriano A, Molto A, van Lunteren M, Ramiro S, de Hooge M, et al. Sacroiliac radiographic progression in recent onset axial spondyloarthritis: the 5-year data of the DESIR cohort. *Ann Rheum Dis.* 2017;76:1823-8.
20. Baraliakos X, Listing J, Rudwaleit M, Sieper J, Braun J. The relationship between inflammation and new bone formation in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2008;10:R104.
21. Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Conner-Spady B, Maksymowych WP. Focal fat lesions at vertebral corners on magnetic resonance imaging predict the development of new syndesmophytes in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 2011;63:2215-25.
22. Baraliakos X, Heldmann F, Callhoff J, Listing J, Appelboom T, Brandt J, et al. Which spinal lesions are associated with new bone formation in patients with ankylosing spondylitis treated with anti-TNF agents? A long-term observational study using MRI and conventional radiography. *Ann Rheum Dis.* 2014;73:1819-25.
23. Appel H, Lodenkemper C, Grozdanovic Z, Ebhardt H, Dreimann M, Hempfing A, et al. Correlation of histopathological findings and magnetic resonance imaging in the spine of patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R143.
24. Poddubnyy D, Listing J, Sieper J. Brief Report: Course of active inflammatory and fatty lesions in patients with early axial spondyloarthritis treated with infliximab plus naproxen as compared to naproxen alone: Results from the infliximab as first line therapy in patients with early active axial spondyloarthritis trial. *Arthritis Rheumatol.* 2016;68:1899-903.
25. Maksymowych WP, Wichuk S, Chiowchanwisawakit P, Lambert RG, Pedersen SJ. Fat metaplasia and backfill are key intermediaries in the development of sacroiliac joint ankylosis in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheumatol.* 2014;66:2958-67.
26. Tan S, Yao J, Flynn JA, Yao L, Ward MM. Quantitative syndesmophyte measurement in ankylosing spondylitis using CT: longitudinal validity and sensitivity to change over 2 years. *Ann Rheum Dis.* 2015;74:437-43.
27. Fam AG, Rubenstein JD, Chin-Sang H, Leung FY. Computed tomography in the diagnosis of early ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum.* 1985;28:930-7.
28. El-Miedany Y, El-Gaafary M, Youssef S, Ahmed I, Nasr A. Tailored approach to early psoriatic arthritis patients: clinical and ultrasonographic predictors for structural joint damage. *Clin Rheumatol.* 2015;34:307-13.
29. Polachek A, Cook R, Chandran V, Gladman DD, Eder L. The association between sonographic enthesitis and radiographic damage in psoriatic arthritis. *Arthritis Res Ther.* 2017;19:189.
30. Poggenborg RP, Wiell C, Boyesen P, Boonen A, Bird P, Pedersen SJ, et al. No overall damage progression despite persistent inflammation in adalimumab-treated psoriatic arthritis patients: results from an investigator-initiated 48-week comparative magnetic resonance imaging, computed tomography and radiography trial. *Rheumatology (Oxford).* 2014;53:746-56.
31. Bennett AN, Marzo-Ortega H, Tan AL, Hensor EM, Green M, Emery P, et al. Ten-year follow-up of SpA-related oligoarthritis involving the knee: the presence of psoriasis but not HLA-B27 or baseline MRI bone oedema predicts outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51:1099-106.