

Utilización de tallos femorales porosos extendidos en revisiones de cadera

PABLO BRUNO,* FERNANDO M. BIDOLEGUI,* SEBASTIÁN P. PEREIRA,*
BARTOLOMÉ ALLENDE,* GABRIEL VINDVER#

*Sanatorio Allende, Córdoba
#Hospital Sirio-Libanés, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Recibido el 17-6-2015. Aceptado luego de la evaluación el 27-4-2016 • Dr. PABLO BRUNO • brunopablo25@hotmail.com

Resumen

Introducción: Ante el difícil y cada vez más frecuente escenario de una revisión de cadera, existen diferentes alternativas para conseguir una fijación estable y duradera del componente femoral. El objetivo de este estudio fue evaluar la evolución clínica y radiográfica de los pacientes sometidos a una revisión del componente femoral con tallo cilíndrico de superficie rugosa extendida.

Materiales y Métodos: Se llevó a cabo un estudio multicéntrico y retrospectivo de 148 pacientes, operados entre marzo de 1997 y marzo de 2010, a quienes se les realizó una cirugía de revisión femoral con un tallo cilíndrico con recubrimiento poroso. La edad promedio era de 63.1 años.

Resultados: El seguimiento promedio fue de 7.7 años. En 134 (89,9%) pacientes, se observó una fijación ósea estable; en 12 (8%), una fijación fibrosa estable y, en 3 (2%), una fijación fibrosa inestable. El puntaje de Harris se modificó de 41 en el preoperatorio a 92 después de la cirugía. Las complicaciones fueron infección profunda (2 casos, 1,3%), fractura de fémur intraoperatoria (12,8%) y luxación protésica (3 casos, 2%).

Conclusión: Los tallos cilíndricos con recubrimiento poroso han demostrado ser un eficaz recurso para solucionar la mayoría de las revisiones femorales por la posibilidad de obtener fijación estable a corto y largo plazo.

Palabras clave: Revisión de cadera; defecto femoral; tallo cilíndrico poroso.

Nivel de Evidencia: IV

USE OF EXTENSIVELY POROUS FEMORAL STEM IN REVISION HIP ARTHROPLASTY

Abstract

Introduction: In the set of hip revision surgery there are different options to achieve a stable fixation of the femoral component. The objective of this study was to evaluate the clinical and radiographic outcomes of patients who underwent hip revision with cylindrical extensively porous stem.

Methods: Between March 1997 and March 2010 a multicenter retrospective study was performed in 148 patients who underwent hip revision with cylindrical extensively porous stem. The mean age was 63.1 years.

Results: The follow-up was 7.7 years. One hundred thirty-four (89.9%) patients achieved a stable bone ingrowth fixation; 12 (8%) a stable fibrous fixation and 3 (2%) a non-stable fixation. The Harris Hip Score improved from 41 points before surgery to 92 points in the postoperative period. Complications included: two deep infections (1.3%), 12 intra-operative femoral fractures (8%) and three hip dislocations (2%).

Conflicto de intereses: Los autores no declaran conflictos de intereses.

Conclusion: The cylindrical extensively porous femoral stem seems to be a reliable technique for femoral hip revision surgery, as it is possible to obtain a short- and long-term stable fixation.

Key words: Hip revision; femoral bone loss; cylindrical femoral stem.

Level of Evidence: IV

Introducción

Debido al esperado aumento en la demanda de artroplastias totales de cadera durante los próximos 25 años, se prevé que la tasa de revisiones crecerá en forma proporcional.¹ Datos compilados por Kurtz y cols., entre 1990 y 2002, arrojaron un aumento del 60% en la cantidad total de revisiones, en los Estados Unidos, y se espera que esa tendencia continúe.²

Al efectuar una revisión de cadera, el cirujano se enfrenta al desafío de obtener una fijación duradera y estable de los componentes protésicos y de restaurar la biomecánica articular, pese a tener, en algunas ocasiones, importantes déficits del capital óseo secundarios a osteólisis, aflojamientos sépticos, fracturas y por extracción de los componentes protésicos previamente implantados. Ante la presencia de un déficit óseo en la región del fémur proximal, serán necesarias diferentes alternativas para la fijación del componente protésico. La fijación distal mediante tallos no cementados cilíndricos de recubrimiento poroso extendido (2/3 o más de la longitud del implante cubierta por superficie rugosa) es una de las opciones para solucionar este problema.³⁻⁷

Otras técnicas propuestas son la impactación de aloinjerto molido con vástagos cementados,⁸⁻¹² tallos no cementados cónicos estriados,¹³ tallos no cementados de fijación proximal¹⁴ y prótesis tumorales.¹⁵

El objetivo de este estudio es evaluar los resultados clínicos y radiológicos de los pacientes sometidos a una revisión del componente femoral con tallo cilíndrico de superficie porosa extendida.

Materiales y Métodos

En un estudio multicéntrico, se evaluó retrospectivamente a 148 pacientes, a quienes se les realizó una cirugía de revisión de cadera entre marzo de 1997 y marzo de 2010; tratados por dos equipos de cirujanos ortopedistas. Los pacientes eran 48 mujeres (59,4%) y 60 hombres (40,6%), que fueron sometidos a una revisión del componente femoral con la colocación de 150 tallos porosos extendidos. En 77 pacientes (52%), se operó la cadera derecha y, en 71 (48%), la izquierda. Cabe destacar que a una paciente se le efectuó la revisión de las dos caderas y que otro paciente fue sometido a una segunda cirugía de revisión con la colocación de un tallo de superficie porosa extendida. La edad promedio de nuestra población era de 63.1 años (rango de 28 a 89). El seguimiento promedio fue de 7.7 años, con un tiempo mínimo de 3 años y uno máximo de 17 años. El tiempo desde la última cirugía has-

ta la revisión y colocación del tallo definitivo fue de 10.7 años en promedio. La cirugía de revisión se realizó en 88 casos (58,6%) por aflojamiento aséptico del componente femoral, 65 de ellos (73,8%) eran tallos cementados y 23 (26,2%), no cementados. Cuarenta y un pacientes (27,3%) tuvieron un aflojamiento séptico del vástago femoral, por lo que el tratamiento se realizó en dos tiempos, colocando un espaciador de cemento con antibiótico en la primera cirugía, para luego implantar la prótesis definitiva en un segundo tiempo. Catorce casos (9,3%) fueron a causa de una fractura periprotésica; cuatro (2,6%), como rescate de una osteosíntesis fallida y tres (2%), como consecuencia de la rotura del tallo femoral primario.

Los tallos utilizados fueron Solution® (Depuy, Warsaw, Indiana, EE.UU.) en 107 pacientes (71,3%), ZMR® modulares (Zimmer, Warsaw, Indiana, EE.UU.) en 17 casos (11,3%), Restoration® (Stryker, Mahwah, NJ, EE.UU.) en 13 (8,6%) y Versys® (Zimmer, Warsaw, Indiana, EE.UU.) en 13 (8,6%).

Las longitudes de los tallos fueron: 254 mm (75 casos), 200 mm (55 casos), 220 mm (ZMR porosos) (7 casos), 170 mm (ZMR porosos) (7 casos), 150 mm (5 casos) y 305 mm (un caso). Se utilizaron 42 tallos (28%) de 15 mm de diámetro, 37 (24,6%) de 16,5 mm, 30 (20%) de 18 mm, 18 (12%) de 13,5 mm, 17 (11,3%) de 19,5; cuatro (2,6%) de 12 mm y dos (1,3%) de 10,5 mm. Ochenta y nueve tallos (59,4%) fueron curvos y 61 (40,6%), rectos.

Se emplearon la clasificación de Paprosky para los defectos femorales⁴ y la clasificación de Vancouver¹⁶ para los casos de fracturas periprotésicas.

Técnica quirúrgica

En todos los casos, se realizó la planificación prequirúrgica para determinar el diámetro y la longitud de la prótesis necesaria. Se efectuó siempre un abordaje posterolateral. Se realizó una osteotomía femoral extendida en 119 casos (79%), ya que esta nos permite la extracción más simple del tallo anterior, de restos de cemento y membranas; y ayuda a prevenir posibles complicaciones en la colocación del nuevo tallo.^{17,18} El objetivo es obtener un contacto de buena calidad, de 4 a 6 cm, entre el tallo y la cortical femoral.⁴ El canal femoral se preparó mediante el fresado manual progresivo con fresas crecientes de 0,5 mm hasta conseguir el contacto suficiente para la posterior colocación segura del tallo. Luego, se redujo el fragmento osteotomizado y se realizó la osteosíntesis con dos o tres lazadas de alambre según el tamaño del fragmento, con la opción de colocar injerto autólogo cuando los fragmentos óseos no tienen contacto íntimo (Figura 1). Las indicaciones posteriores a la cirugía fueron: seis

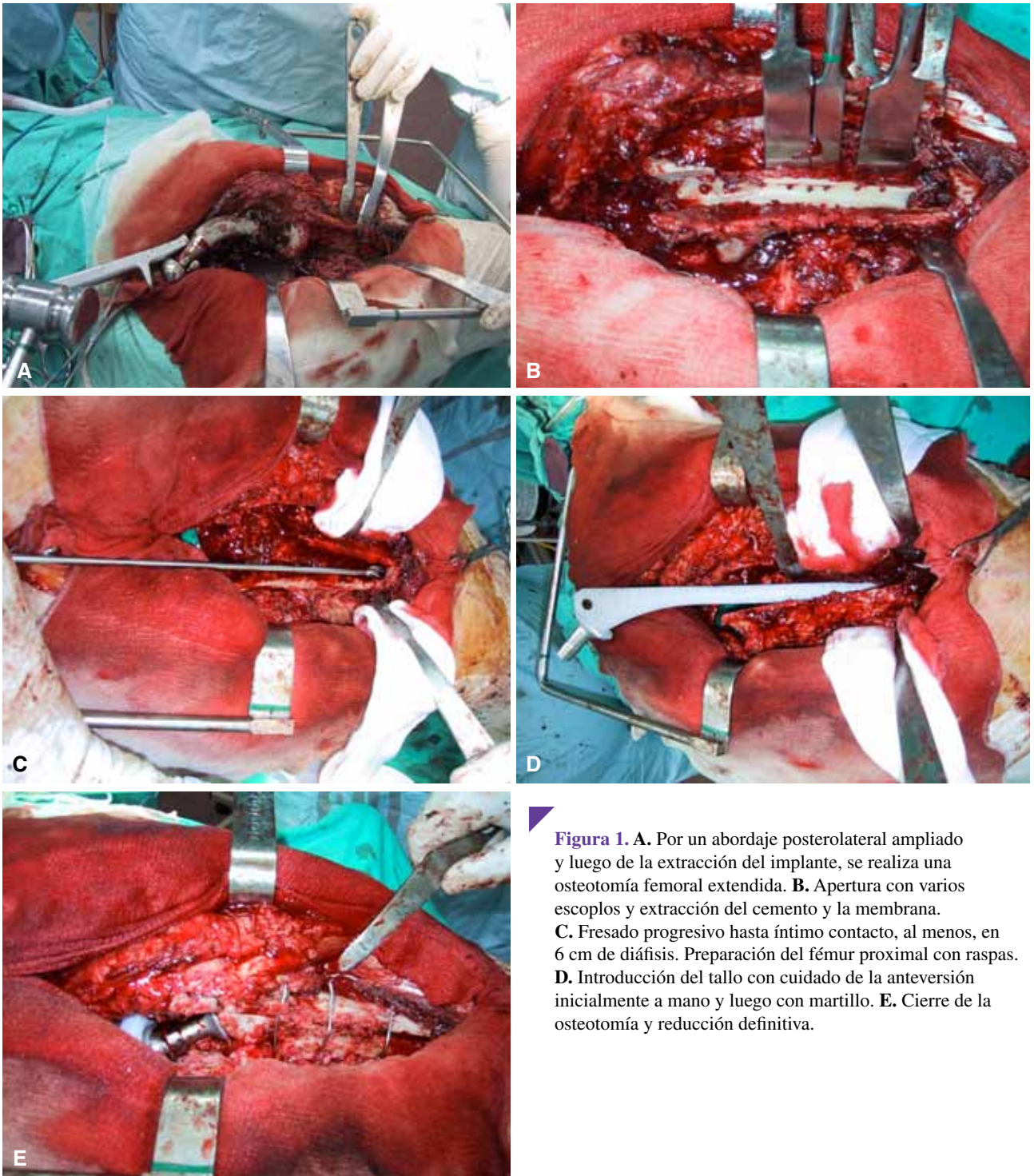


Figura 1. A. Por un abordaje posterolateral ampliado y luego de la extracción del implante, se realiza una osteotomía femoral extendida. B. Apertura con varios escoplos y extracción del cemento y la membrana. C. Fresado progresivo hasta íntimo contacto, al menos, en 6 cm de diáfisis. Preparación del fémur proximal con raspas. D. Introducción del tallo con cuidado de la anteversión inicialmente a mano y luego con martillo. E. Cierre de la osteotomía y reducción definitiva.

semanas de apoyo parcial con descarga en cuatro puntos (dos muletas) y seis semanas en tres puntos (una muleta).

Los controles posquirúrgicos fueron a las 3 y 6 semanas, a los 3, 6 y 12 meses, y luego, anualmente. En estos controles, se realizó la evaluación clínica y radiográfica correspondiente según el tiempo de evolución desde la cirugía de revisión.

En 120 casos (80%), también fue necesaria la revisión del componente acetabular, mientras que, en nueve pacientes (6%), se cementó un nuevo inserto sobre el componente metálico acetabular osteointegrado,¹⁹ en cuatro (2,6%), se cambió el inserto y, en 17 (11,3%), no se hizo ningún gesto sobre el componente acetabular (Figura 2).



▲ **Figura 2.** A y B. Paciente de 70 años de edad con aflojamiento e importante osteólisis femoral del reemplazo híbrido de cadera realizado 10 años antes. C y D. Control posoperatorio inmediato y a los 14 años de la revisión con un tallo cilíndrico poroso con fijación ósea estable.

Resultados

El seguimiento final fue, en promedio, de 7.7 años en 148 pacientes a quienes se les colocaron 150 tallos porosos extendidos. Tres fallecieron durante el seguimiento por enfermedades no relacionadas con la patología de la cadera.

Según la clasificación de Paprosky, 45 (33,3%) tenían un defecto femoral de tipo II; 77 (57%), de tipo IIIA y 13 (9,6%), de tipo IIIB; de los 14 pacientes con fracturas periprotésicas, 10 (71,4%) presentaban una fractura de tipo B2 y cuatro (28,6%), una de tipo B3.

La estabilidad del componente femoral fue determinada radiográficamente para cada uno de los casos según los criterios de Engh:²⁰ fijación ósea estable (134 pacientes, 89,9%), fijación fibrosa estable (12 pacientes, 8%) e inestable (3 pacientes, 2%). En dos de estos últimos tres casos, no se obtuvo el contacto correspondiente de fijación entre el tallo y las corticales sanas del fémur durante la cirugía, por lo que, en el posoperatorio inmediato, hubo una subsidencia del tallo de 8 y 15 mm, y una desviación en varo de 3° y 7° que luego se estabilizaron al indicar descarga; la evolución fue favorable en el seguimiento a largo plazo. Otro de estos tres tallos debió ser revisado con uno de las mismas características como consecuencia de una infección profunda del implante, y la evolución del paciente fue favorable a mediano plazo. Asimismo, cabe aclarar que ocho de los 15 pacientes en los que no se logró la fijación ósea estable presentaban una mayor pérdida del capital óseo en el preoperatorio (Paprosky IIIB).

En las radiografías de 15 pacientes, se observó una subsidencia de 2 mm en promedio (rango de 1 a 3), que permaneció estable a partir de los 12 meses de la cirugía para lograr la fijación ósea estable final.

El puntaje de Harris²¹ se modificó, en promedio, de 41 (rango de 35 a 50) antes de la cirugía a 92 (rango de 85 a 99) después de ella. Ningún paciente refirió dolor anterior del muslo.

Las complicaciones de esta serie fueron: dos infecciones profundas (1,3%), en un caso, fue necesaria la revisión en dos tiempos, con la colocación de un nuevo tallo poroso extendido y buena evolución a mediano plazo; en el otro paciente, no fue necesaria la revisión, ya que la infección cursó sin aflojamiento protésico; y dos infecciones superficiales que se curaron con limpieza más antibióticos.

En nueve casos, se produjo una fractura incompleta longitudinal del fémur desde el límite inferior de la osteotomía hacia distal, en el momento de colocar el tallo; las fracturas fueron resueltas con una o dos lazadas de alambre, según su longitud. Asimismo, se produjeron tres (2%) fracturas periprotésicas intraoperatorias distales al tallo femoral, dos fueron tratadas en forma diferida y una se resolvió en el mismo tiempo quirúrgico; los tres casos evolucionaron favorablemente.

Tres pacientes (2%) de la serie sufrieron un episodio de luxación protésica que fue resuelto con reducción cerrada bajo sedación anestésica sin necesidad de reintervención.

Tres pacientes sufrieron trombosis venosa profunda durante su recuperación en el domicilio, este cuadro se curó sin complicaciones con el tratamiento correspondiente.

Por último, un paciente (enfermo panvascular) sufrió una isquemia arterial aguda del miembro inferior intervenido en el posoperatorio inmediato, el cual debió ser amputado luego del intento de revascularización fallido.

Discusión

La revisión del componente femoral de una cadera puede ser un procedimiento muy complejo, particularmente en pacientes con múltiples cirugías y, por lo tanto, con mayor pérdida del capital óseo. El déficit de hueso en el fémur proximal dificulta el empleo de tallos de revisión cementados,^{8,9} como así también de los no cementados de fijación metafisaria o con recubrimiento poroso proximal.¹⁴

La técnica de impactación de injerto óseo más la colocación de vástagos femorales cementados ganó popularidad en la década de 1990; no obstante, algunos artículos publicados señalaban los malos resultados obtenidos y el alto índice de fallas técnicas en este tipo de reconstrucciones.¹⁰⁻¹² Con la evolución de la técnica y el empleo de tallos largos, estos resultados fueron mejorando. Stroet y cols.¹² consiguieron una supervivencia del 95% a los 17 años de seguimiento; sin embargo, este tipo de reconstrucciones son de difícil reproducción y se requiere, de forma obligada, contar con injerto heterólogo de hueso e instrumental específico.

Los componentes femorales no cementados de fijación metafisaria se han asociado con altas tasas de revisión en el seguimiento temprano cuando se utilizan en los fémures sin soporte metafisario, lo que los hace impredecibles en el tiempo.¹⁴ Esto condujo a muchos cirujanos a no usarlos y a cambiarlos por vástagos que lograran una fijación distal primaria estable, como los tallos porosos extendidos.³⁻⁷

La técnica de revisión femoral no cementada con tallos cilíndricos de superficie porosa extendida, siempre que tenga contacto íntimo de, por lo menos, 4-6 cm con el hueso huésped adecuado, ofrece la ventaja de brindar una fijación inicial estable que permita la integración biológica entre el tallo y el hueso remanente garantizando una fijación perdurable en el tiempo, con una técnica sencilla y fácil de reproducir para la mayoría de los cirujanos.

En 1995, Moreland y Berstein informaron una supervivencia del 96% en 175 revisiones femorales con tallos no cementados porosos extendidos y un seguimiento promedio de 5 años, un 4% de segundas revisiones, un 2% de aflojamientos asépticos y un 83% de fijación por crecimiento óseo.²² En 1997, Krishnamurthy y cols. estudiaron 297 caderas revisadas con tallos no cementados porosos extendidos y un seguimiento de 8.3 años; los resultados fueron buenos en el 94,3% de los pacientes, con un 1,7% de segundas revisiones por aflojamientos asépticos y una tasa de fallas mecánicas del 2,4%.²³ En 2001, Moreland y Moreno evaluaron 137 revisiones con tallos no cemen-

tados porosos extendidos y un seguimiento promedio de 9.3 años, y observaron un 83% de fijación por crecimiento óseo y un 4% de segundas revisiones por aflojamientos asépticos.²⁴

A pesar de que la fijación distal acompañada por la pérdida importante de hueso proximal tiende al aumento de las tensiones del vástago femoral, lo que podría provocar su rotura, en la serie de Hamilton y cols. en la que se utilizaron 905 vástagos porosos extendidos, se observó esta complicación en solo tres pacientes con 10 años de seguimiento, los tres tenían tallos de 13,5 mm de diámetro o menos.⁶ En nuestra serie, pese a que se colocaron tallos de 13,5 o menos en 24 pacientes, no hubo este tipo de complicaciones. Weeden y Paprosky reportaron 170 revisiones con tallos femorales no cementados porosos extendidos. El seguimiento promedio fue de 14.2 años, con una supervivencia del tallo >95%. El 82% de los tallos tenía evidencia radiográfica de fijación por crecimiento óseo; el 13,9%, de fijación por fibrosis estable y el 4%, de fibrosis inestable. Seis tallos fueron revisados con componentes de mayor diámetro. La tasa promedio de falla mecánica fue del 4,1%.⁴

Aunque se han utilizado históricamente tallos con recubrimiento poroso para casi todas las revisiones femorales, Heng y cols. informaron una menor supervivencia de estos vástagos entre los pacientes con déficit óseo cortical del fémur que se extendía a más de 10 cm por debajo del trocánter menor.³ Otros investigadores también han informado altas tasas de fracaso entre los fémures con defectos Paprosky de tipos IIIB y IV.^{4,5,7}

El 90% de los casos de nuestra serie no había tenido una revisión a los siete años. Al igual que lo comunicado por Paprosky,⁴ en 2002, hemos identificado que el déficit óseo de tipo IIIB de la clasificación de Paprosky cuenta con una menor tasa de fijación biológica estable con vástagos de recubrimiento poroso extendido, ya que de 13 pacientes en este subgrupo, seis tuvieron una fijación fibrosa

estable y dos, una fijación inestable. Consideramos que la revisión con la técnica de impactación de injerto óseo molido y vástagos cementados es una buena alternativa en estos casos, así como el empleo de vástagos no cementados cónicos estriados o excepcionalmente prótesis tumorales o compuestos aloprótesis.

Chung y cols. publicaron una serie de 96 revisiones femorales, en las que, mediante tallos porosos extendidos, lograron una fijación ósea estable en 92 casos, según los criterios de Engh; con solo 1,2 mm de subsidencia en promedio y un puntaje de Harris posoperatorio de 92,3.²⁵

En nuestra serie, la supervivencia fue similar a la de otros estudios que utilizaron este tipo de tallos, se logró la fijación ósea estable en 135 de los 150 tallos colocados y un puntaje de Harris de 92. En 116 de los 122 (95%) fémures con defectos de tipos II y IIIA, se logró la fijación ósea estable de los tallos, por lo cual consideramos que la revisión femoral con este tipo de implante sigue siendo una técnica reproducible y predecible para estos defectos. Otro es el escenario en los defectos de tipo IIIB, ya que, en la actualidad, preferimos los tallos cónicos estriados para este tipo de revisiones; sin embargo, los tallos cilíndricos con recubrimiento poroso han demostrado, en nuestra serie y en numerosas series, ser un eficaz recurso para solucionar la mayoría de las revisiones femorales por la posibilidad de obtener una fijación estable a corto y largo plazo, debido a la estabilidad conseguida por la fijación inicial y por las altas posibilidades de fijación biológica con que cuenta este tipo de implante.

Conclusión

El uso de tallos cilíndricos de superficie porosa extendida en la cirugía de revisión de cadera es una técnica reproducible y eficaz para resolver la mayoría de los defectos femorales.

Bibliografía

1. Kurtz SM, Lau E, Zhao K, Mowat F, Ong K, Halpern M. Hip and knee revisions: U.S. projections from 2005-2030. Scientific Exhibit SE53. Presented at the 73rd Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons, Chicago, IL, March 22-26, 2006.
2. Kurtz SM, Mowat F, Ong K, Chan N, Lau E, Halpern M. Prevalence of primary and revision total hip and knee arthroplasty in the United States from 1990 through 2002. *J Bone Joint Surg Am* 2005;87:1487-97.
3. Engh Jr CA, Hopper Jr RH, Engh CA. Distal ingrowth components. *Clin Orthop* 2004;420:135-41.
4. Weeden SH, Paprosky WG. Minimal 11-year followup of extensively porous-coated stems in femoral revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002;17:134-7.
5. Paprosky WG, Sporer SM. Revision total hip arthroplasty: the limits of fully coated stems. *Clin Orthop* 2003;417:203-9.
6. Hamilton WG, Cashen DV, Ho H, Hopper RH, Jr, Engh CA. Extensively porous-coated stems for femoral revision. A choice for all seasons. *J Arthroplasty* 2007;22(Suppl 1):106-10.
7. McAuley JP, Engh Jr CA. Femoral fixation in the face of considerable bone loss: cylindrical and extensively coated femoral components. *Clin Orthop* 2004;429:215-21.
8. Mulroy WF, Harris WH. Revision total hip arthroplasty with use of so-called second-generation cementing techniques for aseptic loosening of the femoral component. A fifteen year average follow up study. *J Bone Joint Surg Am* 1996;78:325-30.

9. Katz, RP, Callaghan JJ, Sullivan PM, Johnston RC. Results of cemented femoral revision total hip arthroplasty using improved cementing techniques. *Clin Orthop* 1995;319:178-83.
10. Singh SP, Bhalodiya HP. Results of Wagner SL revision stem with impaction bone grafting in revision total hip arthroplasty. *Indian J Orthop* 2013;47(4):357-63.
11. Scanelli JA, Brown TE. Femoral impaction grafting. *World J Orthop* 2013;4(1):7-11.
12. Stroet MA, Gardeniers JW, Verdonshot N, Rijnen WH, Slooff TJ, Schreurs BW. Femoral component revision with use of impaction bone-grafting and a cemented polished stem: a concise follow-up, at fifteen to twenty years, of a previous report. *J Bone Joint Surg Am* 2012;94(23):e1731-4.
13. Berry DJ, Harmsen WS, Ilstrup D, Lewallen DG, Cabanela ME. Survivorship of uncemented proximally porous-coated femoral components. *Clin Orthop* 1995;319:168-77.
14. Cross MB, Paprosky WG. Managing femoral bone loss in revision total hip replacement: fluted tapered modular stems. *J Bone Joint Surg Br* 2013;95:95-7.
15. Malkani AL, Paiso JM, Sim FH. Proximal femoral replacement with megaprosthesis. *Instr Course Lect* 2000;49:141-6.
16. Duncan CP, Masri BA. Fractures of the femur after hip replacement. *Instr Course Lect* 1995;44:293-304.
17. Younger TI, Bradford MS, Magnus RE, Paprosky WG. Extended proximal femoral osteotomy. A new technique for femoral revision arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995;10(3):329-38.
18. Vindver G, Bidolegui F, Di Stéfano C. Osteotomía trocantérea extendida para revisiones femorales: indicaciones, técnica y resultados. Evaluación de 100 pacientes con 116 osteotomías. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2010;75:115-24.
19. Bidolegui F, Pereira S, Lugones A, Pereira H, Vindver G. Revisión acetabular con conservación del componente metálico osteointegrado y cementado de un componente de polietileno. Reporte de una serie de 40 casos. *Rev Asoc Argent Ortop Traumatol* 2013;78:190-98.
20. Engh CA, Bobyn JD, Glassman AH. Porous-coated hip replacement. The factors governing bone ingrowth, stress shielding, and clinical results. *J Bone Joint Surg Br* 1987;69:45-55.
21. Harris WH. Traumatic arthritis of the hip after dislocation and acetabular fractures: treatment by mold arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 1969;51:737-45.
22. Moreland JR, Bernstein ML. Femoral revision hip arthroplasty with uncemented, porous-coated stems. *Clin Orthop* 1995; 319:141-50.
23. Krishnamurthy AB, MacDonald SJ, Paprosky WG. 5-to 13-year follow-up study on cementless femoral components in revision surgery. *J Arthroplasty* 1997;12:839-47.
24. Moreland JR, Moreno MA. Cementless femoral revision arthroplasty of the hip: minimum 5 years followup. *Clin Orthop* 2001; 393:194-201.
25. Chung LH, Wu PK, Chen CF, Chen WM, Chen TH, Liu CL. Extensively porous-coated stems for femoral revision: reliable choice for stem revision in Paprosky femoral type III defects. *Orthopedics* 2012;35(7):e1017-21.