



Diagnóstico y tratamiento no quirúrgico de la invaginación pediátrica

Sara Gómez Peña¹, Sebastián Gill¹, Pablo Peñalver Calero¹, Paola Moncayo Hinojosa¹, Mirian Muñoz Hernando¹, Montse de la Torre², David Llanos¹, Iñigo de la Pedraja Gómez-Ceballos¹

¹Servicio Radiodiagnóstico, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

¹Servicio Anatomía Patológica, Hospital Clínico San Carlos, Madrid

Objetivos

- Revisar la fisiopatología y etiología de las invaginaciones pediátricas, destacando la importancia de la detección de las invaginaciones no idiopáticas
- Describir los hallazgos radiológicos de las invaginaciones, con especial énfasis en la ecografía y en aquellos casos de invaginaciones no idiopáticas
- Describir las diferentes opciones terapéuticas quirúrgicas y no quirúrgicas

Invaginación intestinal

Definición

- Es la introducción de un segmento de intestino (*intussusceptum*) dentro de otro segmento adyacente (*intussusciens*), provocando una **obstrucción intestinal**
- A medida que el mesenterio se incluye en la invaginación
 1. El *retorno venoso* se compromete: **edema**
 2. Cuando el *suministro arterial* se interrumpe: **isquemia** y **necrosis**
- Existen varios tipos: **ileocólica (80-90%)** > ileo-ileo-cólica > ileo-ileal y colo-cólica (1,2)

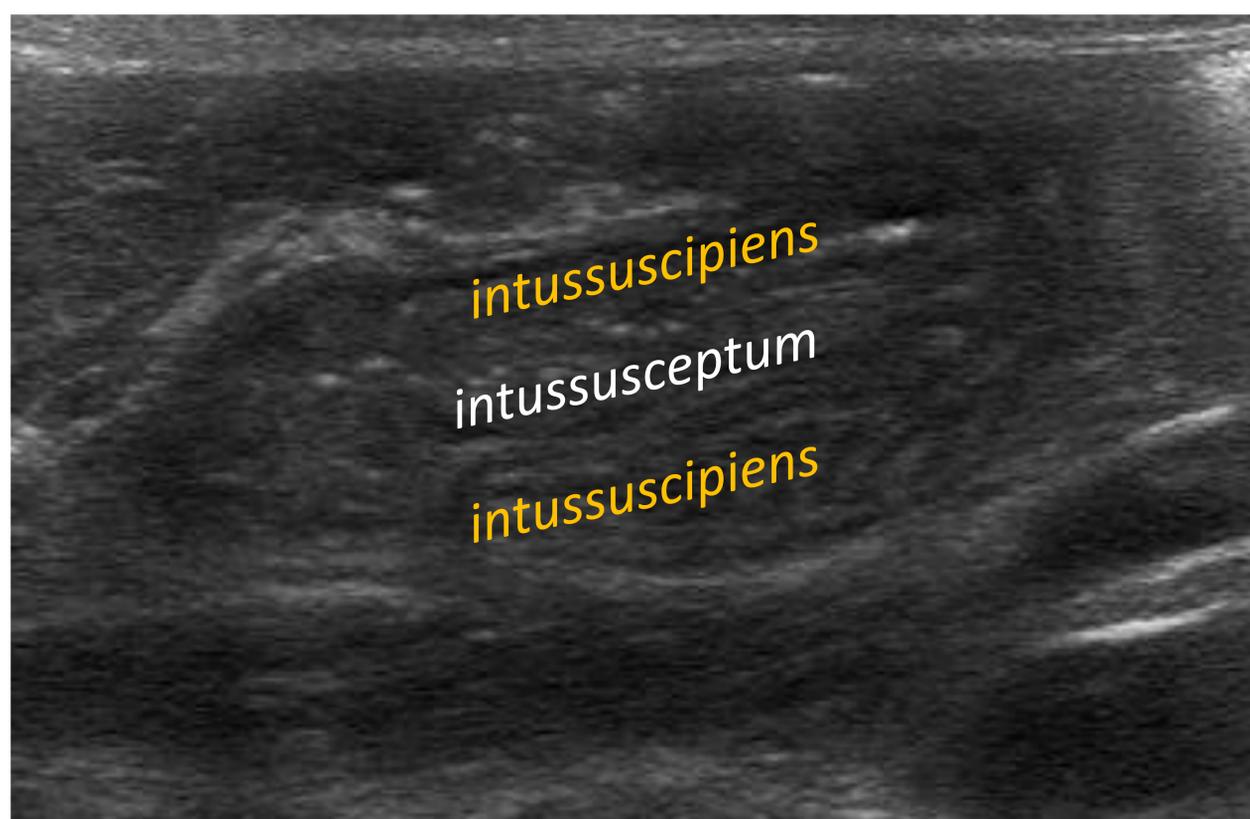


Figura 1. Imagen longitudinal de ecografía que muestra la distribución de los segmentos intestinales participantes en una invaginación

Etiología

- **IDIOPÁTICA (95-90%)**

- *¿Hipertrofia linfoide en íleo terminal en la ileo-cólica?*
- *¿Asociación con infecciones virales (adenovirus, rotavirus)?*

- **NO IDIOPÁTICA (10-5%)**

- Con **patología reconocible en cabeza invaginante:**
 - ✓ Divertículo de Meckel
 - ✓ Quiste de duplicación
 - ✓ Pólipo
 - ✓ Linfoma
 - ✓ ...

Epidemiología ^(1,2)

- Incidencia: 2-5 casos por cada 1.000 recién nacidos
- Edad: **3 meses-3 años**
 - Pico: 8 meses
 - 75% menores a 2 años
- **Causa más frecuente de obstrucción intestinal entre los 3 meses y 3 años**
- Picos estacionales: **primavera y otoño/invierno** (“meses virales”)

Cuadro clínico

- Clínica variable
- Triada clásica (< 50%)
 - Dolor abdominal agudo inespecífico
 - Masa palpable
 - Diarrea en “jalea de grosella” (moco + sangre)



Figura 2. Típica imagen de diarrea en “jalea de grosella” en niño de 2 años que acudió al hospital por somnolencia y dolor tipo cólico

- Inespecífico: llanto, vómitos, irritabilidad...
- 86% de los casos con sospecha clínica: ecografía normal (4)

Complicaciones

- **No suelen ocurrir en las primeras 24 horas**, por lo que hay una ventana amplia para reducir evitando la cirugía
 - ✓ **Letargia**
 - ✓ **Deshidratación**
 - ✓ **Obstrucción intestinal**
 - ✓ **Isquemia intestinal**
 - ✓ **Perforación**
 - ✓ **Crisis comiciales**
 - ✓ **Shock**
 - ✓ **Sepsis**
 - ✓ **Muerte**

Diagnóstico diferencial

- **Cólico infantil**
- **Gastroenteritis**
- **Apendicitis**
- **Divertículo de Meckel complicado**
- **Malrotación**
- **Vólvulo**

Diagnóstico (1-5)

Radiografía simple de abdomen

- Suele omitirse para diagnóstico, pero es útil para descartar neumoperitoneo y detectar obstrucción intestinal. S: ~45%
- Se realiza en bipedestación o decúbito lateral según la edad
- Hallazgos radiológicos:
 - “Signo de la diana” (1/3): creado por la grasa mesentérica
 - “Signo del menisco”: media luna de gas delineando la invaginación
 - Ausencia de gas en el abdomen derecho abdomen y/o borramiento de la punta del hígado
 - Ausencia de asas de colon con gas
 - Obstrucción del intestino delgado

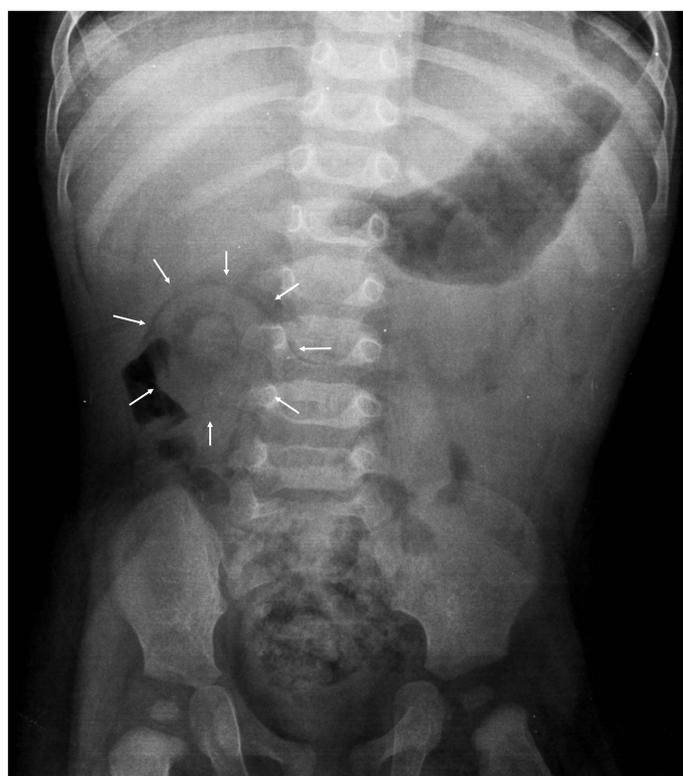


Figura 3. Radiografía simple en AP de abdomen. “Signo de la diana” en cuadrante superior derecho del abdomen, típica de la invaginación ileocólica

Ecografía abdominal

- **Gold standard. S: 98-100%; E: 88-100%**
- Permite:
 - ✓ **Diagnóstico:**
 - ✓ Localización (ileocólica, ileo-ileal...)
 - ✓ Longitud
 - ✓ Primaria vs. secundaria
 - ✓ ¿Líquido libre intraabdominal? ¿Líquido atrapado en invaginación?
 - ✓ Complicaciones (perforación, isquemia...)
 - ✓ **Guía para la reducción hidrostática y neumática**
- Hallazgos radiológicos:
 - **“Signo del sándwich” o pseudoriñón**
 - **“Signo del donut/diana”**
 - Estudio Doppler:
 - Hiperemia de las paredes más periféricas del asa invaginada → **edema**
 - Ausencia de señal en asa invaginada → **compromiso isquémico**
 - **Detección de patología de cabeza invaginante** (masa quística o de partes blandas en asa invaginada)

La imagen de asa dentro de asa ± vasos ± grasa mesentérica es patognomónica

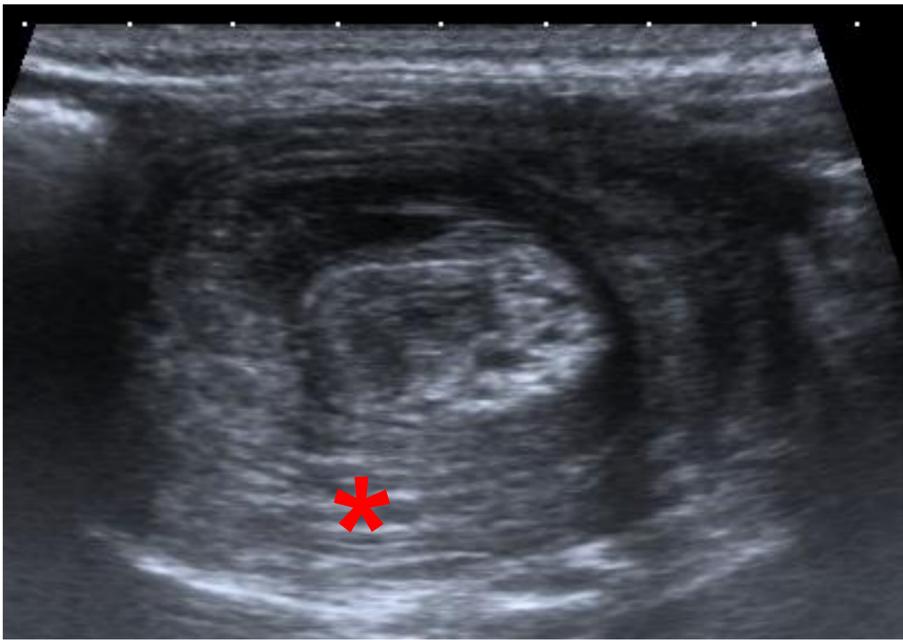


Figura 4. Imagen ecográfica transversal de invaginación ileocólica en la que se identifica el “signo de la diana o del donut” con la paredes engrosadas y edematosas del intussusceptum (asterisco rojo)

Figura 5. Imagen ecográfica longitudinal de invaginación ileocólica en la que se identifica el “signo del sándwich” o pseudoriñón, en el que el mesenterio con la grasa y los vasos recuerda al hilio renal (asterisco azul). En este caso se identifican las paredes engrosadas y edematosas del intussusceptum (asterisco rojo)

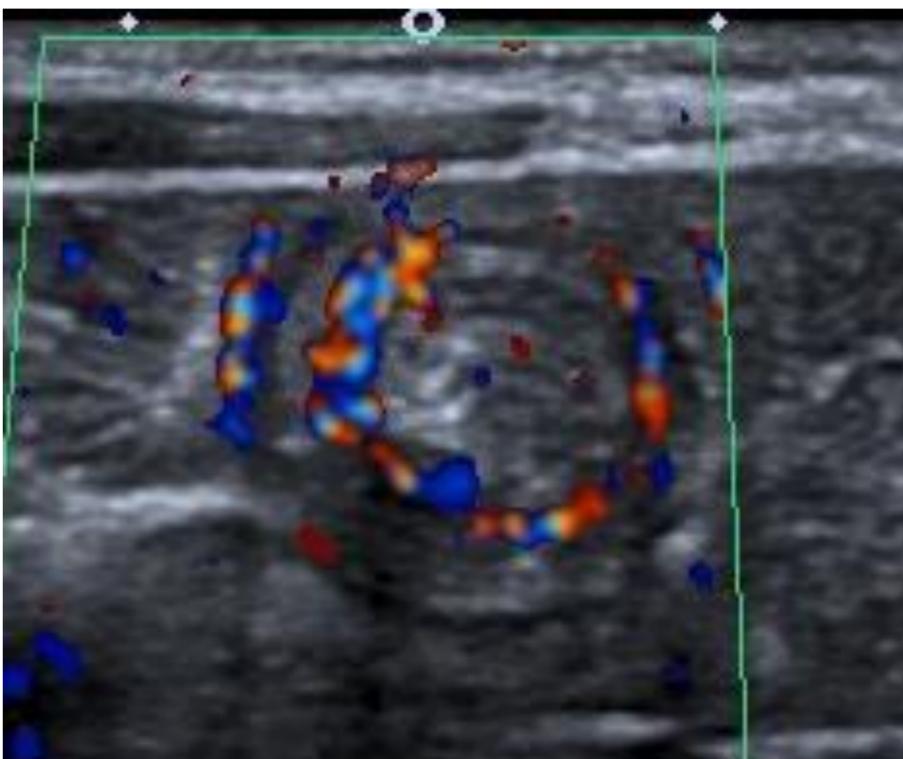
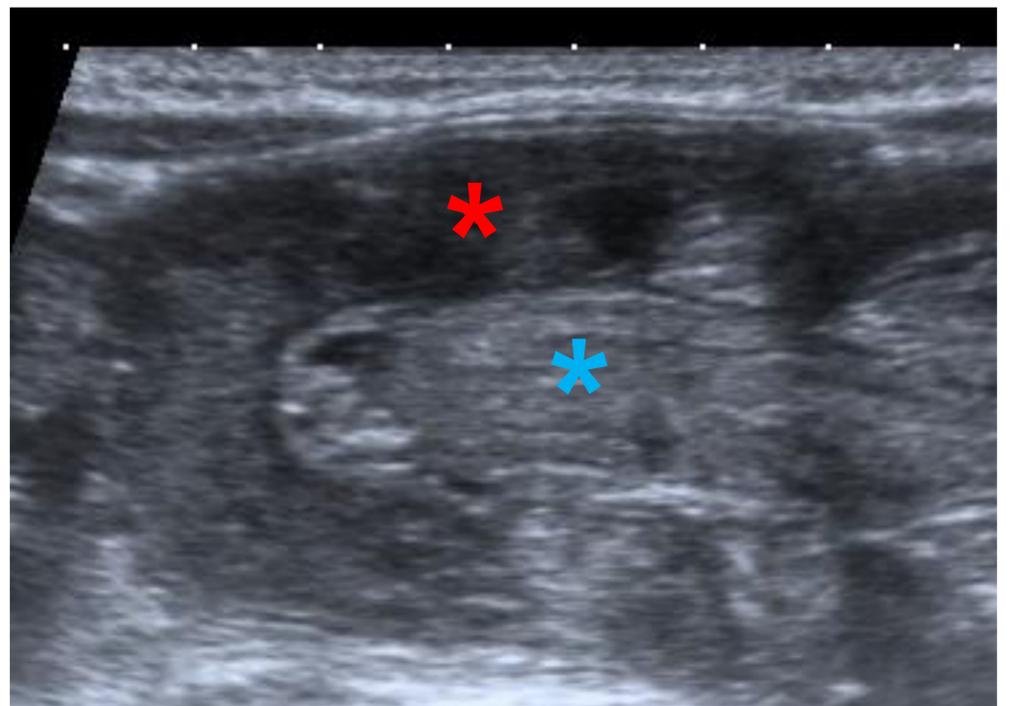


Figura 6. Imagen transversal de estudio Doppler color de invaginación ileocólica en la que se identifica la típica señal Doppler en anillo concéntrico, que asegura el mantenimiento del flujo, descartando una isquemia intestinal importante

TC abdominal

- **S:~100; E:~100**, también en localizaciones no típicas
- Útil en el diagnóstico de complicaciones y patología reconocible en cabeza invaginante
- **No se utiliza de rutina** (alta radiación, ¿sedación?) en población pediátrica. No obstante, en población adulta la patología presente en la cabeza invaginante es más frecuente por lo que se realiza más rutinariamente
- Suele estar presente el **“signo de la diana o del donut”**, al igual que en la radiografía simple y la ecografía.

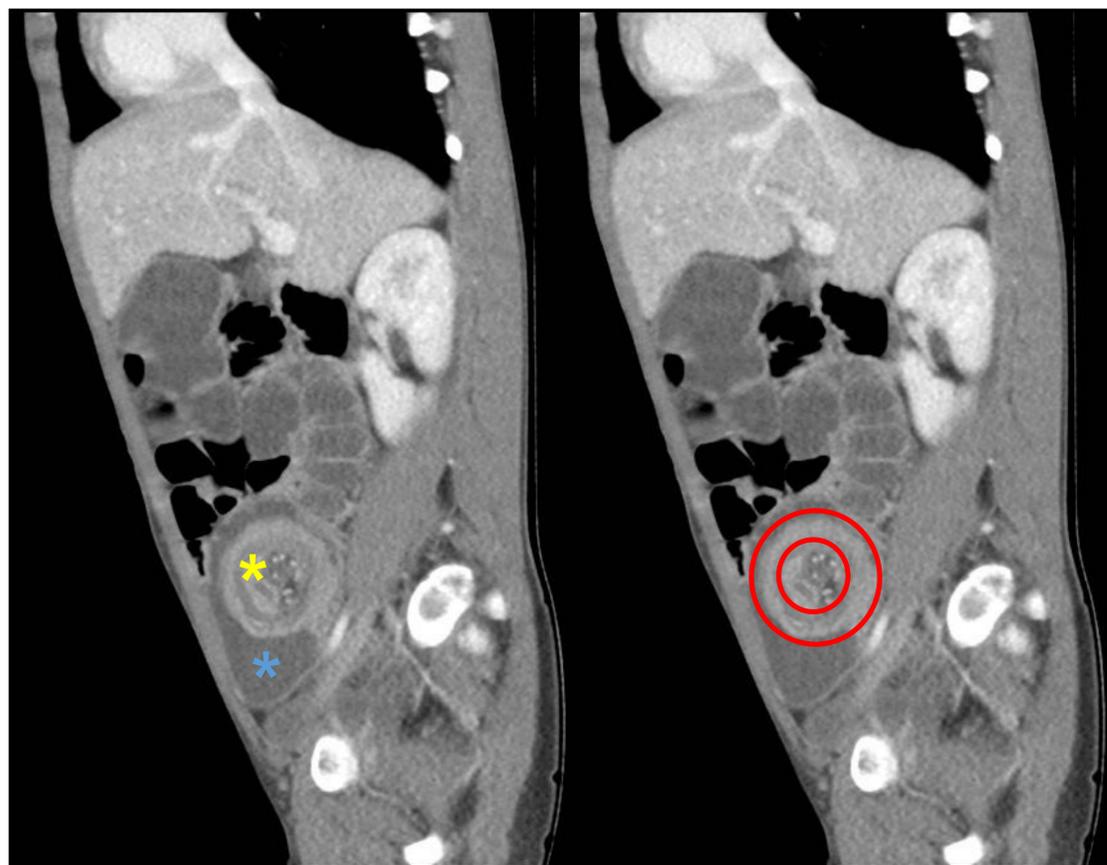


Figura 7. (1a,b) Invaginación ileocólica secundaria a linfoma de Burkitt. Imágenes sagitales de TC en fase portal con una invaginación ileocólica localizada en el flanco derecho, que presenta una masa hipodensa como cabeza invaginante (*) con signo de la diana (O) y que asocia moderada cantidad de líquido atrapado (*)

Invaginaciones no idiopáticas ⁽¹⁻⁸⁾

- Las lesiones focales más comunes incluyen:
 - ✓ Divertículo de Meckel
 - ✓ Quiste de duplicación
 - ✓ Pólipo intestinal
 - ✓ Linfoma
- Las patologías que afectan más difusamente a las asas intestinales, causando engrosamiento mural y afectación de la motilidad intestinal son:
 - ✓ Púrpura de Henoch-Schönlein
 - ✓ Fibrosis quística
 - ✓ Enfermedad celiaca
- Factores asociados a la presencia de patología en la cabeza invaginante:
 - Pérdida de peso
 - Invaginación recurrente, aunque la mayoría de las veces se diagnosticará en el primer episodio
 - Edad <3 meses y/o >12 meses
- La **ecografía** representa la prueba angular en la documentación de patología subyacente
 - El reconocimiento depende tanto de las habilidades y la experiencia del operador, como del tipo de patología

Tratamiento y manejo

- **No hay evidencia científica del manejo** de aquellos pacientes en los que la ecografía no muestra patología subyacente pero en los que hay un alto índice de sospecha de su presencia
 - **Solicitar otros estudios de imagen según cada caso particular**
- Cuando existe un alto índice de sospecha o ya se ha documentado patología en cabeza invaginante por imagen, se plantea la pregunta de **si se debe o no intentar la reducción no quirúrgica de la invaginación:**
 - Se puede intentar especialmente en aquellos casos en los que hay **patología intestinal difusa** y que en ausencia de la invaginación se trataría de forma no quirúrgica (fibrosis quística, púrpura de Henoch-Schönlein, etc.)
 - La reducción no quirúrgica puede facilitar la cirugía al disminuir la longitud de la invaginación y, por tanto, la cantidad de manipulación intestinal
 - Si la reducción tiene éxito, puede transformar una cirugía urgente en una no urgente

Divertículo de Meckel

- Es **unas de las causas más frecuentes** de invaginación no idiopática
- Es más probable que condiciona invaginación si se invierte
- Ecografía:
 - En la mayoría de las ocasiones **no es identificable**
 - **Segmento de intestino de pared gruesa con terminación ciega**, con una forma bulbosa, alargada o de lágrima **que se proyecta a una distancia variable desde el ápice del *intusceptum***.
 - Puede presentarse como una masa hiperecogénica inespecífica y heterogénea o simular un quiste de duplicación
- TC: **masa intraluminal con grasa central rodeada por un cuello de partes blandas**

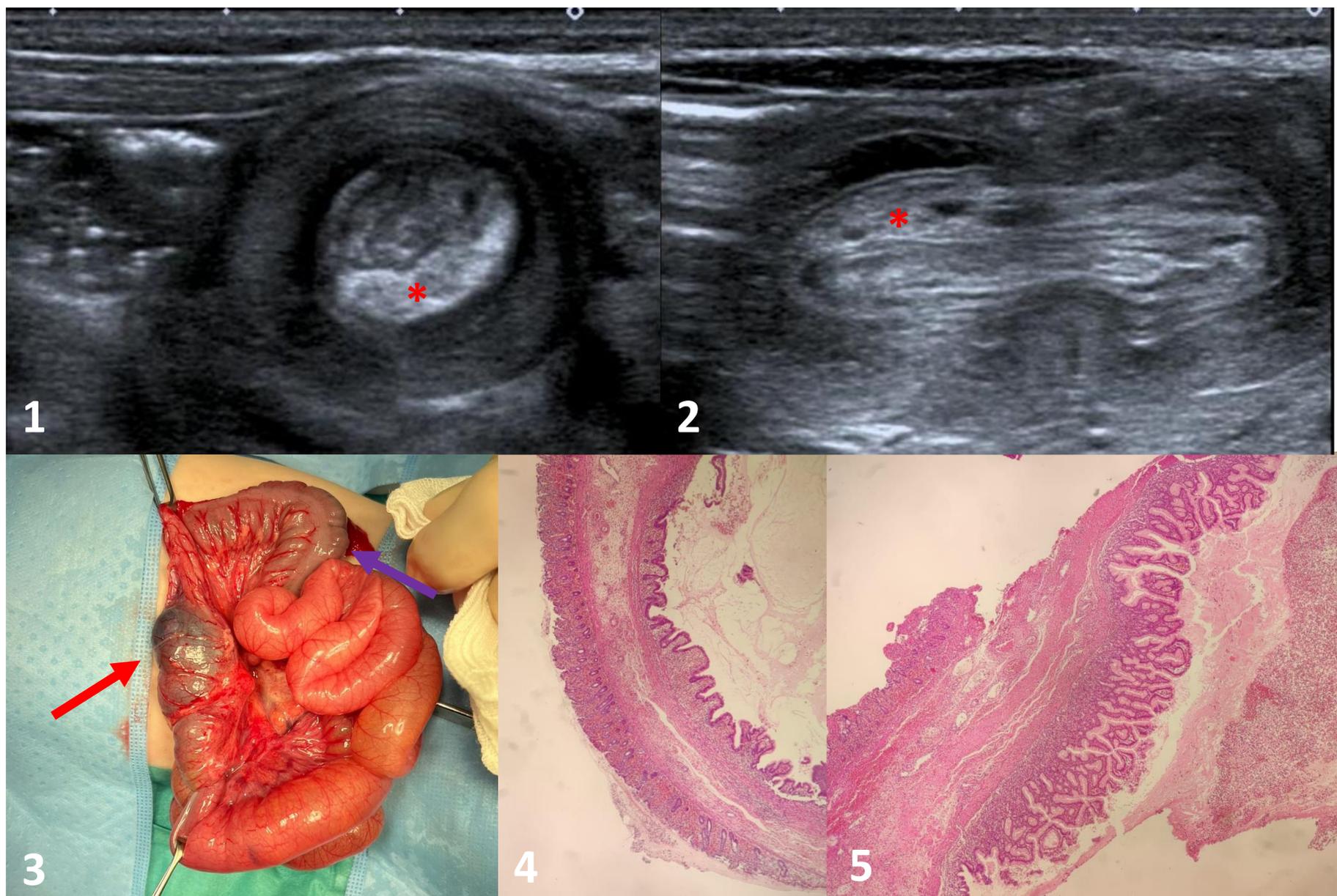


Figura 8. Invaginación ileocólica secundaria a divertículo de Meckel invertido en neonato de 21 días. (1) Imagen ecográfica transversal en la que se identifica el “signo del donut” con grasa hiperecogénica del mesenterio en su interior (*) e importante edema de la pared del segmento intussusciens. (2) Imagen ecográfica longitudinal. (3) Imagen durante la cirugía inmediatamente después de haber realizado la invaginación, en la que se identifica isquemia intestinal de un segmento de aproximadamente 4 cm, que incluía íleon terminal (→), ciego y colon ascendente (→). Al ser invertido no se pudo identificar el divertículo ecográficamente ni durante la cirugía. (4) Tinción hematoxilina-eosina donde se identifica mucosa colónica correspondiente a apéndice cecal. No se identifica infiltrado inflamatorio en lámina propia, muscular ni serosas. (5) Tinción hematoxilina-eosina correspondiente a otro corte de la misma pieza, macroscópicamente de mayor diámetro, donde se objetiva, sustituyendo a la mucosa colónica, mucosa gástrica ectópica tipo antral con su histoarquitectura conservada tanto a nivel glandular como foveolar y epitelio de superficie, compatible con Divertículo de Meckel

Quiste de duplicación

- Es una de las causas más frecuentes de invaginación no idiopática
- Se diagnostica fácilmente con la ecografía:
 - Masa quística bien definida
 - Puede tener un revestimiento interno hiperecogico característico rodeado por un borde hipoeicoico

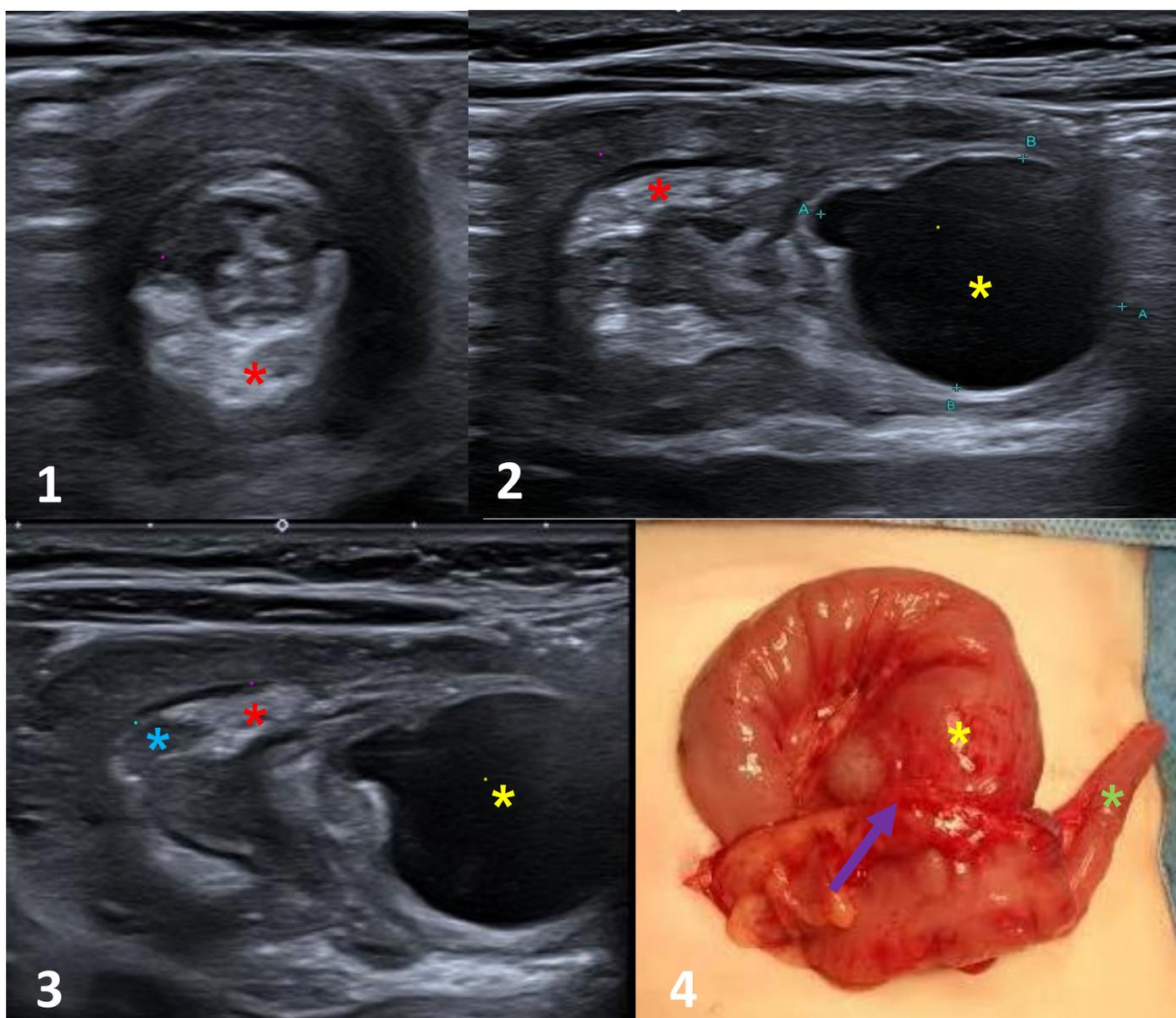


Figura 11. Invaginación ileocólica secundaria a quiste de duplicación. (1) Imagen ecográfica transversal que muestra el “signo del donut”. (2) En la cabeza invaginante se identificó un quiste anecoico de 22 mm (*). (3) Se identificó la grasa hiperecogénica del mesenterio (*) y ganglios linfáticos (*) en el espacio entre las capas interna y externa del intususceptum. (4) Aunque la reducción hidrostática, el quiste debía ser resecado para prevenir invaginaciones. El quiste se localizaba en íleon terminal inmediatamente anterior a la válvula ileocecal (→), por lo que junto con el quiste de duplicación hubo que resecar también la válvula. Apéndice (*)

Pólipo

- Se suele presentar como una masa polipoide hiperecogénica, que surge de la capa interna del *intussusceptum*

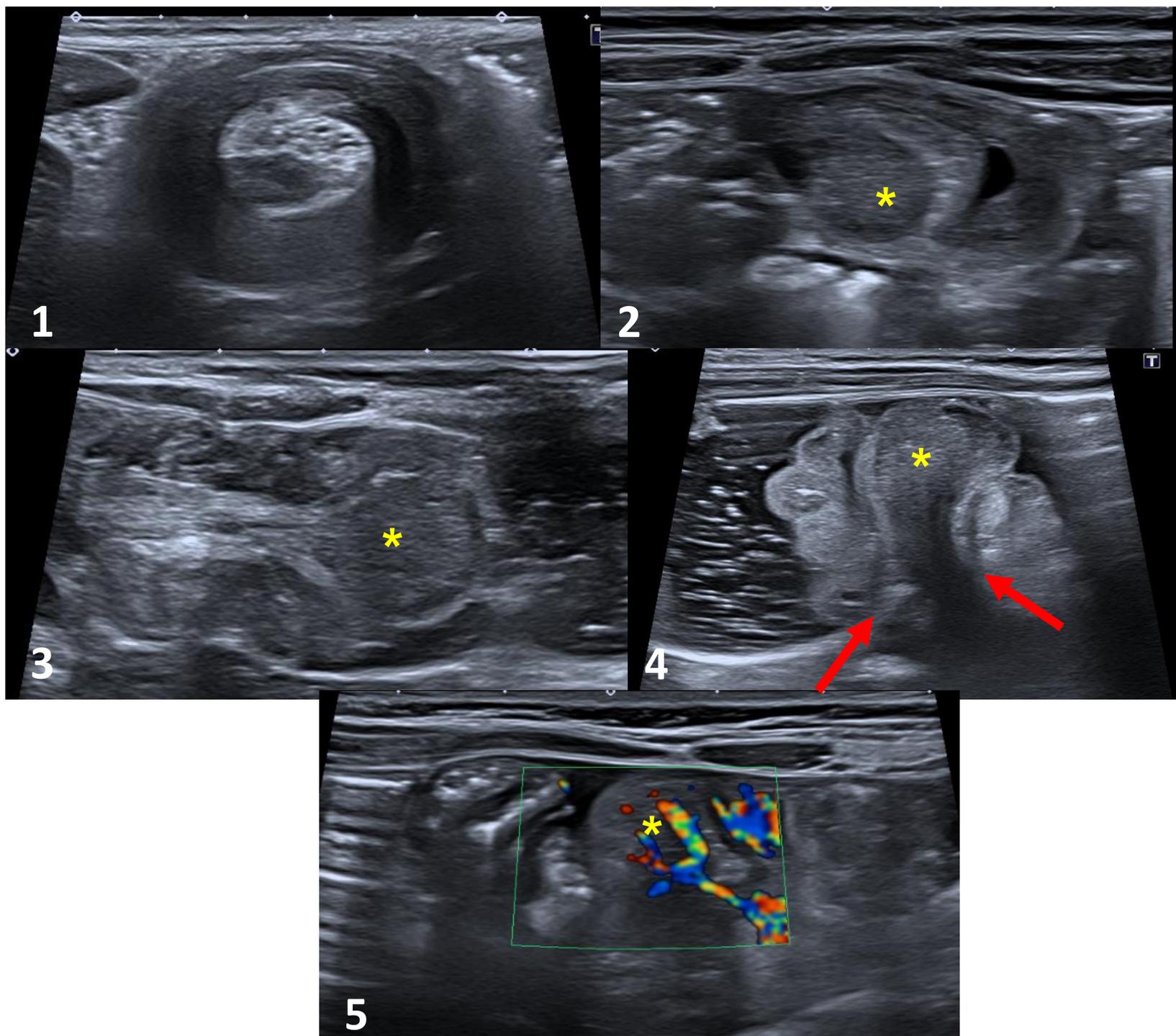


Figura 9. Invaginación ileocólica secundaria a pólipo. (1) Imagen ecográfica transversal que muestra el “signo del donut”. (2) Imagen ecográfica longitudinal en la que se observa lesión nodular sólida en la cabeza invaginante (*). (3) El pólipo (*) fue más evidente durante la reducción hidrostática. (4) Durante unos instantes en el procedimiento de reducción el pólipo (*) quedo atascado en la válvula ileocecal, que muestra un edema (→). (5) Tras la reducción, se confirmó la presencia de un pólipo intramural de 15 mm (*) en el íleon terminal con flujo en el estudio Doppler

Linfoma de Burkitt

- Síntomas de larga duración (semanas-meses) y pérdida de peso
- La mayoría son irreductibles
- En la ecografía, aparece como una masa hipocogénica lobulada en el *intussusceptum*

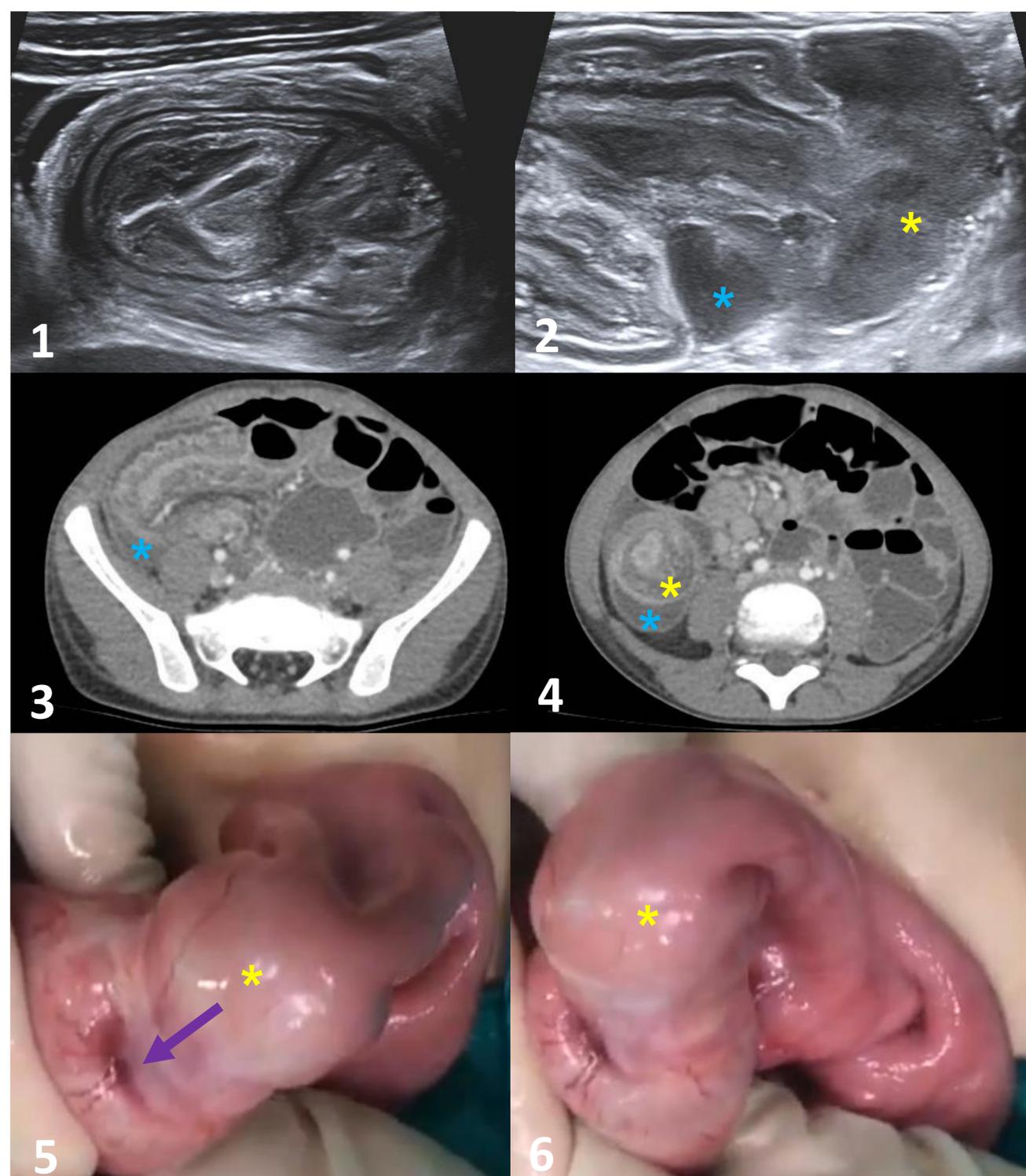


Figura 10. Invaginación ileocólica secundaria a linfoma Burkitt. (1) Imagen ecográfica transversal. (2) Imagen ecográfica longitudinal en la que se identifica una masa sólida hipocogénica en la cabeza invaginante (*) y moderada cantidad de líquido atrapado (*). (3,4) Imágenes axiales de TC en fase portal que muestran una invaginación ileocólica de segmento largo localizada en el flanco derecho, que presenta una masa hipodensa como cabeza invaginante (*) y que asocia moderada cantidad de líquido atrapado (*). (5,6) La reducción hidrostática no tuvo éxito y se realizó la resección quirúrgica de la masa (*). Se observó una ulceración cerca de la masa (→).

Otras etiologías invaginaciones no idiopáticas

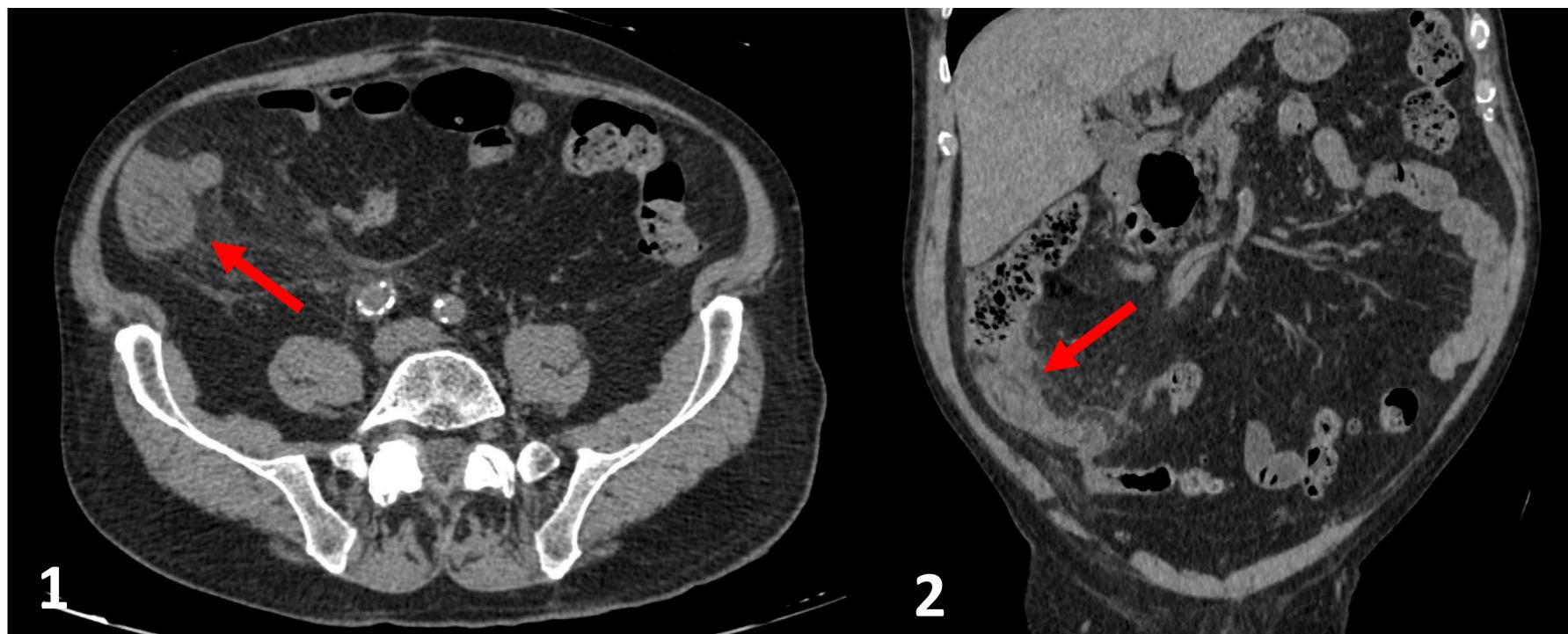


Figura 12. Apendicitis aguda con pequeña invaginación de la base del apéndice en varón de 85 años. Imágenes axial (1) y coronal (2) de TC en la que se identifica un apéndice de 9 mm con importantes cambios inflamatorios asociados y cuya base se introduce en el ciego (→).



Figura 13. Invaginación ileocólica secundaria a gran lipoma en varón de 71 años. Imágenes axial (1) y coronal (2) de TC en la que se identifica un lipoma (*) en el colon ascendente en la cabeza invaginante de la invaginación colo-colónica.

Tratamiento

< 1950 = predominantemente quirúrgico
> 1950 = reducción no quirúrgica

Reducción no quirúrgica

1. **REDUCCIÓN MANUAL CON CONTROL ECOGRÁFICO** ⁽⁹⁾
2. **ENEMA DE BARIO CON CONTROL FLUOROSCÓPICO**
3. **REDUCCIÓN NEUMÁTICA CON CONTROL FLUOROSCÓPICO/ECOGRÁFICO**
4. **REDUCCIÓN HIDROSTÁTICA CON CONTROL ECOGRÁFICO**

REDUCCIÓN NEUMÁTICA	REDUCCIÓN HIDROSTÁTICA
<ul style="list-style-type: none"> • Presión de control (manómetro) • No superar los 120 mmHg 	<ul style="list-style-type: none"> • El agua del grifo o la solución salina están disponibles y se utilizan habitualmente • Asegurar que las nalgas estén bien selladas • Los catéteres de balón permiten alcanzar una mayor presión • Se considera que la reducción tiene éxito cuando el íleon distal se llena retrogradamente

Figura 14. Tabla resumen con las principales características a tener en cuenta en la reducción neumática e hidrostática

Reducción no quirúrgica

1. REDUCCIÓN MANUAL CON CONTROL ECOGRÁFICO ⁽⁹⁾

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Primer paso en la reducción no quirúrgica ✓ “Más fisiológico”: evita distensión abdominal y meteorismo ✓ No radiación 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Mayor tasa fracaso ✗ Curva de aprendizaje larga



Figura 15. Secuencia fotográfica de la maniobra de reducción manual externa de invaginación ileocólica. Imagen tomada de [9]

2. ENEMA DE BARIO CON CONTROL FLUOROSCÓPICO

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Baja tasa de perforación 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ En desuso ✗ Radiación ✗ Tiempo limitado ✗ Riesgo de peritonitis química si perforación ✗ Sólo valorable contenido intraluminal

3. A. REDUCCIÓN NEUMÁTICA CON CONTROL FLUOROSCÓPICO

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Más seguro y rápido que con bario ✓ Buena tasa de éxito 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Radiación ✗ Tiempo limitado ✗ Sólo valorable contenido intraluminal

3. B. REDUCCIÓN NEUMÁTICA CON CONTROL ECOGRÁFICO

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alta tasa de éxito ✓ No radiación 	<ul style="list-style-type: none"> ✗ Limitación para visualización de válvula ileocecal, patología en cabeza invaginante e invaginaciones residuales por interposición de gas ✗ Posibilidad de neumoperitoneo a tensión en caso de perforación

3. REDUCCIÓN NEUMÁTICA CON CONTROL FLUOROSCÓPICO/ECOGRÁFICO

- La presión ejercida por el enema promueve la reducción de la invaginación
- El **éxito de la reducción** viene determinada por la demostración fluoroscópica/ecográfica **reflujo de aire** en el intestino delgado y la mejora clínica
 - Se han descrito casos de reducción completa sin evidencia radiográfica de entrada de aire, pero sí resolución de los síntomas del paciente
- Presión de control con **manómetro**
- **No superar los 120 mmHg**
 - Presiones mayores pueden llegar a perforar el colon normal o a reducir un intestino gangrenado
 - Esta presión límite se alcanza con una columna de bario de 100 cm de altura
- Durante la insuflación de aire se pueden producir **oscilaciones en la presión intraluminal con picos que pueden sobrepasar la presión de seguridad**, por lo que estas fluctuaciones incrementan el riesgo de perforación

4. REDUCCIÓN HIDROSTÁTICA CON CONTROL ECOGRÁFICO

VENTAJAS	INCONVENIENTES
<ul style="list-style-type: none"> ✓ Alta tasa de éxito ✓ No radiación ✓ Buena visualización del contenido intra- y extraperitoneal ✓ Baja tasa de perforación (<1%) 	<p>✗ Necesaria experiencia para control ecográfico</p>

Consideraciones generales

SOLO SE DESINVAGINAN LAS INVAGINACIONES ILEOCÓLICAS

- Las invaginaciones de intestino delgado son normalmente un hallazgo incidental que no requieren tratamiento
- Única **contraindicación absoluta** para desinvaginación: **neumoperitoneo**
- Información a los padres y coordinación con pediatría, cirujanos pediátricos y anesthesiólogos
 - Al menos **cirujano pediátrico localizado**

Material procedimiento desinvaginación

- Sonda ecográfica lineal de alta frecuencia
- Botella de bario vaciada y rellena de suero fisiológico a temperatura ambiental
- Pie de gotero para colocar la bolsa de bario rellena de suero lo más alto posible
- Cánula de enema/sonda de Foley del máximo diámetro tolerable



Figura 16. Material para el procedimiento de desinvaginación ya colocado

Procedimiento desinvaginación

1. Preparación material desinvaginación

2. Valoración de cantidad de líquido libre intraperitoneal

- Es útil para comparar al finalizar el procedimiento en caso de duda de perforación

3. Sondaje rectal tras lubricación de la sonda

- Introducir por el ano la cánula de enema/sonda de Foley de **máximo calibre tolerable** (de más a menos)
- Hinchar el globo de la sonda de Foley con 10-15 cc de líquido si fuera necesario

4. Apertura del sistema con control ecográfico con sonda lineal de alta frecuencia

- Una persona realiza control ecográfico y la otra asegura las nalgas del niño “selladas”
- Se puede apretar la botella para aumentar la presión

5. Evacuación de líquido

- **No retirar la sonda bruscamente y reducir la presión poco a poco una vez finalizado el procedimiento** (bajamos la botella poco a poco)
- Tanto si se reduce como si no, **evacuar el máximo líquido posible** y realizar control ecográfico

¿Éxito?

- ✓ **70-90% de los procedimientos**
- ✓ **Paso retrógrado del líquido a través de la válvula ileocecal**
 - ✓ Puede haber edema residual en la válvula ileocecal e íleon terminal
- ✓ **No hay un límite de intentos**
 - ✓ A partir de los 3 intentos debe consensuarse con cirugía pediátrica la actitud a tomar
- ✓ **Mayor éxito en la reducción si:**
 - ✓ Poco tiempo de evolución (<24h)
 - ✓ Edad 1-3 años
 - ✓ Ausencia de adenopatías y patología reconocible en cabeza invaginante
 - ✓ Ausencia de líquido libre en asas invaginadas
 - ✓ Adecuada señal de las asas en el estudio Doppler color

¿Fracaso?

- ✗ **10-30% de los procedimientos**
- ✗ **<1% perforación**
 - ✗ Las tasas son similares en la reducción hidrostática y neumática
- ✗ **Reinvaginación 5-20%**
 - ✗ Mayor riesgo sobre todo en las primeras 48h (50%)
 - ✗ Realizar nueva reducción no quirúrgica es seguro y efectivo

Reducción quirúrgica

• Predictores de tratamiento quirúrgico

- Retraso en el diagnóstico
- Edad < 1 año
- Invaginación de larga longitud
- Ausencia de señal en el estudio Doppler de la pared intestinal
- Ascitis significativa
- Fracaso inicial de la reducción

• Indicaciones absolutas

- ✓ **Perforación**
- ✓ **Fracaso de la reducción no quirúrgica**
- ✓ Invaginaciones con **patología en cabeza invaginante**, aunque la cirugía no tiene que ser necesariamente de forma urgente si se consigue la reducción no quirúrgica

• Indicaciones relativas

- ✓ **Mal estado general (peritonitis, shock...)**



Figura 17. Proceso de desinvaginación quirúrgica de dos invaginaciones distintas

Reducción espontánea de invaginación ⁽⁸⁾

- La mayoría de las invaginaciones que se reducen espontáneamente se limitan al **intestino delgado**:
 - Suelen ser **pequeñas** (<2 cm de diámetro transversal), implican un **segmento corto de intestino** (<2,3 cm de longitud) y se sitúan en la región centroabdominal o en el hemiabdomen izquierdo
 - Estas invaginaciones transitorias pueden afectar en ocasiones a **múltiples segmentos** del intestino o reaparecer en diferentes lugares
 - No se correlaciona con la presencia de dolor cólico
- Es menos probable que la resolución espontánea se produzca en las invaginaciones ileocólicas
- Manejo invaginaciones intestino delgado:
 - Asintomático y sin patología reconocible en cabeza invaginante: **manejo conservador**
 - Sintomático sin patología reconocible: **seguimiento clínico y ecográfico más estrecho** y puede ser necesaria la intervención quirúrgica

Conclusiones

1. La invaginación es una causa relativamente frecuente de **obstrucción intestinal en niños**
2. La **clínica es muy variable**, por lo que ante la mínima sospecha será necesario descartar el diagnóstico de invaginación con ecografía
3. La **ecografía es el método diagnóstico de elección** para la invaginación al ser barata, rápida, inocua y tener una alta sensibilidad y especificidad (~100%)
4. El **neumoperitoneo es la única contraindicación absoluta** para el tratamiento no quirúrgico de las invaginaciones
5. **Sólo se reducen no quirúrgicamente las invaginaciones ileocólicas**

Bibliografía

1. Donnelly L. Pediatric imaging. Saunders/Elsevier; 2009.
2. Del Pozo et al, Intussusception in Children: Current Concepts in Diagnosis and Enema Reduction. Radiographics 1999; 19:299-319
3. Daneman A, Navarro O. Intussusception. Part 1: a review of diagnostic approaches. Pediatr Radiol. 2003 Feb;33(2):79-85. doi: 10.1007/s00247-002-0832-2. Epub 2002 Nov 19. PMID: 12557062.
4. Edwards EA, Pigg N, Courtier J, et al. Intussusception: past, present and future. Pediatr Radiol. 2017 47; 9: 1101-1108.
5. Mitchell, Samuel (1838). INTUSSUSCEPTION IN CHILDREN. , 29(759), 904–.
6. Hutchinson J. A Successful Case of Abdominal Section for Intussusception; with Remarks on This and other Methods of Treatment. Journal of the Royal Society of Medicine. 1874;MCT-57(1):31-75.
7. Hirschsprung H. 107 falle van darmin agination bei kindern, behandelt inkoningin lousin-kinderhospital in Kopenhagen wahrend der jahre 1871-1904. Mitt Grenzgeb Medezin Chir. 1905;14:555-74.
8. Navarro O, Daneman A. Intussusception. Pediatric Radiology. 2004;34(4):305-312.
9. Vazquez J, Ortiz M, Doniz M, Montero M, del Campo V. External manual reduction of paediatric idiopathic ileocolic intussusception with US assistance: a new, standardised, effective and safe manoeuvre. Pediatric Radiology. 2012;42(10):1197-1204.