



<https://doi.org/10.24245/aorl.v66i4.5006>

Hallazgos en resonancia magnética de la fosa posterior de sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita y alteración de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral

Findings in magnetic resonance of posterior fossa in subjects with sudden sensorineural hearing loss and altered brainstem auditory evoked potentials.

Ruth Vanessa Espinosa-Martínez,¹ Sonia Carolina Hernández Sánchez,² María Ameyali Pérez-Huitrón²

Resumen

OBJETIVO: Identificar los hallazgos por resonancia magnética de la fosa posterior en sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita y alteración de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral.

MATERIALES Y MÉTODOS: Estudio transversal, observacional, analítico y retrospectivo en el que de abril de 2018 a febrero de 2020 se revisaron los estudios de pacientes con hipoacusia neurosensorial súbita y potenciales evocados auditivos del tallo cerebral alterados, a quienes se les realizaron resonancia magnética de la fosa posterior, con el fin de evaluar los hallazgos de imagen.

RESULTADOS: Se analizaron 100 estudios, en todos se evidenciaron alteraciones. De las estructuras del oído interno evaluadas, se observó que en el 93%, los canales semicirculares estaban alterados, en particular la disminución del diámetro y la intensidad de señal. Además, se evidenció que la lateralidad de los canales semicirculares afectados tiene correlación entre fuerte y positiva con la lateralidad de la hipoacusia.

CONCLUSIONES: La principal alteración asociada en los sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita fue la disminución del diámetro y de la intensidad de señal en los canales semicirculares y se evidenció una correlación estrecha entre la lateralidad de la hipoacusia y la afección de los canales semicirculares.

PALABRAS CLAVE: Hipoacusia neurosensorial; potenciales evocados auditivos; imagen de resonancia magnética; canales semicirculares.

Abstract

OBJECTIVE: To identify the findings observed by magnetic resonance imaging of the posterior fossa in subjects with sudden sensorineural hearing loss and alteration of the auditory evoked potentials of the brainstem.

MATERIALS AND METHODS: A cross-sectional, observational, analytical and retrospective study was done from April 2018 to February 2020, in which the studies of patients with sudden sensorineural hearing loss and altered brainstem auditory evoked potentials, who underwent posterior fossa magnetic resonance imaging, were reviewed in order to evaluate the imaging findings.

¹ Médico especialista en Imagenología diagnóstica y terapéutica con subespecialidad en Neuro-radiología.

² Médico especialista en Imagenología diagnóstica y terapéutica. Departamento de Radiología e Imagen, Hospital General, Centro Médico Nacional La Raza, IMSS, Ciudad de México, México.

Recibido: 30 de noviembre 2020

Aceptado: 2 de septiembre 2021

Correspondencia

María Ameyali Pérez Huitrón
ameyali_ph@hotmail.com

Este artículo debe citarse como:

Espinosa-Martínez RV, Hernández-Sánchez SC, Pérez-Huitrón MA. Hallazgos en resonancia magnética de la fosa posterior de sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita y alteración de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral. An Orl Mex. 2021; 66 (4): 255-262.

RESULTS: One-hundred studies were analyzed, showing alterations in all of them. Of the structures of the inner ear evaluated, it was observed that in 93%, the semicircular canals were altered, in particular the decrease in diameter and signal intensity. It was also evidenced that the laterality of the affected semicircular canals has a strong and positive correlation with the laterality of hearing loss.

CONCLUSIONS: The main alteration associated with the subjects with sudden sensorineural hearing loss was the decrease in diameter and signal intensity in the semicircular canals, and a close correlation was evidenced between the laterality of the hearing loss and the affection of semicircular canals.

KEYWORDS: Sensorineural hearing loss; Auditory evoked potentials; Magnetic resonance imaging; Semicircular canals.

ANTECEDENTES

La hipoacusia neurosensorial súbita tiene incidencia mundial de 5 a 20 casos por 100,000 individuos, es frecuente durante la cuarta década de la vida y de origen idiopático hasta en el 90% de los casos.¹ Para su diagnóstico los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral se utilizan como método de elección debido a que tienen sensibilidad del 85% y especificidad del 77%, sensibilidad que disminuye a medida que también disminuye el tamaño de la lesión tumoral.² La resonancia magnética es un estudio que ofrece grandes ventajas sobre otros métodos diagnósticos, como la tomografía de alta resolución,³ ya que permite evaluar a detalle las estructuras del oído medio e interno, los nervios craneales y el ángulo pontocerebeloso, así como lesiones tumorales y otras anormalidades que estarían relacionadas con la causa de la hipoacusia neurosensorial súbita y que podrían pasar inadvertidas por otros métodos de estudio, por ello, la resonancia magnética es el método diagnóstico idóneo para complementar los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral cuando éstos están alterados (negativos o indeterminados), porque persiste un grado de incertidumbre diagnóstica clínicamente relevante.²

Lo relevante de este estudio es que puede reconocer puntualmente cuáles son los hallazgos observados por resonancia magnética de fosa posterior en pacientes con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial súbita y alteración de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral, debido al alto efecto económico y social que genera la discapacidad auditiva en nuestra sociedad⁴ y así tener las herramientas que nos ayuden a identificar la causa de la hipoacusia neurosensorial súbita y establecer un manejo terapéutico temprano y apropiado que minimice las consecuencias y mejore la calidad de vida de estas personas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Ensayo en el que se evaluaron todas los estudios de resonancia magnética de pacientes mayores de 18 años, de cualquier sexo, evaluados entre abril de 2018 y febrero de 2020, con diagnóstico de hipoacusia neurosensorial súbita que mostraron alteraciones de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral. Se eliminaron los sujetos con resonancia magnética incompleta o problemas técnicos. No incluyó pacientes con infecciones de oído interno-medio recurrentes, antecedente de cirugía de oído, tumores o de traumatismo.



El estudio se realizó con un resonador Ingenia de 1.5T marca Philips®, con antena de cráneo de 8 canales y protocolo de fosa posterior que incluye T1SE, T2SE, BTFE, FLAIR 3D volumétrico, DWITSE, Y T1W 3D TFE; las imágenes obtenidas se encuentran en el sistema PACS (*Picture archiving and communication system*). La resonancia magnética fue evaluada por un médico neuroradiólogo con amplia experiencia y dos médicos residentes de Radiología.

RESULTADOS

Se evaluaron 100 sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita y alteraciones de los potenciales evocados auditivos del tallo cerebral que cumplieran los criterios de inclusión; 44 eran mujeres y 66 hombres, con mediana de edad de 61 años, rango intercuartilar (RIQ): 27, 94 años. **Cuadro 1**

De los 100 estudios de resonancia magnética analizados, todos (100%) mostraron alteraciones. Se observó afectación de predominio bilateral en un 55%, el oído derecho fue el más afectado en el 24%, y el izquierdo lo fue en un 21%.

El hallazgo por imagen más frecuente fue la alteración en los canales semicirculares, se identificó anormal al 93% de la población (**Cuadro 1**) con disminución del diámetro y cambios en la intensidad de señal en un 35.8%. Además, se evidenció que la alteración de los canales semicirculares tiene una correlación entre fuerte y positiva, con la lateralidad de la hipoacusia. La correlación de Spearman entre la lateralidad de la hipoacusia y los canales semicirculares afectados mostró significación del 0.044 para el oído derecho y del 0.073 para el oído izquierdo, lo que traduce en que la lateralidad de la hipoacusia se relaciona con la lateralidad de los canales semicirculares afectados, con una correlación estadísticamente significativa bilateral, más fuerte del lado derecho que del lado izquierdo. **Cuadros 2 y 3**

Cuadro 1. Características sociodemográficas de la población, lateralidad de la hipoacusia y de las estructuras evaluadas (n = 100)

Característica	Núm. (%)
Edad (años)*	61 (27.9)
Sexo	
Femenino	44 (44)
Masculino	66 (66)
Ocupación	
Jubilado	34 (34)
Empleado	31 (31)
Hogar	28 (28)
Otros	7 (7)
Lateralidad	
Bilateral	55 (55)
Derecha	24 (24)
Izquierda	21 (21)
Medio de contraste	
No administrado	98 (98)
Cóclea	1 (1)
Vestíbulo	6 (6)
CSC derecho	32 (32)
CSC derecho	64 (64)
CSC derecho	41(41)
CSC izquierdo	34 (34)
CSC izquierdo	58 (58)
CSC izquierdo	41 (41)
VIII par craneal	1 (1)
APC	29 (29)

* mediana (RIQ). 2 = media \pm desviación estándar.
CSC: canal semicircular.

El segundo hallazgo más frecuente fue la anomalía en el APC, en un 29 % de los estudios, de éstos, en el 62.1% la afectación del APC fue bilateral ($p = 1.3$) **Cuadro 4.** El hallazgo más común a nivel del APC fue la existencia de asas vasculares en un 72.4%, y en segundo lugar, schwannomas del VIII par craneal en un 27.5%.

Cuadro 2. Relación de la lateralidad de la hipoacusia neurosensorial súbita con afectación de los canales semicirculares (n = 100)

Lateralidad	Canales semicirculares		Significación p
	Normales del lado de la hipoacusia neurosensorial súbita Núm. (%)	Alterados del lado de la hipoacusia neurosensorial súbita Núm. (%)	
Derecha	4 (28.6)	20 (23.3)	0.0251
Izquierda	6 (42.9)	15 (17.4)	0.0251
Bilateral	4 (28.6)	51 (59.3)	0.052

Cuadro 3. Características en neuroimagen de la población por lateralidad (n = 100) (continúa en la siguiente columna)

	Bilateral Núm. (%)	Derecho Núm. (%)	Izquierdo Núm. (%)	p
Edad				0.98
< 60 años	21 (38.2)	16 (66.7)	12 (57.1)	
> 60 años	34 (61.8)	8 (33.3)	9 (42.9)	
Sexo				
Femenino	23 (52.3)	12 (27.3)	9 (20.5)	0.468**
Masculino	32 (57.1)	12 (21.4)	12 (21.4)	
Tallo				0.103**
Normal	55 (55)	24 (24)	21 (21)	
Anormal	0	0	0	
APC				1.3**
Normal	37 (52.1)	17 (23.9)	17 (23.9)	
Anormal	18 (62.1)	7 (24.1)	4 (13.8)	
CAI				0**
Normal	55 (55)	24 (24)	21 (21)	
Anormal	0	0	0	
Cóclea				0.82**
Normal	54 (54.5)	24 (24.2)	21 (21.2)	
Anormal	1 (100)	0	0	
Vestíbulo				2.4 ***
Normal	50 (53.2)	23 (24.5)	21 (22.3)	
Anormal	5 (83.3)	1 (16.7)	0	
Canal semicircular				1.1**
Normal	35 (51.5)	18 (26.5)	15 (22.1)	
Anormal	20 (62.5)	6 (18.8)	6 (18.8)	

Cuadro 3. Características en neuroimagen de la población por lateralidad (n = 100) (continuación)

	Bilateral Núm. (%)	Derecho Núm. (%)	Izquierdo Núm. (%)	p
CSCCL				1.8**
Normal	17 (47.2)	9 (25)	10 (27.8)	
Anormal	38 (59.4)	15 (23.4)	11 (17.2)	
CSCP				0.093**
Normal	32 (54.2)	14 (23.7)	13 (22)	
Anormal	23 (56.1)	10 (24.4)	8 (19.5)	
VIII par craneal				0.826**
Normal	54 (54.5)	24 (24.2)	21 (21.2)	
Anormal	1 (100%)	0	0	

* t de Student para grupos independientes.
 ** χ^2 .
 *** Prueba exacta de Fisher
 # U de Mann-Whitney.

Cuadro 4. Correlación de Spearman entre la lateralidad de la hipoacusia neurosensorial súbita y la lateralidad de los canales semicirculares afectados

Lateralidad hipoacusia neurosensorial súbita (N = 100)	Canales semicirculares	
	Derecho	Izquierdo
Rho de Spearman	0.172	0.146
Significación	0.044	0.073



Otros hallazgos fueron: alteraciones en el vestíbulo en el 6% de los estudios ($n = 6$), de los que 3/6 mostraron dilatación vestibular; uno con segmentación en la cóclea izquierda (1%) y otro con ausencia del VIII par craneal derecho (1%).

DISCUSIÓN

Disminución en el diámetro de los canales semicirculares

De 100 sujetos adultos con hipoacusia neurosensorial súbita, el hallazgo más frecuente en la resonancia magnética fue la disminución en el diámetro de los canales semicirculares, al igual que en la intensidad de señal en un 35.8% y, aunque en la bibliografía mundial hasta el momento no existen estudios que describan estos hallazgos en los canales semicirculares de sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita, en el estudio de Sugiura y colaboradores efectuado en 2005⁵ encontraron en el 2.5% de los 366 sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita analizadas anomalías en los canales semicirculares, los autores lo dividieron como: ausencia, hipoplasia o dilatación.¹ En el estudio de Góngora Cadena y su grupo,⁶ se les midió el diámetro de las diferentes estructuras del oído interno, en comparación con la población mundial y encontraron que de todas las mediciones realizadas en el oído interno, no había diferencia significativa en comparación con la población mundial, excepto en las dimensiones del vestíbulo con respecto a la población estadounidense, pero cabe anotar que Góngora y su grupo⁶ no describieron ninguna alteración en los canales semicirculares.

Disminución en la intensidad de canales semicirculares

La disminución en la intensidad de señal de los canales semicirculares (**Figura 1**) es muy poco frecuente: la mayor parte de los artículos en la

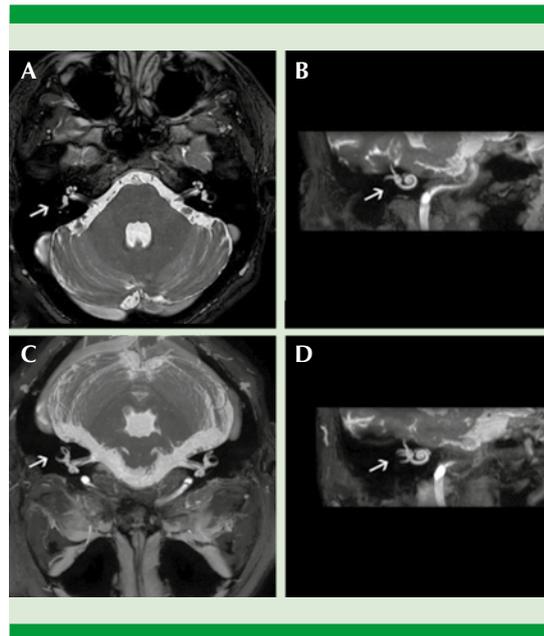


Figura 1. Imágenes de resonancia magnética, en secuencia BFTE (Balance Philips®) en proyección axial (A y C) y coronal (B y D), en donde se identifica el canal semicircular lateral derecho con disminución de diámetro e intensidad de señal (flechas).

bibliografía describe aumento en la intensidad de señal, asociada con procesos inflamatorios, como la laberintitis.

Conte y su grupo⁷ describieron un patrón vascular y uno inflamatorio; el patrón vascular muestra hiperintensidad en T1 y 3D FLAIR sin contraste, debido a la presencia de metahemoglobina en el oído interno, siendo éste el que se ha asociado con peor pronóstico; en contraste, el patrón inflamatorio muestra hiperintensidad solo en 3D FLAIR sin contraste, por la presencia de exudado proteináceo en el oído interno, sin evidenciarse cambios en la intensidad de señal en T1 con y sin contraste.^{1,8} El artículo de revisión de 2012 de Verbist⁹ se refiere a las causas más frecuentes de la alteración en la intensidad de señal de las estructuras del oído interno, entre las cuales destaca la laberintitis, se dice que durante los estadios agudos, el laberinto puede verse con

aumento en la intensidad de señal, pero una vez que los fibroblastos y el tejido óseo empiezan a llenar el laberinto, la intensidad de señal decrecerá, lo que se verá en estadios más crónicos o avanzados y será mejor valorado en las imágenes tridimensionales.⁹

Van Rompaey y su grupo¹⁰ encontraron en su estudio, que la fibrosis de los canales semicirculares podría ser un biomarcador de pérdida de la función del canal semicircular lateral evidenciada por electronistagmografía, ya que hallaron una correlación estadísticamente significativa entre anomalías en los canales semicirculares evidenciadas por resonancia magnética y pérdida de la función del canal semicircular lateral durante la irrigación calórica bilateral.¹⁰ Ellos definieron anormalidad en la resonancia magnética, como estrechamiento o pérdida de la intensidad de señal a nivel de los canales semicirculares en secuencias T2. El estrechamiento se definió como la disminución de menos del 50% del diámetro normal de los canales semicirculares en comparación con el lado normal.¹⁰

La hipótesis final que ellos plantean en su estudio es que la progresiva degeneración del laberinto membranoso puede producir en el utrículo proteínas que sufren dislocación y acumulación en el canal semicircular, estos depósitos a la larga conducen a fibrosis y obstruyen completamente el canal semicircular, evitando que la cúpula detecte la aceleración angular de la endolinfa, y produciendo las alteraciones evidenciadas en la electronistagmografía y la resonancia magnética.¹⁰

Asas vasculares

En nuestra serie se encontraron asas vasculares en un 72.4% (**Figura 2**); el análisis retrospectivo de Clyde y su grupo¹ encontró que las malformaciones arteriales, como la curvatura de la

arteria vertebrobasilar y la existencia de asas vasculares entrando al APC tenían relación con la hipoacusia neurosensorial súbita, aunque con poca relevancia estadística ($p = 0.104$).¹ En otros estudios no se ha podido comprobar la relación entre las malformaciones vasculares y la causa de la hipoacusia neurosensorial súbita, por tanto, aún sigue siendo un tema discutido. Los bucles o asas vasculares son cruces vasculares secundarios a trayectos redundantes de la arteria cerebelosa anteroinferior (AICA) o de algunas pequeñas venas que pueden causar daño de diferentes pares craneales, principalmente del VIII, y que muchas veces pueden ser un simple hallazgo incidental o estar relacionados con enfermedad vestibular.¹

Schwannomas del APC

Los schwannomas del APC (**Figura 3**) representaron en nuestro estudio el 27.5%, de manifestación de dominio derecho (62.5%). En la bibliografía mundial, los schwannomas vestibulares representan el 7.5% de todos los tumores intracraneales primarios y el 80% de los tumores del APC, asimismo, la existencia de schwannomas vestibulares bilaterales es altamente sugerente de neurofibromatosis tipo 2 (NF2).¹¹ Estos tumores típicamente inician con pérdida auditiva neurosensorial súbita en un sujeto adulto o con acúfeno no pulsátil entre otros síntomas menos comunes.¹¹

En la resonancia magnética en secuencia T1 se comportan ligeramente hipointensos o isointensos con respecto al parénquima cerebral adyacente; en T2 se comportan heterogéneamente hiperintensos al parénquima cerebral, con áreas quísticas y pueden estar asociados con quistes aracnoideos, y en T1 con gadolinio muestran un reforzamiento intenso heterogéneo.¹¹

Jeong y colaboradores¹² hicieron un análisis retrospectivo entre enero de 2007 y diciembre de

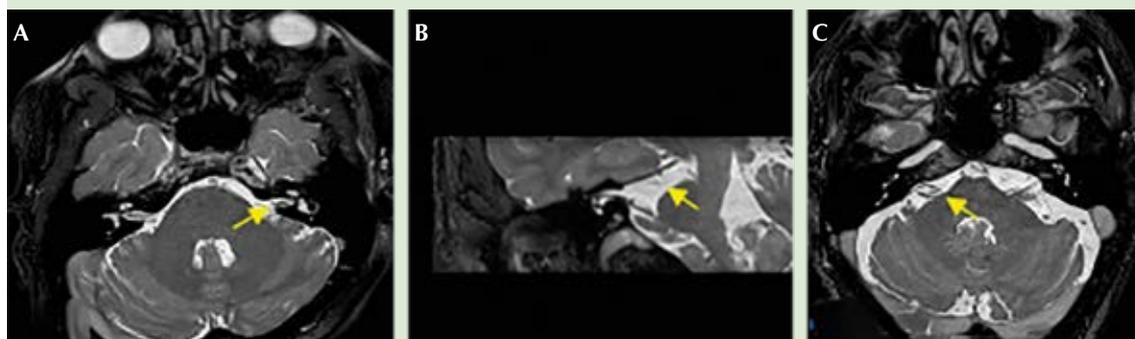


Figura 2. Imágenes de resonancia magnética, en secuencia BFTE (Balance Philips®) en proyección axial (A y C) y magnificación (B), en donde se observa contacto neurovascular (asa vascular) que afecta el trayecto cisternal del complejo nervio vestibulo coclear (VII-VIII) izquierdo (A) y derecho (B y C) [flechas].

2012 en 291 sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita, a quienes se les realizó resonancia magnética en secuencias T1, T1 con contraste, T2 y FIESTA. El schwannoma vestibular en CAI y en ángulo pontocerebeloso fue el hallazgo más común en este grupo de sujetos, fue de tamaño mediano (1.1 a 2.9 cm) en la mayoría de ellos, con intervalo de edad entre 40 y 65 años. Existe controversia entre el tamaño del schwannoma y la incidencia de hipoacusia neurosensorial súbita debido a que algunos estudios han reportado que la hipoacusia neurosensorial súbita se relaciona con más frecuencia con tumores pequeños (menores de 1 cm) que con tumores de tamaño mediano (1.1-2.9 cm) y grandes (mayores de 3 cm).¹² Asimismo, se ha encontrado que los tumores laterales que se extienden al CAE se han asociado con pérdida auditiva en comparación con los tumores mediales, dado que éstos producen compresión del nervio coclear debido a la elevación de la presión del CAI inducida por el tumor, lo que conlleva al bloqueo del flujo endolinfático, con hidrops secundario, afectación microvascular e interrupción de la bomba de potasio dentro del laberinto, hasta finalmente producir daño en la audición.¹² En nuestro estudio hallamos que todos los schwannomas

evidenciados eran mayores de 1 cm y en ninguno hubo indicios de hidrops.

CONCLUSIONES

La resonancia magnética desempeña un papel decisivo en la caracterización de las alteraciones del oído interno en sujetos con hipoacusia neurosensorial súbita, en nuestro estudio se encontraron todas las anomalías en las estructuras del oído interno.

En esta investigación la principal alteración asociada con hipoacusia neurosensorial súbita fue la disminución del diámetro y de la intensidad de señal, a nivel de los canales semicirculares, evidenciándose una estrecha correlación entre la lateralidad de la hipoacusia y la lateralidad de los canales semicirculares afectados.

Lo anterior plantea a futuro la posibilidad de realizar más estudios sobre el tema, correlacionando datos por tomografía computada, clínicos y serológicos, con el fin de abrir una brecha que permita un mejor abordaje diagnóstico y terapéutico de estos pacientes.

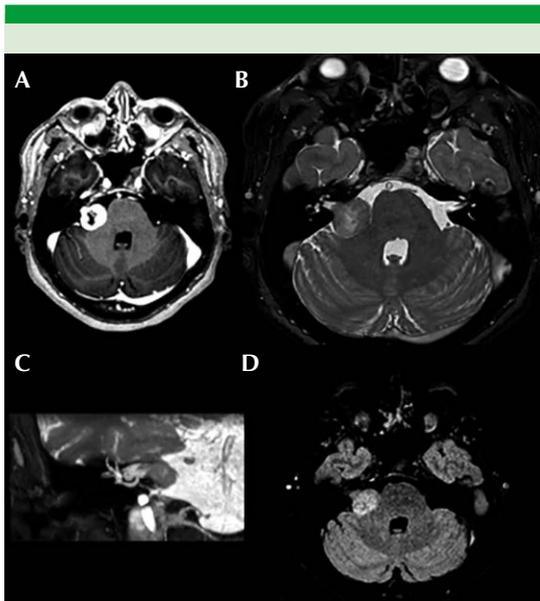


Figura 3. Imágenes de resonancia magnética en secuencia T1 con gadolinio en adquisición axial (A), BFTE (Balance Philips®) en adquisición axial (B), coronal (C) y FLAIR 3D en adquisición axial (D), en donde se observa lesión tumoral que ocupa parcialmente el conducto auditivo derecho, que a la administración de gadolinio muestra reforzamiento intenso, en BFTE es hipointensa y en secuencia FLAIR es hiperintensa, la cual mide 21 x 15.7 x 14.9 mm en sus diámetros mayores. Esta lesión se proyecta hacia el APC derecho, improntando y moldeando el pedúnculo cerebeloso medio ipsilateral, asimismo, desplaza medialmente el trayecto cisternal desde su emergencia del V par craneal derecho, con distancia del fondo del CAI al margen tumoral de 6 mm, en relación con un schwannoma vestibular derecho (flechas).

REFERENCIAS

1. Clyde JW, Patel VA, Kanekar S, Isildak H. Magnetic resonance imaging findings in idiopathic sudden sensorineural hearing loss. *Acta Radiol* 2019; 60 (9): 1167-74. <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/0284185118820053>.
2. Trinidad G, Trinidad G, Cruz E. Potenciales evocados auditivos. *An Pediatr Contin* 2008; 6 (5): 296-301.
3. Cho J, Cheon H, Park JH, Lee H-J, Kim H-J, Choi HG, et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with inner ear lesions detected by magnetic resonance imaging. *Martines F, editor. PLoS One* 2017; 12 (10): e0186038. doi: 10.1371/journal.pone.0186038.
4. Emmett SD, Kokesh J, Kaylie D. Chronic ear disease. *Med Clin North Am* 2018; 102 (6): 1063-79. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2018.06.008>.
5. Sugiura M, Nakashima T, Naganawa S, Otake Y, Mukaida T, Sone M, et al. Sudden sensorineural hearing loss associated with inner ear anomaly. *Otol Neurotol* 2005; 26 (2): 241-6. doi: 10.1097/00129492-200503000-00019.
6. Góngora-Cadena G, Corvera-Behar L, García-De la Cruz M, Montero-Márquez M, Jiménez-Gutiérrez C. Características tomográficas del oído interno asociadas con hipoacusia sensorineural. *An ORL Mex* 2016; 61 (3): 169-75.
7. Conte G, Di Berardino F, Sina C, Zanetti D, Scola E, Gavagna C, et al. MR Imaging in sudden sensorineural hearing loss. Time to talk. *Am J Neuroradiol* 2017; 38 (8): 1475-9. DOI: <https://doi.org/10.3174/ajnr.A5230>.
8. Crump J. Bases anatomofisiológicas e indicaciones. *Bases anatomofisiológicas e indicadores* 2000; 132-66.
9. Verbist BM. Imaging of sensorineural hearing loss: a pattern-based approach to diseases of the inner ear and cerebellopontine angle. *Insights Imaging* 2012; 3 (2): 139-53. doi: 10.1007/s13244-011-0134-z.
10. Van Rompaey V, De Belder F, Parizel P, Van de Heyning P. Semicircular canal fibrosis as a biomarker for lateral semicircular canal function loss. *Front Neurol* 2016; 7:1-5. <https://doi.org/10.3389/fneur.2016.00043>.
11. Harnsberger HR, Osborn AC. Cerebro - Columna - Cabeza y Cuello 2012; 46-76.
12. Jeong KH, Choi JW, Shin JE, Kim CH. Abnormal magnetic resonance imaging findings in patients with sudden sensorineural hearing loss: vestibular schwannoma as the most common cause of MRI abnormality. *Medicine (Baltimore)* 2016; 95 (17): 1-5. doi: 10.1097/MD.0000000000003557.