

# ENFERMEDAD DE CASTLEMAN UNICÉNTRICA: REVISIÓN BREVE DE UNA ENFERMEDAD POCO CONOCIDA

(UNICENTRIC CASTLEMAN DISEASE: BRIEF REVIEW OF AN UNCOMMON DISEASE)



<sup>1</sup>**Dra. Mariana Vílchez León**

*Investigadora independiente, San José, Costa Rica*

[mari\\_v31@hotmail.com](mailto:mari_v31@hotmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0001-7880-869X>

<sup>2</sup>**Dr. Melvin Cortés Mejía**

*Investigador independiente, San José, Costa Rica*

[melvincortes812@gmail.com](mailto:melvincortes812@gmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0002-2310-3139>

<sup>3</sup>**Dra. Andrea Espinoza Artavia**

*Investigadora independiente, San José, Costa Rica*

[a.espinozaartavia@gmail.com](mailto:a.espinozaartavia@gmail.com)

 <https://orcid.org/0000-0001-5512-2177>

<sup>4</sup>**Dra. Kembly Webb Webb**

*Investigadora independiente, San José, Costa Rica*

[kembly.webb@ucr.ac.cr](mailto:kembly.webb@ucr.ac.cr)

 <https://orcid.org/0000-0002-6444-4546>

RECIBIDO

CORREGIDO

ACEPTADO

8/1/2019

18/1/2019

25/1/2019

<sup>1</sup>Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 15199.  
[mari\\_v31@hotmail.com](mailto:mari_v31@hotmail.com)

<sup>2</sup>Médico general, egresado de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 16337.  
[melvincortes812@gmail.com](mailto:melvincortes812@gmail.com)

<sup>3</sup>Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 15174.  
[a.espinozaartavia@gmail.com](mailto:a.espinozaartavia@gmail.com)

<sup>4</sup>Médico general, egresada de la Universidad de Costa Rica (UCR), código médico: 15200.  
[kembly.webb@ucr.ac.cr](mailto:kembly.webb@ucr.ac.cr)

## RESUMEN

La enfermedad de Castleman es una entidad patológica rara, que abarca un grupo heterogéneo de desórdenes histopatológicos de los ganglios linfáticos. Puede clasificarse en enfermedad de Castleman unicéntrica, cuando se trata del crecimiento de un solo ganglio linfático o de ganglios linfáticos de una misma región, o en enfermedad de Castleman multicéntrica si afecta adenopatías de diferentes regiones ganglionares. Ambos tipos de enfermedad de Castleman difieren en cuanto a incidencia, epidemiología y curso clínico. La enfermedad de Castleman unicéntrica tiene una incidencia calculada en Estados Unidos entre 15.9 a 19.9 casos por millón personas-año, se presenta principalmente en personas jóvenes, alrededor de la tercera década de la vida y es más frecuente en mujeres. Los factores causales de esta

patología son desconocidos. Las manifestaciones clínicas dependen de la variante histológica, siendo más frecuente la variante hialino vascular, que suele ser asintomática. El diagnóstico confirmatorio de la enfermedad de Castleman unicéntrica es histológico. La resección nodular completa es el tratamiento de elección, mientras que en las lesiones no resecables la radioterapia y la quimioterapia son opciones terapéuticas. El pronóstico de la enfermedad es benigno, con una mortalidad asociada a 10 años del 4% y porcentajes de curación que rondan el 95%.

**PALABRAS CLAVES:** Enfermedad de Castleman, ganglios linfáticos, linfadenopatía, fluorodesoxiglucosa F18.

### ABSTRACT

Castleman's disease is a rare pathological entity, which comprises a heterogeneous group of histopathological disorders of the lymph nodes. It can be classified as unicentric Castleman's disease, when it involves the growth of a single lymph node or lymph nodes of the same region, or in multicentric Castleman's disease if it affects adenopathies of different ganglionic regions. Both types of Castleman's disease differ in incidence, epidemiology, and clinical course. The unicentric Castleman disease has an estimated incidence in the United States between 15.9 to 19.9 cases per million person-years, occurs mainly in young people, around the third decade of life and is more frequent in women. The causal factors of this pathology are unknown. The clinical manifestations depend on the histological variant, with the hyaline vascular variant being more frequent, which is usually asymptomatic. The confirmatory diagnosis of the unicentric Castleman disease is histological. Complete nodular resection is the treatment of choice, while radiotherapy and chemotherapy are therapeutic options for non-resectable lesions. The prognosis of the disease is benign, with an associated mortality to 10 years of 4% and percentages of cure around 95%.

**KEYWORDS:** Castleman disease, lymph nodes, lymphadenopathy, Fluorodeoxyglucose F18.

## INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Castleman (EC), o hiperplasia angiofolicular linfoide, hiperplasia ganglionar gigante o hamartoma angiomatoso linfoide, corresponde a una entidad patológica rara, que abarca un grupo heterogéneo de desórdenes

histopatológicos de los ganglios linfáticos (1,2).

Fue descrita por primera vez en 1954 por el Dr. Benjamin Castleman, patólogo del Massachusetts General Hospital, quien describió el caso de un hombre de 40 años que presentaba una masa mediastinal, cuyo estudio histológico mostró un patrón inusual

de linfoproliferación, con hiperplasia de los nódulos linfáticos y folículos con focos de hialinización (3).

En la EC se presenta un cambio estructural en los ganglios linfáticos, de forma que según los hallazgos histológicos se puede clasificar en 4 variantes (2,4-6):

- **Forma hialino vascular (HV)**, en la que hay centros germinales atróficos con proliferación vascular de vasos hialinizados penetrantes, que dan la apariencia de paleta o “lollipop”, y células foliculares dendríticas displásicas, rodeados por linfocitos del manto en anillos concéntricos que dan la apariencia típica de “capas de cebolla”.
- **Forma plasmocelular (PC)**, que muestra ganglios linfáticos con arquitectura normal, pero con centros germinales hiperplásicos y regiones interfoliculares que contienen células plasmáticas policlonales.
- **Forma mixta o transicional**, la cual presenta características de la forma HV y de la PC.
- **Forma plasmablastica**, que se asocia a casos agresivos de EC relacionados con la infección por el virus herpes humano tipo 8 (VHH8).

Además, la EC se puede clasificar según la forma de presentación clínica en enfermedad de Castleman unicéntrica (ECU), cuando se trata del crecimiento de un solo ganglio linfático o de ganglios linfáticos de una misma región, o en enfermedad de Castleman multicéntrica (ECM) si afecta adenopatías de diferentes regiones ganglionares (7).

La ECU es más frecuente que la ECM y ambos cuadros son considerados entidades

distintas, pues difieren en su patrón de localización, expresión clínica y etiopatogenia (1,3,8).

La EC forma parte del diagnóstico diferencial de las entidades clínicas que cursan con adenopatías; no obstante, al ser una patología poco conocida, se ha planteado que su baja incidencia puede estar relacionada al diagnóstico erróneo con otras enfermedades (2).

La carencia de información robusta y centralizada referente a la EC, representa un obstáculo para el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos para la enfermedad, así como para la identificación de biomarcadores que permitan valorar la respuesta de la misma.

Ante esta situación, en 2012 se creó la Red Colaborativa de Enfermedad de Castleman (CDCN, por sus siglas en inglés), con la finalidad de facilitar la investigación a nivel mundial en torno a la EC.

Esta iniciativa ha representado un progreso significativo en el estudio de la EC, y se espera que estudios futuros permitan una mejor comprensión de la patogénesis de la enfermedad y el avance hacia el desarrollo de nuevos tratamientos dirigidos (7).

En esta revisión bibliográfica se describen las características epidemiológicas y clínicas de la ECU, así como su abordaje diagnóstico y terapéutico, con el objetivo de mejorar la difusión y conocimiento de esta entidad patológica rara por parte de la población médica costarricense, de forma que sea considerada tanto en la sospecha clínica como en el diagnóstico diferencial de la práctica diaria del médico y fomentar así nuevos estudios de esta enfermedad en el país, que contribuyan a la mejor comprensión de la misma.

## EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia calculada de la ECU en Estados Unidos corresponde a 15.9 a 19.9 casos por millón personas-año, lo que equivale a una incidencia anual de 4900 a 6000 pacientes (3). No se cuenta con estudios de incidencia en otras regiones (1). Si bien la ECU puede presentarse a cualquier edad, se observa con mayor frecuencia en pacientes jóvenes, con una edad media de presentación de 30-34 años (1,3,9). La ECU ha mostrado mayor incidencia en el sexo femenino (1,9). Esto último difiere de los hallazgos del estudio realizado en Costa Rica en 2005 por el Dr. Fiedler y colaboradores, donde se reportaron 14 casos de Enfermedad de Castleman entre 1990 y 2002, y se encontró mayor incidencia en hombres (10). Histológicamente la ECU presenta predominio en la forma HV, que corresponde aproximadamente al 90% de los casos, mientras que la forma PC representa el 10% restante (2,3,5,8).

## ETIOPATOGENIA

La causa de la ECU no ha sido dilucidada, a diferencia de la de la ECM cuyos factores etiológicos han sido analizados en varios estudios, identificando su asociación con factores predisponentes como la infección por el virus herpes humano tipo 8 (VHH8) y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (8,11,12). Esta relación no ha sido observada con la ECU (1,3).

Se han propuesto diversos factores etiológicos para la ECU, entre los cuales se encuentran: la patología autoinmune, las inmunodeficiencias, la inflamación crónica leve y la infección por el virus Epstein-Barr (VEB); no obstante, no se ha demostrado una asociación clara (2).

Existe evidencia que indica que la interleucina-6 (IL-6) juega un rol fundamental en el desarrollo de la EC, principalmente en la variante histológica PC, en la que se ha establecido que el aumento en la actividad de la IL-6 genera las manifestaciones clínicas sistémicas de la enfermedad, ya que esta citoquina favorece la proliferación y la diferenciación celular, además de que inhibe la apoptosis y conduce a un aumento del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y de otras citoquinas (3,8,13).

## CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la EC dependen principalmente de la variante histológica (10). Como ya se indicó, la ECU de tipo HV es la más frecuente y esta suele ser asintomática, por lo que usualmente la sospecha diagnóstica de ECU inicia por el hallazgo incidental de las adenopatías en el examen físico, o en estudios de imagen en la evaluación de otras condiciones (3).

En los casos donde se presentan manifestaciones clínicas, la más frecuente es la tumefacción aislada de una estación ganglionar. Otros síntomas pueden derivar de la compresión local de estructuras anatómicas contiguas (1).

La ECU de tipo PC por su parte, tiene un pronóstico más sombrío y puede presentar manifestaciones sistémicas, tales como síntomas constitucionales, pénfigo paraneoplásico o bronquitis obliterante. Además, puede asociar alteraciones inespecíficas en los estudios de laboratorio (1,3,5,9).

El tamaño promedio del nódulo linfático en la ECU es de 5.5cm, siendo más grande que los nódulos que se observan en los pacientes con ECM (3). Los sitios de

presentación más frecuentes de la ECU son: tórax en el 29% de los casos, cuello en el 23%, abdomen en el 21% y retroperitoneo en el 17%. Otros sitios inusuales donde la ECU se ha presentado son pulmones, órbitas, nasofaringe, páncreas bazo e intestino delgado (2,3).

## DIAGNÓSTICO

Como se mencionó anteriormente, la ECU en la mayoría de los casos es asintomática y en los casos restantes se puede manifestar con síntomas inespecíficos, tales como adinamia, fiebre, pérdida de peso, entre otros. En algunos casos los síntomas que se refieren obedecen al efecto del crecimiento linfático local, que llega a comprometer las estructuras anatómicas cercanas a dichos ganglios, presentando por ejemplo disnea como único síntoma, ante el efecto compresivo de estructuras bronquiales (1,14). Es por esto, que ante el hallazgo incidental en la exploración física o en estudios de imagen de crecimiento de estructuras ganglionares, en un contexto clínico que genera la sospecha diagnóstica de ECU, deben realizarse estudios de extensión con el fin de descartar otras causas más frecuentes de adenopatías (1, 3).

Dentro de los hallazgos de la ECU en estudios de imagen se tiene que, en la radiografía de tórax se describe una masa solitaria mediastinal, hilar o pulmonar con o sin derrame pleural. En la tomografía axial computarizada (TAC) se reporta un nódulo linfático aumentado de tamaño, bien delimitado y circunscrito. Una captación intensa y homogénea del medio de contraste en los nódulos apoyan el diagnóstico de ECU; la hipercaptación se

explica por la vascularidad aumentada de los nódulos linfáticos (3). En la TAC sin medio de contraste se describen las lesiones como isodensas o hipodensas con respecto al músculo esquelético. Otro hallazgo de relevancia en la TAC son las calcificaciones en los nódulos, ya que si bien no son relevantes en la clasificación, manejo o pronóstico de la ECU, sí tienen utilidad en el diagnóstico diferencial pues la calcificación es inusual en los linfomas, una de las principales entidades que forma parte del diagnóstico diferencial de la EC. Debido a su excelente capacidad de diferenciación de tejidos blandos, la resonancia magnética es utilizada para valorar la extensión de la enfermedad y la relación con estructuras circundantes, permitiendo diferenciar la ECU de la ECM (3).

La tomografía por emisión de positrones (PET) es un estudio que provee información del estado metabólico de los nódulos, siendo de utilidad también en la realización del diagnóstico diferencial, ya que el radiotrazador Fluorodesoxiglucosa 18F (18 F-FDG) ha demostrado avidéz por los nódulos linfáticos. Con respecto a los valores esperados de absorción del 18 F-FDG, los nódulos afectados por ECU muestran un incremento en los mismos en comparación a los valores estándar, mientras que los linfomas por ejemplo, muestran valores de captación menores (3,15).

En lo concerniente a estudios de laboratorio, no existe en la actualidad una prueba confirmatoria de ECU; sin embargo, algunos hallazgos que pueden presentarse son: anemia, elevación en la velocidad de eritrosedimentación y proteína C reactiva, e hipoalbuminemia (3).

Una vez que se plantea la sospecha diagnóstica, se debe realizar biopsia excisional del o de los nódulos linfáticos, ya que el diagnóstico confirmatorio de ECU es histopatológico (3)

## TRATAMIENTO

El tratamiento óptimo para la ECU continúa siendo desconocido. Sin embargo, la evidencia científica y el seguimiento de los pacientes indican que la cirugía sin algún otro tratamiento adyuvante o neoadyuvante, es una terapia definitiva y efectiva (14).

El tratamiento se puede dividir según si la lesión es resecable o irresecable. En los casos donde la lesión es resecable, la cirugía se considera el “gold standard”, mientras que en el caso de lesiones que comprometen estructuras vitales, la radioterapia parece ser la opción más adecuada (8).

Es así, como la evidencia científica actual señala que la resección quirúrgica completa es el tratamiento curativo para la ECU, sin presentar recidivas en el seguimiento subsecuente. El abordaje quirúrgico para una lesión única requiere la resección con márgenes libres del nódulo, mientras que en el caso de ECU con afección de más de un nódulo, se debe realizar una linfadenectomía sistemática loco-regional (3).

En caso de lesiones irresecables, definidas como aquellas lesiones cuya resección compromete la integridad de estructuras vitales, el abordaje quirúrgico es dirigido a realizar resección parcial con intención descompresiva para generar mejoría sintomática. También se ha realizado resección quirúrgica parcial con radioterapia adyuvante, con resultados similares a la resección total (3,14).

La radioterapia tiene indicación validada para lesiones irresecables y se utilizan en promedio 40-45 Gy. La curación total es posible, pero no se alcanza en la totalidad de los pacientes tratados; además, los efectos secundarios asociados a la toxicidad de la radioterapia deben ser tomados en consideración (3).

Dentro de las opciones terapéuticas disponibles en casos de pacientes que presentan contraindicación para la cirugía y/o radioterapia, se encuentran protocolos quimioterapéuticos como CHOP y CVAD, que incluyen agentes como la ciclofosfamida, la doxorubicina, la vincristina, la adriamicina, y el etopósido. También ha sido estudiado el uso de anticuerpos monoclonales como Rituximab y terapias anti IL-6 (1, 16).

## PRONÓSTICO

El pronóstico de la ECU después del tratamiento quirúrgico es excelente, los diferentes grupos de investigación reportan curación en más del 95% de los casos y solo casos excepcionalmente bajos de recidivas (17, 18). Dentro de los subtipos de ECU, la variante PC tiene peor pronóstico que la variante HV (3).

Comparativamente con la ECM, la ECU tiene mejor pronóstico tanto en la curación como en la sobrevida a largo plazo (19).

El reporte de caso publicado en 2018 por Ren y colaboradores, describe el hallazgo de una recidiva de ECU 14 años después de la resección quirúrgica. Esto indica que el seguimiento de los pacientes a largo plazo es necesario (17).

La mortalidad asociada a ECU es muy baja. En una revisión sistemática de 278 casos, se reportó un 4% de mortalidad asociada durante los 10 años de seguimiento post-

tratamiento. La resección completa comparada con la resección parcial fue el único predictor significativo de supervivencia. La resección de nódulos viscerales representó una menor sobrevida en comparación con la resección de nódulos linfáticos superficiales y periféricos (20).

## CONCLUSIONES

La ECU es más frecuente que la de tipo multicéntrica, y se caracteriza por presentarse mayormente en paciente jóvenes, con un curso de la enfermedad generalmente asintomático y benigno.

La utilización de estudios de imagen en la ECU representa una herramienta valiosa para la sospecha diagnóstica, así como para realizar el diagnóstico diferencial; no obstante, el diagnóstico definitivo de la ECU es histopatológico.

Dentro de las opciones terapéuticas disponibles, la resección quirúrgica de las lesiones se presenta como la opción curativa en casi la totalidad de los casos, mientras que la radioterapia se reserva para pacientes que no son candidatos a un abordaje quirúrgico.

El pronóstico de la ECU tanto a corto como a largo plazo es muy favorable. Reportes aislados de recidivas hacen imperativo extender los periodos de seguimiento y monitorización de los pacientes con ECU.

La ECU a pesar de ser una enfermedad rara, forma parte del diagnóstico diferencial de los cuadros clínicos que cursan con adenopatías, por lo que su conocimiento optimizará su diagnóstico y estudio. Una mejor comprensión de la etiopatogenia de la ECU en investigaciones futuras, permitirá el desarrollo de nuevas terapias efectivas para el manejo de la enfermedad.

## REFERENCIAS

1. González A, Moreno M A, Patier J L. Diagnóstico y tratamiento actual de la enfermedad de Castleman. *Rev Clin Esp.* 2016; 216 (3): 146-156. <https://doi.org/10.1016/j.rce.2015.11.008>
2. Sevilla D, Frias C, Ortiz C. Enfermedad de Castleman. Análisis histopatológico e inmunohistoquímico de treinta y nueve casos. *Gac Med Mex.* 2017; 153: 550-558. <https://doi.org/10.24875/GMM.17003021>
3. Wong R. Unicentric Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018 Feb; 32(1): 65–73. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.006>
4. Liu A, Nabel C, Finkelman B, Ruth J, Kurzrock R, van Rhee F, Krymskaya V, Kelleher D, Rubenstein A, Fajgenbaum D. Idiopathic multicentric Castleman's disease: a systematic literature review. *Lancet Haematol.* 2016 Apr; 3(4): 163-175. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(16\)00006-5](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(16)00006-5)
5. Wu D, Lim M, Jaffe E. Pathology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin N Am.* 2018; 32(1): 37–52. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.004>
6. Marco C, Méndez R, Aliste C, Fraga M, Bautista A. Enfermedad de Castleman cervical pediátrica. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2018; 69(2): 117-119. <https://doi.org/10.1016/j.otorri.2017.03.003>

7. Fajgenbaum D. Novel insights and therapeutic approaches in idiopathic multicentric Castleman disease. *Blood*. Nov 2018; 132(22): 2323-2330. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-05-848671>
8. Zhang X, Rao H, Xu X, Zhihua L, Bing L, Wu H, Li M, Tong X, Li J, Cai Q. Clinical characteristics and outcomes of Castleman disease: A multicenter study of 185 Chinese patients. *Cancer Sci*. 2017; 109(1): 199-206. <https://doi.org/10.1111/cas.13439>
9. Simpson D. Epidemiology of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin N Am*. 2018; 32 (1): 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.001>
10. Fiedler E, Gourzong C, Goyenaga P, López J. Enfermedad de Castleman. Reporte de 14 casos de 1990-2002 en el “Hospital Dr. Rafael Angel Calderón Guardia”, dos con presentación inusual y revisión de literatura. *Acta méd. costarric*. 2005 Jul-Sep; 47(3): 137-143. Disponible en: [http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0001-60022005000300007](http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022005000300007)
11. Yu L, Tu M, Cortes J, Xu-Monette Z, Miranda R, Zhang J, Orlowski R, Neelapu S, Boddu P, Akosile M, Uldrick T, Yarchoan R, Medeiros L, Li Y, Fajgenbaum D, Young K. Clinical and pathological characteristics of HIV- and HHV-8-negative Castleman disease. *Blood*. 2017; 129(12): 1658-1668. <https://doi.org/10.1182/blood-2016-11-748855>
12. García K, Rodríguez A. Unicentric Castleman’s Disease: Case Report and Literature Review. *Canc Therapy & Oncol Int J*. 2018 Mar; 9(5): 555775. <https://doi.org/10.19080/CTOIJ.2018.09.555775>
13. Stone K, Woods E, Szmania S, Stephens O, Garg T, Barlogie B, Shaughnessy J, Hall B, Reddy M, Hoering A, Hansen E, van Rhee F. Interleukin-6 receptor polymorphism is prevalent in HIV-negative Castleman Disease and is associated with increased soluble interleukin-6 receptor levels. *PLoS One*. 2013; 8(1): e54610. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0054610>
14. Mitsos S, Stamatopoulos A, Patrini D, George R, Lawrence D, Panagiotopoulos N. The role of surgical resection in Unicentric Castleman’s disease: A systematic review. *Adv Respir Med*. 2018; 86(1): 36-43. <https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0008>
15. Rassouli N, Obmann V, Sandhaus L, Herrmann K. (18F)-FDG-PET/MRI of unicentric retroperitoneal Castleman disease in a pediatric patient. *Clinical Imaging*. 2018 Jul-Aug; 50(1): 175-180. <https://doi.org/10.1016/j.clinimag.2018.03.010>
16. Van Rhee F, Greenway A, Stone K. Treatment of idiopathic Castleman disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb; 32(1): 89-106. <https://doi.org/10.1016/j.hoc.2017.09.008>
17. Ren N, Ding L, Jia E, Xue J. Recurrence in unicentric Castleman’s disease postoperatively: a case report and literature review. *BMC Surgery*. 2018; 18(1): 1-5. <https://doi.org/10.1186/s12893-017-0334-7>
18. Parra R, Guio J, Lopez P. Localized Castleman’s disease in the breast in a young woman. *Case Rep Pathol*. 2016; 2016: 8413987. <https://doi.org/10.1155/2016/8413987>

19. Le A, Shan L, Wang Z, Dai X, Xiao T, Zhuo R, Yuan R. Laparoscopic treatment for retroperitoneal hyaline-vascular type localized Castleman's disease (LCD) in the iliac vessel region. *Int J Clin Exp Med.* 2015 Nov 15; 8(11): 19948-19953. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4723752/>
20. Talat N, Belgaumkar A, Schulte K. Surgery in Castleman's disease: a systematic review of 404 published cases. *Ann Surg.* 2012 Apr; 255(4): 677-84. <https://doi.org/10.1097%2FSLA.0b013e318249dcdc>