



ORIGINAL

Satisfacción con los resultados estéticos de la reconstrucción mamaria posmastectomía, en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de Cuba, mediante el cuestionario BREAST-Q

Lenia Sánchez Wals*, Juan Jesús Lence Anta y Carlos Villegas Valverde

Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología, La Habana, Cuba

Recibido el 19 de mayo de 2020; aceptado el 10 de julio de 2020

Disponible en Internet el 11 de agosto de 2020



PALABRAS CLAVE

Estudio de serie de casos;
Satisfacción estética;
Reconstrucción mamaria;
Simetría mamaria;
Cáncer de mama;
Cuestionario BREAST-Q

Resumen

Introducción: El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama deja secuelas deformantes, por tanto, la reconstrucción mamaria es considerada parte integral del tratamiento. Evaluar la satisfacción de las pacientes sobre los resultados estéticos de la reconstrucción orienta hacia la efectividad de las técnicas quirúrgicas empleadas.

Objetivos: Evaluar la satisfacción con los resultados estéticos de las pacientes reconstruidas posmastectomía, y comparar estos resultados con la simetría frontal mamaria posquirúrgica.

Métodos: Se realizó un estudio de serie de casos en 40 pacientes reconstruidas posmastectomía en el periodo 2013-2018 en el Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) de Cuba. Se evaluó la satisfacción sobre sus resultados estéticos mediante el cuestionario BREAST-Q modificado. El test no paramétrico de Kruskal-Wallis se usó para determinar diferencias de los niveles de satisfacción entre grupos de covariables. Los resultados se correlacionaron con la medida de la simetría frontal global posquirúrgica mediante la correlación de Spearman.

Resultados: Se obtuvieron altos niveles satisfacción de las pacientes reconstruidas en las escalas evaluadas, con medianas por encima de 95 puntos. Pacientes entre 35 y 54 años alcanzaron puntuaciones significativamente más altas ($p < 0,05$). La satisfacción con la apariencia de las mamas correlacionó positiva y significativamente con la simetría frontal posquirúrgica.

Conclusiones: Los altos niveles de satisfacción alcanzados sugieren una alta efectividad de las técnicas quirúrgicas reconstructivas empleadas, especialmente con la técnica de dorsal ancho más implante; la correlación positiva entre la satisfacción con la apariencia de las mamas y la simetría global posquirúrgica verifica esta afirmación.

© 2020 SESPM. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: leniasanchez@infomed.sld.cu (L. Sánchez Wals).

KEYWORDS

Case series study;
Aesthetic satisfaction;
Breast reconstruction;
Breast symmetry;
Breast cancer;
BREAST-Q questionnaire

Satisfaction with the aesthetic results of post-mastectomy breast reconstruction at the Cuban Institute of Oncology (INOR) by using the BREAST-Q questionnaire**Abstract**

Introduction: The surgical treatment of breast cancer leaves deforming sequelae; therefore, breast reconstruction is considered an integral part of the treatment. Evaluating patient satisfaction with the aesthetic results of reconstruction is one way to assess the effectiveness of the surgical techniques used.

Objectives: To evaluate satisfaction with aesthetic results in patients reconstructed after mastectomy and to compare these results with frontal breast symmetry after surgery.

Methods: A case series study was conducted in 40 reconstructed post-mastectomy patients from 2013-2018 at INOR. Satisfaction with aesthetic results was evaluated using the modified Breast Q survey. Differences in satisfaction levels between groups of covariates were determined by the non-parametric Kruskal-Wallis test. The results were correlated with measurement of post-surgical global frontal symmetry using Spearman's correlation.

Results: High satisfaction levels were obtained in reconstructed patients in the evaluated scales, with medians above 95 points. Scores were significantly higher in patients aged between 35 and 54 years ($p<0.05$). Satisfaction with breast appearance correlated positively and significantly with post-surgical frontal symmetry.

Conclusions: The high satisfaction levels achieved suggest a high effectiveness of the reconstructive surgical techniques used, especially with latissimus dorsi plus implant technique; this statement is verified by the positive correlation between satisfaction with the appearance of the breasts and the overall post-surgical symmetry.

© 2020 SESPM. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El cáncer de mama es la localización de cáncer más común entre las mujeres en todo el mundo, exceptuando el cáncer de piel no melanoma¹. En Cuba, en el año 2019, el cáncer de mama fue la segunda causa de enfermar por cáncer en mujeres, precedida por las enfermedades malignas de la piel (no melanoma) y la segunda causa de muerte, precedida por cáncer de tráquea, bronquios y pulmón².

La mastectomía como tratamiento quirúrgico deja secuelas deformantes y contribuye a afectar la calidad de vida de las pacientes con cáncer, por tanto, la reconstrucción mamaria es considerada parte integral del tratamiento del cáncer de mama³. La evaluación de la satisfacción de las pacientes con los resultados estéticos es un modo de conocer la efectividad de las técnicas quirúrgicas reconstructivas. Poder lograr un resultado que cumpla con las expectativas de las pacientes representa un desafío para el cirujano; no solo por la destreza o habilidades quirúrgicas necesarias, sino porque la visión del cirujano puede no coincidir con la de la paciente^{4,5}.

Existen varios instrumentos diseñados para evaluar los resultados obtenidos tras una intervención de cirugía mamaria a partir de la evaluación subjetiva de las propias pacientes. El propósito de estos cuestionarios es evaluar 2 dominios predominantes: la satisfacción de la paciente tras la cirugía de mama y la calidad de vida en relación con su salud^{6,7}. Dentro de estos cuestionarios se encuentran: el BREAST-Q⁸, el *Breast Reconstruction Satisfaction Questionnaire* (BRECON-31)^{9,10}, el *Breast-Related Symptoms Questionnaire* (BRSQ)¹¹, el *Breast Reduction*

Assessed Severity Scale Questionnaire (BRASQ)¹² y el *Derriford Appearance Scale* (DAS-59)¹³.

Hay consenso en utilizar el cuestionario BREAST-Q¹⁴, para evaluar la satisfacción de las pacientes con cirugía de mama. Este es un instrumento de valoración de los resultados por parte de las pacientes (PRO) que ha mostrado el impacto de la reconstrucción del seno. Está conformado por varios módulos y escalas, que miden la calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción de las pacientes que han sido objeto de una intervención de cirugía mamaria^{15,16}.

En Cuba no hemos identificado otros estudios similares publicados que evalúen la satisfacción de las pacientes reconstruidas. Los objetivos del presente estudio fueron evaluar la satisfacción de las pacientes reconstruidas posmastectomía con los resultados estéticos, y comparar estos resultados con la simetría frontal mamaria.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio de serie de casos en 40 pacientes reconstruidas posmastectomía atendidas en el Servicio de Cirugía Reconstructiva del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología (INOR) entre los años 2013 y 2018, con edades comprendidas entre los 18 y 64 años de edad con cáncer de mama confirmado histológicamente, en estadio clínico III o menos al diagnóstico, con criterios de reconstrucción mamaria diferida, operadas por la autora y quienes consintieron participar en el estudio.

Las técnicas quirúrgicas reconstructivas empleadas fueron la expansión tisular y el colgajo miocutáneo de dorsal ancho con implante. A las pacientes se les realizó la

reconstrucción mamaria en un periodo entre 10 meses y 12 años después de la mastectomía, con una mediana de 29 meses.

A las pacientes se les pidió responder un cuestionario conformado por el módulo de reconstrucción (postoperatorio 1.0) modificado del cuestionario de satisfacción BREAST-Q, adaptado transculturalmente al español latino y validado por un colectivo de autores chilenos⁶. El tiempo transcurrido desde la reconstrucción mamaria hasta la aplicación del cuestionario fue de 12 meses. Se eliminaron las escalas 7-9, por estar en relación con preguntas específicas del hombro que se relacionaban con las anteriores y del abdomen por no presentar ningún caso de reconstrucción con colgajo de músculo recto abdominal transverso (TRAM) y las escalas 11-14, que corresponden al dominio de la satisfacción con la atención médica, lo cual no fue objeto de evaluación.

Los ítems que conforman cada una de las escalas reflejan una jerarquía clínicamente relevante. Cada ítem constituye una variable de respuesta tipo Likert y puntúa entre valores de uno a 4. El mayor valor se corresponde con una mayor satisfacción. Se calculó el promedio de los ítems que la componen y luego se usó una transformación lineal para estandarizar los valores de la escala en un rango de cero a 100. Un nivel mayor de respuesta implica un mayor nivel de satisfacción. Las pacientes no están obligadas a llenar todo el cuestionario. El cuestionario no contempla una puntuación global, no obstante, para este trabajo se calculó un puntaje de satisfacción global como el promedio de los promedios de las diferentes escalas.

Se evaluaron además los resultados estéticos objetivos mediante una metodología, establecida en la institución, que mide la simetría frontal mamaria¹⁷. Los resultados de la simetría global posquirúrgica fueron comparados con la satisfacción mostrada por las pacientes.

Procesamiento estadístico

Para resumir el cuestionario BREAST-Q, se computaron los cuartiles Q_1 , Q_2 (mediana) y Q_3 de la distribución de los valores de satisfacción de las diferentes escalas. Como medida de dispersión se calculó la desviación intercuartílica (DIQ), equivalente a $(Q_3 - Q_1)/2$.

Se utilizó el test de Shapiro-Wilk para probar normalidad de las distribuciones de las escalas de satisfacción en las pacientes reconstruidas. El test no paramétrico de Kruskal-Wallis para k muestras independientes, se empleó para determinar la influencia de algunas covariables sobre los diferentes dominios de la satisfacción. Nivel de significación = 0,05.

Para determinar si los niveles de satisfacción se correspondían con la simetría frontal se calcularon los coeficientes de correlación no paramétrica de Spearman, entre los valores de la simetría global posquirúrgica (medidos en una escala similar) y los puntajes de las diferentes escalas de satisfacción.

Resultados

Se caracterizó el grupo estudiado con respecto a variables sociodemográficas, clínicas, técnicas quirúrgicas empleadas

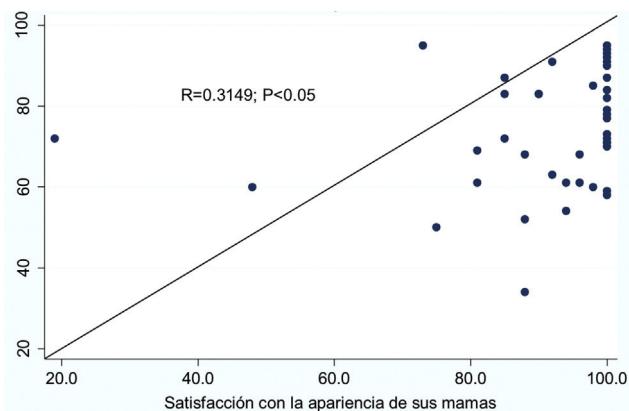


Figura 1 Correlación de la simetría global posquirúrgica vs. satisfacción con la apariencia de sus mamas.

en la reconstrucción mamaria y los resultados de la reconstrucción (tabla 1).

Se obtuvo una alta puntuación en todas las escalas de satisfacción con valores medianos por encima de 95 en las pacientes encuestadas (tabla 2).

Las mujeres de entre 35 y 54 años tuvieron puntuaciones significativamente más altas ($p < 0,05$), con respecto a los grupos extremos de edad en las escalas: satisfacción con la apariencia de sus mamas, satisfacción con el implante y satisfacción con los resultados de la cirugía: $\chi^2 = 10,4$ (3 gl) $p = 0,0152$; $\chi^2 = 14,2$ (3 gl) $p = 0,0026$ y $\chi^2 = 8,6$ (3 gl) $p = 0,0345$, respectivamente.

La técnica quirúrgica más realizada fue la de expansión tisular. Aunque no hubo diferencias estadísticamente significativas entre grupos, la técnica de dorsal ancho mostró niveles de satisfacción global y de simetría frontal global más altos que la de expansión tisular (tabla 3).

Se observó un coeficiente de correlación de Spearman positivo y estadísticamente significativo entre la satisfacción global posquirúrgica y la satisfacción con la apariencia de las mamas (fig. 1). Para el resto de las escalas de satisfacción las correlaciones con la simetría global no fueron estadísticamente significativas.

Discusión

A partir de su publicación (2009) la evaluación de la satisfacción mediante el cuestionario BREAST-Q ha mostrado el impacto de la reconstrucción del seno en los PRO y el valor de la reconstrucción después de la mastectomía¹⁵. En este estudio se alcanzaron altos puntajes de satisfacción en todas las escalas evaluadas lo cual reflejó un excelente índice global de satisfacción en las pacientes reconstruidas, incluso a pesar de conducirse en mujeres quienes recibieron reconstrucción diferida, lo cual conlleva un reto mayor para el cirujano plástico. No se realizó reconstrucción autóloga sino mixta, con expansores tisulares y el colgajo de dorsal ancho con implante.

Estos resultados concuerdan con los reportados por Cha et al.¹⁸, quienes indican que todas las pacientes están satisfechas con sus mamas y el resultado general de la cirugía. Sin embargo, en una investigación de Mohamadpour et al.¹⁹, la satisfacción unida al resultado quirúrgico, así como la

Tabla 1 Caracterización del grupo de estudio. Técnica quirúrgica reconstructiva y resultados de la reconstrucción mamaria

Variable	Clasificación	N.º (%)
Grupos de edad	< 35	5 (12,5)
	35-44	11 (27,5)
	45-54	19 (47,5)
	> 55	5 (12,5)
Color de piel	Blanca	30 (75)
	Negra	3 (7,5)
	Mestiza	7 (17,5)
IMC	Normopeso	15 (37,5)
	Sobrepeso	15 (37,5)
	Obeso	10 (25)
Tipo histológico	Carcinoma ductal infiltrante	31 (77,5)
	Carcinoma lobulillar infiltrante	3 (7,5)
	CIS	2 (5)
	Otra	4 (10)
Estadio clínico	I	16 (40)
	II	17 (42,5)
	III	4 (10)
Tipo de reconstrucción	Desconocido	3 (7,5)
	Expansor tisular	25 (62,5)
Reconstrucción del pezón	Dorsal ancho con implante	15 (37,5)
	Injerto de pezón	27 (67,5)
	Colgajo	9 (22,5)
Reconstrucción de areola	No reconstruido	4 (10)
	Tatuaje	24 (60)
	Injerto contralateral	11 (27,5)
Simetría global	No reconstruida	5 (12,5)
	Regular < 84	30 (75)
	Buena 84-93	8 (20)
Complicaciones	Excelente > 93	2 (5)
	No	32 (80)
	Extrusión del implante	6 (15)
	Necrosis grasa	1 (2,5)
	Seroma	1 (2,5)

CIS: carcinoma *in situ*; IMC: índice de masa corporal.

Tabla 2 Resumen de la distribución de las puntuaciones de las diferentes subescalas de satisfacción

Escalas de satisfacción	N.º	Mediana	Q1-Q3	DIQ
Satisfacción con la apariencia de las mamas	40	98,0	88,0-100	6
Satisfacción con el implante	37	100	100-100	0
Satisfacción con el resultado de la cirugía	40	100	100-100	0
Satisfacción emocional	40	93,5	93,0-100	2,3
Satisfacción con la sexualidad	38	96,0	83,0-100	5,7
Satisfacción con la reconstrucción del pezón	37	100	80,0-100	10
Satisfacción global	40	97,7	87,3-100	6,4

DIQ: desviación intercuartílica.

satisfacción con la apariencia de las mamas fueron significativamente más altas, entre las pacientes con reconstrucción autóloga.

En este trabajo las técnicas quirúrgicas (expansión y dorsal ancho con implante) ofrecieron puntuajes de simetría global regular. La mediana de la satisfacción global fue discretamente menor con la técnica reconstructiva de expansión tisular coincidiendo también con valores más

bajos de simetría. Es conocido que la expansión tisular produce atrofia de la epidermis, la dermis y el tejido celular subcutáneo, quedando escaso tejido para cubrir el implante, y la apariencia no es natural, además de requerir 2 tiempos quirúrgicos. Resultados similares se describen en los estudios de Gómez et al.²⁰, Neto et al.²¹ y Gómez et al.²², donde se observan diferencias en las puntuaciones de la satisfacción obtenidas en el cuestionario MBROS Body Image Q, entre la

Tabla 3 Mediana y DIQ de los puntajes de la simetría global posquirúrgica y la satisfacción global según el tipo de reconstrucción mamaria

Tipo de reconstrucción	Simetría frontal global			Satisfacción global			Total
	Mediana	Q1-Q3	DIQ	Mediana	Q1-Q3	DIQ	
Expansor tisular	72	61-84	11,5	86,5	98-100	1	25
Dorsal ancho	78	61-85	12	97,3	91,3-100	4,4	15
Total	72	61-85	12	98	88-100	6	40

DIQ: desviación intercuartílica.

colocación de expansor/prótesis y el uso de colgajo de dorsal ancho, a favor de la reconstrucción con dorsal ancho. La mejor satisfacción y simetría global se alcanzó con la técnica de dorsal ancho más implante, considerado en nuestra experiencia el «caballo de batalla» en los casos de reconstrucción diferida, al ofrecer una mejor calidad de los tejidos y solucionar las complicaciones de los casos con extrusión del expansor. En contraste, un estudio multicéntrico²³ refiere puntuaciones más altas del BREAST-Q en pacientes que se sometieron a una reconstrucción mediante el dorsal ancho autólogo en comparación con el dorsal ancho con implante protésico.

No existe una herramienta óptima para evaluar los resultados de la cirugía reconstructiva de la mama. Es necesario utilizar una combinación de medidas subjetivas (PROMs) y objetivas para evaluar de forma más precisa y exhaustiva el impacto y la efectividad de estas intervenciones quirúrgicas²⁴.

Los resultados obtenidos están basados en una casuística relativamente pequeña de pacientes con reconstrucción diferida lo que podría suponer una limitación del estudio, esto se debe en parte a un incremento durante los últimos años de la cirugía reconstructiva inmediata con técnicas conservadoras y mastectomía ahoradora de piel. Cinco pacientes fallecidas por progresión de la enfermedad no fueron incluidas.

Conclusiones

Los altos niveles de satisfacción alcanzados sugieren una alta efectividad de las técnicas quirúrgicas reconstructivas empleadas, especialmente con la técnica de dorsal ancho más implante; la correlación positiva entre la satisfacción con la apariencia de las mamas y la simetría global posquirúrgica verifica esta afirmación.

Responsabilidades éticas

El estudio se realizó de acuerdo con los principios éticos para la investigación médica establecidos en la Declaración de Helsinki²⁵. Fue aprobada por el Comité de Ética de la Investigación del Instituto Nacional de Oncología de Cuba. Se solicitó un consentimiento informado y firmado a las pacientes que desearon participar en el estudio.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- International Agency for Research on Cancer. Cancer today: World Health Organization; 2018 [consultado 13 Jun 2019] Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/online-analysis-table>.
- Anuario estadístico de salud. La Habana. Cuba: Dirección de registros médicos y estadísticas de salud; 2019 [consultado 3 Ago 2020]. Disponible en: <http://bvscura.sld.cu/anuario-estadistico-de-cuba/>
- Bardot J, Magalon G, Mazzola RF. History of breast cancer reconstruction treatment. Ann Chir Plast Esthet. 2018;63:363-9.
- Kim MK, Kim T, Moon HG, Jin US, Kim K, Kim J, et al. Effect of cosmetic outcome on quality of life after breast cancer surgery. Eur J Surg Oncol. 2015;41:426-32.
- Mc Kevitt E, Kuusk U, Dingee C, Warburton R, Pao JS, van Laeken NY, et al. Immediate Reconstruction Swing Room Scheduling Reduces Wait Times to Surgery and Increases Breast Reconstruction Rates. Ann Surg Oncol. 2019;26:1276-83.
- Jara Contreras R, Albornoz Garrido C, Valdés Rubilar M, Andrades Cvitanic P, Erazo Cortes C, Danilla Enei S, et al. Traducción y Adaptación Transcultural al español (castellano) del Instrumento Breast-Q® Modulo Reconstrucción Mamaria. Rev Cir. 2020;72:126-9, <http://dx.doi.org/10.35687/s2452-45492020002563>.
- Klassen A, Pusic AL, Scott A, Klok J, Cano S. Satisfaction and quality of life in women who undergo breast surgery: A quality study. BMC Womens Health. 2009;1:11.
- Pusic AL, Klassen A, Scott A, Klok J, Cordeiro PG, Cano SJ. Development of a New Patient Reported outcome Measure for breast surgery: The BREAST-Q®. Plast Reconstr Surg. 2009;124: 345-53.
- Temple C, Cook F, Bettger M, Mychailysyn N, Naeem H, Macdermid J, et al. Development of a Breast Reconstruction Satisfaction Questionnaire (BRECON-31): Principal Components Analysis and Clinimetric Properties. J Surg Oncol. 2012;106:799-806.
- Temple C, Ayeni O, Cook E, Bettger M, Mychailysyn N, Macdermid J. The breast reconstruction satisfaction questionnaire (BRECON-31): An affirmative analysis. J Surg Oncol. 2013;107:451-5DOI 10.1002/jso.23258.
- Mangelsdorff G, Deichler F, García A, Enriquez E, Israel G, Pesqueira T, et al. Validación de un instrumento para evaluar calidad de vida asociada a hipertrofia mamaria en mujeres chilenas. Rev Méd Chil. 2013;141:1143-9.
- Losdale CH, Hodge K, Rose E. The Behavioral Regulation in Sport Questionnaire (BRSQ): Instrument Development and Initial Validity Evidence. Journal of Sport and Exercise Psychology. 2008;30:323-55.
- Harris DL, Carr A. The Derriford Appearance Scale (DAS59): A new psychometric scale for the evaluation of patients with disfigurements and aesthetic problems of appearance. Br J of Plast Surg. 2001;54:216-22.

14. Chen CM, Cano SJ, Klassen AF, King T, McCarthy C, Cordeiro PG, et al. Measuring Quality of Life in Oncologic Breast Surgery: A Systematic Review of Patient-Reported Outcome Measures. *Breast J.* 2010;16:587–97, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1524-4741.2010.00983.x>.
15. Mundy LR, Homa K, Klassen AF, Pusic AL, Kerrigan CL. Breast Cancer and Reconstruction: Normative Data for Interpreting the BREAST-Q. *Plast Reconstr Surg.* 2017;139:1046e–55e, <http://dx.doi.org/10.1097/PRS.0000000000003241>.
16. Begic A, Stark B. The Telemark Breast Score: A Reliable Method for the Evaluation of Results after Breast Surgery. *Plast Reconstr Surg.* 2016;138:390–400.
17. Sánchez L, Acosta C, Vera OL, Lence JJ, Marcasciano M. Nueva metodología para medir simetría frontal en pacientes reconstruidas por cáncer de mama. *Rev Senol y Patol Mamar.* 2019;32:140–4. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-senologia-patologia-mamaria-131-articulo-nueva-metodologia-medir-simetria-frontal-S0214158219300702>.
18. Cha R, Barnes E, Locke MB. Patient-reported outcomes following breast reconstruction surgery in a public hospital: Use of the Breast-Q questionnaire. *N Z Med J.* 2013;26:43–55.
19. Mohamadpour N, Gustaf M, Tabatabaeifar S, Damsgaard T, Ahm J. Autologous versus implant based breast reconstruction: A systematic review and meta-analysis of Breast-Q patient reported outcomes. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2020;73:278–85, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2019.09.040>.
20. Gómez T, Lara S, Tejedor L. Satisfacción de la reconstrucción mamaria tras mastectomía: diferencias entre la colocación de expansor-prótesis y uso del colgajo de dorsal ancho. *Rev Senol Patol Mamar.* 2016;29:19–25.
21. Neto MS, de Aguiar MV, Moreira JR, García E, Felipe LE, Masako L. Sexuality after breast reconstruction post mastectomy. *Aesthetic Plast Surg.* 2013;37:643–7.
22. Gómez L, Larrañaga E, Delgado J, Bobadilla JM. Valoración de la satisfacción en pacientes mastectomizadas con reconstrucción mamaria según la técnica quirúrgica empleada. *Cir Esp.* 2017;95:594–600.
23. Ménez T, Michot A, Tamburino S, Weigert R, Pinsolle V. Multicenter evaluation of quality of life and patient satisfaction after breast reconstruction, a long-term retrospective study. *Ann Chir Plast Esthet.* 2018;63:126–33, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anplas.2017.07.022>.
24. Morley R, Leech T. Optimal Assessment Tools in Assessing Breast Surgery: Patient Reported Outcome Measures (PROMs) vs Objective Measures. *Gland Surg.* 2019;8:416–24, <http://dx.doi.org/10.21037/gs.2019.02.04>.
25. World Medical Association (AMM). World Medical Association Declaration of Helsinki: Ethical principles for medical research involving human subjects. *JAMA.* 2013;310:2191–2194.