

TRABAJOS ORIGINALES

# Melanomas de diámetro pequeño: papel de la dermatoscopia y seguimiento con dermatoscopia digital

## Small-diameter melanomas: role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up

Gabriel Salerni<sup>1</sup> y Carlos Alonso<sup>2</sup>

### RESUMEN

**Antecedentes:** El reconocimiento de los melanomas de diámetro pequeño (MDP) a menudo plantea un desafío.

**Objetivos:** Analizar el papel de la dermatoscopia y el seguimiento con dermatoscopia digital en el diagnóstico de los MDP.

**Diseño:** Análisis retrospectivo, observacional, descriptivo, de una serie de 50 MDP diagnosticados entre 2015 y 2019.

**Resultados:** De los MDP, 9 fueron motivo de consulta del paciente (MMC), 30 se detectaron durante el control rutinario de nevos (MMCR) y 11 se diagnosticaron por los cambios observados durante el seguimiento con dermatoscopia digital (MMDD). Cerca del 45% de los MMC fueron clasificados correctamente como lesiones malignas según la "regla ABCD de dermatoscopia"; esto se observó solo en el 20% de los MMCR y en ninguno de los MMDD. El algoritmo "caos y pistas" condujo

a la extirpación en casi el 90% de los MMC, el 60% de los MMCR y el 50% de los MMDD. Los porcentajes de melanoma in situ fueron: 55% entre los MMC, 73,3% entre los MMCR y 72,9% entre los MMDD. En los melanomas invasores, el grosor de Breslow medio fue de 0,62 mm en el grupo MMC, de 0,5 mm en el MMCR y de 0,4 mm en el MMDD.

**Conclusiones:** El uso rutinario de la dermatoscopia permite la detección de melanomas con bajo índice de sospecha que los pacientes podrían desconocer. Mediante el seguimiento digital es posible la detección de los melanomas incipientes que carecen no solo de criterios clínicos, sino también dermatoscópicos de malignidad.

**Palabras clave:** melanoma, diagnóstico, dermatoscopia.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (1): 20-24

### ABSTRACT

**Background:** Recognition of small-diameter melanomas (SDM) is often challenging.

**Objective:** To analyze the role of dermoscopy and follow-up with digital dermoscopy in the diagnosis of SDM.

**Design:** Retrospective, observational, descriptive analysis of a series of 50 SDM diagnosed between 2015 and 2019.

**Results:** Among the SMD, 9 cases were the patients' reason for consultation (MMC), 30 were detected during routine nevi control (MMCR) and 11 were diagnosed due to changes observed during follow-up with digital dermoscopy (MMDD). Near 45% of the MMC were correctly classified as malignant lesions according to the "ABCD rule of dermoscopy"; this was observed only in 20% of the MMCR and in none of the MMDD. The "chaos and clues" algorithm led to excision in almost

90% of MMC, 60% of MMCR, and 50% of MMDD. The percentages of in situ melanoma were: 55% in the MMC, 73.3% in the MMCR and 72.9% in the MMDD. Among invasive melanomas, mean Breslow thickness was 0.62 mm in the MMC group, 0.5 mm in the MMCR, and 0.4 mm in the MMDD.

**Conclusions:** The routine use of dermoscopy allows for the detection of melanomas with a low index of suspicion that patients may not be aware of. The use of digital follow-up enables the detection of incipient melanomas that lack not only clinical but also dermoscopic criteria of malignancy.

**Key words:** melanoma, diagnosis, dermoscopy.

Dermatol. Argent. 2021, 27 (1): 20-24

<sup>1</sup> Especialista en Dermatología, Doctor en Medicina. Hospital Provincial del Centenario de Rosario, Universidad Nacional de Rosario. Diagnóstico Médico Oroño, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina

<sup>2</sup> Especialista en Dermatología y en Clínica Médica. Diagnóstico Médico Oroño, Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina

Contacto el autor: Gabriel Salerni

E-mail: gabrielsalerni@hotmail.com

Fecha de trabajo recibido: 28/1/2021

Fecha de trabajo aceptado: 25/3/2021

Conflicto de interés: los autores declaran que no existe conflicto de interés.

## INTRODUCCIÓN

El diagnóstico precoz es la intervención más importante para mejorar el pronóstico del melanoma<sup>1</sup>. El reconocimiento de los melanomas de diámetro pequeño –menor de 6 mm– a menudo plantea un desafío, ya que no suelen considerarse lesiones clínicamente sospechosas. La dermatoscopia aumenta la sensibilidad en el diagnóstico clínico del melanoma y se ha convertido en un estándar en la evaluación de las lesiones cutáneas. El registro dermatoscópico de las lesiones melanocíticas para la comparación de imágenes en busca de cambios sutiles a lo largo del tiempo, llamado seguimiento dermatoscópico digital, es útil para el diagnóstico de los melanomas incipientes que podrían carecer de criterios específicos de malignidad<sup>2,3</sup>.

El objetivo de este estudio fue comunicar el valor de la dermatoscopia y del seguimiento con dermatoscopia digital en el diagnóstico de los melanomas de diámetro pequeño (MDP).

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un análisis retrospectivo de 50 melanomas primarios con un diámetro menor de 6 mm, medidos in vivo, diagnosticados de manera consecutiva entre enero de 2015 y diciembre de 2019 en el servicio de Dermatología del Hospital Provincial del Centenario de Rosario y en la unidad de cáncer de piel de un centro privado. Los MDP se dividieron en tres grupos: 1) el melanoma fue el motivo de consulta (MMC), 2) el melanoma se detectó durante el control rutinario de nevos (MMCR) y 3) el melanoma se detectó debido a los cambios observados durante el seguimiento con dermatoscopia digital (MMDD).

Dos dermatólogos independientes realizaron las evaluaciones clínica y dermatoscópica. Para la evaluación clínica se utilizó el acrónimo ABCD, ampliamente aceptado en el reconocimiento de lesiones sospechosas que podrían requerir una evaluación por parte de especialistas. El criterio D, que hace referencia a un diámetro mayor de 6 mm, se desestimó, ya que el objeto de estudio eran los melanomas de diámetro pequeño. La evaluación dermatoscópica se realizó con la aplicación de la “regla del ABCD de la dermatoscopia” y de acuerdo con el algoritmo “caos y pistas”<sup>4,6</sup>. El primero se basa en la evaluación de cuatro criterios: asimetría (A), bordes abruptos (B), colores (C) y diferentes estructuras dermatoscópicas (D). Posteriormente, se calcula el índice dermatoscópico total (IDT), que permite clasificar la lesión como benigna, sospechosa o maligna. El segundo es una variante del análisis de patrones en el que se definen ocho pistas de melanoma: 1) áreas excéntricas sin estructura de cualquier color (excepto el color piel), 2) estructuras grises o azules, 3) puntos negros o terrones en la periferia, 4) líneas radiales segmentarias

o seudópodos en la periferia, 5) líneas blancas, 6) líneas reticulares gruesas, 7) vasos polimorfos y 8) líneas paralelas en las crestas (en la piel volar)<sup>5</sup>. “Caos y pistas” avanza de manera escalonada: el primer paso es evaluar la lesión en busca de “caos”, definido como la asimetría de estructura o de color. Si se observa caos, el segundo paso es buscar las ocho pistas de malignidad ya mencionadas<sup>6</sup>.

## RESULTADOS

La población de estudio estuvo compuesta por 42 pacientes (30 mujeres y 12 hombres), con una media de edad de 49,7 (17-72) años. Dos pacientes mujeres fueron diagnosticadas con múltiples MDP (6 y 4 respectivamente).

Entre los melanomas incluidos, 9 fueron motivo de consulta del paciente (MMC), 30 se detectaron durante el control rutinario de nevos (MMCR) y 11 se diagnosticaron por los cambios observados durante el seguimiento con dermatoscopia digital (MMDD). En este último grupo, un melanoma se detectó como una nueva lesión en el estudio comparativo de mapas corporales después de un control de seguimiento. Los melanomas detectados durante el seguimiento requirieron una mediana de tres controles antes de la escisión (rango 2-6) a lo largo de una media de 21,6 meses (rango 14-35 meses).

En el examen clínico, cerca del 40% de los melanomas de la serie eran asimétricos, tenían bordes irregulares o mostraban múltiples colores; el 20% cumplían con los tres criterios de manera simultánea. El análisis comparativo entre los grupos (Tabla 1) mostró que dos tercios de los MMC eran clínicamente asimétricos y tenían bordes irregulares; poco más de la mitad exhibían varios colores. Entre los MMCR, una tercera parte eran asimétricos y tenían bordes irregulares; la mitad presentaban varios colores. Menos del 20% de los MMDD eran asimétricos o tenían varios colores; un tercio eran de bordes irregulares. Un tercio de los MMC eran asimétricos, tenían bordes regulares y mostraban múltiples colores, mientras que menos del 10% de los MMCR y los MMDD cumplían con los tres criterios simultáneamente.

|                        | MMC<br>(n9, %)            | MMCR<br>(n30, %)          | MMDD<br>(n11, %)          |
|------------------------|---------------------------|---------------------------|---------------------------|
| Asimetría (A)          | 6 (66,7)                  | 11 (36,6)                 | 2 (18)                    |
| Bordes irregulares (B) | 6 (66,7)                  | 10 (33,3)                 | 3 (27)                    |
| Colores múltiples (C)  | 5 (55,5)                  | 15 (50)                   | 2 (18)                    |
| A+B+C                  | 3 (33,3)                  | 2 (6,6)                   | 1 (9)                     |
| Diámetro               | 4,2-5,9 mm<br>(media 5,3) | 2,1-5,9 mm<br>(media 4,1) | 2,6-5,1 mm<br>(media 4,1) |

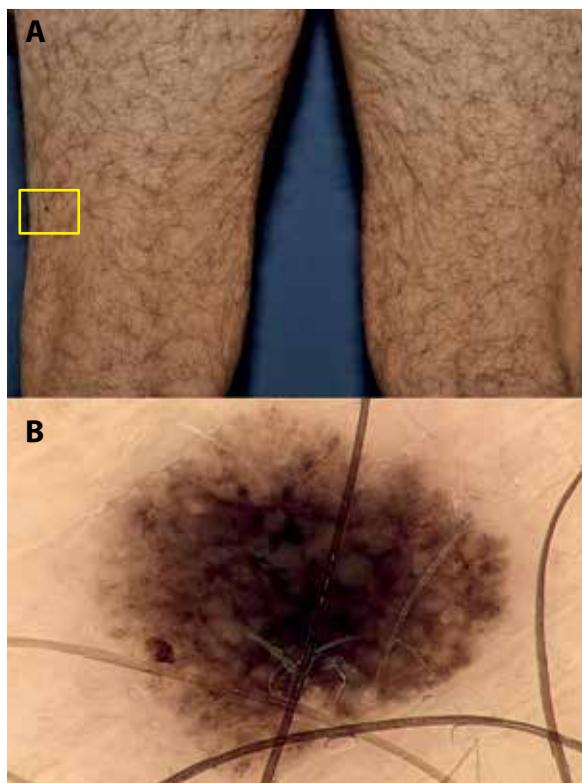
TABLA 1: Características clínicas de acuerdo con el acrónimo ABCD.

Entre todos los melanomas incluidos en la serie, el patrón dermatoscópico global más frecuente fue el reticulado, observado en el 40% de los casos. Los patrones reticuloglobular, en forma de “estallido de estrellas” y multicomponente se observaron en el 14%; el patrón homogéneo-reticulado se comprobó en el 12%; el menos frecuente fue el patrón globular, presente solo en el 6% de los pacientes. La evaluación dermatoscópica según las subcategorías se muestra en la Tabla 2. Entre los MMC, el patrón multicomponente y el patrón reticulado se observaron en el 33%; en el 22% el patrón presentó la forma de “estallido de estrellas”. En el grupo de MMCR, el patrón reticulado fue el más prevalente (30%); los patrones restantes tuvieron una distribución similar (16%) (Foto 1). Entre los MMDD, más del 60% tenían un patrón reticulado, 1 melanoma de este grupo tuvo un patrón multicomponente (Foto 2). Cerca del 45% de los MMC fueron clasificados correctamente como lesiones malignas según el índice dermatoscópico total al aplicar la “regla ABCD de dermatoscopia”; esto se observó solo en el 20% de los MMCR y en ninguno de los MMDD. El algoritmo “caos y pistas” condujo a la extirpación en casi el 90% de los MMC, el 60% de los MMCR y el 50% de los MMDD.

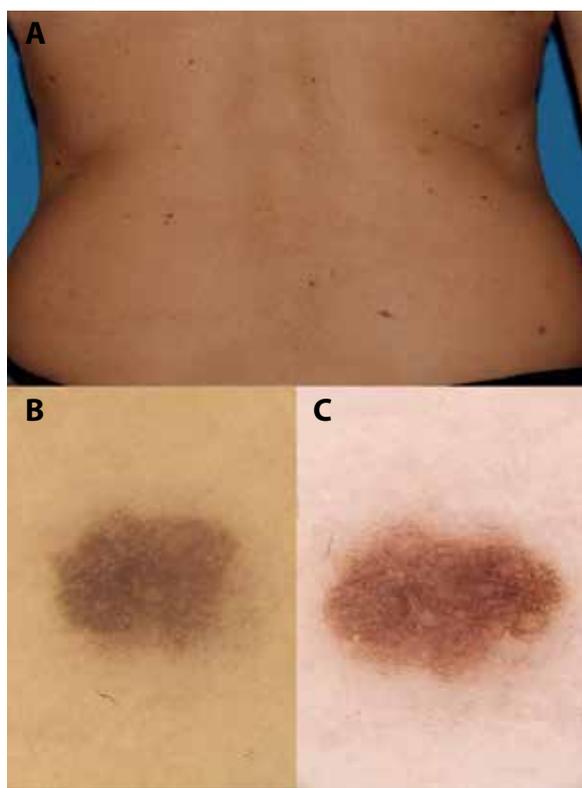
Los porcentajes de melanoma in situ de los grupos fueron: 55% en el MMC, 73,3% en el MMCR y 72,9% en el MMDD. Ninguno de los melanomas de los tres grupos estaba ulcerado. Entre los melanomas invasores, el grosor de Breslow medio fue de 0,62 mm en el grupo MMC, de 0,5 mm en el MMCR y de 0,4 mm en el MMDD.

|  | MMC<br>(n9, %) | MMRC<br>(n30, %) | MMDD<br>(n11, %) |
|--|----------------|------------------|------------------|
| <b>Patrón dermatoscópico</b>               |                |                  |                  |
| Reticulado                                 | 3 (33,3)       | 10 (33,3)        | 7 (63,6)         |
| Globular                                   | 0 (0)          | 2 (6,6)          | 1 (9,1)          |
| “Estallido de estrellas”                   | 2 (22,2)       | 5 (16,6)         | 0 (0)            |
| Reticulado/globular                        | 1 (11,1)       | 5 (16,6)         | 1 (9,1)          |
| Reticulado/sin estructuras                 | 0 (0)          | 5 (16,6)         | 1 (9,1)          |
| Multicomponente                            | 3 (33,3)       | 3 (10)           | 1 (9,1)          |
| Índice dermatoscópico total (IDT) (media)  | 5,3            | 4,4              | 3,3              |
| <b>Clasificación de acuerdo con el IDT</b> |                |                  |                  |
| Benigno                                    | 3 (33,3)       | 17 (56,6)        | 7 (63,6)         |
| Sospechoso                                 | 2 (22,2)       | 7 (23,3)         | 4 (36,4)         |
| Maligno                                    | 4 (44,4)       | 6 (20)           | 0                |
| Caos y pistas                              | 8 (88,8)       | 18 (60)          | 5 (45,4)         |

**TABLA 2:** Características dermatoscópicas.



**FOTO 1:** Imagen clínica (A) y dermatoscópica (B) de un melanoma localizado en la cara posterior del muslo derecho, Breslow 0,32 mm, detectado durante un control rutinario en un paciente de 54 años.



**FOTO 2:** A) Imagen clínica de un melanoma in situ localizado en la espalda de una paciente de 47 años con antecedentes personales de melanoma múltiple. B y C) Cambios durante el seguimiento que condujeron a la extirpación.

## COMENTARIOS

La intervención más eficaz para mejorar el pronóstico del melanoma es diagnosticarlo precozmente. Se propusieron diversas estrategias, entre ellas, el acrónimo ABCDE (*asimetría, bordes irregulares, múltiples colores, diámetro mayor de 6 mm y evolución*), el “signo del patito feo” (la detección de una lesión diferente del resto de las lesiones en un paciente dado) o el EFG (*elevation, firm on palpation, and continuous growth*: elevado, firme a la palpación y con crecimiento continuo) para la identificación del melanoma nodular, por mencionar solo algunas. Estas estrategias se aplican para mejorar el reconocimiento clínico de las lesiones atípicas que deberían someterse a biopsia o a un seguimiento estrecho, pero su utilidad en la detección del melanoma en una etapa curable es cuestionable, ya que solo las lesiones más evolucionadas cumplen con los criterios clínicos. Por tal motivo, podrían tener poco impacto en el diagnóstico de los melanomas pequeños<sup>7</sup>.

La aplicación estricta del ABCD clínico habría llevado a pasar por alto los melanomas incluidos en nuestro estudio, ya que ese abordaje no reconoce la existencia de MDP. Si bien la inclusión de E, para evolución, ha mejorado en alto grado el reconocimiento del melanoma porque detecta la dinámica natural de estas lesiones, los pacientes pueden tener dificultades para notar la aparición de lesiones nuevas incipientes, así como los cambios clínicos en las lesiones pequeñas preexistentes. En concordancia con ello, menos del 20% de los melanomas en nuestra serie fueron el motivo de consulta del paciente.

Se ha demostrado que la dermatoscopia mejora la precisión diagnóstica en la detección temprana del melanoma y se recomienda para la evaluación de todas las lesiones y no solo de las clínicamente sospechosas. Sin embargo, el melanoma puede simular lesiones benignas, incluso, en el examen dermatoscópico. En estos casos, la información clínica adicional es un aporte fundamental. En nuestro estudio, menos de la mitad de los MMC y solo el 20% de los MMCR fueron clasificados correctamente como lesiones malignas de acuerdo con la regla del ABCD de la dermatoscopia. Según nuestros datos, la aplicación del enfoque de “caos y pistas” mostró una mayor sensibilidad en el diagnóstico del melanoma en comparación con la regla ABCD de dermatoscopia. Esto podría deberse al enfoque más generalizado del primero, que podría ser determinante en las lesiones pequeñas, en las cuales los principales criterios para el diagnóstico del melanoma podrían no estar aún presentes.

El patrón global dermatoscópico más frecuente en la serie fue el reticulado, observado en el 40% del total de los melanomas, representó un tercio en los MMC y MMCR y dos terceras partes en los MMDD. Estos hallazgos son similares a los publicados por Lallas *et al.* en una serie de

26 melanomas con diámetro menor de 5 mm, de los cuales casi el 60% mostraron un patrón reticulado<sup>8</sup>. Estos autores no hallaron en su serie melanomas con un patrón multicomponente, el patrón habitualmente más informado en los melanomas. Sin embargo, sería esperable que los melanomas pequeños evidencien solo uno o dos patrones, al menos en las primeras etapas. En nuestra serie, con un punto de corte de 6 mm de diámetro, el patrón multicomponente se observó en un tercio de los MMC y en cerca del 10% de los MMCR y de los MMDD (estos últimos con un diámetro promedio menor que el de los MMC).

Se ha propuesto el seguimiento digital de las lesiones melanocíticas como una estrategia para la detección de los melanomas que pudieran carecer de características dermatoscópicas distintivas en la evaluación inicial. En estos, los cambios dermatoscópicos observados durante el seguimiento serán la pista que conduzca a su extirpación. En nuestro estudio, ninguno de los MMDD fue correctamente clasificado como maligno de acuerdo con la regla del ABCD de la dermatoscopia, con un índice dermatoscópico total medio de 3,3 (significativamente menor que en los otros subgrupos: 5,3 en los MMC y 4,4 en los MMRC). Esto señala que el seguimiento digital permite la detección precoz del melanoma cuando es posible que aún no existan estructuras o criterios específicos de malignidad. Esos resultados confirmaron nuestros hallazgos previos en un estudio con características similares, pero sin tener en cuenta el diámetro como criterio de exclusión<sup>9</sup>.

En nuestro estudio, la proporción de melanomas in situ ascendió de un 55% entre los MMC a más del 70% entre los MMCR y los MMDD. En los melanomas invasores, el índice de Breslow medio fue menor en los MMCR y los MMDD en comparación con los MMC, hecho que destaca los beneficios de la dermatoscopia y del seguimiento digital en el reconocimiento de los melanomas en los estadios iniciales.

Nuestro trabajo no está exento de limitaciones. El diseño retrospectivo, el tamaño de la muestra y el hecho de que el estudio subclasifica los melanomas en tres grupos dieron lugar a una dispersión de los datos en muestras más pequeñas.

## CONCLUSIONES

En este trabajo presentamos una de las mayores series de melanomas de diámetro pequeño publicadas hasta ahora; se trata de la primera publicada en la Argentina con relación al diagnóstico dermatoscópico de melanomas con un diámetro menor de 6 mm y la única en la literatura médica mundial que los diferencia según la forma en la que se detectaron.

De acuerdo con nuestros hallazgos, la aplicación estricta del acrónimo clínico ABCD no sería de utilidad en el reconocimiento del MDP. El uso rutinario de la dermatoscopia en la práctica diaria y su aplicación incluso en lesiones clínicamente banales permiten la detección de

melanomas con bajo índice de sospecha que los pacientes podrían desconocer. En el contexto de los pacientes de alto riesgo, el seguimiento digital hace posible la detección de los melanomas incipientes que carecen no solo de criterios clínicos, sino también dermatoscópicos de malignidad.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Kopf AW, Welkovich B, Frankel RE, Stoppelman EJ, et al. Thickness of malignant melanoma: global analysis of related factors. *J Dermatol Surg Oncol* 1987;13:345-390.
2. Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, Talamini R, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. *J Am Acad Dermatol* 2003;48:679-693.
3. Salerni G, Terán T, Puig S, Malveyh J, et al. Meta-analysis of digital dermoscopy follow-up of melanocytic skin lesions: a study on behalf of the international dermoscopy society. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2013;27:805-814.
4. Friedman RJ, Rigel DS, Kopf AW. Early detection of malignant melanoma: the role of physician examination and self-examination of the skin. *CA Cancer J Clin* 1985;35:130-151.
5. Nachbar F, Stolz W, Merkle T, Coggnetta AB, et al. The ABCD rule of dermatoscopy. High prospective value in the diagnosis of doubtful melanocytic skin lesions. *J Am Acad Dermatol* 1994;30:551-559.
6. Rosendahl C, Cameron A, McColl I, Wilkinson D. Dermoscopy in routine practice-chaos and clues. *Aust Fam Physician* 2012;41:482-487.
7. Salerni G, Alonso C, Fernández-Bussy R. A series of small-diameter melanomas on the legs: dermoscopic clues for early recognition. *Dermatol Pract Concept* 2015;31:5:31-36.
8. Megaris A, Lallas A, Bagolini LP, Balais G, et al. Dermoscopy features of melanomas with a diameter up to 5 mm (micromelanomas): A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2020;83:1160-1161.
9. Salerni G, Terán T, Alonso C, Fernández-Bussy R. The role of dermoscopy and digital dermoscopy follow-up in the clinical diagnosis of melanoma: clinical and dermoscopic features of 99 consecutive primary melanomas. *Dermatol Pract Concept* 2014;31:4:39-46.

## DERMATÓLOGOS JÓVENES

### ★ Elección múltiple: PLACA ERITEMATOVIOLÁCEA EN UN DEDO / Respuestas

**Respuestas correctas: 1) c; 2) b; 3) c; 4) e**

Los angioqueratomas (AQ) son proliferaciones vasculares benignas adquiridas del plexo vascular superficial, asociadas a una hiperplasia epidérmica suprayacente.

Según la última actualización de la International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) 2018, permanecen como anomalías vasculares no clasificadas.

Existen variantes localizadas o difusas. Las localizadas comprenden: AQ de Mibelli, AQ solitario, AQ *circumscriptum naeviforme*, AQ de la lengua y AQ de Fordyce. La difusa, AQ *corporis diffusum*, se caracteriza por múltiples angioqueratomas distribuidos en forma similar a un traje de baño, y está relacionada con los trastornos de almacenamiento lisosómico, entre los que se incluye la enfermedad de Fabry.

El AQ solitario es la variedad más frecuente de todos los AQ (70-83%). Afecta tanto a los niños como a los adultos entre los 20 y los 40 años.

Si bien el traumatismo crónico se describió como un desencadenante, no siempre se encuentra esta asociación.

Se presenta como una pápula brillante, suave, no queratósica, que posteriormente crece y se torna queratósica, verrugosa, oscura y firme, de 2 a 10 mm de diámetro.

Se localiza con mayor frecuencia en las extremidades inferiores, aunque también puede ubicarse en el pene, el clitoris, la vulva y la cavidad bucal. Se han informado casos con afectación de las palmas y las plantas.

La presencia de una pápula o nódulo oscuro obliga al diagnóstico diferencial con otros tumores cutáneos, como los nevos melanocíticos, el nevo de Spitz-Reed, el melanoma, el carcinoma basocelular pigmentado, las queratosis seborreicas o el dermatofibroma, así como con otras lesiones vasculares, como el angioma de Cherry y el granuloma piógeno.

La dermatoscopia cumple una función importante para diferenciarlo de estas afecciones. Los hallazgos incluyen lagunas redondeadas bien delimitadas de color rojo oscuro (que se corresponden con vasos dérmicos dilatados sin trombosis), velo blanquecino (acantosis e hiperquerato-

to) y eritema (inflamación y extravasación de eritrocitos asociadas al trauma). La combinación de estos datos conforma tres posibles patrones dermatoscópicos: 1) lagunas oscuras y velo blanquecino; 2) lagunas oscuras, velo blanquecino y eritema periférico; y 3) lagunas oscuras, velo blanquecino y costras hemorrágicas.

El diagnóstico definitivo se realiza con el estudio histopatológico. Los hallazgos incluyen diferentes grados de hiperqueratosis o epidermis ortoqueratósica compacta, acantosis y la presencia de capilares dilatados congestivos de paredes delgadas en la dermis papilar. El AQ solitario no tiene asociaciones sistémicas ni se relaciona con deficiencias enzimáticas. Suele ser asintomático y benigno.

Aunque las complicaciones son poco frecuentes y menores (sangrado, prurito y dolor), su apariencia puede generar molestias estéticas o ansiedad. No hay un tratamiento de primera línea. Pueden utilizarse métodos localmente destructivos: crioterapia, electrocoagulación, tratamiento con láser y escisión quirúrgica.

## BIBLIOGRAFÍA

- Cuestas D, et al. Angiokeratomas, not everything is Fabry disease. *Int J Dermatol* 2019;58:713-721.
- Piccolo V, et al. Dermoscopy of vascular lesions. *Dermatol Clin* 2018;36:389-395.
- Wang L, Gao T, Wang G. Solitary angiokeratoma on palms and soles: A clinicopathological analysis of 21 cases. *J Dermatol* 2013;40:653-656.