



ORIGINAL

Utilidad de una consulta de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón en el Hospital General de Ciudad Real

Autores: Carlos Bujalance Cabrera¹, Javier Lázaro Polo¹, Isabel María Ordoñez Dios¹, Belén Herrero González¹, Patricia Mata Calderón¹, José Ramón Muñoz Rodríguez², José Carlos Villa Guzmán³, Pablo León Atance⁴

¹Servicio de Neumología. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

²Unidad de Investigación Traslacional. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

³Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Ciudad Real.

⁴Servicio de Cirugía Torácica. Complejo Hospitalario Universitario de Albacete. Albacete.

Resumen:

Objetivo: Describir los resultados conseguidos en una consulta de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón (CDR-CP). Comparar estos mismos datos con los pacientes evaluados mediante la sistemática habitual (NCDR-CP).

Material y métodos: Se incluyeron los pacientes con CP diagnosticados en la CDR desde octubre 2014 hasta mayo de 2016. Se registró el tiempo desde la primera consulta hasta el inicio del tratamiento, datos de hospitalización, sexo, edad, hábito tabáquico, estadio, tipo histológico y tratamiento. Se han comparado estos mismos datos con los pacientes de CP valorados mediante la NCDR desde enero 2013 hasta mayo 2016.

Resultados: Se diagnosticaron de CP 67 pacientes (45,3%) mediante la CDR. Más del 80% de los casos cumplieron las recomendaciones existentes. Al comparar estos datos con la NCDR (n=81; 54,7%), se encontraron diferencias significativas en los ingresos hospitalarios (69,1% vs 14,5%; p<0,001) a favor de la CDR. En relación con las demoras terapéuticas hubo más pacientes en la CDR que cumplían con los tiempos acordados en las guías clínicas existentes (80,6% vs 64,6%; p=0,04).

Conclusión: Una CDR-CP permite realizar, en la gran mayoría de los casos, los estudios de manera ambulatoria, en un plazo de tiempo acorde con las recomendaciones existentes y con una mejor optimización de los recursos sanitarios en comparación con la NCDR.

Palabras clave: Cáncer de pulmón; diagnóstico rápido; tratamiento rápido; demoras diagnósticas.

Resume:

Objective: To describe the results achieved of the Rapid Diagnostic Consultation of LC (RDC-LC) since its inception in 2014. To compare these same data with the patients evaluated by the standard system (NRDC-LC).

Material and methods: Included patients diagnosed with LC in the RDC from October 2014 to May 2016. The time interval was collected from the first visit to the RDC up to start of treatment, data for hospitalizations, sex, age, smoking habit, staging, origin, histology, treatment. We compared these same data with LC patients who did not partake in the RDC and were diagnosed between January 2013 and May 2016.

Results: We diagnosed 67 (45,3%) patients with LC through the RDC. Most patients, more than 80%, started treatment within the period of time recommended by clinical guidelines. When these results were compared with the NRDC group (n=81; 54,7%) differences were found in the hospitalizations in favor the RDC (69,1% vs 14,5%; p<0,001). According to therapeutic delays, there were more patients in the CDR who got the deadlines required in the current clinical guidelines (80,6% vs 64,6; p=0,04).

Conclusion: Thanks to RDC-LC, most patients have begun treatment within the period of time recommended by clinical guidelines with health resources being correctly adjusted to the number of hospitalizations.

Keywords: Lung cancer; quick diagnosis; quick treatment; delays diagnosis.

Introducción:

En el año 2015 en España murieron 21625 pacientes por CP, de los cuales 17259 fueron hombres y 4336 fueron mujeres. El CP se convierte en la causa más frecuente de muerte por cáncer, según datos del Instituto Nacional de Estadística, incrementando en más de un

4% la muerte por CP en los últimos cinco años. La importancia de la enfermedad se valora con la escasa supervivencia global a los cinco años del diagnóstico, que apenas alcanza el 15%¹⁻².

La complejidad en la atención de los pacientes con CP ha aumentado en los últimos años a medida que se dispone de más opciones diagnósticas y terapéuticas,

por lo que se hace necesaria una correcta coordinación entre diversas especialidades médicas. La estrategia tradicional de derivar a los pacientes con sospecha de CP a urgencias para su estudio hospitalario suele determinar un tipo de asistencia que, en muchas ocasiones, es lenta, mal coordinada, distorsionante de la vida socio-familiar del enfermo y generadora de mayores costes sanitarios³.

En los últimos 20 años, las diferentes sociedades científicas, tanto europeas como americanas, han publicado unas series de recomendaciones para la creación de circuitos de atención rápida de pacientes con sospecha de CP, como por ejemplo indicaciones de derivación, componentes del equipo multidisciplinar, intervalos de demora para el diagnóstico y tratamiento. Todas estas iniciativas intentan conseguir que el tiempo máximo, en la mayoría de los pacientes, no supere los dos meses desde que se sospecha el CP hasta que se inicia cualquier tratamiento^{4,5}.

Durante los últimos años, algunos servicios de neumología han introducido en su cartera de prestaciones CDR-CP con la finalidad de facilitar el acceso a las consultas especializadas, reducir el tiempo diagnóstico e iniciar antes los tratamientos⁶. Aunque casi todos los estudios concuerdan en señalar que los tiempos de demora diagnóstica y terapéutica no influyen en la supervivencia global del CP⁷, estas CDR-CP sin duda contribuyen a evitar la ansiedad y la angustia que en ellos y en sus familiares se producen, además de una mejor optimización de los recursos sanitarios evitando ingresos hospitalarios innecesarios^{8,9}.

El objetivo del presente trabajo es analizar los resultados conseguidos en la CDR-CP, desde su creación (valorando demoras terapéuticas e ingresos hospitalarios), y compararlos con los obtenidos mediante NDCR-CP durante un periodo de tres años.

Material y métodos:

Se realizó un estudio observacional descriptivo de los pacientes diagnosticados de CP en nuestra CDR desde su inicio en octubre de 2014 hasta mayo de 2016. Los pacientes procedían de atención primaria, atención especializada, urgencias y de la consulta de neumología. Se definieron, en función de las guías clínicas existentes¹⁰, unos criterios de derivación clínicos (hemoptisis de causa no filiada en paciente fumador de más de 35 años, cambio de las características de la tos de más de tres semanas de evolución que no ha mejorado con tratamiento adecuado, disnea de causa indeterminada, especialmente si se acompaña de estridor y/o tos persistente y/o pérdida de peso de más de 5 kilogramos y adenopatía supraclavicular de reciente aparición) y radiológicos (derrame pleural de reciente aparición no atribuible a otras causas, masa o nódulo pulmonar sospechoso, aumento sospechoso de tamaño hilar, atelectasia obstructiva, infiltrado pulmonar persistente a pesar de tratamiento adecuado). Se consideró como motivo de derivación los siguientes: hemoptisis en paciente fumador de más de 35 años de causa no filiada a pesar de

radiografía de tórax normal como criterio clínico aislado, uno o más criterios radiológicos aislados, uno o más criterios clínicos más uno o más criterios. Previamente a la implantación de la CDR-CP todos los servicios hospitalarios con posibilidad de remitir pacientes fueron informados del protocolo de derivación (Figura 1). Los pacientes diagnosticados de CP a través de una sistemática habitual (ingresados por urgencias para estudio, derivados a consulta ordinaria para estudio de sospecha de CP previamente a la instauración de la CDR o negatividad por parte del paciente para el estudio ambulatorio) fueron recogidos durante un tiempo comprendido entre enero 2013 hasta mayo 2016 y se compararon con la CDR-CP. Se obtuvieron las mismas variables que en el grupo de CDR. Además se recogieron en ambos grupos los datos hospitalarios: ingresos e ingresos inadecuados (definido como derivación a urgencias para estudio en paciente asintomático). Fueron excluidos, en ambos grupos, los pacientes que requerían ingreso hospitalario urgente en el momento de su valoración por deterioro del estado basal, que fue definido por: insuficiencia respiratoria, derrame pleural masivo y síntomas neurológicos secundarios a metástasis cerebral.

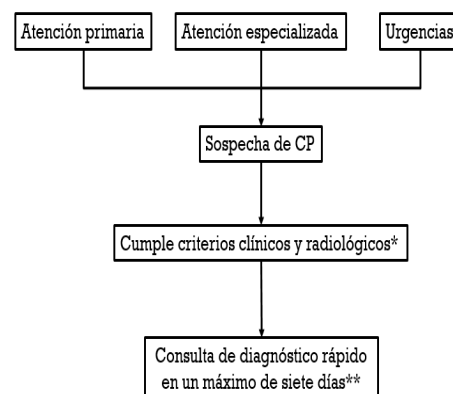


Figura 1. Algoritmo de derivación de los pacientes con sospecha de CP a la CDR. *Pruebas de imagen informada por radiólogo vía email, 48h máximo, o forma directa. **El contacto con la CDR era a través de un número de extensión habilitado en horario de mañana o buzón para depositar hoja de recogida en turno de tarde-noche

Nuestro servicio, con una población de referencia de algo más de 210.000 personas de la zona centro de la provincia de Ciudad Real, puso en marcha a finales del año 2014 la CDR-CP, atendida por un neumólogo del servicio. Con la finalidad de poder disminuir los tiempos de demora terapéutica y evitar al máximo los días de hospitalización, acordándose protocolos de actuación con todos los servicios implicados (radiodiagnóstico, medicina nuclear y anatomía patológica). En la primera visita en la CDR-CP, si persiste la sospecha de CP, se solicitan las pruebas diagnósticas habituales de manera preferente y, si se confirma un CP, se prosigue según los algoritmos diagnóstico-terapéuticos de nuestro comité de tumores torácicos. En nuestro caso, los pacientes que requerían realización de ecobroncoscopia (EBUS) o mediastinoscopia, para una correcta estadificación ganglionar mediastínica, y aquellos que eran subsidiarios a tratamiento quirúrgico fueron derivados a

nuestro centro de referencia, que era el servicio de neumología y cirugía torácica del Hospital de Albacete, respectivamente.

Se diseñó una base de datos en la que se recogieron las características demográficas de los pacientes, servicios responsables y fecha de la sospecha diagnóstica. Además se registró el tipo histológico, estadificación y tipo de tratamiento, así como la fecha de los tratamientos indicados. Se valoraron tanto el número de ingresos como el motivo de los mismos (deterioro del estado basal, estudio hospitalario y para realización de técnica diagnóstica (punción aspiración con aguja fina (PAAF) y/o ecoendoscopia digestiva (EUS)).

Para el análisis estadístico se utilizó el software SPSS 19.0. Los datos cuantitativos se expresaron como media y desviación estándar, mientras que los datos cualitativos se describieron con porcentajes. En las variables cuantitativas se valoró la distribución de la normalidad de la muestra mediante la prueba de Kolmogorov Smirnov. En función de la bondad de ajuste con la distribución normal, se aplicaron las pruebas paramétricas y no paramétricas que correspondieron (t de Student o U de Mann Whitney). En las variables cualitativas se aplicó el test de la Chi-cuadrado de Fisher. Se consideró un valor de p menor de 0,05 como estadísticamente significativo.

Resultados:

Se diagnosticaron 198 pacientes de CP en el Hospital General Universitario de Ciudad Real en el tiempo comprendido entre enero 2013 y mayo 2016. Se observó una edad media de 65,9 años ($\pm 10,7$), con un pico de frecuencia situado a principios de la séptima década de

vida. La mayoría fueron hombres (n=158, 79,8%) fumadores o exfumadores (n=81, 40,9% y n= 85, 42,9%, respectivamente).

El principal servicio responsable del paciente fue neumología (n=142, 71,7%), seguidos de medicina interna (n=33, 16,7%), oncología (n=10, 5,1%), reumatología (n=2, 1%) y otros (n=11, 5,6%).

En la figura 2 se expone el diagrama de flujo de los pacientes incluidos en el estudio.

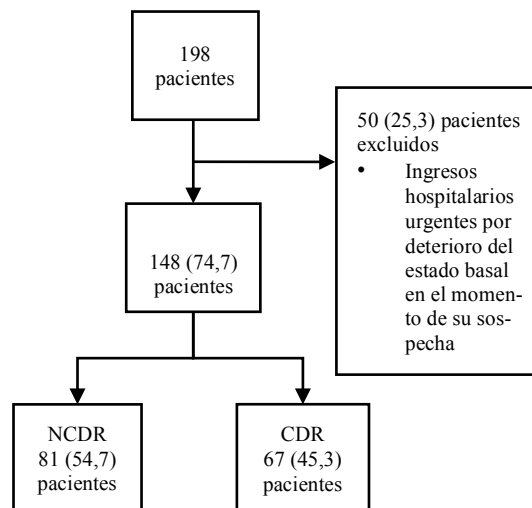


Figura 2. Diagrama de flujo de la inclusión de los pacientes en ambos grupos estudiados. Entre paréntesis muestra el porcentaje del valor absoluto

En la tabla 1 se exponen los datos demográficos, la distribución por estadios, tipos histológicos y tratamientos pautados, en los CP diagnosticados en la CDR y por el NCDR. No hubo diferencias entre ambos grupos.

	CDR (n=67)	NCDR (n=81)	p	
Datos sociodemográficos				
• Edad: media (DE)	65,3 (9,9)	66,5 (10,6)	0,49	
• Sexo: n (%) varones	52 (77,6)	71 (87,7)	0,1	$X_{148,1}=2,63$
• Hábito tabáquico				
- No: n (%)	8 (11,9)	11 (13,6)	0,65	$X_{148,2}=0,84$
- Si: n (%)	25 (37,3)	35 (43,2)		
- Exfumador: n (%)	34 (50,7)	35 (43,2)		
Estadios				
• Precoz (I-II): n (%)	22 (32,8)	17 (21)	0,1	$X_{148,1}=2,65$
• Tardío (III-IV): n (%)	45 (67,2)	64 (79)		
Diagnóstico				
• CNM: n (%)	10 (14,9)	9 (11,1)	0,81	$X_{148,6}=3,00$
• CM: n (%)	6 (9)	4 (4,9)		
• Epidermoide: n (%)	21 (31,3)	30 (37)		
• Adenocarcinoma: n (%)	25 (37,3)	32 (39,5)		
• Neuroendocrino: n (%)	3 (4,5)	3 (3,7)		
• Carcinoide: n (%)	2 (3)	3 (3,7)		
Medida terapéutica				
• Cirugía: n (%)	22 (32,8)	31 (38,3)	0,75	$X_{148,2}=0,57$
• Oncológico: n (%)	40 (59,7)	44 (54,3)		
• Paliativo: n (%)	5 (7,5)	5 (6,2)		
• No tratado: n (%)	0 (0)	1 (1,2)		

Tabla 1. Características sociodemográficas, distribución por estadios, tipo histológicos y tratamientos pautados, en los CP diagnosticados en la CDR y por el NCDR

Al evaluar los ingresos hospitalarios de manera global se puede observar un menor número de hospitalizaciones entre el grupo diagnosticados mediante CDR en relación con la NCDR (14,5% vs 69,1%; $p < 0,001$).

Esta diferencia persistía cuando se estratificó los ingresos por estadios, tanto en los tardíos (15,6% vs 73,4%; $p < 0,001$) como en los precoces (13,6% vs 52,9%; $p < 0,01$) a favor de la CDR (Figura 2).

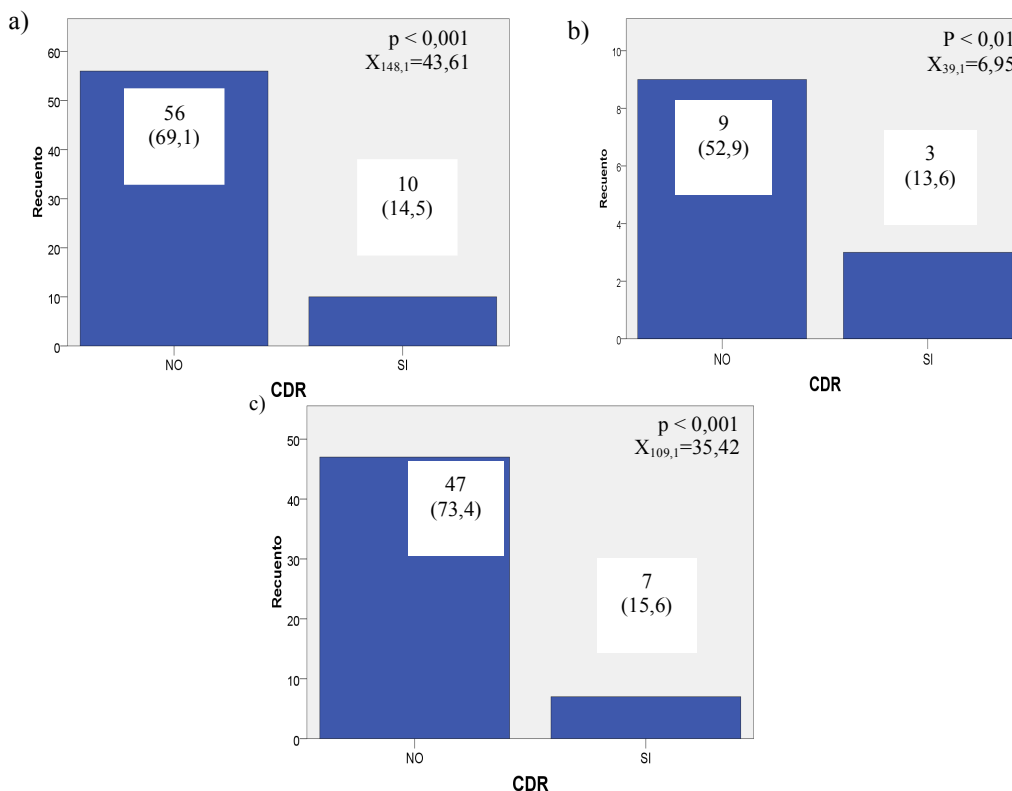


Figura 2. Datos de hospitalización. a) Número de ingresos globales. b) Número de ingresos en estadio precoz. c) Números de ingresos en estadio avanzado. En paréntesis el porcentaje correspondiente a cada grupo

En relación con las demoras terapéuticas hubo más pacientes en el grupo de CDR que cumplían las recomendaciones de las guías existentes en el inicio del

tratamiento, casi el 80%, en comparación con la NCDR. Se estratificó por estadios persistiendo la diferencia a favor de la CDR, como se muestra en la tabla 2.

Global	CDR (n=67)	NCDR (n=80)	p	
Días hasta tratamiento: mediana (RI)	36 (24-60)	37,5 (20-78,5)	0,98	
Menos 62 días hasta tratamiento: n (%)	54 (80,6)	52 (64,2)	0,04	X _{147,1} =4,41
Estadio precoz: I-II	CDR (n=22)	NCDR (n=17)		
Días hasta tratamiento: mediana (RI)	65 (39,75-85,25)	92 (60-100)	0,01	
Menos 62 días hasta tratamiento: n (%)	11 (50)	4 (23,5)	0,09	X _{39,1} =2,83
Estadio tardío: III-IV	CDR (n=45)	NCDR (n=63)		
Días hasta tratamiento: mediana (RI)	33 (22-43)	26 (16-58)	0,65	
Menos 62 días hasta tratamiento: n (%)	43 (95,6)	48 (75)	0,01	X _{108,1} =7,42

Tabla 2. Complimentación de las demoras terapéuticas

Discusión:

Como hemos comentado previamente, existen varios estudios en la literatura médica reciente que pone de manifiesto que los tiempos transcurridos de los pacientes con sospecha de CP, tanto para el diagnóstico como para el tratamiento, son más largos que los recomendados en las principales guías clínicas. Éste fue el motivo principal por el cual, en nuestro país, se crearon centros de atención rápida neumológica en donde se podrían realizar estudios ambulatorios en tiempos similares a los de los pacientes ingresados, reduciendo la demora.

En septiembre de 2014 se creó en el servicio de Neumología del Hospital General Universitario de Ciudad Real una CDR para los pacientes con sospecha de CP. Durante su primer año y medio de funcionamiento se han diagnosticado 66 pacientes de CP. La mayoría fueron varones con antecedentes de hábito tabáquico y una edad media de 65 años, siendo el adenocarcinoma la histología más frecuente en nuestro estudio. Esto último coincide con los estudios epidemiológicos realizados en EEUU¹¹ y con las últimas publicaciones realizadas en

nuestro país¹², comparado con otros trabajos epidemiológicos descritos en Europa donde el epidermoide continúa como la estirpe más frecuente¹³. Globalmente, el porcentaje de los pacientes sometidos a tratamiento oncológico es algo superior a lo descrito en estas publicaciones, siendo inferior los casos que reciben la opción paliativa y quirúrgica.

En relación con los ingresos hospitalarios, hubo diferencias significativas a favor de los pacientes diagnosticados mediante la CDR, persistiendo cuando se estratificó por estadios. En la mayoría de los casos fueron ingresados de manera programada, para realización de pruebas diagnósticas (PAAF o EUS), siendo sólo dos de ellos urgentes durante su estudio. En nuestro hospital, históricamente, se ha ido realizando las PAAF transtorácicas en el CP en régimen de ingreso hospitalario. Desde octubre 2015, en coordinación con el servicio de Radiodiagnóstico, las PAAF se están realizando de manera ambulatoria, por lo que disminuirían los ingresos por este motivo. Desde hace tiempo existe un amplio consenso en que una parte de los recursos sanitarios empleados en el CP son inadecuados y, así, se demostró

por parte del grupo cooperativo de carcinoma broncogénico de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR)¹⁴. De esta manera, un estudio realizado en nuestro país comprobó que la mayoría de los pacientes ingresados por sospecha de CP se hallaban en situación estable en el momento de proceder a su ingreso y podrían haber sido evaluados de manera ambulatoria¹⁵.

Al valorar los trabajos que han estudiado los costes derivados de la atención a los pacientes con CP, es evidente que la mayor parte de ellos corresponde a los generados en la hospitalización. En nuestro país, Abal¹⁶ *et al*, encontraron que el coste medio del paciente estudiado de manera ambulatoria era un 62% menor al generado por el ingresado. Recientemente, un trabajo canadiense puso de manifiesto el importante incremento en los costes sanitarios que supone el estudio de pacientes con CP de manera hospitalaria, observando que llega a ser unas 7 veces menor en los pacientes atendidos ambulatoriamente¹⁷.

Existen publicaciones que exponen el aumento de tiempo de demoras en el diagnóstico y tratamiento del CP, referidos previamente. Un estudio realizado en Finlandia evidenció que en la mitad de sus pacientes con CP no se cumplían las recomendaciones de la *British Thoracic Society* (BTS), con un intervalo medio de 82 días entre la derivación del médico de Atención Primaria y la instauración del tratamiento¹⁸. En nuestro país, Huet Pérez¹⁹ *et al*, utilizando una CDR-CP, han conseguido resultados muchos mejores y similares a los nuestros.

Para evitar sesgos de selección se decidió excluir aquellos pacientes que, por su deterioro clínico en el momento de su sospecha clínica, requerían ingreso hospitalario para su estabilización. De esta manera ambos grupos estudiados fueron homogéneos, observando una adecuación de los ingresos hospitalarios a favor de la CDR, persistiendo cuando se dividían los grupos por estadios. En relación con las demoras terapéuticas hubo más pacientes dentro de los tiempos acordados en las guías de prácticas clínicas a favor de la CDR, manteniéndose cuando se estratificaba por estadios, pudiendo ser explicado por una mejor coordinación entre especialidades.

Para poder estudiar de forma ambulatoria los pacientes con sospecha de CP es necesario que el comité de tumores torácicos de CP y los neumólogos con responsabilidades de gestión se esfuercen en conseguir llegar a acuerdos sobre tiempos de demora máximo con las direcciones y con todos los servicios implicados, diseñando estrategias adecuadas. Las CDR-CP, aunque probablemente no mejoren el pronóstico de la enfermedad en estadios avanzados y sí pudieran mejorarlo en los estadios iniciales y quirúrgicos, sin duda contribuyen a mejorar la calidad de vida y el bienestar emocional de los pacientes y ayudan a evitar ingresos innecesarios, ahorrando en costes sanitarios.

Como conclusión, podemos decir que en nuestro medio una CDR-CP permite realizar, en la gran mayoría

de los casos, los estudios de manera ambulatoria, en un plazo de tiempo acorde con las recomendaciones existentes y con una mejor optimización de los recursos sanitarios en comparación con la NCDR.

Conflicto de intereses: El presente trabajo no ha recibido financiación para su realización y ha respetado los derechos de autor de terceros.

Bibliografía:

1. Web del Instituto Nacional de Estadística [consultado Mayo 2017]. Disponible en <http://www.ine.es/>.
2. Sánchez de Cos J. El cáncer de pulmón en España. Epidemiología, supervivencia y tratamientos actuales. Arch Bronconeumol. 2009; 45:341-8.
3. Dedes KJ, Szucs T, Bodis S, Joerger M, L.Owby A, Russi EW, et al. Management and costs of treating lung cancer patients in a university hospital. Pharmacoeconomics. 2004; 22:435-44.
4. British Thoracic Society. BTS recommendations to respiratory physicians for organising the care of patients with lung cancer. The Lung Cancer Working Party of the British Thoracic Society Standards of Care Committee. Thorax. 1998;53 Suppl 1: S1-8.
5. Department of Health. The NHS cancer Plan: A plan for investment a plan for reform. London: Crown Copyright; 2000.
6. Granell E, Hidalgo A, Martínez A, Gich I, Bolívar I, Franquet T, et al. Evaluación del programa de diagnóstico y tratamiento rápido del cáncer de pulmón. Radiología. 2009; 51:294-9.
7. Janes S, Spiro S. Are we achieving the current waiting time targets in lung cancer treatment?. J Thorac Oncol. 2007; 2:588-9.
8. Aragoneses FG, Moreno N, León P, García-Fontán E, Folqué E. Bronchogenic Carcinoma Cooperative Group of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (GCCB-S). Influence of delays on survival in the surgical treatment of bronchogenic carcinoma. Lung Cancer. 2002; 36:59-63.
9. González JM, De Castro FJ, Barrueco M, Cordovilla R, Fernández JL, Gómez FP. Demoras diagnósticas en el cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2003; 39:437-41.
10. Consultado en <https://pathways.nice.org.uk/pathways/lung-cancer>.
11. Alberg AJ, Ford JG, Samet JM. Epidemiology of lung cancer. ACCP Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd edition). Chest. 2007; 132:29S-55S.
12. Sánchez de Cos J, Serra Mitjans M, Hernández Hernández J, Hernández Rodríguez H y otros miembros del GCCB-II. Registro del Grupo Cooperativo de Cáncer de Pulmón-II de la Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica. Estudio descriptivo. Arch Bronconeumol. 2013;49(11):462-467.
13. Janssen-Heijnen MLG, Coebergh JWW. The changing epidemiology of lung cancer in Europe. Lung Cancer. 2003; 41:245-58.

14. López Encuentra A, Martín de Nicolás JL, Casado López M, De Miguel Poch E, Marrón Fernández C. Grupo Cooperativo de Carcinoma Broncogénico de SEPAR (GCBP-S). Demoras en el diagnóstico y en el tratamiento quirúrgico del carcinoma broncogénico. Arch Bronconeumol. 1998; 34:123-6.
15. Carrasquer C, Solé A, Peiró S. Demora en la realización de pruebas diagnósticas y estancias innecesarias en el cáncer de pulmón. Rev Clin Esp. 2001;201: 619-26.
16. Abal J, Blanco MA, García R, Pérez C, González L, Lamela J. Coste hospitalario del diagnóstico del cáncer de pulmón. Arch Bronconeumol. 2006; 42:569-74.
17. Cheung W, Butler J, Kliewer E, Demers A, Musto G, Welch S, et al. Analysis of wait times and costs during the peri-diagnostic period for non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011; 72:125-31.
18. Salomaa E, Sällinen S, Hiekkanen H, Liippo K. Delays in the diagnosis and treatment of lung cancer. Chest. 2005; 128:2282-8.
19. Hueto Pérez De Heredia J, Cebollero Rivas P, Cascante Rodrigo JA, Andrade Vela I, Pascal Martínez I, Boldú Mitjans J et al. Evaluación de la utilización de una consulta de diagnóstico rápido de cáncer de pulmón. Tiempos de demora diagnóstica y terapéutica. Arch Bronconeumol. 2012; 48:267-73.