

## TÉCNICA DE DESARDA COMO ALTERNATIVA PARA LA REPARACIÓN DE HERNIA INGUINAL

LUIS HUMBERTO LARA TORRES<sup>1</sup>  
MARÍA BEATRIZ PRIETO HERRERA<sup>2</sup>  
UBER ANTONIO VERA DIAZ<sup>3</sup>

### DESARDA TECHNIQUE AS ALTERNATIVE INGUINAL HERNIA REPAIR

#### RESUMEN

El método Desarda, es una reparación sencilla, segura, sin tensión, sin mallas y rentable. Se ha establecido como un nuevo concepto en la reparación de hernias basada en tejidos. Ofreciendo una reparación libre de tensión, confiriendo una pared posterior fuerte y fisiológicamente activa, la técnica operatoria es muy sencilla y segura, el presente trabajo tuvo como finalidad valorar la técnica de Desarda como alternativa en la reparación de hernia inguinal. **Materiales y Método:** Para la técnica quirúrgica se utilizó sutura irreabsorbible de Polipropileno IUSP, mediante selección de paciente en forma electiva o de emergencia se aplicó el método Desarda en el período de octubre 2021- Septiembre 2022 a los pacientes con diagnóstico de hernia inguinal que acudían al servicio de cirugía general del Hospital Central de Maracay – Venezuela. **Resultados:** con la técnica de Desarda el 8% pacientes presentaron complicaciones, siendo el Seroma la más común la recuperación fué a las 2hr (62%), con respecto al dolor postoperatorio evaluado con la escala visual analógica la técnica de Desarda los pacientes presentaron EVA: 2 pts (62%), destacando que los pacientes fueron operados de emergencia en un 97,96%, no se documentó recurrencia durante la investigación.

**Palabras clave:** Técnica de Desarda, reparación de hernia inguinal, libre de tensión

#### ABSTRACT

The Desarda method is a simple, safe, tension-free, mesh-free and cost-effective repair. It has established itself as a new concept in tissue-based hernia repair. Offering a tension-free repair, conferring a strong and physiologically active posterior wall, the surgical technique is very simple and safe, the purpose of this work was to assess the Desarda technique as an alternative in inguinal hernia repair. **Materials and Method:** For the surgical technique, non-absorbable polypropylene suture was used, through patient selection electively or emergency, the Desarda method was applied in the period from October 2021 to September 2022 to patients diagnosed with inguinal hernia who attended the general surgery service. of the Central Hospital of Maracay – Venezuela. **Results:** With the Desarda technique, 8% of patients presented complications, Seroma being the most common, recovery was at 2 hours (62%), with respect to postoperative pain evaluated with the visual analogue scale, the Desarda technique, patients presented VAS: 2 pts (62%), highlighting that 97.96% of patients underwent emergency surgery, no recurrence was documented during the investigation.

**Key words:** Desarda technique, inguinal hernia repair, free of tension

1. Médico Cirujano, Mención Cum Laude- UNERG (Universidad Rómulo Gallegos), Cirugía General- UC (Universidad de Carabobo), Servicio de Cirugía General- Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay
2. Médico Cirujano- UC (Universidad de Carabobo); Cirugía General- UC (Universidad de Carabobo); Urologo- IDU (Instituto Docente de Urología), Fellowship Andrología- Sociedad de Andrología Argentina, Gerencia Hospitalaria- UC (Universidad de Carabobo) , Doctorado en Ciencias de la Educación- UPEL (Universidad Pedagógica Experimental Libertador), Ecografía Integral- UC (Universidad de Carabobo), Servicio de Cirugía General- Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay
3. Médico Cirujano- ULA (Universidad de los Andes); Medicina Interna – ULA (Universidad de los Andes); Cirugía General- UC (Universidad de Carabobo), Cirugía Laparoscópica Avanzada, Corriente- Buenos Aires Argentina, Servicio de Cirugía General- Servicio Autónomo Hospital Central de Maracay

Recepción: 12/11/2024  
Aprobación: 20/12/2024  
DOI: [10.48104/RVC.2024.77.2.10](https://doi.org/10.48104/RVC.2024.77.2.10)  
[www.revistavenezolanadecirugia.com](http://www.revistavenezolanadecirugia.com)

## INTRODUCCIÓN

La reparación de una hernia inguinal es una de las operaciones más antiguas jamás documentadas. De hecho, su primer registro se remonta a la Edad Media. Hoy en día, la cirugía de hernia es una de las operaciones más comunes que se realizan.<sup>(1)</sup>

El espectro terapéutico de la hernia cubre una multitud de medidas que van desde el braguero hasta la técnica de reparación por técnica abierta o laparoscópica de hernias con o sin malla. Existe una variación considerable en la eficiencia de todos estos procedimientos calculada por la tasa de recurrencia, complicaciones en las que también influyen no solo las diferentes técnicas sino también la experiencia y las habilidades técnicas del cirujano.<sup>(1)</sup>

La hernia inguinal es un problema de salud frecuente y su reparación constituye el procedimiento quirúrgico más frecuente para el cirujano general. La probabilidad de desarrollar una hernia inguinal, en nuestra vida, se cifra en el varón en el 27% frente al 3% en las mujeres.<sup>(2)</sup>

Es la segunda operación general más frecuente después de la apendicetomía. En Estados Unidos representa el 24% del total de las intervenciones quirúrgicas, para un total de 600.000 operaciones al año, lo cual nos habla de las importantes cifras de morbilidad e incapacidad laboral de la población adulta que trae este problema de salud, así como lo costoso que resulta en cifras para el sistema de salud pública.<sup>(2)</sup>

La demanda de los cirujanos generales no es encontrar una operación que cambie las cifras de recurrencias de 1 % a 2 % en manos de expertos, sino que sea fácil de realizar y que no requiera de disección extensa o el uso de cuerpos extraños como la malla. Con ello se lograría una tasa de recurrencia de menos de 2 % sin ninguna complicación durante o después de la intervención.<sup>(3)</sup>

El cirujano actual deberá observar con precaución el desarrollo de las nuevas tecnologías y cambiar cuando demuestren ser superiores a los procedimientos de reparación de la hernia inguinal por vía anterior, que datan desde más de 100 años, con resultados probados a largo plazo y que pueden practicarse en cualquier quirófano, con los elementos indispensables y a bajo costo.<sup>(4)</sup>

Por lo antes expuesto, el tratamiento de las hernias inguinales se ha modificado con el tiempo e independientemente de la técnica que se utilice, existen una serie de principios que se deben tener siempre en cuenta: en toda hernia incarcerada hay que observar el contenido del saco, nunca depender de estructuras débiles o tejido cicatrizal para cerrar o reforzar el defecto, evitar toda tensión en la línea de sutura, además el material de sutura debe de tener gran resistencia a la tensión y ser monofilamento.<sup>(2,4)</sup>

Se ha trabajado para desarrollar una técnica más fisiológica, que evite cuerpos extraños como la malla y reduzca específicamente la tasa de recurrencia y la inguinodinia. Un ejemplo de tal esfuerzo es el método Desarda, que se presentó en 2001 descrita por el Cirujano Hindú Mohán Desarda y se convirtió en una nueva

opción quirúrgica para la reparación de hernias inguinales basada en tejidos. Es una reparación sencilla, segura, sin tensión, sin mallas y rentable.<sup>(5)</sup>

Un estudio prospectivo entre 126 casos con 148 hernias inguinales reparadas con la técnica de Desarda durante un período de 3 años en la India. El dolor posoperatorio al levantarse de la cama se describió como leve y tolerable en el 92,6% de los pacientes el día 1. Dos pacientes tenían seroma que remitió por sí solo. No hubo complicaciones a largo plazo, recurrencia de las hernias o dolor inguinal crónico.<sup>(5)</sup>

En el Instituto Mahavir de Ciencias Médicas (MIMS), Vikarabad, se realizó un estudio prospectivo, observacional en el Servicio de Cirugía con pacientes masculinos, mayores de 18 años con hernia inguinal primaria reducible o inguino-escrotal, en el cual se comparó la técnica de Desarda con la Técnica de Lichtenstein. Un total de 120 pacientes fueron considerados para el presente estudio, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. En cada grupo se operaron 60 pacientes. En términos de complicaciones postoperatorias como seroma, duración de la estancia hospitalaria, retorno a la actividad física normal, dolor inguinal crónico (> 3 meses) y sensación de cuerpo extraño, la reparación de Desarda fue mejor que la reparación de Lichtenstein, recomendando la técnica de Desarda.<sup>(6)</sup>

El costo de la operación es bajo porque no se necesita una prótesis sintética.<sup>(1)</sup>

El precio de las mallas de polipropileno, así como su accesibilidad, podrían ser cuestiones importantes en los países en desarrollo. Incluso las hernias inguinoescrotales que se ven con frecuencia en los países africanos, asiáticos y latinoamericano pueden tratarse con éxito. Están apareciendo datos sobre el deterioro sexual después de la implantación de la malla y, como resultado, muchos cirujanos intentan evitar las prótesis para el tratamiento de hernias en pacientes jóvenes. Además, es una técnica basada en tejidos, se puede utilizar en un campo quirúrgico contaminado, que generalmente se observa durante las operaciones de hernias estranguladas.<sup>(1,6)</sup>

La técnica operatoria es muy sencilla y segura; es fácil de entender y al mismo tiempo ha mostrado resultados excelentes.

Al ser una técnica que no utiliza material protésico, consta de ventaja para el paciente en vista del alto costo de la misma, ofreciendo una reparación libre de tensión, confiriendo una pared posterior fuerte y fisiológicamente activa.<sup>(8,9)</sup>

## MATERIALES Y MÉTODOS

Se trató de una investigación clínica, terapéutica, experimental, longitudinal, prospectiva, realizada en el servicio de cirugía general del Hospital Central de Maracay, Venezuela; durante Octubre de 2021 a Septiembre de 2022.

El muestreo fué aleatorio de pacientes masculinos en edades comprendidas entre 15 a 60 años, los cuales fueron seleccionados previo examen físico en la consulta de cirugía general o de emergencia quirúrgica, aquellos que no hayan sido operados

mediante hernioplastia inguinal, fueron incluidos aquellos pacientes con diagnóstico de hernia inguinal lateral o medial según clasificación de la sociedad europea de hernia.

#### **Criterios de inclusión:**

Pacientes de sexo masculino, edades comprendidas entre 15 a 60 años de edad, pacientes con diagnóstico de hernia inguinal y criterio de exclusión: aquellos pacientes que hayan sido intervenidos previamente para reparación de hernia con uso de material protésico y cuya características de la aponeurosis del musculo oblicuo mayor no permitiera realizar el procedimiento.

Este estudio fué aprobado previa revisión por el comité de bioética de la institución para su aplicación. en donde se utilizó la técnica de Desarda como alternativa en la reparación de hernia inguinal, teniendo como fuentes 4 estudios, en los cuales la respaldan por su baja tasa de recurrencia, no presentar complejidad y disminuir costos para el paciente, se seleccionaron pacientes los cuales cumplieran con criterios de inclusión, mediante diagnóstico definitivo de hernia inguinal ya sea lateral o medial, previa evaluación pre-operatoria fueron notificados referente a la técnica que se utilizó explicándoles detalladamente el procedimiento, y se solicitó la firma del consentimiento médico para la cirugía .

#### **Procedimientos:**

Para la técnica de Desarda se utilizó: sutura sintética, monofilamento no reabsorbible; polipropileno 1 USP.

Previo autorización fueron intervenidos quirúrgicamente, hasta la recuperación postoperatoria. De forma acelerada iniciaron dieta en las primeras 2hrs previa recuperación postanestésica; incorporándose con deambulaci3n a las 2 horas. Se evaluó el dolor postoperatorio mediante la escala visual anal3gica del dolor (EVA) y posibilidad de recurrencia a los 3,6 y 12 meses, se estimó el tiempo quirúrgico en minutos, las complicaciones en menos de 30 días (Tempranas); mayor a 30 días (Tardías); todos los pacientes egresaron y se les realizó control de forma ambulatoria por la consulta externa del servicio de cirugía general.

Mediante instrumento de recolecci3n de datos, en los que se destaca; datos del paciente, edad técnica utilizada, tiempo quirúrgico medido en minutos, evaluaci3n del dolor mediante la escala anal3gica visual (EVA), incorporaci3n/recuperaci3n medida a partir de la recuperaci3n postanestésica, complicaciones ya sean tempranas <30 días o tardías >30 días y recurrencia.

#### **Técnica operatoria**

Previo anestesia espinal o general, la piel y la fascia superficial son incididas mediante una incisi3n regular oblicua en la regi3n inguinal para exponer la aponeurosis del músculo oblicuo externo. A continuaci3n, se realiza la apertura de dicha aponeurosis, siguiendo una línea que coincide con el anillo inguinal superficial, el cual se incide. La hoja inferior de esta aponeurosis incidida es la más debilitada por la protrusi3n herniaria. El manejo del

cord3n espermático, el músculo cremáster y el saco herniario se realiza de manera habitual. La hoja interna de la aponeurosis del musculo oblicuo externo es suturada al ligamento inguinal desde el tubérculo púbico hasta el anillo abdominal, usando patr3n continuo con sutura de monofilamento polipropileno 1 USP.

Las primeras dos suturas se realizan incluyendo el ligamento de Henle. La última sutura se practica para estrechar el anillo profundo sin contraer el cord3n espermático. Las suturas se pasan primero a través del ligamento inguinal, luego por la fascia transversalis y, más tarde, por el oblicuo externo. El dedo índice de la mano izquierda se usa para proteger los vasos femorales y retraer el cord3n lateralmente, mientras se realizan las suturas externas. Se hace una incisi3n longitudinal en esta hoja interna suturada al ligamento inguinal, separando una franja con una amplitud equivalente a la abertura entre el arco muscular del transverso y este ligamento. Esta incisi3n divisoria se extiende internamente desde la sínfisis púbica y externamente 1 ó 2 cm, más allá del anillo inguinal profundo. Se dispone ahora de un fragmento de aponeurosis del oblicuo externo, cuyo borde inferior está suturado al ligamento inguinal. El borde superior de esta franja se sutura a la aponeurosis del músculo Oblicuo Interno y el tend3n conjunto en patr3n continuo con suturas de monofilamento 0 USP polipropileno. Con esta reparaci3n la franja de aponeurosis del oblicuo externo se ubica por detrás del cord3n espermático para formar la nueva pared posterior del canal inguinal, síntesis por planos y hasta piel la cual se realizó con patr3n continuo intradérmico.

Los datos fueron transcritos mediante la hoja de cálculo de Excel (Microsoft Excel 2013) Utilizando el programa OpenEpi, *Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health* Versi3n 3.01, para las variables cuantitativas se calculó frecuencia con el intervalo de confianza del 95% así como el promedio y la moda para correlacionar las variables cualitativas se utilizó T Student, teniendo en cuenta que el nivel de significancia estadística debe ser  $p = < 0.05$  y Test de ANOVA, teniendo en cuenta que el nivel de significancia estadística debe ser  $p = < 0.05$ .

## **RESULTADOS**

Se estudió un total de 50 pacientes, todos ellos de sexo masculino, con diagnóstico de hernia inguinal, con una edad media comprendida en 47,34 años  $\pm$  10,97 años; en cuanto a la ubicaci3n más frecuente fué del lado derecho con 76 casos, equivalentes al 76% (IC95%: 66,43%- 83,98%), seguida de la bilateral con 15 casos, equivalentes al 15% (IC95%: 8,65%- 23,53%), y finalmente la izquierda con 9 casos, equivalentes al 9% (IC95%: 4,20%- 16,40%) (Tabla 1).

Se seleccionaron 50 pacientes a los cuales se aplicó la técnica de Desarda, el tiempo quirúrgico fue de 68,96 minutos  $\pm$  14,97 minutos con test de ANOVA obteniendo  $P = 0.48259$  estadísticamente no significativo (Tabla 2).

Ubicación de la Hernia	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza 95%
Bilateral	15	15,00%	8,65%- 23,53%
Derecha	76	76,00%	66,43%- 83,98%
Izquierda	9	9,00%	4,20%- 16,40%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100,00%</b>	

	Pacientes	Media	Desviación Estándar
Desarda	50	68,96 minutos	14,97 minutos

Se aplicó Test de ANOVA obteniéndose una P= 0,48259 estadísticamente no significativo

El dolor postoperatorio medido con la escala visual analógica para la técnica de Desarda, 46 pacientes presentaron dolor leve (2pts) equivalente a 92%, 4 pacientes presentaron dolor moderado (3pts) equivalente a 8% (Tabla 3).

Escala Visual Analógica	2pts	3pts
Desarda	46	4
	92%	8%
Total	46	4
	92%	4%

Se realizó prueba estadística de X<sup>2</sup>, obteniéndose una P= 0,0000

La recuperación de los pacientes fué medida a partir de la recuperación posanestésica. Con la técnica de Desarda 31 pacientes equivalente a 62% deambularon a las 2hrs, 19 pacientes equivalente a 38% en 4hrs (Tabla 4).

Recuperación	2Hrs	4Hrs
Desarda	31	19
	62%	38%
Total	31	19
	62,00%	19,00%

Se realizó prueba estadística de X<sup>2</sup>, obteniéndose una P= 0,0000

Dentro de las complicaciones postoperatorias, con la técnica de Desarda, 4 pacientes presentaron complicaciones equivalente a 8%. En relación a las complicaciones postoperatorias, 4 pacientes

presentaron seroma como complicación temprana, no se documentaron complicaciones tardías, (Tabla 5).

Técnica utilizada	Complicación		
	Si	No	Total
Desarda	4	46	50
<b>Total</b>	<b>4</b>	<b>46</b>	

Se realizó prueba estadística de X<sup>2</sup>, obteniéndose una p= 0.005401

Con respecto al tipo de intervención; 51 pacientes fueron intervenidos de forma electiva equivalente a 51% (IC 95%: 40,80% - 61,14%) y 49 pacientes de emergencia equivalente a 49% (IC 95%: 37,93% - 63,67%) (Tabla 6).

Tipo	Frecuencia	Porcentaje	Intervalo de confianza
Electiva	51	51,00%	40,80% - 61,14%
Emergencia	49	49,00%	37,93% - 63,67%
<b>Total</b>	<b>100</b>	<b>100%</b>	

Según la presentación de la hernia ,46 pacientes presentaban hernia atascada y 4 pacientes hernia estrangulada. Durante el periodo de estudio no se reportaron recurrencias con ninguna de las técnicas utilizadas.

## DISCUSIÓN

Mohan Desarda, Publicó por primera vez en el año 2001 una nueva técnica de reparación con los propios tejidos del paciente, exenta de tensión y sin ayuda de mallas, a la que denominó «reparación de Desarda», iniciada desde 1983. Con ella (señala) consigue la ausencia de tensión en las suturas, es de fácil aprendizaje, poco traumática, baja en costos que la mayor parte de las técnicas empleadas en la actualidad y, subraya especialmente, que no precisa de ningún tipo de malla, material usado actualmente en la inmensa mayoría de las técnicas y que, para él, como tejido sintético que es, no es inerte, sino que el cuerpo humano reconoce como algo extraño, con la consecuente y conocida re-acción granulomatosa generadora de frecuentes complicaciones, aparte del «perfecto marketing con financiaciones gigantes por parte de las industrias de las mallas». Por ello, pensó en «inventar» una técnica quirúrgica sin tensión, de igual manera que en las reparaciones con malla, pero ¡sin malla!

Con la investigación se demostraron que la técnica que Desarda tuvo menor tasa de complicaciones postoperatorias, 4 pacientes presentaron complicaciones equivalente a 8%, siendo el Seroma la más común, los pacientes intervenidos por la técnica de Desarda presentaron recuperación a las 2hr (62%), con respecto al dolor postoperatorio evaluado con la escala

visual analógica se determinó que con la técnica de Desarda los pacientes presentaron EVA:2 pts (62%), destacando que los pacientes fueron operados de emergencia en un 97,96%, no se documentó recurrencia durante la investigación.

Un estudio prospectivo entre 126 casos con 148 hernias inguinales reparadas con la técnica de Desarda durante un período de 3 años en la India. El dolor posoperatorio al levantarse de la cama se describió como leve y tolerable en el 92,6% de los pacientes el día 1. Dos pacientes tenían seroma que remitió por sí solo. No hubo complicaciones a largo plazo, recurrencia de las hernias o dolor inguinal crónico.<sup>(5)</sup>

En el Instituto Mahavir de Ciencias Médicas (MIMS), Vikarabad, se realizó un estudio prospectivo, observacional en el Servicio de Cirugía con pacientes masculinos, mayores de 18 años con hernia inguinal primaria reducible o inguino-escrotal, en el cual se comparó la técnica de Desarda con la Técnica de Lichtenstein. Un total de 120 pacientes fueron considerados para el presente estudio, luego de aplicar los criterios de inclusión y exclusión. En cada grupo se operaron 60 pacientes. En términos de complicaciones postoperatorias como seroma, duración de la estancia hospitalaria, retorno a la actividad física normal, dolor inguinal crónico (> 3 meses) y sensación de cuerpo extraño, la reparación de Desarda fue mejor que la reparación de Lichtenstein, recomendando la técnica de Desarda.<sup>(7)</sup>

No se cuenta con registro en nuestro país referente a la experiencia con la técnica de Desarda, que no presenta mayor complicación técnica por ende es reproducible.

Partiendo de los resultados de nuestra investigación en la cual se determinó que la técnica de Desarda presentó menor tasa de complicaciones postoperatorias (8%), menor dolor postoperatorio (62%), Recuperación rápida (62%) acotando que; al ser una técnica que utiliza franjas aponeuróticas para la reparación (Reparación en base a tejidos) se aplica en los casos de emergencia que cumplan con las características mencionadas (Criterios de inclusión), es una técnica económica ya que no utiliza material protésico (malla), reproducible con menor tasa de recidiva; con la técnica de Desarda se obtienen resultados satisfactorios al igual que con la técnica que utiliza material protésico aportando ahorros económicos importantes.

## RECOMENDACIONES

Se recomienda reproducir la técnica de Desarda como alternativa para la reparación de hernia inguinal, ya que es una técnica libre de tensión, recuperación rápida del paciente, mayor conocimiento de la anatomía de la región inguinal y confiere una pared posterior (triángulo medial) fuerte y fisiológicamente activa.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no tienen conflictos de intereses.

## REFERENCIAS

1. Gopal S, Shyam G, Tariq A. "No Mesh Technique of InguinalHernia Repair – Desarda's Repair" *Journal of Medical and Dental Science Research* 2016; (3)6.35-39.
2. Turiño L, Fernández, J. Rivas B. Open groin hernia: Lichtensteinprocedure, Unidad de cirugía mayor ambulatoria y corta estancia. *Hospital universitario de Málaga. Cirugia Andaluza* 2018; (2) 29.
3. Rodríguez P. López R. Pablo G. Ten yearsexperience in Mohan P. Desardaherniorrhaphy, *Revista Cubana de Cirugía* 2013; 52(2)118-125.
4. Rodríguez Z. Mamadou S. Diallo. Historical Foundations of Diagnosis and Treatment of Inguinal Hernias, *Hospital Provincial Docente "Saturnino Lora", Santiago de Cuba*, 2019; 2 58.
5. Mubarak H Khan, Ramesh I, Viraja B. Tension free, mesh free inguinal hernia repair: a prospective study of Desarda's technique, *International Surgery Journal Khan HM et al. IntSurg J.* 2020;7(4):1116-1121
6. Abd El-Wahab Madbouly Abd. Evaluation of Desarda's Technique in Inguinal Hernioplasty, *Al-Azhar University, Faculty of Medicine, Cairo, Egypt AIMJ.* 2020;23116.1116.
7. GaneshGanpatraoDegloorkar, SanjeevkumarMunoli. Comparative study of no mesh (Desarda) technique versus mesh (Lichtenstein) technique for primary inguinal hernia repair at a tertiary hospital. *Revista Internacional de Cirugia MedPulse.* 2020; 13 (1): 24-28.
8. Ali Yasen Y. MohamedahmedHasham Ahmad, Areeg A.N. Abdelmabod. Non-mesh Desarda Technique Versus Standard Mesh-Based Lichtenstein Technique for Inguinal Hernia Repair: A Systematic Review and Meta-analysis, *World Journal of Surgery.* 2020; (44), 3312–3321.
9. Atish Naresh, Manjunatha Jantli, Rohan Umalkar. Study of non-mesh technique of Desarda for inguinal hernia, , Department of surgery, IGGMCH Nagpur, Maharastra, India, Bansod AN et al. *IntSurg J.* 2019;6(6):2178-2182.