



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIO DE POSTGRADO

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
UNIDAD MÉDICA DE ALTA ESPECIALIDAD,
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
“LUIS CASTELAZO AYALA”**

TÍTULO:

**CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE
EMBARAZO ECTÓPICO POR ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO.**

TESIS:

**PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN
GINECOLOGÍA Y OBSTETRICIA**

PRESENTA:

DRA. DEBORAH DEL CARMEN MARIN ROBLES

TUTOR DE TESIS:

DRA. YADIRA DESIREE JIMÉNEZ DÍAZ



CIUDAD DE MÉXICO

GRADUACIÓN JULIO 2019



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

ÍNDICE ANALÍTICO

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS	3
DEDICATORIA	4
RESUMEN	5
ABSTRACT	6
MARCO TEÓRICO.....	7
OBJETIVOS.....	10
JUSTIFICACIÓN	11
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	12
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	12
METODOLOGÍA.....	13
CONSIDERACIONES ÉTICAS	14
RESULTADOS	15
DISCUSIÓN.....	16
CONCLUSIONES.....	20
GRÁFICAS.....	21
TABLAS	22
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS	24
BIBLIOGRAFÍA.....	25

CARTA DE ACEPTACIÓN DEL TRABAJO DE TESIS

Por medio de la presente informo que la Dra. Deborah del Carmen Marin Robles, residente de la especialidad de Ginecología y Obstetricia ha concluido la escritura de su tesis CONFIRMACIÓN DEL DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE EMBARAZO ECTÓPICO POR ESTUDIO HISTOPATOLÓGICO, con número de registro **R-2019-3606-011**, por lo que otorgamos la autorización para la presentación y defensa de la misma.

Dr. Oscar Moreno Álvarez

Director General
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Juan Carlos Martínez Chéquer

Director de Educación e Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dr. Sebastián Carranza Lira

Jefe de la División de Investigación en Salud
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

Dra. Yadira Desiree Jiménez Díaz

Tutora de tesis
Médica Adscrita al Servicio de las Complicaciones de la 1era Mitad del Embarazo
Unidad Médica de Alta Especialidad
Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 "Luis Castelazo Ayala"
Instituto Mexicano del Seguro Social

DEDICATORIA

“-A cambio de tu ayuda, te ofrezco algo invaluable.

- ¿Mi libertad?

-Nos pueden quitar la libertad, como tú ya sabes. Te ofrezco el conocimiento. Todo lo que he aprendido.”

Conversación entre Abate Faria y Edmundo Dantés.

El Conde de Montecristo.

Te amo, Abuelita hermosa.

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La literatura describe casos de embarazo ectópico cuyos resultados histopatológicos difieren de la sospecha inicial debido a la falta de integración clínica, bioquímica y ultrasonográfica. Para valorar el apego a normas y procedimientos se verificó la sospecha clínica la histopatología.

OBJETIVO: Determinar el porcentaje del diagnóstico de embarazo ectópico confirmado por estudio histopatológico.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se obtuvieron expedientes de pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico entre diciembre de 2015 a noviembre de 2017. Se contrastaron las variables involucradas con los estudios histopatológicos.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO: Se realizó análisis descriptivo empleando medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas y frecuencias simples, porcentajes y pruebas de comparación a través de proporciones para las variables cualitativas. Se utilizó Microsoft Excel para el análisis de información.

RESULTADOS: Se corroboró el diagnóstico en el 77% de los casos con sospecha de embarazo ectópico. Se encontró cuerpo lúteo en un 6%, anexos sin alteraciones en un 7%, salpingitis inespecífica en un 3%, cuerpo lúteo hemorrágico en el 2%, endometrioma con un 2%, quiste paratubáricos en un 2% y teratoma quístico maduro en el 1%.

CONCLUSIONES: La confirmación diagnóstica por estudio histopatológico es similar al descrito en la literatura. La discrepancia entre diagnóstico clínico e histopatológico se debe a la integración clínica sin complementación con una prueba de embarazo junto a la intervención urgente. Es necesario realizar estudio histopatológico para diagnóstico definitivo.

PALABRAS CLAVE: Embarazo ectópico, confirmación diagnóstica, estudio histopatológico, integración clínica, prueba de embarazo, datos ultrasonográficos.

ABSTRACT

INTRODUCTION: The literature describes cases of ectopic pregnancy whose histopathological results differ from the initial suspicion due to the lack of clinical, biochemical and ultrasonographic integration. To assess the adherence to norms and procedures, the clinical suspicion of histopathology was verified.

OBJECTIVE: To determine the percentage of diagnosis of ectopic pregnancy confirmed by histopathological study.

MATERIAL AND METHODS: Observational, descriptive, transversal and retrospective study. Records were obtained from patients diagnosed with ectopic pregnancy between December 2015 and November 2017. The variables involved were compared with the histopathological studies.

STATISTICAL ANALYSIS: Descriptive analysis was performed using measures of central tendency and dispersion for quantitative variables and simple frequencies, percentages and comparison tests through proportions for qualitative variables. Microsoft Excel was used for the analysis of information.

RESULTS: The diagnosis was corroborated in 77% of the cases with suspected ectopic pregnancy. Corpus luteum was found in 6%, adnexa without alterations in 7%, nonspecific salpingitis in 3%, hemorrhagic corpus luteum in 2%, endometrioma with 2%, paratubercular cyst in 2% and mature cystic teratoma in the 1%.

CONCLUSIONS: The diagnostic confirmation by histopathological study is similar to that described in the literature. Discrepancy between clinical and histopathological diagnosis is due to the clinical integration without complementation with a pregnancy test together with the urgent intervention. It is necessary to perform histopathological study for definitive diagnosis.

KEYWORDS: Ectopic pregnancy, diagnostic confirmation, histopathological study, clinical integration, pregnancy test, ultrasonographic data.

MARCO TEÓRICO

El embarazo ectópico es el gran imitador de la ginecología y obstetricia por su amplio abanico de síntomas que de forma inicial son inespecíficos. Su incidencia se encuentra entre el 1 y 2% con una prevalencia en aumento, reportada en México de 1 en 200 embarazos. El embarazo tubario es una condición que puede poner en riesgo la vida de la mujer y tiene efectos negativos en el potencial reproductivo. Los síntomas tempranos en mujeres con embarazo ectópico roto son similares a los observados en la apendicitis aguda,(1) torsión de tumor ovárico o ruptura de quiste o cualquier otra etiología de abdomen agudo, con lo que se dificulta el diagnóstico diferencial por clínica.(2). La suposición de apendicitis aguda en cualquier persona con dolor en la parte inferior derecha del abdomen es común, e inclusive son los primeros diagnósticos para descartar en la sala de urgencias, sin embargo, no es la única patología con la que se tiene que hacer un diferencial.(3)

Diagnóstico. La triada clásica de un episodio de hemorragia genital, dolor abdominal y masa palpable en una mujer sugiere un embarazo ectópico.(4) Sin embargo, esta triada únicamente está presente en el 45% de los pacientes.(5) Si una mujer con una prueba de embarazo positiva desarrolla abdomen agudo e hipovolemia, el diagnóstico de embarazo ectópico roto parece obvio y puede requerirse una laparotomía exploradora, misma que se realiza de urgencia.(6) Al examen físico hay dolor intenso a la movilización cervical y uterina por el contacto de la sangre, que es irritante, con los medios de fijación y el peritoneo del piso pelviano. Además, la movilización de estas estructuras se encuentra disminuida porque tanto el útero como los anexos están sumergidos en un líquido de alta densidad como lo es la sangre. Por la presencia de una cantidad moderada de sangre en la pelvis, los fondos de saco se encuentran algo acortados y dolorosos a la palpación, especialmente el posterior.(7)

La gonadotropina coriónica humana (hCG) es una hormona glucoproteica producida por la placenta en desarrollo poco después de la fertilización. En el ser humana la hCG puede detectarse en orina como en suero desde los 7 días de la concepción. Los niveles de hCG continúan aumentando muy rápidamente, superando las 100 mUI/ml a la semana de amenorrea, alcanzando su máximo pico en torno a las 100 000 – 200 000 mUI/ml a las 10-12 semanas de embarazo, convirtiendo a esta hormona en un excelente marcador diagnóstico de forma precoz del embarazo.(8). El radioinmunoanálisis (R.I.A) de fracción β de gonadotropina coriónica humana en suero manifiesta una sensibilidad de 0.5 a 10 μ /ml, lo que permite detectar embarazos de 8 a 10 días después de la fertilización, es el método más preciso con el que prácticamente puede detectarse cualquier embarazo. Las pruebas urinarias rápidas del embarazo, basadas en inhibición de la aglutinación, con partículas de látex en laminilla, tienen una sensibilidad de 500 a 800 μ /ml de hCG y solo detectan de 15 al 60 % de los embarazos ectópicos. Las pruebas urinarias de embarazo tipo ELISA en orina que detectan entre 10-50 μ /ml, son positivas en el 90% de los embarazos extrauterinos. La prueba utiliza una combinación de anticuerpos monoclonales y policlonales para detectar selectivamente los niveles elevados de hCG en orina y suero.(9)

En pacientes obstétricas con embarazo del primer y segundo trimestre, la presencia de abdomen agudo dificulta aún más el diagnóstico certero de embarazo ectópico debido a la amplia gama de diferenciales que llevan en múltiples ocasiones a un diagnóstico inadecuado o equivocado de la etiología del abdomen agudo.(10) La piedra angular en el diagnóstico paraclínico es el ultrasonido transvaginal y la determinación de β -hCG en sangre. La presencia de masa anexial tubárica compatible con un saco gestacional de 13 mm en promedio, sin saco vitelino visible ni presencia de embrión en su interior pueden corresponder a un embarazo tubárico. Toda mujer embarazada debe tener un ultrasonido en el primer trimestre para localización del embarazo.(11). Desde la introducción de la ecografía vaginal con imágenes de flujo en color con transductor de alta frecuencia es posible establecer un diagnóstico más preciso y rápido de embarazo ectópico. Se describen ciertas características de Ultrasonido Doppler: alta velocidad y baja impedancia localizada en el área donde se desarrolla la placenta.(12) Las limitaciones de la imagen con Doppler en el diagnóstico del embarazo extrauterino consisten en la necesidad de experiencia considerable por parte del ecografista para localizar el flujo sanguíneo placentario y optimizar la señal. Los autores concluyen que estas dificultades y las tasas de falsos positivos pueden reducirse mediante la adición de imagen por Doppler color y pulsado a la sonda transvaginal; Para la detección temprana de esta patología el ultrasonido transvaginal ofrece mayor sensibilidad que el ultrasonido abdominal; de igual forma se eleva la sensibilidad y la especificidad hasta un 97 y 99% cuando esta imagen ultrasonográfica se combina con una β -hCG de 1000 mUI/mL.(13)

El tratamiento se enfoca en retirar el embarazo extrauterino de forma invasiva o médica. Con los avances para el diagnóstico precoz y las mejoras en las técnicas de microcirugía, la cirugía conservadora ha sustituido a la laparotomía con salpingectomía, al tratarse esta de una cirugía con mayores implicaciones futuras para la fertilidad, sobre todo el ser en su mayoría pacientes en edad fértil. En las últimas dos décadas se ha recomendado el abordaje quirúrgico más conservador para un embarazo ectópico no roto usando cirugía mínimamente invasiva, para preservar la función de las salpinges y permitir a la paciente la oportunidad de mantener la fertilidad. Estas medidas incluyen la salpingectomía lineal y el ordeño del producto gestacional fuera de la ampolla distal. El abordaje más radical incluye la resección del segmento de las trompas de Falopio que contiene la gestación con ó sin la reanastomosis.(14)

En cuanto al diagnóstico diferencial, la literatura refiere casos de pacientes post operadas como embarazo ectópico con resultados histopatológicos de una amplia gama de tumores ováricos, entre los más frecuentemente reportados se encuentra el coriocarcinoma: tumor poco frecuente que puede llegar a ser gestacional o no gestacional, puro o mezclado con otros tipos de tumores de células germinales. Se trata de un tumor raro y altamente agresivo originado en el ovario.(15) Puede desarrollarse como un coriocarcinoma gestacional metastásico de útero o tubárico, como un coriocarcinoma gestacional primario asociado con el embarazo ovárico, o como un tumor de células germinales no gestacionales que se diferencian hacia las estructuras trofoblásticas.(16) El tipo gestacional es más común que el tipo no gestacional; y constituyen el 2,1% de todas las neoplasias malignas de células germinales ováricas.(17) Es lo suficientemente raro como para

no considerarse un diagnóstico diferencial de rutina en la sala de urgencias, ya que en etapa temprana presenta un importante desafío diagnóstico en la paciente en edad reproductiva porque se asocia a niveles de hCG elevada, con falsos positivos en pruebas inmunológicas de embarazo.(18) Otro tumor ampliamente encontrado en reportes histopatológicos es el teratoma quístico benigno (con una sorprendente capacidad para mimetizar cualquier estructura del cuerpo, inclusive masas complejas que para el ojo inexperto se confunden con tejido organizado, inclusive partes fetales). La apariencia por resonancia magnética de este tipo de tumores mimetiza estructuras embrionarias y fetales por lo que puede confundirse con embarazo ectópico, sin embargo, se reporta en todos los casos la ausencia de frecuencia cardíaca fetal, así como pruebas persistentes de embarazo negativas, que orientan a otros diagnósticos.(19) Se reportan también casos de miomatosis uterina (submucosa) tratados con laparotomía de urgencia por presentar síntomas y signos de abdomen agudo, congruentes con embazo ectópico roto, cuyo reporte de ultrasonido hace mención de masas organizadas con flujo doppler presente a nivel de cuernos uterinos, (20) sobre todo en aquellas pacientes en edad fértil con metrorragia abundante que ameritan trasfusión de hemoderivados.(21)

Otros diagnósticos que tomar en cuenta, pero menos frecuentes son; ruptura uterina en el primer trimestre asociadas con malformaciones müllerianas, malformaciones arteriovenosas uterinas o endometriales. Existe un reporte de trombosis venosa ovárica con hallazgos ultrasonográficos compatibles con masa organizada, así como líquido libre.(22) Entre otros diagnósticos diferenciales más comunes la literatura describe enfermedad pélvica inflamatoria con desarrollo de abscesos tubo ováricos organizados en hospitales de bajos recursos, ya que la leucocitosis así como la presencia de fiebre nos advierte y dirigen hacia un diagnóstico ginecológico más que obstétrico; se reportan también casos de endometriomas ó grandes depósitos endometriósicos a nivel tubario, que dan la impresión de un embarazo ectópico, siendo que es realmente un hematoma formado sobre la salpinge rota, que puede llevar a una salpingectomía innecesaria.(23) Otras causas incluyen tumores torsión de tumores benignos que requieren de un manejo quirúrgico de emergencia, que no se diagnostican de forma adecuada hasta la revisión del reporte histopatológico. Por último, casos reportados por histopatología de cuerpo lúteo en pacientes con embarazo temprano intrauterino con amenaza de aborto o sangrado uterino de otra etiología, equívocamente diagnosticados como ectópicos. (24)

OBJETIVOS.

OBJETIVO GENERAL:

Determinar el porcentaje de embarazos ectópicos confirmados por estudio histopatológico en pacientes con sospecha clínica.

OBJETIVO ESPECÍFICO:

1. Conocer el diagnóstico histopatológico de las entidades establecidas por clínica como embarazo ectópico y que no lo fueron.

JUSTIFICACIÓN

Según el informe de la OMS, entre las diferentes causas de infertilidad, el factor tubo-ovárico es el más importante, comprendiendo el 36% de las causas atribuibles de origen femenino. El diagnóstico equívoco de embarazo ectópico promueve la mutilación del aparato reproductor por la realización de procedimientos quirúrgicos innecesarios (como son la salpingostomía, salpingectomía o cuña de ovario), que reducen de forma permanente la reserva ovárica, así como la función tubárica en mujeres en edad reproductiva que buscarán embarazo en un futuro cercano, contribuyendo así al aumento de la estadística de infertilidad primaria y secundaria. Al no existir estudios confirmatorios que determinen un embarazo ectópico previa cirugía, se pueden emplear distintas alternativas con el objetivo de minimizar el sesgo diagnóstico, disminuyendo así el número y la gravedad de las secuelas asociadas a infertilidad.

El presente estudio pretendió dar un beneficio a las pacientes en cuanto una mejor toma de decisiones por parte del personal médico ante procedimientos invasivos en mujeres jóvenes, para así disminuir el número de procedimientos quirúrgicos innecesarios y mutilantes que repercuten de forma directa en el futuro reproductivo a mediano y largo plazo. De igual forma, la investigación pretendió obtener información más confiable y con menor margen de error, para integrar un diagnóstico certero, disminuyendo así los principales diagnósticos diferenciales.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente estudio pretendió conocer el porcentaje de concordancia y/o discrepancia entre la sospecha clínica y los resultados histopatológicos confirmatorios de embarazo ectópico.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿Cuál es el porcentaje de embarazo ectópico confirmado por estudio histopatológico en pacientes con diagnóstico clínico prequirúrgico del mismo?

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio de tipo observacional, descriptivo, transversal, y retrospectivo, que fue aprobado por el Comité Local de Investigación en Salud y el Comité de Ética en Investigación, con número de registro R-2019-3606-011.

Se identificaron a las pacientes en el área de quirófano, registradas en la libreta de procedimientos quirúrgicos de la UMAE Hospital de Gineco Obstetricia No. 4 “Luis Castelazo Ayala”, intervenidas en el periodo comprendido entre 01 de diciembre de 2015 a 30 de noviembre de 2017, programadas para laparotomía exploradora por diagnóstico de embarazo ectópico que cumplieron con los siguientes criterios de selección: Criterios de inclusión; sospecha clínica de embarazo ectópico, laparotomía exploradora y reporte histopatológico. No existieron criterios de exclusión. Criterios de eliminación: Expediente clínico incompleto e ilegibilidad tanto en expediente clínico como en el resultado de histopatología. Con los números de afiliación laboral se solicitaron en el archivo clínico los expedientes en físico. De cada expediente se extrajeron las variables a estudiar; aspectos clínicos, bioquímicos y ultrasonográficos descritos en las notas de ingreso del servicio de urgencias y hospitalización según sea el caso, así como los datos relevantes que se usaron para integrar el diagnóstico final de embarazo ectópico en la nota prequirúrgica y la justificación para la realización de un procedimiento invasivo. Se registró también, el resultado histopatológico y se buscó de forma intencionada la presencia o ausencia de prueba inmunológica del embarazo. Se recolectaron datos clínicos y ultrasonográficos, así como el tipo de prueba inmunológica de embarazo realizada (en sangre y en orina), en una hoja de captación de datos diseñada para ello. Posteriormente los datos se vaciaron en una hoja del programa Excel. El análisis estadístico final se realizó con una muestra de 112 expedientes.

Para el análisis descriptivo se emplearon medidas de tendencia central y dispersión para las variables cuantitativas, y frecuencias simples, porcentajes y pruebas de comparación a través de proporciones para las variables cualitativas. Se obtuvo el porcentaje de pacientes en quienes se confirmó el diagnóstico de embarazo ectópico. Para el procesamiento de la información, así como el análisis estadístico se utilizó Microsoft Excel.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

1. El investigador garantiza que este estudio tuvo apego a la legislación y reglamentos de la Ley General de salud en materia de Investigación para la Salud, lo que brinda mayor protección a los sujetos de estudios.
2. De acuerdo con el artículo 17 del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, este proyecto estuvo considerado como investigación sin riesgo, ya que únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico.
3. Los procedimientos de este estudio se apegaron a las normas éticas, al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación en Salud y se llevaron a cabo en plena conformidad con los siguientes principios de la “Declaración de Helsinki” (y sus enmiendas en Tokio, Venecia, Hong Kong y Sudáfrica) donde el investigador garantizó que:
 - a) Se realizó una búsqueda minuciosa de la literatura científica sobre el tema.
 - b) Este protocolo fue sometido a evaluación y aprobado por el Comité Local de Investigación y el Comité Local de Ética en Investigación de la UMAE HGO 4 “Luis Castelazo Ayala” del Instituto Mexicano del Seguro Social.
 - c) Debido a que para el desarrollo de este proyecto únicamente se consultaron registros del expediente clínico y electrónico y no se registraron datos confidenciales que permitan la identificación de las participantes, no se requirió de carta de consentimiento informado.
 - d) Este protocolo fue realizado por personas científicamente calificadas y bajo la supervisión de un equipo de médicos clínicamente competentes y certificados en su especialidad.
 - e) Este protocolo guardó la confidencialidad de las personas
4. Se respetaron cabalmente los principios contenidos en el Código de Nuremberg y el Informe Belmont.

RESULTADOS

En el presente estudio se incluyeron un total de 112 mujeres, de las cuales se confirmó el diagnóstico presuntivo por medio de estudio histopatológico en el 77%. (Gráfica 1). El promedio de edad fue de 26 ± 5 años. Al clasificar de acuerdo con el grupo de edad, el grupo predominante fue el de 21 a 30 años, siendo estadísticamente significativo.

El retraso menstrual y el abdomen agudo presentaron diferencias estadísticamente significativas al comparar ambos grupos, siendo predominante el retraso menstrual en el grupo de embarazo ectópico corroborado, y la ausencia de abdomen agudo en el mismo.

Las pruebas inmunológicas de embarazo se realizaron predominantemente en el grupo de embarazo ectópico, y al menos una prueba de embarazo, ya sea fuera en orina o en sangre, predominó igualmente en el mismo grupo. En ambos casos se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar los datos ultrasonográficos se encontró a la ausencia de líquido libre en cavidad como el dato predominante en las pacientes sin diagnóstico de embarazo ectópico, siendo estadísticamente significativo.

En referencia a la integración diagnóstica, la conjunción de datos clínicos, ultrasonográficos y bioquímicos predominó en el grupo de pacientes intervenidas por embarazo ectópico, siendo estadísticamente significativa. (Tabla 1).

Clasificando según diagnóstico histopatológico, en el 77% de pacientes se confirmó lo esperado, según lo descrito en la literatura médica. El porcentaje restante se divide entre los siguientes diagnósticos: cuerpo lúteo en un 6%, salpinges sin alteraciones en un 4%, ovario sin alteraciones en el 3%, salpingitis inespecífica en el 3%, cuerpo lúteo hemorrágico en el 2%, endometriomas en otro 2%, quiste paratubárico en el 2%, y con el 1%, sólo un reporte de teratoma quístico maduro. (Tabla 2).

DISCUSIÓN

El presente estudio realizó una descripción sobre las características clínicas, bioquímicas y ultrasonográficas halladas en las pacientes con embarazo ectópico resueltas por cirugía, confirmadas por estudio histopatológico.(25) Se confirmó el diagnóstico presuntivo en el 77% de los casos, 7% por arriba de lo esperado, según la literatura mundial para el diagnóstico real de embarazo ectópico.

Según la bibliografía, el promedio de 25 años encontrado en el estudio se encuentra dentro de lo esperado, con rangos que varían entre los 20 a 29 años, correspondiendo con la etapa más fértil de la mujer. Aquellas mujeres que ya se conocían embarazadas por haberse realizado una prueba de embarazo rápida en casa, no contaban con valoración médica alguna, por lo que carecían de ultrasonido para verificar la localización intrauterina del saco gestacional, haciéndose el diagnóstico al presentar abdomen agudo secundario a ruptura del embarazo ectópico. Al analizar la lateralidad, se corroboró que en el 56% de los casos resueltos, la tuba o el ovario afectado fue el derecho en comparación del 44% de afectación izquierda, concordando de igual forma con la literatura mundial.(26)

En cuanto a los datos clínicos, a pesar de que no se cuantificó de forma intencionada el número de semanas del retraso menstrual, tomándose únicamente en cuenta la presencia o ausencia de este síntoma, observamos que el 92% de las pacientes con diagnóstico corroborado por histopatología lo presentaron, porcentaje mayor que el referido en la literatura clásica. Se debe tomar en cuenta que nuestra población suele no conocer la fecha de su última menstruación por contar con ciclos menstruales irregulares, contribuyendo probablemente a que las pacientes no sospechen estar embarazadas, identificándose tardíamente y aumentando la probabilidad de una intervención quirúrgica, convirtiéndose así en un síntoma inespecífico para el diagnóstico. Se encontró que el 65% de las pacientes en las que se descartó el diagnóstico final de embarazo ectópico contaban con retraso menstrual, por lo que este dato clínico no debe ser el de mayor relevancia para el diagnóstico ni mucho menos un indicador de gravedad. El retraso menstrual por sí sólo se puede ver en un sin número de patologías como en el síndrome de ovario poliquístico (con una elevada incidencia en nuestra población), otras patologías subdiagnosticadas que causan anovulación (hiperprolactinemia, hipo o hipertiroidismo), patologías metabólicas en descontrol, en toda la gama de abortos, inclusive en el embarazo temprano sano, etc., que ameritan de una profundización en el diagnóstico. Es indispensable en nuestra población la realización de un ultrasonido ginecológico, así como una prueba de embarazo para aumentar la sensibilidad, así como la fiabilidad del diagnóstico.(27)

En cuanto a los datos relacionados a abdomen agudo, únicamente el 22% de las pacientes se ingresaron con un cuadro agudo, que acorde a las notas, ameritaba una intervención quirúrgica inmediata, siendo ésta la mayor cantidad de pacientes que terminaban en procedimiento invasivo. Al ser nuestra unidad un hospital de referencia de tercer nivel, se realiza cada vez más temprano el diagnóstico, con muy bajo porcentaje de complicaciones y por lo tanto de presentar abdomen agudo; muchas de estas pacientes incluso hospitalizadas en el área de “complicaciones de la 1er mitad del embarazo”, se programan de forma electiva por contar con

una imagen ultrasonográfica y cuantificación de hCG confirmatoria del diagnóstico, disminuyendo así la necesidad de cirugía de urgencia. En cuanto a pacientes referidas, gran parte de las pacientes con abdomen agudo se intervienen en unidades de 2do nivel, disminuyendo así el número de urgencias reales por este diagnóstico. De forma contraria podemos observar cómo en aquellas pacientes con un diagnóstico histológico diferente, el 54% contaba con algún grado de dolor abdominal catalogada como abdomen agudo. Inferimos que, al realizar una inadecuada exploración y semiología del dolor abdominal, sobre diagnosticamos abdomen agudo en pacientes sólo con retraso menstrual o imagen ultrasonográfica sospechosa. De igual forma, en estas pacientes con diagnóstico erróneo intervenidas principalmente por la “presencia” de abdomen agudo, el 42% no contaba con alguna prueba de embarazo, perpetuando la mala praxis desde el ingreso.(28)

En cuanto a inestabilidad hemodinámica, observamos en nuestra unidad una afección del 16%, relativamente alto para lo esperado, sobre todo al tratarse de pacientes referidas de unidades externas, con manejo quirúrgico previo, de las cuales no se reporta ninguna muerte materna indirecta hasta la fecha. Otro dato clínico pivote a revisar fue el de sangrado transvaginal, el cual, a diferencia de la literatura, únicamente se encontró en el 40% de las pacientes, por lo que en la mayoría de los eventos quirúrgicos realizados no se cumplía la triada “clásica” descrita. Debido al diagnóstico cada vez más precoz realizado por ultrasonido, no se deja a la patología avanzar a estadios graves, como lo supone la historia natural de la enfermedad. En cuanto a los datos bioquímicos observados en las pacientes con diagnóstico corroborado, el 97% contaba al menos una prueba de embarazo, reflejando así una correlación entre diagnóstico presuntivo e histopatológico. Es de vital importancia la disponibilidad de pruebas de embarazo en el área de urgencias en todos los turnos, para así elevar las probabilidades de un diagnóstico integral que concuerde con el resultado final. De igual forma se encontró que hasta la mitad de las pacientes con diagnóstico histopatológico diferente al presuntivo, no contaba con ningún tipo de prueba de embarazo (ya sea en orina o sangre), confirmando nuevamente la existencia de una relación directamente proporcional entre el número de pacientes sin prueba inmunológica de embarazo y la cantidad de pacientes con diagnóstico histopatológico diferente al de embarazo ectópico. Cabe aclarar que, en algunos casos, la ausencia de pruebas de embarazo en estas pacientes no es debido a una mala praxis médica, sino a la ausencia del recurso en determinados turnos o días festivos, o en casos aislados de verdadera emergencia por abdomen agudo que requerían de manejo quirúrgico inmediato, difiriendo así la realización de dicha prueba.(29)

En cuanto al tipo de prueba de embarazo realizada, casi el total de las ocasiones las pruebas en orina son realizadas en servicio de urgencias debido a costo-beneficio, mientras que las cuantificaciones de HCG se realizaron en pacientes hospitalizadas que ingresan con diagnóstico de embarazo de localización incierta en las que se corroboró un embarazo ectópico por cuantificación e imagen ultrasonográfica, mismas que al final contaban con dos diferentes tipos de pruebas de embarazo.(30)

Debemos tener en cuenta otros diagnósticos menos complejos en aquellas pacientes que contaban con prueba inmunológica de embarazo en orina y en quienes el diagnóstico de

embarazo ectópico no se corroboró por histopatología. Patologías como lo son la amenaza de aborto, aborto en evolución o aborto espontáneo, los cuales se presentan con retraso menstrual, dolor abdominal y sangrado transvaginal, cursaran naturalmente con una prueba de embarazo positiva, realizándose un diagnóstico erróneo de embarazo ectópico, al contar con similitudes en la presentación inicial de la enfermedad cuando aún tienen un cuadro inespecífico. Una prueba en orina por sí sola, sin los adecuados datos ultrasonográficos, no es sinónimo de embarazo ectópico. (31).

Según datos ultrasonográficos, prácticamente la mitad de las pacientes, tanto con diagnóstico corroborado como descartado, contaba con una imagen ultrasonográfica sugestiva de masa anexial, descrita como una imagen heterogénea, incluso a veces palpable a la exploración física, por lo que esta no es suficiente ni necesaria para hacer diagnóstico, por sí sola de embarazo ectópico. El cuanto a la imagen ultrasonográfica de líquido libre, así como la de anillo de fuego, se encontraron predominantemente en el grupo de pacientes a quienes se les descartó el diagnóstico de embarazo ectópico, mismo que podemos explicar ante la calidad y función de los equipos de ultrasonido con los que contamos en la unidad de urgencias, sobretodo funciones específicas como lo es el Doppler color o Doppler power, que son necesarias para la búsqueda intencionada del “anillo de fuego” y del latido cardíaco embrionaria. Una de las dificultades encontradas para la recolección de datos en la hoja de captura fue encontrar dos o más reportes de ultrasonido, cada uno con una descripción diferente de los anteriores, concluyente de diferente diagnóstico, lo que corrobora así la elevada discrepancia entre operadores reconocida ampliamente por la literatura según el entrenamiento con que cuente el operador en turno. Con el advenimiento de ultrasonidos cada vez más sofisticados, se requiere de un amplio conocimiento, técnica y mayor curva de aprendizaje para poder emplear estas herramientas tecnológicas de la forma adecuada, sin sobreestimar diagnósticos y sus respectivas consecuencias. (32).

El conocimiento del cuadro clínico, así como de la imagen ultrasonográfica clásica del embarazo ectópico son en combinación, herramientas fundamentales en la práctica clínica diaria del ginecólogo. Estas le permiten la adecuada toma de decisiones en tiempo y forma, llevando a cabo un tratamiento médico o quirúrgico de un padecimiento que, en caso de intervenir, sea o no acertado el diagnóstico, conlleva a una mutilación del aparato reproductor femenino con consecuencias a mediano y largo plazo en la fertilidad. Las observaciones obtenidas en cuanto al diagnóstico histopatológico diferencial de embarazo ectópico se acercaron a lo descrito en la literatura mundial. El 7% de los diagnósticos apócrifos resultaron en salpinges y ovarios sin alteraciones, diagnosticadas bajo dolor abdominal difuso, probablemente de larga evolución aunado a una imagen ultrasonográfica de masa anexial que, junto a las referencias de equipos no funcionales, o a la curva de aprendizaje del médico en turno y la necesidad de entrenamiento en ultrasonido especializado, no se llevó a cabo un diagnóstico certero. Se observó en un solo caso, representando menos del 1%, el diagnóstico histopatológico de teratoma quístico maduro. Se trata de un tumor ovárico benigno, heterogéneo a su imagen ultrasonográfica e inclusive palpable; el diagnóstico clínico se realizó enteramente por retraso menstrual y masa anexial; no

se contaba con ningún tipo de prueba de embarazo para corroborar diagnóstico de forma bioquímica, interviniéndose de forma urgente. Con todo lo anterior, y según los resultados de la investigación, de forma lamentable observamos que de las 112 pacientes con diagnóstico presuntivo de embarazo ectópico, 8 de ellas, representando el 7.8% de nuestra población (es decir, 1 de cada 13 pacientes), contaron con reporte de histopatología de ovario o salpíngex sin alteraciones, dato terrible pues implicó la realización de una intervención quirúrgica completamente innecesaria e injustificada en un hospital de referencia de tercer nivel, que resulta en mutilación del aparato genital femenino, con las consecuencias futuras para la fertilidad.

A pesar de que la presencia de prueba de embarazo en cualquier de sus modalidades es significativamente estadística, la presencia de esta por sí sola no confirma ni corrobora el diagnóstico de embarazo ectópico. La única manera de corroborar el diagnóstico es con estudio histopatológico. (33).

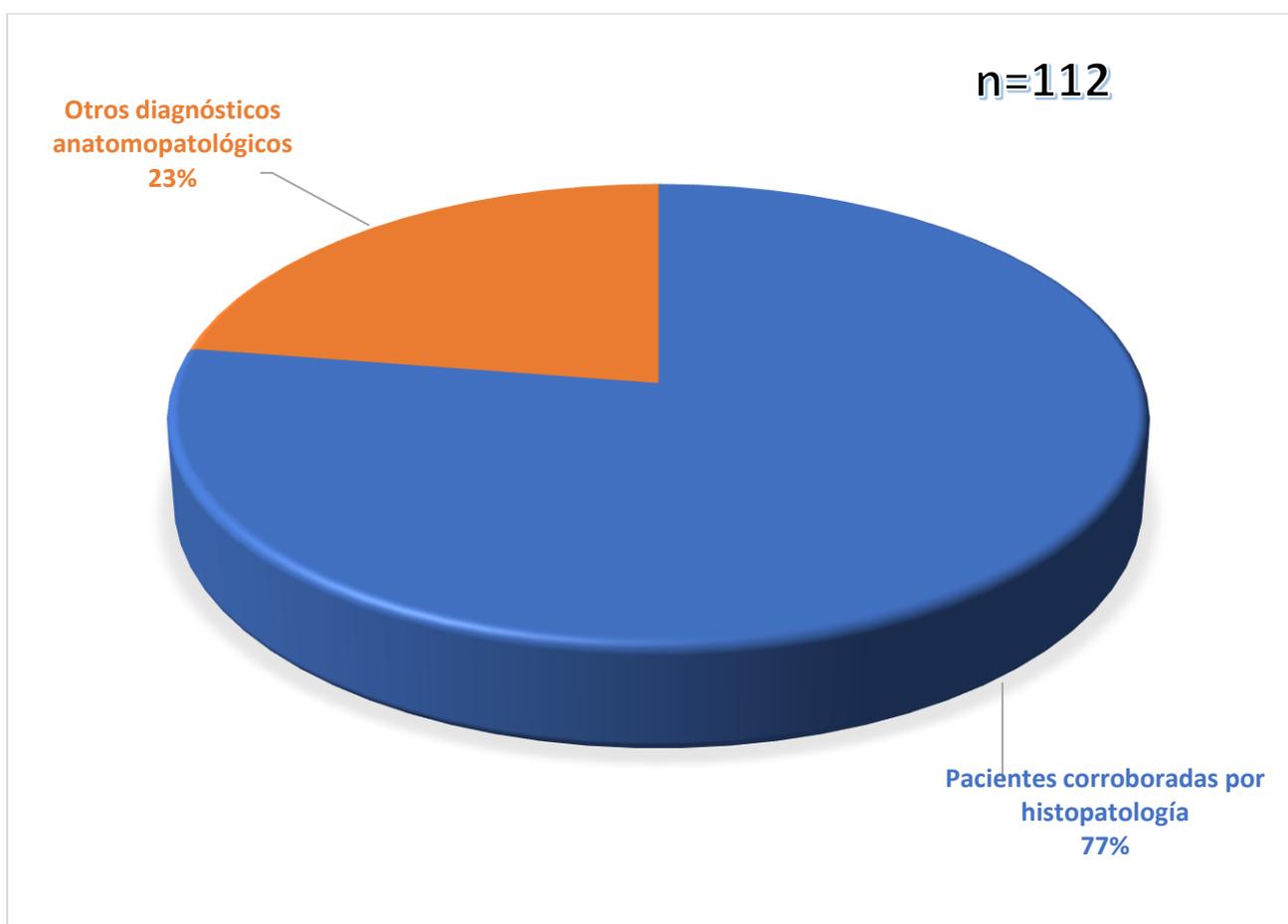
El embarazo ectópico constituye una patología cada vez más frecuente en nuestro medio. El avance de la ciencia ha permitido que el diagnóstico se realice antes de ocurrir complicaciones que podían significar la muerte; sin embargo, al ser cada vez este diagnóstico más temprano, caemos en un mayor número de errores diagnósticos. Según datos recientes de la OMS, el factor tubárico-peritoneal representa más del 30% de la etiología de infertilidad a nivel mundial, porcentaje al que contribuimos al realizar una cirugía ovárica o tubárica en pacientes con sospecha de embarazo ectópico, pues en instituciones de gobierno no se cuenta con medicamentos como metotrexato para dar un tratamiento médico exclusivo, sumando a esto que, en la mayoría de las intervenciones, se realiza salpingectomía y cuña de ovario como técnica quirúrgica. Todas las pacientes incluidas en el estudio y en general todas aquellas que padecen de un embarazo ectópico, son en su gran mayoría son pacientes jóvenes, menores a 30 años, que buscarán embarazo espontáneo de forma activa en un futuro cercano. La tendencia actual se orienta al empleo de métodos menos invasivos, recurriendo en la mayoría de los casos a tratamiento médico, y en caso de ameritar intervención quirúrgica, se recurre a la cirugía por video laparoscopia, con mayor discriminación de los tejidos por el aumento de la imagen, lo que mejoraría la decisión de intervención quirúrgica, inclusive hasta dentro de las ventajas de esta técnica; menor manipulación de órganos y tejidos, con menores tasas de complicaciones: sin embargo, tecnología con la que no se cuenta en el servicio de urgencias de la UMAE Gineco 4, misma beneficiaría a la población de nuestra unidad.

CONCLUSIONES.

- 1-. El porcentaje de embarazo ectópico corroborado por estudios histopatológico fue del 77%.
- 2-. El reporte histopatológico justificó el 19% de las intervenciones quirúrgicas en las que se descartó embarazo ectópico por estudio histopatológico.
- 3-. Es indispensable que antes de intervenir quirúrgicamente a una paciente con sospecha clínica de embarazo ectópico se cuente con el mayor número de estudios complementarios.
- 4.-La adecuada integración entre la clínica, la imagen ultrasonográfica y la prueba de embarazo permite el diagnóstico de embarazo ectópico en un 90% de los casos.
- 5-. El único estudio certero que confirma el diagnóstico de embarazo ectópico es el estudio histopatológico.

GRÁFICAS

Gráfica 1. Distribución porcentual de las pacientes con diagnóstico de embarazo ectópico confirmado por estudio histopatológico.



TABLAS

Tabla 1. Resultados de estudios histopatológicos en pacientes intervenidas por sospecha clínica de embarazo ectópico. (número/porcentaje).

Población total.		Embarazo Ectópico (n=86)		No Embarazo Ectópico (n=26)		Valor P	
		Num.	Porcentaje	Num.	Porcentaje		
		86	100%	26	100%		
Grupos de edad	16-20 años	20	23%	5	19%	< 0.004	
	21-30 años	50	58%	17	65%		
	>31 años.	16	19%	4	15%		
Lateralidad	Izquierda	38	44%	11	42%	< 0.95	
	Derecha	48	56%	15	58%		
Clínica	Retraso menstrual	Presente	79	92%	17	65%	< 0.001
		Ausente	7	8%	9	35%	
	Abdomen agudo	Presente	19	22%	14	54%	< 0.001
		Ausente	67	78%	12	46%	
	Inestabilidad hemodinámica	Presente	14	16%	1	4%	= 0.08
		Ausente	72	84%	25	96%	
	Sangrado transvaginal	Presente	34	40%	6	23%	< 0.12
		Ausente	52	60%	20	77%	
Bioquímico	PIE orina	Realizada	80	93%	10	38%	< 0.001
		No realizado	6	7%	16	62%	
	PIE sangre	Realizada	27	31%	5	19%	< 0.023
		No realizado	59	69%	21	81%	
	PIE	Ninguno	3	3%	13	50%	< 0.001
		Ambas	24	28%	2	8%	
Al menos 1		83	97%	11	42%		
Datos ultrasonográficos	Masa anexial	Presente	44	51%	11	42%	< 0.43
		Ausente	42	49%	15	58%	
	Presencia de embrión	Presente	21	24%	2	8%	< 0.06
		Ausente	65	76%	24	92%	
	Anillo de fuego.	Presente	16	19%	5	19%	= 0.57
		Ausente	70	81%	21	81%	
	Líquido libre	Presente	11	13%	0	0%	= 0.04
		Ausente	75	87%	26	100%	
Integración diagnóstica	Incompleta	Ninguno	0	0%	2	8%	< 0.001
		Sólo clínica	0	0%	3	12%	
		Ultrasonido	0	0%	1	3%	
		Clínica + Ultrasonido	3	3%	7	27%	
		Clínica + Bioquímico	31	37%	7	27%	
	Completa	Clínica + Ultrasonido + Bioquímico	52	60%	6	23%	

Tabla 2. Resultados de estudios histopatológicos en pacientes intervenidas por sospecha clínica de embarazo ectópico. (número/porcentaje).

Resultado histopatológico	Núm.	Porcentaje
Embarazo ectópico	86	77%
Cuerpo lúteo	7	6%
Salpinges sin alteraciones	5	4%
Ovarios sin alteraciones	3	3%
Salpingitis inespecífica	3	3%
Cuerpo hemorrágico	3	3%
Endometrioma	2	2%
Quiste paratubárico	2	2%
Teratoma quístico maduro.	1	1%
Total	112	100%

HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS



**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
HOSPITAL DE GINECO OBSTETRICIA NO. 4
LUIS CASTELAZO AYALA**



HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

Folio: _____		
Retraso menstrual:	SI:	NO
Abdomen agudo	SI	NO
Inestabilidad hemodinámica.	SI	NO
Sangrado trasvaginal anormal:	SI	NO
DATOS BIOQUÍMICOS		
Prueba inmunológica en embarazo;		
SANGRE:	Ausente:	
Presente.		
ORINA:	Ausente:	
Presente.		
DATOS ULTRASONOGRAFICOS		
Masa anexial:	SI	NO
Embrión y/o saco gestacional extrauterino:	SI	NO
Anillo de fuego	SI	NO
Líquido libre.	SI	NO
HALLAZGOS POST OPERATORIOS.		
¿Se confirmó el diagnóstico clínico con estudio histopatológico?		
SI		NO

En caso de no confirmarse, el diagnóstico histopatológico fue:

BIBLIOGRAFÍA

1. Farahani L, Sihna A, Lloyd J. Negative histology with surgically treated tubal ectopic pregnancies—A retrospective cohort study. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;213(8):98-101.
2. Grant A, Murji A, Atri M, Epid D. Can the presence of a surrounding endometrium differentiate eccentrically located intrauterine pregnancy from interstitial ectopic pregnancy? *J Obstet Gynaecol Can* 2017;39(8):627-634.
3. Morin L, Cargill Y, Glanc P. Ultrasound evaluation of first trimester complications of pregnancy. *J Obstet Gynaecol Can* 2016;38(10):982-988.
4. Birch K, Hoffmann E, Rifbjerg C, Svarre H. Cesarean scar pregnancy: a systematic review of treatment studies. *Am J Obstet Gynecol* 2016;105(4):958-967.
5. Xiao J, Shi Z, Zhou J, Ye J, Zhu J, Zhou X, et al. Cesarean scar pregnancy: comparing de efficacy and tolerability of treatment with high-intensity focused ultrasound and uterine artery embolization. *Ultrasound Med Biol* 2017;43(33):640-647.
6. Hsu J, Chen L, Gumer A, Tergas A, Hou J, Burke W, et al. Disparities in the management of ectopic pregnancy. *Am J Obstet Gynecol* 2016;217(49):1-10.
7. Faden M, Khayat S. Pregnancy of unknown location: A Survey-Based evaluation of when and why physicians intervene? *Am J Obstet Gynecol* 2017;39(5):335-340.
8. Cameron K, Senapati S, Sammel M, Chung K, Takacs P, Molinaro T, et al. Following declining human chorionic gonadotropin values in pregnancy of unknown location: when is it safe to stop? *Fertil Steril* 2016;105(4):953-957.
9. Yasumoto K, Sato Y, Ueda Y, Ito T, Kawaguchi H, Nakajima M, et al. Expectant management for abdominal pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2017;6(2):82-84.
10. Ahmed R, Samardzic D, Santos M, Mesina A, Maines J. Just a mirage: heterotopic intrauterine and twin ectopic pregnancy mimicked by mirror imaging on ultrasound. *Radiology case reports* 2017;12(2):422-426.
11. Odejinmi F, Huff K, Oliver R. Individualization of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence based management for ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:69-75.
12. Hunt S, Talmor A, Vollenhoven B. Management of non-tubal ectopic pregnancies at a large tertiary hospital. *Reprod Biomed Online* 2017;33(1):79-84.
13. Srisajjakul S, Prapaisill P, Bangchokdee S. Magnetic resonance imaging in tubal and non-tubal ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;93(1):76-89.
14. Ades A, Parghi S. Laparoscopic resection of cesarean scar ectopic pregnancy. *J Minim Invasive Gynecol* 2016;24(4):533-535.
15. Sakamoto Y, Takei Y, Fujiwara H, Machida S, Taneichi A, Suzuki M. Gestational choriocarcinoma with uterine serosal metastasis mimicking ruptured ectopic pregnancy: A case report *Oncol Lett* 2015;35(5):2185-2188.
16. Heo EJ, Choi CH, Park JM, Lee JW, Bae DS. Primary ovarian choriocarcinoma mimicking ectopic pregnancy *Obstet Gynecol Sci* 2014;57(4):330-333.

17. Mittal S, Aird I, Haugk B. Gestational choriocarcinoma in liver mimicking ruptured ectopic pregnancy. *J Obstet Gynaecol* 2012;32(5):499.
18. Rivera C, Poingt M, Vandenbossche F, Jougon J. A mediastinal germ cell tumor mimicking an ectopic pregnancy. *J Gynecol Oncol* 2011;22(4):288-291.
19. Ogunbode OO, Aremu OO, Okolo CA, Primary ovarian pregnancy mimicking abdominal pregnancy. *Niger Postgrad Med J* 2015;22(1):185-188.
20. Ogu RN, Enyindah C, Submucous uterine fibroid mimicking ruptured ectopic gestation: a case report. *J Clin Diagn Res* 2014;8(7):8-9.
21. Usta IM, Birjawi G, Nassar A. Benign cystic teratoma mimicking an abdominal pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2006;85(11):1397-1398.
22. Nisha S, Uma S, Manju L. Ruptured bicornuate uterus mimicking ectopic pregnancy: A case report. *J Obstet Gynaecol* 2013;39(1):364-366.
23. Savelli L, Fabbri F, Moruzzi C, Misdiagnosed ectopic pregnancy mimicking adnexal malignancy: a report of two cases. *Testa ACUltrasound Obstet Gynecol* 2013;41(2):223-225.
24. Chen K H, Chen LR. Rupturing heterotopic pregnancy mimicking acute appendicitis. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2014;53(3):401-403.
25. Richardson A, Gallos I, Dobson S, Campbell BK, Coomarasamy A, Raine-Fenning N. Accuracy of first-trimester ultrasound in diagnosis of tubal ectopic pregnancy in the absence of an obvious extrauterine embryo: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2016;47(1):28-37.
26. Parker VL, Srinivas M. Non-tubal ectopic pregnancy. *Arch Gynecol Obstet* 2016;294(1):19-27.
27. Odejinmi F, Huff KO, Oliver R. Individualisation of intervention for tubal ectopic pregnancy: historical perspectives and the modern evidence-based management of ectopic pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2017;210:69-75.
28. Bobdiwala S, Al-Memar M, Farren J, Bourne T: Factors to consider in pregnancy of unknown location. *Womens Health (Lond)* 2017;13(2):27-33.
29. Shao EX, Hopper K, McKnoulty M, Kothari A. A systematic review of ectopic pregnancy after hysterectomy. *Int J Gynaecol Obstet* 2018;141(2):159-165.
30. Alalade AO, Smith FJE, Kendall CE, Odejinmi F. Evidence-based management of non-tubal ectopic pregnancies. *J Obstet Gynaecol* 2017;37(8):982-991.
31. Senapati S, Barnhart KT. Biomarkers for ectopic pregnancy and pregnancy of unknown location. *Fertil Steril* 2013;99(4):1107-16.
32. Ghaneie A, Grajo JR, Derr C, Kumm TR. Unusual ectopic pregnancies: sonographic findings and implications for management. *J Ultrasound Med* 2015;34(6):951-962.
33. Kao LY, Scheinfeld MH, Chernyak V, Rozenblit AM, Oh S, Dym RJ. Beyond ultrasound: CT and MRI of ectopic pregnancy. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(4):904-911.