



ARTÍCULO DE REVISIÓN

Utilidad del ultrasonido endoscópico en la evaluación del paciente con dilatación pancreatobiliar de causa no determinada



Gilberto A. Duarte-Medrano y Félix I. Téllez-Ávila*

Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, Ciudad de México, México

Recibido el 19 de octubre de 2015; aceptado el 31 de diciembre de 2015
Disponible en Internet el 18 de febrero de 2016

PALABRAS CLAVE

Ultrasonido endoscópico;
Conducto pancreático;
Conducto biliar principal

Resumen La evaluación de los pacientes asintomáticos con evidencia de dilatación del conducto biliar principal, del conducto pancreático principal o ambos conductos de manera simultánea actualmente no está bien establecida. Al momento no existen guías que nos orienten sobre cuál es la mejor opción para la correcta evaluación de este grupo de enfermos. El ultrasonido endoscópico ha demostrado tener un desempeño sobresaliente en el abordaje de la enfermedad pancreatobiliar, principalmente la maligna. En el presente artículo se realiza un revisión de la evidencia actual sobre el rendimiento diagnóstico del ultrasonido endoscópico en pacientes asintomáticos con evidencia de dilatación del conducto biliar principal, del conducto pancreático principal o de ambos en estudios de imagen diferentes al ultrasonido endoscópico. © 2016 Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. Publicado por Masson Doyma México S.A. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

KEYWORDS

Endoscopic ultrasound;
Pancreatic duct;
Common bile duct

Usefulness of endoscopic ultrasound in the evaluation of patients with pancreato-biliary dilation of undetermined cause

Abstract Evaluation methods for asymptomatic patients with evidence of dilatation of the main bile duct, pancreatic duct, or both ducts simultaneously are currently not well established. There are no guidelines, at present, to direct us on what is the best choice for the correct assessment of this group of patients. Endoscopic ultrasound has demonstrated outstanding performance in addressing the pancreatobiliary, mainly malignant, disease. This review article

* Autor para correspondencia. Departamento de Endoscopia Gastrointestinal, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición, Salvador Zubirán, Vasco de Quiroga 15, Col. Sección XVI, Tlalpan, Ciudad de México, México.

Correo electrónico: felixtelleza@gmail.com (F.I. Téllez-Ávila).

presents current evidence on the diagnostic performance of endoscopic ultrasound in asymptomatic patients with signs of dilation of the main bile duct, the main pancreatic duct, or both, in different imaging studies.

© 2016 Asociación Mexicana de Endoscopia Gastrointestinal. Published by Masson Doyma México S.A. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introducción

La alteración de los conductos pancreático y biliar se define como una dilatación anormal de dichos conductos generalmente como consecuencia de la obstrucción del flujo fisiológico de secreciones propias del órgano. De manera estándar se considera conducto biliar principal (CBP) dilatado si su diámetro es mayor de 7 mm, y para el conducto pancreático principal (CPP) un diámetro mayor de 3 mm en cabeza de páncreas y 2 mm para cuerpo y cola¹⁻⁴. Existen diversas etiologías, predominantemente tumores, litos y pancreatitis (aguda, crónica), sin embargo en ocasiones es difícil identificar la causa^{2,3}.

Actualmente existe una mayor disponibilidad de acceso a diferentes estudios de imagen como ultrasonido abdominal, tomografía computarizada (TC) o resonancia magnética (RM), con lo cual pacientes que acuden a someterse a alguno de ellos por una causa no-gastroenterológica son diagnosticados con dilatación de alguno de estos (o ambos) conductos aun cuando están asintomáticos en este sentido, y la imagen que detectó la dilatación no es capaz de detectar una etiología para dicha dilatación.

El ultrasonido endoscópico (USE) ha demostrado ser una herramienta útil en pacientes con enfermedad pancreatobiliar, mas sin embargo hasta el momento no está claro su papel en pacientes con el escenario antes descrito: dilatación del CBP, CPP o ambos, detectado por un estudio de imagen realizado por una indicación no-pancreatobiliar y con el paciente asintomático.

El objetivo de este artículo de revisión es describir la evidencia actual sobre la utilidad del USE en este grupo de pacientes.

Conducto biliar principal dilatado (fig. 1)

Es importante reconocer diversos factores que aumentan el diámetro del CBP de manera fisiológica como son: la edad⁵, fármacos (calcioantagonistas, nitroglicerina⁵), consumo de opioides⁶ y la colecistectomía previa⁵.

Entre las enfermedades que ocasionan dilatación del CBP la coledocolitiasis es la más frecuente. Aunque los métodos de imagen «no invasivos» como el ultrasonido percutáneo, la RM o la TC pueden hacer el diagnóstico la mayoría de las veces, se sabe que en un porcentaje de pacientes estos estudios no son concluyentes. La sensibilidad del ultrasonido abdominal para detectar coledocolitiasis es limitada (únicamente de un 30%). La sensibilidad de la TC es de apenas un 65%^{7,8}. La RM ha mostrado mejores resultados siempre

y cuando los litos sean mayores de 5 mm con sensibilidad por arriba del 90%; sin embargo, cuando los litos tienen un diámetro menor su rendimiento diagnóstico disminuye considerablemente, caso contrario al USE⁹. En un estudio realizado por Vázquez-Siqueiros et al. en el cual se evaluó con USE a pacientes con sospecha de coledocolitiasis pero con RM negativa, se evidenció que hasta un 38% de los pacientes tenían coledocolitiasis que no se había detectado con la RM⁹. — En un metaanálisis realizado por Tse et al. en 2008 se encontró que el USE puede considerarse como el estudio de elección para la evaluación de pacientes con probable coledocolitiasis y que debe realizarse en determinados pacientes previo a la intervención terapéutica¹⁰. En 2001, Scheiman et al. recomendaron al USE como el estudio más útil para prevenir el uso innecesario de la colangiopancreatografía retrógrada endoscópica¹¹.

A pesar de lo anterior, los estudios comentados incluyeron a pacientes con síntomas o con una indicación clara de estudio de la vía biliar. Existen pocos datos de casos en donde el hallazgo fue incidental. En la [tabla 1](#) se muestran los datos publicados hasta el momento. Se debe mencionar que en la literatura que existe respecto a la utilidad del USE en pacientes con CBP, CPP o ambos dilatados sin evidenciarse una causa subyacente por otros estudios de imagen existe

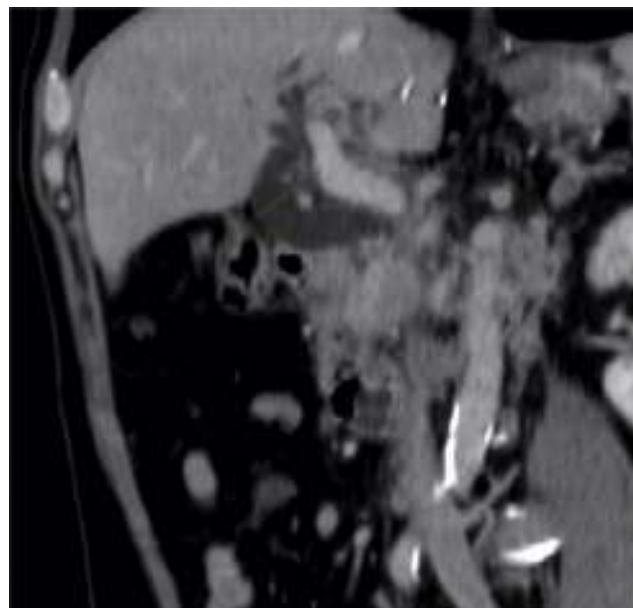


Figura 1 Dilatación del conducto Biliar principal.

Tabla 1 Pacientes con conducto biliar dilatado

Autor/año	n	Diseño del estudio	Pacientes con USE positivo n (%)	Pacientes con USE normal n (%)	Neoplasias malignas	Método utilizado	Síntomas	Laboratorio
Malik et al., 2007	47	Retrospectivo	13 (28)	34 (72)	1	TC	(+)	(-)
Bruno et al., 2012	57	Retrospectivo	12(21)	45 (79)	2	TC	(+), (-)	(-)
Carriere et al., 2012	94	Retrospectivo	28 (70.3)	66 (29.7)	—	CPRM, TC, US	(+)	(-)
Rana et al., 2013	40	Retrospectivo	20 (50)	20 (50)	2	CPRM	(+)	(+)
Oppong et al., 2014	40	Retrospectivo	8 (20)	32 (80)	0	TC	(+)	(-)
Jean et al., 2013	514	Retrospectivo	38 (7.4)	476 (92.6)	3	US	(-)	(-)
Songur et al., 2001	90	Prospectivo	68(75)	22 (25)	13	US	(+)	(+)
Krishna et al., 2012	107	Retrospectivo	100 (100)	-----	16	TC	(+)	(-), (+)
Total	1066		49.90%	21.8%	47			

CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética; CPRE: colangiopancreatografía retrógrada endoscópica; TC: tomografía computarizada; US: ultrasonido; USE: ultrasonido endoscópico.

gran heterogeneidad respecto a que se incluyen pacientes con o sin alteraciones en las pruebas de función hepática (PFH) o síntomas clínicos.

En el estudio publicado por Malik et al.² en 2007 con una muestra de 47 pacientes con elevación de enzimas hepáticas en el 32% (n = 15) de ellos, con estudios de imagen anteriores sin evidenciar enfermedad y en ausencia de síntomas, se obtuvo que el 72% (n = 34) de los procedimientos fueron normales y el 28% (n = 13) de los procedimientos tuvieron un USE positivo, siendo el adenoma ampular la principal enfermedad documentada. En 2013 Rana et al. publicaron, con una población de 40 pacientes, un 50% (n = 20) con USE normal y un 50% (n = 20) con estudio positivo, siendo la enfermedad maligna más frecuente el colangiocarcinoma (n = 2). Entre las lesiones benignas diagnosticadas en dicho trabajo resaltan litiasis y estenosis biliar, señalando que ni la presencia de pruebas de perfil hepático normales así como tampoco el diámetro del conducto biliar son buenos predictores de enfermedad subyacente¹². Bruno et al. publicaron en 2013 un estudio con 57 pacientes con enzimas hepáticas en parámetros normales, encontrando en el 79% (n = 45) estudios normales y en el 21% (n = 12) anomalías, siendo el adenoma ampular (n = 2) aquel con una mayor frecuencia³. Carriere et al., en 2012, con una población de 94 pacientes encontraron un 70% (n = 66) en estudios normales y 30% (n = 28) de hallazgos positivos. En este estudio se reportaron 8/28 casos de tumor ampular⁴.

Pacientes con conducto biliar principal dilatado y alteración de pruebas de función hepática

La alteración de las PFH en pacientes con CBP dilatado es un escenario posible mas no una constante. Entre los trabajos revisados, en 5 estudios se documentó la presencia o ausencia de alteraciones en las PFH. De acuerdo a estos datos, es evidente que en los pacientes con PFH alteradas es más probable encontrar alteraciones en el USE que justifiquen la dilatación del conducto comparados con los pacientes sin alteración en las PFH. Songür et al., en 2001,

con una población de 90 pacientes, encontraron entre las 3 principales etiologías: coledocolitiasis (n = 40), tumores malignos (n = 13) y estenosis biliar benigna (n = 8)¹³. Krishna et al., en 2013, con una muestra de 107 pacientes en los cuales la alteraciones de PFH podían estar o no presentes, observaron que 23 (21.50%) presentaron afección bioquímica y 33 (30.84%) tenían parámetros de laboratorio normales. Se obtuvieron entre las causas principales la pancreatitis crónica en 6 (5.6%) pacientes con alteración del perfil bioquímico vs. 10 (9.3%) pacientes en el grupo sin presencia de alteración. El no lograr encontrar una causa de la dilatación fue más frecuente en aquellos pacientes sin alteración de PFH (21 pacientes; 19.6% vs. 13 pacientes; 12.1%)¹⁴. Rana et al., en 2013, con 40 pacientes con fosfatasa alcalina elevada reportaron coledocolitiasis en 15 (37.5%) pacientes, estenosis benigna en 2 (5%) pacientes y pancreatitis crónica en uno (2.5%)¹².

De los estudios en los cuales se incluyeron pacientes con alteraciones en las PFH y con CBP dilatado¹²⁻¹⁴, se puede evidenciar que el tener resultados de laboratorio anormales es una variable asociada a una mayor probabilidad (60%) de encontrar una causa de la dilatación del CBP en el USE.

Pacientes con conducto biliar principal dilatado y síntomas

La sintomatología derivada de la dilatación del conducto biliar se aborda ampliamente en la literatura revisada, donde los datos más frecuentes fueron el dolor abdominal, pérdida de peso e ictericia, que en la mayoría de los casos condiciona una mayor probabilidad de que en el USE se logre documentar una etiología de las alteraciones.

En total, 7 estudios revisados incluyeron pacientes sintomáticos y un estudio realizó comparaciones entre los grupos (sintomáticos vs. asintomáticos) y se pudo observar que los pacientes con CBP dilatado y síntomas tienen mayor probabilidad de tener una causa identificable por el USE. Los estudios se pueden observar en la [tabla 1](#).



Figura 2 Dilatación del conducto pancreático a nivel de la transición cuello-cuerpo.

Seguimiento de los pacientes

Existe poco seguimiento posterior al USE en enfermedad dilatada debido a que la literatura actual se estudió de manera retrospectiva en la mayoría de los trabajos, a excepción del artículo de Kim et al. en 2001¹⁵, en el cual se hizo un seguimiento de 6-32 meses, encontrando que en los pacientes en los que sí se documentó dilatación del CBP pero no se logró identificar una causa subyacente, en el seguimiento se observó conversión al diámetro normal del conducto en 12 (15.6%) pacientes mientras que en 8 (10.4%) pacientes no se vio incremento de la dilatación.

Conducto pancreático principal dilatado (fig. 2)

Al igual que en la dilatación del conducto biliar, el estudio endoscópico (en este caso la pancreatografía endoscópica) se ha establecido como el método de elección para la evaluación de la enfermedad con CPP dilatado, sin embargo la manipulación del CPP por este método tiene una alta tasa

de complicaciones¹⁶ por lo cual se prefieren otros métodos de estudio de manera inicial.

Entre las enfermedades con mayor frecuencia asociadas a dilatación del CPP se encuentran el cáncer¹⁷, la pancreatitis crónica calcificante¹⁸ y la neoplasia mucinosa papilar intraductal de CPP¹⁹. En la tabla 2 se exponen los resultados de los estudios del papel del USE en pacientes con presencia de dilatación del CPP existentes hasta el momento.

En 2014 Oppong et al., con una población de 5 pacientes con CPP dilatado, lograron identificar la etiología gracias al USE en 3 de 5 pacientes de su muestra; de ellos 2 pacientes correspondieron a pancreatitis crónica, y solo uno fue un adenocarcinoma pancreático (tabla 3).

De acuerdo a estos resultados, aunque no parece ser un escenario clínico frecuente, el USE tiene un rendimiento diagnóstico importante en este grupo de pacientes.

Dilatación de ambos conductos (fig. 3)

Existe un grupo de pacientes en los cuales se encuentran dilatados ambos conductos. Tradicionalmente este dato se conoce como «signo de doble conducto» y por lo general

Tabla 2 Pacientes con conducto pancreático dilatado

Autor/año	n	Diseño del estudio	Pacientes con USE positivo n (%)	Pacientes con USE normal n (%)	Neoplasias diagnosticadas	Método utilizado	Síntomas	Laboratorios
Carriere et al., 2012	16	Retrospectivo	8 (50)	8 (50)	—	CPRM, TC	(—)	(+)
Oppong et al., 2014	5	Retrospectivo	3 (60%)	2 (40%)	3	TC	(—)	(—)

CPRM: colangiopancreatografía por resonancia magnética; TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonido endoscópico.

Tabla 3 Pacientes con ambos conductos dilatados

Autor/año	n	Diseño del estudio	Pacientes con USE positivo n (%)	Pacientes con USE normal n (%)	Neoplasias malignas	Método utilizado	Síntomas	Laboratorios
Oppong et al., 2014	38	Retrospectivo	5 (13.15)	33 (86.75)	1	TC	(+)	(-)
Carriere et al., 2012	30	Retrospectivo	18 (60)	12 (40)	-	TC	(+)	(+)

TC: tomografía computarizada; USE: ultrasonido endoscópico.

se asocia a neoplasias ampulares, sin embargo hay pacientes en los que por las técnicas convencionales de imagen no se logra documentar ninguna alteración que explique la dilatación. El primer paso consiste en realizar una duodenoscopia para corroborar la ausencia de enfermedad a este nivel. En caso de confirmar que la ampolla de Vater es normal, es lógico pensar que el USE podría auxiliarnos en el abordaje diagnóstico^{20,21}. Sin embargo hasta el momento no existen datos que confirmen esta suposición. En los casos en los cuales con la duodenoscopia se documenta enfermedad de la ampolla de Vater, el papel del USE puede ser discutible si no se tiene confirmación histológica de cáncer en donde el USE es útil para realizar la estadificación. En los casos en que se trate de un adenoma de la ampolla de Vater (ampuloma) el USE puede ser útil para delimitar la profundidad de la lesión hacia los conductos biliar y/o pancreático ya que una profundidad mayor a 1 cm contraindica el tratamiento endoscópico; sin embargo este papel es por ahora discutible.

Hasta donde logramos investigar, existen solo 2 estudios respecto a este tema. Carriere et al. en 2012 reportaron en un estudio con 16 pacientes, un 50% (n=8) de procedimientos normales y un 50% (n=8) de estudios con anormalidades⁴. Se debe mencionar que en este trabajo no se especifican con claridad cuáles fueron los hallazgos documentados en los 8 pacientes con USE positivo. En 2014, Oppong et al. publicaron sus resultados en un grupo de 38 pacientes. La mayoría de los estudios fueron procedimientos normales (n=33; 87%) y solo 5 (13%) pacientes tuvieron hallazgos positivos en el USE: 3 (60%) pacientes fueron compatibles con microlitiasis, uno (20%) con pancreatitis

crónica, y la única enfermedad maligna fue adenoma ampular (n=1; 20%), que no se pudo confirmar¹.

Discusión y conclusiones

De acuerdo a los datos mencionados en este trabajo, aunque existe aún una cantidad limitada de información, el USE parece ser una herramienta útil en el abordaje en una proporción considerable de pacientes con dilatación asintomática del CBP, CPP o ambos. Es claro De acuerdo a la información aquí comentada, es claro que cuando los pacientes tienen síntomas como ictericia, dolor abdominal o pérdida de peso así como alteraciones en las PFH, existe un mayor riesgo de que se documente alguna enfermedad en el USE. En relación con alteraciones en los estudios de imagen, el que un paciente tenga dilatación de la vía biliar intrahepática se asocia a una mayor probabilidad de documentar un hallazgo en el USE. En la [tabla 4](#) (tablas 4.1-4.3) se observan de manera desglosada y de acuerdo al conducto afectado, las enfermedades reportadas en los diferentes estudios.

Por ahora nuestra recomendación es que en pacientes con dilatación del CBP, CPP o ambos y en los que no se haya logrado documentar una etiología por otros métodos de imagen se debe realizar un USE. La presencia de síntomas, alteraciones de las PFH o dilatación de la vía biliar intrahepática aumenta las probabilidades de encontrar una enfermedad que explique el hallazgo. Hasta el momento no existen datos que sustenten qué conducta se debe tener en pacientes en los cuales se confirme la dilatación de

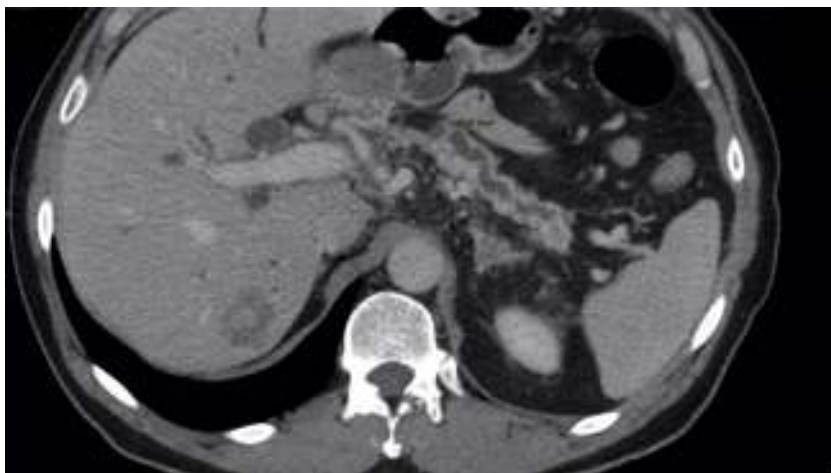


Figura 3 Dilatación de ambos conductos.

Tabla 4 (Continuación)

4.1 Conducto biliar principal										
	Naveen n (%)	Kim n(%)	Songur n(%)	Jarinngo n(%)	Oppong n(%)	Carriere n(%)	Bruno n(%)	Malik n(%)	Rana n(%)	Total
Tumor neuroendocrino	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Cáncer de vesícula	1 (0.9)	-	-	-	-	-	-	-	-	1
Adenoma tubular	-	1(1.2)	-	-	-	-	-	-	-	1
Microlitiasis	-	-	-	-	1 (2.5)	-	-	-	-	1
Pólipos	-	-	-	-	3 (7.5)	-	-	-	-	3
4.2 Conducto pancreático principal										
Etiologías	Carrieren(%)			Oppongn(%)			Total			
Adenocarcinoma	6 (20)			1 (20)			7			
Tumor mucinoso	2 (6.66)						2			
IPMN	7 (23.33)						7			
Tumor ampular	3 (10)						3			
Pancreatitis crónica	-			2 (40)			2			
4.3 Ambos conductos										
Etiologías	Oppongn(%)			Total						
Microlitiasis	3 (7.90)			3						
Adenoma ampular	1 (2.6)			1						
Pancreatitis crónica	1 (2.6)			1						

conductos en el USE pero no se logre encontrar la causa; una postura razonable puede ser repetir el estudio en 6 meses junto con estudios de laboratorio.

Financiamiento

Los autores no recibieron patrocinio para llevar a cabo este artículo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses para la escritura de este artículo.

Bibliografía

- Oppong KW, Mitra V, Scott J, et al. Endoscopic ultrasound in patients with normal liver blood tests and unexplained dilatation of common bile duct and or pancreatic duct. *Scand J Gastroenterol.* 2014;49:473–80.
- Malik S, Kaushik N, Khalid A, et al. EUS yield in evaluating biliary dilatation in patients with normal serum liver enzymes. *Dig Dis Sci.* 2007;52:508–12.
- Bruno M, Brizzi R, Mezzabotta L, et al. Unexplained common bile duct dilatation with normal serum liver enzymes. Diagnostic yield of endoscopic ultrasound and follow-up of this condition. *J Clin Gastroenterol.* 2013;1–4.
- Carriere V, Conway J, Evans J, et al. Which patients with dilated common bile and/or pancreatic ducts have positive findings on EUS? *J Interv Gastroenterol.* 2012;2:168–71.
- De Angelis C, Marietti M, Bruno M, et al. Endoscopic ultrasound in common bile duct dilatation with normal liver enzymes. *World J Gastrointest Endosc.* 2015;7:799–805.
- Farahmand H, PourGholami M, Fathollah MS. Chronic extrahepatic bile duct dilatation: Sonographic screening in the patients with opioid addiction. *Korean J Radiol.* 2007;8:212–5.
- Miller FH, Hwang CM, Gabriel H, et al. Contrast-enhanced helical CT of Choledocholithiasis. *AJR Am J Roentgenol.* 2003;181:25–30.
- Maple JT, Ikenberry SO, Anderson MA, et al. The role of endoscopy in the management of choledocholithiasis. *Gastrointestinal Endoscopy.* 2011;74:431–44.
- Vazquez-Siqueiros E, González-Panizo T, Boixeda M, et al. Diagnostic accuracy and therapeutic impact of endoscopic ultrasonography in patients with intermediate suspicion of choledocholithiasis and absence of findings in magnetic resonance cholangiography. *Rev Esp Enferm Dig.* 2011;103:464–71.
- Tse F, Liu L, Barkun AN, et al. EUS: A meta-analysis of test performance in suspected choledocholithiasis. *Gastrointest Endosc.* 2008;67:235–44.
- Scheiman JM, Carlos RC, Barnett JL, et al. Can endoscopic ultrasound or magnetic resonance cholangiopancreatography replace ERCP in patients with suspected biliary disease? A prospective trial and cost analysis. *Am J Gastroenterol.* 2001;96:2900–4.
- Rana SS, Bhasin DK, Sharma V, et al. Role of endoscopic ultrasound in evaluation of unexplained common bile duct dilatation on magnetic resonance cholangiopancreatography. *Ann Gastroenterol.* 2013;26:66–70.
- Songür Y, Temucin G, Sahin B. Endoscopic ultrasonography in the evaluation of dilated common bile duct. *J. Clin Gastroenterol.* 2011;33:302–5.
- Krishna NB, Tummala P, Mehan CD, et al. Isolated and unexplained dilation of the common bile duct on computed tomography scans. *Gastroenterology Insights.* 2012;4:63–8.
- Kim JE, Lee JK, Park DI, et al. The clinical significance of common bile-duct dilatation in patients without biliary symptoms or causative lesions on ultrasonography. *Endoscopy.* 2001;33:495–500.
- Gangi S, Fletcher JG, Nathan MA, et al. Time interval between abnormalities seen on CT and the clinical diagnosis of pancreatic cancer: retrospective review of CT scans obtained before diagnosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;182:897–903.
- Tanaka S, Nakaizumi A, Loka T, et al. Main pancreatic duct dilatation: A sign of high risk for pancreatic cancer. *Jpn J Clin Oncol.* 2002;32:407–11.
- Witt H, Apte V, Keim V, et al. Chronic pancreatitis: Challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology.* 2007;132:1557–73.
- Rosenberger L, Stein L, Witkiewicz A, et al. Intraductal papillary mucinous neoplasm (IPMN) with extra-pancreatic mucin. *J Gastrointest Surg.* 2013;16:762–70.
- Brugge WR, Lewandrowski K, Lee-Lewandrowski E, et al. Diagnosis of pancreatic cystic neoplasms: A report of the cooperative pancreatic cyst study. *Gastroenterology.* 2004;126:1330–6.
- Jeon J, Song S, Lee K, et al. Clinical significance and long-term outcome of incidental found bile duct dilatation. *Dig Dis Sci.* 2013;58:3293–9.