



## TENDENCIAS MÉDICAS ACTUALES EN EL MANEJO DE LAS MALFORMACIONES ANORRECTALES

### CURRENT MEDICAL TRENDS IN THE MANAGEMENT OF ANORECTAL MALFORMATIONS

<https://doi.org/10.5281/zenodo.5116794>

AUTORES: Roxana del Cisne Robles Idrovo<sup>1</sup>  
Yeseb Janira Vera Torres<sup>2</sup>  
Alejandra Berenice Villacreses Rodriguez<sup>3</sup>  
Jhon Segundo Mina Chalar<sup>4</sup>  
Andrés Leonel Armijos Moran<sup>5</sup>

DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA: [roxy\\_robles21@hotmail.com](mailto:roxy_robles21@hotmail.com)

Fecha de recepción: 05 de marzo del 2021

Fecha de aceptación: 12 de abril del 2021

#### RESUMEN

Las malformaciones anorrectales constituyen una de las principales causas de obstrucción intestinal en el recién nacido, debido a un conjunto de malformaciones del ano y el recto con expresión variable en su complejidad. Con frecuencia, aparecen asociadas a otras anomalías congénitas fundamentalmente cardiovasculares, genitourinarias, esqueléticas y neurológicas, entre otras. Existe una relación estrecha entre la Genética y la Embriología en la etiología de estas malformaciones. La presentación clínica en el bebé recién nacido está definida por la ausencia del ano en la región perineal y, en ocasiones, presencia de fecaluria o meconuria en el varón, expulsión de meconio por la vagina o el

<sup>1</sup> Médico. Centro de Salud Quinsaloma. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-3881-6083> Email: [roxy\\_robles21@hotmail.com](mailto:roxy_robles21@hotmail.com)

<sup>2</sup> Médico. Médico General del Hospital IESS Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0122-5167> Email: [yesebyanir@gmail.com](mailto:yesebyanir@gmail.com)

<sup>3</sup> Médica Cirujana. Instituto Superior Universitario de Portoviejo ITSUP. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9005-7518> Email: [villacresesalejandra@gmail.com](mailto:villacresesalejandra@gmail.com)

<sup>4</sup> Médico. Hospital del IESS Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9428-6246> Email: [Jhonmina.8@hotmail.com](mailto:Jhonmina.8@hotmail.com)

<sup>5</sup> Médico. Hospital General del Norte de Guayaquil IESS Los Ceibos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1913-9638> Email: [Andres19.08@hotmail.com](mailto:Andres19.08@hotmail.com)

vestíbulo de la vulva en la hembra, o a través de una fístula cutánea en ambos sexos. El manejo actual de estos pacientes ha mejorado en los últimos años. Es necesario una reconstrucción anatómica precisa y lograr resultados funcionales para elevar la calidad de vida de los pacientes. El objetivo de la presente investigación es ofrecer una actualización de las opciones en el diagnóstico y tratamiento de las malformaciones anorrectales, según las tendencias actuales.

**PALABRAS CLAVE:** malformación anorrectal, ausencia de ano, ano imperforado

#### **ABSTRACT**

Anorectal malformations constitute one of the main causes of intestinal obstruction in the newborn due to a set of malformations of the anus and rectum with variable expression in their complexity. They frequently appear associated with other congenital anomalies, mainly cardiovascular, genitourinary, skeletal and neurological, among others. There is a close relationship between Genetics and Embryology in the etiology of these malformations. The clinical presentation in the newborn baby is defined by the absence of the anus in the perineal region and sometimes the presence of fecaluria or meconuria in the male, expulsion of meconium through the vagina or the vestibule of the vulva in the female, or through a cutaneous fistula in both sexes. The current management of these patients has improved in recent years. Accurate anatomical reconstruction and functional results are necessary to improve the quality of life of patients. The objective of this research is to offer an update of the options in the diagnosis and treatment of anorectal malformations according to current trends.

**KEY WORDS:** anorectal malformation, absence of anus, imperforate anus

#### **INTRODUCCIÓN**

La Malformación Anorrectal (MAR), también mal llamada “ano imperforado”, es un defecto congénito que ocurre generalmente durante la quinta y séptima semana de gestación. La incidencia de esta enfermedad es de 1:5000 nacidos vivos. Constituye el 25% de las malformaciones digestivas en la edad pediátrica, es más frecuente en el varón (1.4:1), aunque esto varía en las lesiones bajas (V-H; 1-1) y altas (V-H; 1.8-1). Son sospechadas por el obstetra o el neonatólogo al observar el bebé recién nacido en el salón de partos (Groisman et al., 2018).

Este tipo de malformación constituye una de las principales causas de obstrucción intestinal en los bebés recién nacidos. Se caracteriza por alteraciones en el desarrollo del orificio anal, el recto, los nervios y músculos que intervienen en la evacuación. Provocan que el recién nacido no pueda defecar normalmente. No se trata de un evento aislado, en las MAR existe una estrecha relación entre la Genética y la Embriología donde la dismorfogénesis del mesodermo regional y el papel del tabique urorectal resultan importantes en la remodelación final de la región anorrectal (Samuk et al., 2020).

El cuadro clínico de las malformaciones anorrectales es variado y está en dependencia del tipo de malformación de la que se trate. Generalmente, este es definido por la ausencia del ano en la región perineal, los recién nacidos pueden presentar fecaluria o meconuria en el varón, expulsión de meconio por la vagina o el vestíbulo de la vulva en la hembra, o a través de una fístula cutánea en ambos sexos. Puede detectarse la presencia de otras malformaciones asociadas a esta. Es importante descartarlas antes de realizar la corrección quirúrgica, pues algunas de ellas pueden poner en riesgo la vida del paciente o la función de algún órgano. La incidencia de malformaciones asociadas más frecuentes se ha agrupado bajo la nemotecnia de las siglas VACTERL, es decir malformaciones vertebrales, anorrectales, cardíacas, de la tráquea, esofágicas, renales y *Limbs* (en idioma inglés, extremidades) (Solomon, 2011).

Las malformaciones anorrectales (MAR), comprenden un amplio grupo de alteraciones del ano y el recto, que afectan más a los niños que a las niñas. Algunas clasificaciones previas de MAR, se las dividía de acuerdo con la altura del fondo de saco del recto sigmoides en: alta, intermedia y baja. Esta clasificación presenta desventajas por no considerar detalles importantes como, la presencia de fístula, la inervación relacionada con la malformación de sacro, anatomía de acuerdo al sexo, así como anomalías y síndromes asociados (Bischoff et al., 2017).

El Dr. Alberto Peña (1995), propuso una clasificación de acuerdo al sexo y sitio de apertura de la fístula, que permite precisar una secuencia diagnóstico-terapéutica con ventajas en función urinaria, genital y anorrectal. Esta clasificación es la que se emplea actualmente en la mayoría de los centros especializados a nivel mundial, la cual se describe a continuación:

### Malformación ano rectal sin síndromes asociados en niños:

- Fístula recto-perineal

- Fístula recto-uretro bulbar
- Fístula recto-uretro prostática
- Fístula recto-cuello vesical
- Ano imperforado sin fístula
- Defectos inusuales y complejos

#### **Malformación ano rectal sin síndromes asociados en niñas:**

- Fístula recto-perineal
- Fístula recto-vestibular
- Cloaca con canal común corto (< 3 cm)
- Cloaca con canal común largo (> de 3 cm)

#### **Defectos inusuales y complejos**

- Extrofia cloacal
- Cloaca posterior
- Masas pre sacras asociadas
- Atresia rectal

#### **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica sobre el tema Malformaciones anorrectales, en la literatura médica publicada entre los años 2000 y 2020, en los idiomas inglés y español, a partir de los buscadores Pubmed, Scielo, Medline y Google Académico, con las palabras clave: malformación anorrectal, ausencia de ano y ano imperforado, con el objetivo de ofrecer una actualización de las opciones en el diagnóstico y tratamiento de las malformaciones anorrectales según las tendencias actuales.

#### **DESARROLLO**

Las malformaciones anorrectales (MAR) representan un grupo de malformaciones diversas, cada una de ellas con su complejidad y características específicas. El espectro de formas clínicas es variado y depende de los defectos que presente el paciente, los que pueden ser desde muy leves y simples de tratar, con excelente pronóstico funcional, hasta malformaciones complejas que requieren cirugía y manejo avanzado. Estas malformaciones

se diferencian según se presenten en el niño o en la niña recién nacida (Sharma & Gupta, 2017).

El diagnóstico de las diversas malformaciones anorrectales *in* útero, se realiza de forma casual en las revisiones del embarazo al realizar la ecografía obstétrica de rutina. Entre los hallazgos que indican el diagnóstico están; la dilatación intestinal, fístula intestinal al tracto urogenital, masa pélvica, hidrometrocolpos, hidronefrosis, hemisacro, hemivagina, ausencia de radio y ausencia renal (Singh y Mehra, 2020).

En las gestantes que tengan diagnóstico prenatal de malformación anorrectal, se le debe orientar las posibilidades de tratamiento existentes, el riesgo, las complicaciones y el pronóstico que puede tener el bebé portador de esta malformación digestiva. La gestante deberá tener acceso a un centro asistencial donde se realice su evaluación por personal especializado y la cirugía neonatal en las primeras horas después del nacimiento (Smith y Avansino, 2020).

En la MAR, tanto en los neonatos masculinos (90%) como femeninos (95%), la exploración física de la región perianal provee información suficiente para corroborar el tipo de MAR y la consecuente toma de decisión relacionada con el tratamiento médico-quirúrgico a seguir. El diagnóstico de las malformaciones anorrectales (MAR), se confirma en las primeras horas después del nacimiento, por el neonatólogo, pediatra y cirujano pediatra, de conjunto, a través de la exploración física de los genitales del recién nacido (Wood & Levitt, 2018).

El principal hallazgo al examen físico es la ausencia de ano. Puede encontrarse, durante el examen, otros signos como: tener o no desarrollada la fosa anal y los pliegues anales; nalgas aplanadas y poco desarrollo glúteo en ambos sexos; orificios en la región perineal (fístula perineal), tanto en la hembra como en el varón, en el caso de la hembra puede visualizarse un orificio en la región vestibular o en la vagina con salida de meconio a través de él y corresponder a fístula vestibular o fístula vaginal según el caso, mientras que en el varón puede observarse la salida de meconio por la uretra y es indicativo de MAR con bolsón rectal alto, con fístula a la vía urinaria (Nazer et al., 2000).

El diagnóstico correcto de la variedad de malformación anorrectal en el período neonatal en que se presente, es vital para definir el manejo y el tipo de tratamiento que se requiere. En ese momento se decide la intervención quirúrgica que se debe aplicar, así como el momento oportuno y la vía de abordaje. Se le informará a la familia las posibilidades que

tiene el bebé, las complicaciones que pueden aparecer por la complejidad de la enfermedad y los riesgos de la técnica quirúrgica (Lane et al., 2020).

Están indicados en el estudio de las MAR, exámenes de imágenes como la radiografía lateral de abdomen, con el paciente en decúbito prono y elevación de las caderas para precisar entre variedad alta y baja sin fístula. Para su realización, se debe esperar un tiempo de 24 horas después del nacimiento del bebé, para que el aire deglutido llegue a la porción más distal del bolsón rectal ciego y lo dibuje adecuadamente. Si se realiza antes de este tiempo, puede conducir a errores diagnósticos en cuanto a la variedad de la malformación (Li & Wang, 2021).

Se debe realizar, además, ecografía abdominal, perineal y de la región lumbosacra, ecocardiografía para descartar la presencia de malformaciones cardiovasculares que, con determinada frecuencia, pueden aparecer en estos bebés, una radiografía del hueso sacro, así como la Tomografía Axial Computarizada (TAC) y la Resonancia Magnética Nuclear (RMN) para precisar el diagnóstico, descartar otras malformaciones asociadas, la presencia de complicaciones y establecer un pronóstico (Hosokawa et al., 2018).

Las malformaciones anorrectales son anomalías congénitas, generalmente complejas, que requieren una estrategia médica de atención individualizada en cada paciente para lograr resultados exitosos en el manejo de estas. El tratamiento deberá ser aplicado por personal entrenado y con experiencias en el tratamiento, incluye la evaluación preoperatoria, la corrección quirúrgica de la malformación y ciertos cuidados vitales en el posoperatorio, para lograr los resultados esperados en el paciente (Han et al., 2017).

El tratamiento dependerá de la variedad de la malformación anorrectal. En el caso de las estenosis anales, estas requieren exclusivamente de dilataciones, si el paciente presenta una membrana anal solamente se debe realizar la exéresis circular o cruciforme de la misma y luego un plan de dilataciones anales (Arango et al., 2005).

En pacientes portadores de MAR con bolsón rectal alto, con comunicación a la vía urinaria (uretra prostática o membranosa, así como a vejiga) en el varón, y en la hembra comunicación con la vagina o vestíbulo vaginal (MAR baja que se trata como alta), todas estas variedades requieren colostomía en la etapa neonatal. Dicha colostomía se debe crear en doble estoma a nivel del sigmoides, en el cuadrante inferior izquierdo, esta es la técnica correcta; posteriormente, alrededor de 4 a 6

semanas, se realiza la corrección de la malformación con anorectoplastia sagital posterior (ARPSP) y, antes de los 6 meses, el cierre de la colostomía (Karakus et al., 2017).

Las malformaciones anorrectales consideradas como bajas, aquellas que tienen fístulas al periné tanto en la hembra como en el varón, no llevan colostomía y se les debe realizar la corrección quirúrgica de la malformación en el momento del diagnóstico, es decir, en la etapa neonatal, mediante la anorectoplastia sagital posterior (Peña y Hong, 2000).

La ARPSP fue diseñada por el Dr. Alberto Peña Rodríguez, en el año 1982, experto cirujano que se dedica al tratamiento de estas alteraciones mediante el abordaje sagital posterior. Hasta la actualidad, se realiza esta técnica en todo el mundo con buenos resultados si se realiza la reconstrucción anatómica adecuada. También es posible realizar la corrección anorrectal asistida por laparoscopia (LAARP) (Menon et al., 2007).

Por su parte, la cloaca (canal común) demanda una especial conducta. En esta malformación se produce una comunicación entre el tracto genital, urinario y digestivo. Es una variedad compleja que requiere de colostomía (transversostomía), vaginostomía y cistostomía, para luego movilizar el seno urogenital y realizar la corrección definitiva (Tovilla-Mercado et al., 2008).

Tras la cirugía correctiva, los neonatos con anoplastia requieren de calibración dilatación ano-rectal a las 2 semanas en el post-operatorio y de un programa de dilatación anal con el objetivo de evitar estenosis y retención fecal. Es necesario, además, el cuidado de la herida quirúrgica, cuidados de la piel peri-anal, de la sonda urinaria, así como cuidados de la colostomía en los casos que la presenten. Se debe cerrar la colostomía antes de los 6 meses y evaluar la función intestinal, renal y genital (Osagie et al., 2016, p.18).

Con respecto a las complicaciones descritas en la literatura revisada, los pacientes con malformaciones anorrectales pueden presentar complicaciones relacionadas con el síndrome oclusivo y con las anomalías congénitas asociadas. Una vez corregida la malformación anorrectal, puede encontrarse estreñimiento o incontinencia fecal, trastornos urinarios y disfunción sexual, asociados en ocasiones a la técnica quirúrgica o a la complejidad del tipo de malformación (Chiesa et al., 2020).

Después de realizada la corrección quirúrgica de la malformación anorrectal (MAR), es útil realizar estudios anatomofisiológicos de la continencia fecal y urinaria con el objetivo de detectar alteraciones de este tipo, como secuelas producto del tipo de malformación en cuestión o del tratamiento

quirúrgico aplicado. El resultado de estos estudios permite evaluar el estado del paciente, aplicar el tratamiento en estos casos, además de establecer un pronóstico sobre su evolución y calidad de vida (Morandi et al., 2016, p.1860).

Según la investigación de Sun y colaboradores (2013), el pronóstico de las MAR es variable y depende de cada caso en particular:

- Tipos de MAR con buen pronóstico: fístula vestibular, fístula perineal, atresia rectal, fístula recto uretrobulbar, ano imperforado sin fístula; los cuales lograrán evacuaciones voluntarias a la edad de 3 años.
- El 75% de los niños con MAR tiene evacuaciones voluntarias.
- El 50% de los niños con MAR presenta evacuaciones espontáneas y escurrimiento ocasional asociado a estreñimiento.
- 40% de los niños con MAR tiene evacuaciones espontáneas y no presentarán escurrimiento, condición que los hace 100% continentes.
- 25% sufre de incontinencia fecal y deben ser tratados con enemas evacuantes.
- Niños con hipo desarrollo del sacro tienen mayor probabilidad de ser incontinentes.
- Las MAR con mal pronóstico son: cloaca (canal >3 cm), fístula rectal al cuello vesical; los pacientes requerirán programa de enemas.
- Las MAR asociadas a fístula recto prostática, el 50% evoluciona a incontinencia (p.441).

Los pacientes operados de MAR deberán acudir a las citas con el especialista regularmente durante toda la edad pediátrica para detectar la presencia de complicaciones y seguir las recomendaciones de su médico. Estas recomendaciones estarán en relación con las normas del hábito defecatorio para evitar la constipación y la incontinencia. Al finalizar la edad pediátrica, se le orientan indicaciones a seguir en la atención del adulto (Danielson, 2015).

## CONCLUSIONES

Los avances en el manejo de las malformaciones anorrectales han mejorado significativamente en las dos últimas décadas. La conducta a seguir en cada caso dependerá de la variedad de la malformación que presente el paciente. La anorrectoplastia sagital posterior (ARPSP) es la técnica quirúrgica más usada en todo el mundo. Debido a la complejidad de las malformaciones



anorrectales, es necesario una reconstrucción anatómica precisa, por personal médico experimentado, para reducir el número de complicaciones y lograr resultados funcionales que permitan una calidad de vida adecuada de los pacientes.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Arango, M. E., Múnera Duque, A., & Manotas, R. (2005). Experiencia en el Hospital Universitario San Vicente de Paúl sobre el manejo quirúrgico de los pacientes con ano imperforado. *Revista colombiana de cirugía*, 20(1), 26–32.
- Bischoff, A., Bealer, J., & Peña, A. (2017). Controversies in anorectal malformations. *The Lancet. Child & adolescent health*, 1(4), 323–330. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(17\)30026-3](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(17)30026-3)
- Chiesa, P. L., Aloï, A., Andriani, M., Giambelli, P., Nugud, F. A., Osman, O., Riccio, A., Rossi, F., Salman, D. Y., & Calisti, A. (2020). Challenges, constraints and failures that are related to the posterior sagittal anorectoplasty approach to anorectal malformations in a low-resource context: An experience from a sudanese tertiary referral centre. *African journal of paediatric surgery: AJPS*, 17(3 & 4), 79–84. [https://doi.org/10.4103/ajps.AJPS\\_16\\_20](https://doi.org/10.4103/ajps.AJPS_16_20)
- Danielson, J., Karlhom, U., Graf, W., Olsen, L., & Wester, T. (2015). Posterior sagittal anorectoplasty results in better bowel function and quality of life in adulthood than pull-through procedures. *Journal of pediatric surgery*, 50(9), 1556–1559. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2015.02.004>
- Groisman, B., Bidondo, M. P., Duarte, S., Tardivo, A., Barbero, P., & Liascovich, R. (2018). Epidemiología descriptiva de las anomalías congénitas estructurales mayores en Argentina [Descriptive epidemiology of major structural congenital anomalies in Argentina]. *Medicina*, 78(4), 252–257.
- Han, Y., Xia, Z., Guo, S., Yu, X., & Li, Z. (2017). Laparoscopically Assisted Anorectal Pull-Through versus Posterior Sagittal Anorectoplasty for High and Intermediate Anorectal Malformations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PloS one*, 12(1), e0170421. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170421>
- Hosokawa, T., Yamada, Y., Hosokawa, M., Kikuchi, S., Ohira, K., Tanami, Y., Sato, Y., & Oguma, E. (2018). Ultrasound imaging of the anorectal malformation during the neonatal period: a comprehensive review. *Japanese journal of*

radiology, 36(10), 581-591.  
<https://doi.org/10.1007/s11604-018-0767-7>

Karakus, S.C. User, I.R., Akcaer, V., Ceylan, H., & Ozokutan, B.H. (2017). Posterior sagittal anorectoplasty in vestibular fistula: with or without colostomy. *Pediatric surgery international*, 33(7), 755-759

Lane V.A., Calisto, J., deBlaauw, I., Calkins, C.M., Samuk, I., Avansino, J.R. (2020). Assessing the previously repaired patient with an anorectal malformation who is not doing well. *Semin Pediatr Surg*, 29(6), 150995. doi: 10.1016/j.sempedsurg.2020.150995

Li, S., & Wang, J. (2021). Anorectal malformation with long perineal fistula: one of a special type. *Scientific reports*, 11(1), 1706. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-81056-3>

Menon, P., & Rao, K.L. (2007). Primary anorectoplasty in females with common anorectal malformations without colostomy. *Journal of pediatric surgery*, 42(6), 1103-1106.

Morandi, A., Borzani, I., Macchini, F., Brisighelli, G., Consonni, D., & Leva, E. (2016). Correlation between magnetic resonance imaging findings after posterior sagittal anorectoplasty for anorectal malformations and the clinical outcome: Preliminary report. *Journal of pediatric surgery*, 51(11), 1859-1863. <https://doi.org/10.1016/j.jpedsurg.2016.07.009>

Nazer, H. J., Hubner, G., Valenzuela, F. (2000). Malformaciones congénitas anorrectales y sus asociaciones preferentes. Experiencia del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Período 1979-1999. *Revista médica de Chile*, 128(5), 519-525. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872000000500010>

Osagie, T. O., Aisien, E., & Osifo, O. D. (2016). OUTCOMES OF POSTERIOR SAGITTAL ANORECTOPLASTY FOR HIGH ANORECTAL MALFORMATION IN BENIN CITY, NIGERIA. *Journal of the West African College of Surgeons*, 6(1), 16-30.

Peña A. (1995). Anorectal malformations. *Seminars in pediatric surgery*, 4(1), 35-47

Peña, A. & Hong, A. (2000). Advances in the management of anorectal malformations. *American Journal of surgery*, 180(5), 370-376.

- Samuk, I., Amerstorfer, E. E., Fanjul, M., Iacobelli, B. D., Lisi, G., Midrio, P., Morandi, A., Schmiedeke, E., Stenstrom, P., & Sleeboom, C. (2020). Perineal Groove: An Anorectal Malformation Network, Consortium Study. *The Journal of pediatrics*, 222, 207-212. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2020.03.026>
- Sharma, S., & Gupta, D. K. (2017). Diversities of H-type anorectal malformation: a systematic review on a rare variant of the Krickenbeck classification. *Pediatric surgery international*, 33(1), 3-13. <https://doi.org/10.1007/s00383-016-3982-2>
- Singh, M., & Mehra, K. (2020). Imperforate Anus. In StatPearls. StatPearls Publishing.
- Smith CA, Avansino J. Anorectal Malformations. 2020 Aug 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-. PMID: 31194415.
- Solomon B.D. (2011). VACTERL/VATER Association. *Orphanet journal of rare diseases*, 6, 56. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/1750-1172-6-56>
- Sun, X. B., Li, D. G., Sun, X. G., Liu, Q., & Li, J. L. (2013). Zhonghua wei chang wai ke za zhi = Chinese journal of gastrointestinal surgery, 16(5), 439-442.
- Tovilla-Mercado, J.M. Peña-Rodríguez, A. (2008). Tratamiento inicial del paciente con malformación anorrectal. *Acta Pediatr Mex*, 29(3), 147-50. Disponible en: <https://www.revistasmedicasmexicanas.com.mx>
- Wood, R. J., & Levitt, M. A. (2018). Anorectal Malformations. *Clinics in colon and rectal surgery*, 31(2), 61-70. <https://doi.org/10.1055/s-0037-1609020>