



## AVANCES EN EL TRATAMIENTO DE LA ESTENOSIS CONGÉNITA HIPERTRÓFICA DEL PÍLORO

### ADVANCES IN THE TREATMENT OF HYPERTROPHIC CONGENITAL PYLORIC STENOSIS

**AUTORES:** Nadia Marilin Murillo Camacho<sup>1</sup>  
Consuelo Isamar Gaibor Barahona<sup>2</sup>  
Angie Annabelle Vélez Castro<sup>3</sup>  
Francisco David Molina Macías<sup>4</sup>  
Karla Ariana Granda Velasco<sup>5</sup>

**DIRECCIÓN PARA CORRESPONDENCIA:** [nadia\\_murillo@outlook.com](mailto:nadia_murillo@outlook.com)

**Fecha de recepción:** 07 de junio 2021

**Fecha de aceptación:** 06 de julio del 2021

#### RESUMEN:

La estenosis congénita hipertrófica del píloro (ECHP) constituye una de las causas más frecuentes de cirugía en los lactantes menores de 6 meses. Es la causa más habitual de obstrucción del conducto pilórico en ese grupo etario y afecta a niños en todo el mundo. Actualmente, se desconoce la etiología específica, aunque existen algunas hipótesis que buscan explicar su origen. Diversos estudios señalan que esta enfermedad ocurre con más frecuencia en el primer hijo (primogénito), sobre todo si existen antecedentes familiares. Tiene una prevalencia entre 1 y 4 por cada 1 000 nacidos vivos. Los síntomas se inician entre la 2<sup>a</sup> y la 4<sup>a</sup> semana de edad. El síntoma característico es la aparición de vómitos sin bilis, en proyectiles abundantes y repetidos, pospandriales precoces y de color blanco, que pueden desencadenar deshidratación, alteraciones metabólicas e hidroelectrolíticas. Los pacientes

<sup>1</sup> Médico. Hospital del IESS Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-8520-6371> Email: [nadia\\_murillo@outlook.com](mailto:nadia_murillo@outlook.com)

<sup>2</sup> Médico. Centro Médico Medilink Babahoyo. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6918-3613> Email: [consugb25@gmail.com](mailto:consugb25@gmail.com)

<sup>3</sup> Médico. Centro de Salud de Ricaurte Urdaneta, Los Ríos. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2866-4602> Email: [annabelle\\_vc@hotmail.com](mailto:annabelle_vc@hotmail.com)

<sup>4</sup> Médico. Hospital Verdi Ceballos Bald, Portoviejo-Manabí. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6940-4498> Email: [pancho.x.molina@gmail.com](mailto:pancho.x.molina@gmail.com)

<sup>5</sup> Médica. Centro de salud Nuevo San Juan. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0371-6867> Email: [karlagrandavelasco@hotmail.com](mailto:karlagrandavelasco@hotmail.com)

presentan avidez por los alimentos, pueden tener pérdida de peso y grados variables de desnutrición. Están descritos estudios radiológicos simples y contrastados como muy útiles, pero la ecografía es actualmente el *Gold Standard* para confirmar el diagnóstico. Se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica a partir de los buscadores médicos Bireme, Pubmed, Google Académico, Scielo, LILACs y Medline. Se consultó bibliografía médica clásica sobre el tema, con las palabras claves: estenosis, píloro, vómito, lactantes, cirugía. Se llegó a la conclusión que el tratamiento de elección para esta enfermedad y casi único hoy en día es el quirúrgico, aunque nuevos estudios presentan prometedores resultados.

**PALABRAS CLAVE:** estenosis, píloro, vómito, lactantes, cirugía

#### **ABSTRACT**

Congenital hypertrophic pyloric stenosis is one of the most common causes of surgery in infants younger than 6 months. It is the most common cause of pyloric duct obstruction in this age group and it affects children all over the world. The specific etiology is currently unknown, although there are some hypotheses that seek to explain its origin. Various studies indicate that the disease occurs more frequently in the first child (firstborn), especially if there is a family history. It has a prevalence between 1 and 4 per 1,000 live births. Symptoms begin between 2 and 4 weeks of age. The characteristic symptom is the appearance of vomiting without bile, in abundant and repeated projectiles, early postprandial and white in color, which can trigger dehydration, metabolic and electrolyte alterations. Patients are hungry for food, may have weight loss, and varying degrees of malnutrition. Simple and contrasted radiological studies are described as very useful, but ultrasound is currently the Gold Standard to confirm the diagnosis. An electronic bibliographic search was carried out using medical search engines Bireme, Pubmed, Google Academic, in Scielo, LILACs and Medline. Classical medical literature on the subject was consulted, with the key words: stenosis, pylorus, vomiting, infants, and surgery. It was concluded that the treatment of choice for this disease and almost the only one nowadays is surgery, although new studies present promising results.

**KEY WORDS:** stenosis, pylorus, vomiting, infants, surgery

#### **INTRODUCCIÓN**

La estenosis hipertrófica del píloro (EHP) fue descrita por primera vez en el siglo XVII, cuando el médico alemán Fabricius Hildanus realizó el primer reporte de un caso clínico. En 1887, el danés Harold Hirschprung lo publicó. Esta enfermedad es la segunda causa de cirugía en lactantes menores de 2 meses,

superada únicamente por las herniorrafias. Tiene una prevalencia de 1.5 - 4 casos por cada 1000 recién nacidos vivos. Se caracteriza por una hipertrofia de la capa muscular del esfínter pilórico, provocando una estenosis y un alargamiento del canal pilórico. Todo ello ocasiona la obstrucción al vaciado del contenido del estómago. Es más frecuente en bebés primogénitos masculinos y en la raza blanca. Se presenta en edades tempranas, en recién nacidos y lactantes pequeños (Galea & Said, 2018).

La etiología de la estenosis congénita hipertrófica del píloro, a pesar de los avances de la ciencia, no se ha podido determinar. En la literatura existente se hace mención a múltiples factores. Entre ellos aparecen los antecedentes familiares, el uso de macrólidos en el periodo perinatal, el hábito de fumar de la gestante durante el embarazo, el grupo sanguíneo O+, así como el desequilibrio neurohormonal, en el control del tono del esfínter pilórico, en la producción de gastrina y en la motilidad del estómago (Gobbi et al., 2000).

La estenosis hipertrófica de píloro es una patología frecuente. Los avances científicos en el conocimiento de las manifestaciones clínicas de esta enfermedad, el uso de los medios diagnósticos para confirmarla y las terapéuticas utilizadas han llevado a un diagnóstico y manejo adecuado, con un pronóstico muy favorable (Peters et al., 2014).

### **DISEÑO METODOLÓGICO**

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica electrónica a partir de los buscadores médicos Bireme, Pubmed, Google Académico, Scielo, LILACS y Medline. Se consultó bibliografía médica clásica sobre el tema de los últimos 10 años, en idioma inglés y español, con las entradas: estenosis, píloro, vómito, lactantes, cirugía. Se llegó a la conclusión que el tratamiento de elección para esta enfermedad y casi único hoy en día es el quirúrgico, aunque nuevos estudios consultados presentan prometedores resultados.

### **DESARROLLO**

Teniendo en cuenta consideraciones anatómicas, el píloro, es la zona más distal del estómago y comunica con el duodeno a través del esfínter o anillo pilórico. La terminación del antro pilórico es lo que se denomina como esfínter pilórico, una zona de elevada presión, formada por una capa circular de músculo liso, capaz de contraerse de manera tónica y fascicular, permitiendo el paso del contenido gástrico al duodeno. Contrariamente a lo que sucede con muchos de los esfínteres intestinales, el esfínter pilórico conserva la misma luz (1cm de ancho aproximadamente) la mayor parte del tiempo en los pacientes sanos (Ferrá Betancourt & Corona Mancebo, 2008).

En el caso de la estenosis congénita hipertrófica del píloro, existe una hipertrofia de las capas musculares circular y longitudinal, a nivel del píloro, que produce una estrechez del canal pilórico y se dificulta el paso del contenido gástrico al duodeno. Esta es una afección que amerita tratamiento quirúrgico a edades tempranas de la vida. Afecta principalmente recién nacidos y lactantes pequeños entre la segunda y cuarta semana de vida. Sin embargo, se han reportado casos hasta los 5 meses de edad, pues se ha demostrado que la hipertrofia del píloro no está presente desde el nacimiento, sino que es un trastorno progresivo (Jobson & Hall, 2016).

En el momento de realizar el diagnóstico, hay que tener en cuenta los antecedentes familiares: que haya padecido esta enfermedad algún miembro de una misma familia, primer hijo varón, o que presente alguno de los factores de riesgo a padecer esta enfermedad; aunque existen casos aislados en los que no existen ninguno de estos antecedentes o factores de riesgo y aparece incluso en el sexo femenino, pero es menos frecuente (Li et al., 2018).

Se ha reportado casos en que la estenosis congénita hipertrófica del píloro se presenta en asociación con otras malformaciones congénitas como criptorquidia, hidrocele, hernia inguinal e hipospadia. En los recién nacidos prematuros, los síntomas se inician relativamente más tarde que en los recién nacidos a término (Gobbi et al., 2000).

El síntoma principal y que caracteriza esta enfermedad es la aparición de vómitos sin bilis, en proyectil. Dichos vómitos pueden ser abundantes y repetidos; pero, en otras ocasiones, resultan ser de escasa cantidad y espaciados en el tiempo. La mayoría de esos vómitos son pospandriales precoces y de color blanco, porque después de la ingesta de alimentos los movimientos peristálticos del estómago son ineficaces para vencer la obstrucción presente en el píloro. En algunas ocasiones, el vómito puede presentar estrías de sangre, mientras que en otras puede haber hematemesis. Es típico que el bebé enfermo se quede con hambre y, si se le proporciona alimentos después del vómito, los ingiera ávidamente (Noguera-Valverde, 2009).

Los vómitos presentes en la estenosis congénita hipertrófica del píloro pueden llevar al paciente a estados de deshidratación leve, moderado o severo, acompañado de desequilibrio ácido-base como en el caso de la alcalosis metabólica hipoclorémica, pérdida de electrolitos, principalmente hidrogeniones (H<sup>+</sup>) y cloruros (Cl<sup>-</sup>), típicos de esta enfermedad y que deberán ser corregidos de forma rápida para evitar estados graves, que pongan en riesgo la vida del

paciente. Cuando el cuadro clínico se prolonga, los bebés presentan falso estreñimiento, pérdida de peso excesiva por insuficiente aporte calórico y grados variables de desnutrición (Aymerich Bolaños, 2014).

Al realizar el examen físico de los bebés con sospechas de ECHP, es habitual, en los inicios del cuadro clínico, encontrar un lactante o recién nacido bien hidratado y con peso adecuado para su edad. En el abdomen puede evidenciarse, a través de la pared, ondas peristálticas gástricas que avanzan desde el hipocondrio izquierdo, pasando por el epigastrio, hasta llegar al hipocondrio derecho. Además, al realizar la palpación del abdomen, en el hipocondrio derecho y por debajo del borde hepático, se palpará un tumor de borde liso, que se corresponde con el píloro aumentado de tamaño y de consistencia elevada, semejante a una aceituna (llamada oliva pilórica). Este signo se considera patognomónico de esta enfermedad, se puede encontrar alrededor de un 60 a un 80% de los pacientes, en otros no es posible encontrarlo. En algunos casos se puede observar ictericia (Tamayo Meneses et al., 2006).

En los bebés recién nacidos o lactantes sospechosos de esta afección, resulta imprescindible realizar exámenes de laboratorio y utilizar medios diagnósticos para confirmarlo y poder iniciar el tratamiento requerido. En cuanto a los exámenes de laboratorio, se indica Biometría Hemática, Grupo Sanguíneo y Factor Rh, Ionograma, Gasometría, Glucemia y Bilirrubina directa e indirecta. Con relación a los resultados de estos, el principal hallazgo es una alcalosis metabólica hipoclorémica secundaria a una pérdida continua de líquidos, hidrógeno y cloruro. Los niveles de potasio sanguíneos suelen estar conservados, pero, en ocasiones, se puede observar un déficit. En menos del 5% de los lactantes afectados existe hiperbilirrubinemia indirecta (Hsu et al., 2014).

En la investigación realizada por Khan & Ashraf (2014), se hace referencia al importante uso de la ecografía abdominal como medio diagnóstico de elección para el diagnóstico de la estenosis hipertrófica del píloro. La aplicación de la ecografía tiene un elevado valor predictivo positivo (sensibilidad 99,5% y especificidad 100%); permite determinar las medidas exactas del músculo pilórico, en el caso positivo a esta enfermedad, será  $\geq 3$  mm y una longitud pilórica  $\geq 15$  mm, los cuales son hallazgos significativos de la enfermedad.

El tránsito gastro-esofágico baritado (TGE), es un estudio radiológico que está indicado únicamente para aquellos pacientes donde los hallazgos ecográficos no son evidentes o en aquellos en los que hay elevada sospecha de reflujo gastroesofágico. En el tránsito gastro-esofágico baritado, resulta de mucho valor para diagnosticar la estenosis congénita del píloro (ECHP) si se evidencia el “signo de la cuerda”, que

se dibuja cuando el conducto pilórico está alargado y estrecho. También tienen valor otros signos radiológicos como son: dilatación gástrica, evidencias de hiperperistaltismo gástrico, presencia de reflujo gastroesofágico y, sobre todo, la permanencia en el estómago de más de la mitad de la sustancia de contraste a las 4 horas de haber comenzado el estudio radiográfico. Con la realización de este estudio se puede confirmar el diagnóstico y descartar otras afecciones (Gasseling, 2004).

En cuanto al diagnóstico diferencial de la estenosis congénita hipertrófica del píloro, hay que diferenciarlo del piloroespasmo, el reflujo gastroesofágico, la alergia alimentaria, la gastritis, la gastroenteritis, el vólvulo gástrico, la estenosis duodenal preampular, la acalasia pilórica y los vómitos que acompañan a algunas enfermedades metabólicas o infecciosas como la meningoencefalitis o la hipertensión endocraneal, entre otras (El-Gohary et al., 2018).

El tratamiento comienza por ingresar el paciente. Se canalizan venas periféricas para llevar a cabo la hidratación endovenosa y corregir las alteraciones de hidratación, electrolíticas y ácido-base. En algunos casos es necesario suspender la vía oral y colocar una sonda nasogástrica para el manejo de los vómitos. Se puede usar antibióticos profilácticos según protocolo de la institución de salud y realizar exámenes como Ionograma y Gasometría cada 4-6 horas, hasta que el paciente esté estabilizado. Se deben tener en cuenta los valores de bicarbonato en sangre antes de la cirugía, al menos hasta un valor inferior a 30 meq/l para evitar la apnea postoperatoria (Kaba et al., 2020).

El tratamiento de elección es el quirúrgico, siempre con la convicción de que esta entidad no es una emergencia quirúrgica. Deben primero corregirse los desequilibrios hidrominerales y ácidos básicos y conducir al paciente en las mejores condiciones al quirófano (Banda et al., 2017).

El tratamiento quirúrgico consiste en practicar la Píloromiotomía extramucosa, conocida como técnica de Fredet Ramstedt, quien la publicó en el año 1912. Esta es la técnica más aceptada y realizada a nivel mundial actualmente y consiste en seccionar longitudinalmente las fibras musculares del píloro, respetando la integridad de la mucosa (Oomen et al., 2012).

Puede realizarse cirugía laparoscópica mediante un solo trócar de 5 mm en la región umbilical, asociado al uso de instrumentos de 3 mm sin trócares. Con esta técnica, la cirugía no demora más de 20 minutos en la mayoría de los pacientes, dependiendo

en gran medida de las habilidades y experiencia del cirujano. Dicha cirugía logra un mejor resultado estético final. También puede realizarse la piloromiotomía por vía convencional, abierta, mediante incisión transversa en cuadrante superior derecho o supraumbilical. La intervención de esta afección tiene como objetivo abrir el músculo pilórico, dejando intacta la mucosa, de forma tal que se logre el paso del contenido gástrico al duodeno sin dificultades. Después de la cirugía, a largo plazo, el píloro se remodela y parece normal, sin tener ninguna alteración funcional del estómago (Van den Bunder et al., 2020).

Las complicaciones antes, durante y después de la cirugía, tanto convencional como laparoscópica, pueden ocurrir y están descritas en solo alrededor de 1-2%. Las más comunes son: deshidratación, hipocloremia, hipopotasemia, alcalosis metabólica, broncoaspiración, choque hipovolémico, desnutrición, perforación duodenal iatrogénica, apnea postoperatoria, prolongada emesis postoperatoria (síndrome freno-pilórico de Roviralta), obstrucción postoperatoria, hemoperitoneo, peritonitis, evisceración, eventración, infección del sitio quirúrgico, dehiscencia de la herida y hernia incisional (Staerkle et al., 2021).

Después de la cirugía, la evolución resulta satisfactoria en la gran mayoría de los bebés. El pronóstico es bueno y más del 95% de los pacientes son dados de alta en las primeras 24 horas post-cirugía. Los pacientes reanudan su crecimiento y desarrollo normales. La mortalidad es del 0-0,5% (Aspelund & Langer, 2007).

Aunque el tratamiento quirúrgico continúa siendo en la actualidad el tratamiento de elección, en la literatura está descrito el tratamiento médico conservador, que consiste en el empleo de sulfato de atropina. Su mecanismo de acción es mediante un bloqueo colinérgico, consiguiendo relajar las fibras musculares del píloro. Este tratamiento constituye una alternativa relevante en casos donde la comorbilidad contraíndique la cirugía o ante la falta de consentimiento por parte de los padres. También, ha sido descrito como tratamiento de la piloromiotomía incompleta, instaurándolo como "terapia de rescate" (Pandya & Heiss, 2012).

Además, se ha descrito otra modalidad de tratamiento después de realizado un tratamiento quirúrgico no satisfactorio, la dilatación mediante balón endoscópico en bebés con vómitos de larga duración debido a una piloromiotomía incompleta; sin embargo, se ha descrito casos de recurrencia tras el empleo de esta técnica (Al-Ansari & Altokhais, 2016).

## CONCLUSIONES

Los avances existentes en el manejo y tratamiento actual de la estenosis congénita hipertrófica del píloro (EHP) condicionan un diagnóstico oportuno y tratamiento eficaz para evitar graves complicaciones. Aunque está descrito el tratamiento conservador en varios reportes, aún no existen estudios que demuestren la efectividad del mismo, por lo que la cirugía es el tratamiento de elección para esta enfermedad en la actualidad y se mantiene como único tratamiento curativo, con excelentes resultados. Queda demostrado en la literatura consultada que los pacientes tratados con cirugía, tanto convencional como laparoscópica, evolucionan favorablemente, con un pronóstico excelente a corto y a largo plazo.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Al-Ansari, A., & Altokhais, T.I. (2016). Recurrent pyloric stenosis. *Pediatrics international: Official Journal of the Japan Pediatric Society*, 58(7), 619-621.
- Aspelund, G., & Langer, J.C. (2007). Current management of hypertrophic pyloric stenosis. *Seminars in pediatric surgery*, 16(1), 27-33.
- Aymerich Bolaños, O. (2014). Estenosis hipertrófica pilórica infantil. *Medicina legal de Costa Rica*, 31 (1), 70-79. Disponible en: <https://www.scielo.sa.cr/scielo.php>
- Banda, F.M., Mutapanduwa, M.g., Goutam, C., Steenhoff, A., & Joel, D. (2017). An unusual surgical case of pyloric stenosis in an 8- month- old infant. *African journal of paediatric surgery: AJPS*, 14(4), 79-82. Disponible en: <https://doi.org/10.1111/j.1440-1754.2010.01778.x>
- El-Gohary, Y., Abdelhafeez, A., Paton, E., Gosain, A., & Murphy, A. J. (2018). Pyloric stenosis: an enigma more than a century after the first successful treatment. *Pediatric surgery international*, 34(1), 21-27. <https://doi.org/10.1007/s00383-017-4196>
- Ferrá Betancourt, Albio, & Corona Mancebo, Sixto. (2008). Tubo gástrico con conservación anatómica y funcional del píloro. *Revista Cubana de Cirugía*, 47(1). Disponible en: <https://scielo.sld.cu/scielo.php>
- Galea, R., & Said, E. (2018). Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis: An Epidemiological Review. *Neonatal network: NN*, 37(4), 197-204. <https://doi.org/10.1891/0730-0832.37.4.197>



- Gasseling J. (2004). Hypertrophic pyloric stenosis. *Radiologic technology*, 75(4), 314-316.
- Gobbi, D., Zanon, G. F., & Gamba, P. G. (2000). Stenosi hipertrofica del piloro en el bambino prematuro. Caso clinico [Pyloric hypertrophic stenosis in the premature child. A clinical case]. *La Pediatria medica e chirurgica: Medical and surgical pediatrics*, 22(1), 49-50.
- Hsu, P., Klimek, J., & Nanan, R. (2014). Infantile hypertrophic pyloric stenosis: does size really matter?. *Journal of Pediatrics and child health*, 50(10), 827-828.  
<https://doi.org/10.1016/j.suc.2012.03.006>
- Jobson, M., & Hall, N. J. (2016). Contemporary management of pyloric stenosis. *Seminars in pediatric surgery*, 25(4), 219-224. <https://doi.org/10.1053/j.sempedsurg.2016.05.004>
- Kaba, M., Karadag, C. A., Demir, M., Sever, N., Unal, A., Akin, M., & Dokucu, A. I. (2020). Our Experience with Laparoscopic Pyloromyotomy in Patients with Infantile Hypertrophic Pyloric Stenosis. *Sisli Etfal Hastanesi tip bulteni*, 54(3), 333-336.  
<https://doi.org/10.14744/SEMB.2018.16779>
- Khan, A. A., Yousaf, M. A., & Ashraf, M. (2014). Role of ultrasonography in early diagnosis of infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Journal of Ayub Medical College, Abbottabad: JAMC*, 26(3), 316-319.
- Li, J., Gao, W., Zhu, J. M., Zuo, W., & Liu, X. (2018). Epidemiological and clinical characteristics of 304 patients with infantile hypertrophic pyloric stenosis in Anhui Province of East China, 2012-2015. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine: the official journal of the European Association of Perinatal Medicine, the Federation of Asia and Oceania Perinatal Societies, the International Society of Perinatal Obstetricians*, 31(20), 2742-2747. <https://doi.org/10.1080/14767058.2017.1355361>
- Noguera-Valverde, R. A. (2009). Estenosis hipertrófica del píloro. *Revista cubana de Pediatría*, 81(3). Disponible en: <https://scielo.sld.cu/scielo.php>
- Oomen, M. W., Hoekstra, L. T., Bakx, R., Ubbink, D. T., & Heij, H. A. (2012). Open versus laparoscopic pyloromyotomy for hypertrophic pyloric stenosis: a systematic review and meta-analysis focusing on major complications. *Surgical endoscopy*, 26(8), 2104-2110.  
<https://doi.org/10.1007/s00464-012-2174-y>

- Pandya, S., & Heiss, K. (2012). Pyloric stenosis in Pediatric surgery: an evidence-based review. *The surgical clinics of North America*, 92(3), 527- viii.
- Peters, B., Oomen, M. W., Bakx, R., & Benninga, M. A. (2014). Advances in infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Expert review of gastroenterology & hepatology*, 8(5), 533-541. <https://doi.org/10.1586/17474124.2014.903799>
- Staerkle, R. F., Lunger, F., Fink, L., Sasse, T., Lacher, M., von Elm, E., Marwan, A. I., Holland-Cunz, S., & Vuille-Dit-Bille, R. N. (2021). Open versus laparoscopic pyloromyotomy for pyloric stenosis. *The Cochrane database of systematic reviews*, 3, CD012827. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012827.pub2>
- Tamayo Meneses, I., Galindo Gómez, J. & Carballo Almanza, F. (2006). Estenosis hipertrófica de píloro: Presentación de un caso y Actualización. *Cuadernos Hospital de Clínicas*, 51(2), 52-58. Disponible en: <https://www.scielo.org.bo/scielo.php?>
- Van den Bunder, F., van Heurn, E., & Derikx, J. (2020). Comparison of laparoscopic and open pyloromyotomy: Concerns for omental herniation at port sites after the laparoscopic approach. *Scientific reports*, 10(1), 363. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-57031-4>