

## Complicaciones postquirúrgicas en pacientes caninos con ruptura de ligamento cruzado craneal

Post-surgical complications in canine patients with cranial cruciate ligament rupture

Christof Fischer Wiethuchter<sup>1</sup>, Ignacio Troncoso Toro<sup>2</sup>,  
Jorge Morales Orellana<sup>1</sup>, Solange Valenzuela Oliva<sup>1</sup>

### RESUMEN

La Ruptura de Ligamento Cruzado Craneal (RLCCr) es una de las patologías ortopédicas más comunes en caninos. El presente estudio tuvo como objetivo reportar las complicaciones que se presentan en pacientes caninos con RLCCr tratados con una técnica de estabilización extraarticular. Se consideró la edad, raza y peso de los canes y su posible relación con alguna complicación post quirúrgica. Los procedimientos quirúrgicos se basaron en la descripción de Flo (1975). Las complicaciones se clasificaron en catastróficas, moderadas y leves. Se trabajó con los datos clínicos de 80 caninos, en donde 7 (8.75%) presentaron complicaciones postquirúrgicas, 5 de los cuales presentaron complicaciones moderadas (71.4%) y 2 pacientes complicaciones leves (28.6%), mientras que 73 (91.25%) de pacientes no presentaron complicaciones en su recuperación. La presentación de RLCCr fue significativamente mayor ( $p < 0.001$ ) en caninos adultos y en pacientes con un peso corporal superior a 15 kg ( $p < 0.001$ ).

**Palabras clave:** ruptura ligamento cruzado craneal, perros, complicaciones postquirúrgicas

<sup>1</sup> Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Recursos Naturales y Medicina Veterinaria, Universidad Santo Tomás, Chile

<sup>2</sup> Escuela de Medicina Veterinaria, Facultad de Medicina Veterinaria y Agronomía, Universidad de las Américas, Concepción, Chile

\*E-mail: [cfischer@santotomas.cl](mailto:cfischer@santotomas.cl)

Recibido: 8 de septiembre de 2023

Aceptado para publicación: 13 de marzo de 2024

Publicado: 30 de abril de 2024

©Los autores. Este artículo es publicado por la Rev Inv Vet Perú de la Facultad de Medicina Veterinaria, Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Atribución 4.0 Internacional (CC BY 4.0) [<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.es>] que permite el uso, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que la obra original sea debidamente citada de su fuente original

## ABSTRACT

Cranial Cruciate Ligament Rupture (CrCL) is one of the most common orthopaedic pathologies in canines. The objective of this study was to report the complications that occur in canine patients with CrCL treated with an extra-articular stabilization technique. The age, breed and weight of the dogs and their possible relationship with any post-surgical complications were considered. Surgical procedures were based on the description of Flo (1975). Complications were classified as catastrophic, moderate and mild. Clinical data of 80 canines were used, where 7 (8.75%) presented postsurgical complications, 5 presented moderate complications (71.4%) and 2 patients presented mild complications (28.6%), while 73 (91.25%) of patients did not present complications in their recovery. The presentation of CrCL was significantly higher ( $p < 0.001$ ) in adult canines and in patients with a body weight greater than 15 kg ( $p < 0.001$ ).

**Key words:** cranial cruciate ligament rupture, dogs, post-surgical complications

## INTRODUCCIÓN

La Ruptura de Ligamento Cruzado Craneal (RLCCr) es una de las lesiones ortopédicas más frecuentes en perros (Johnson J y Johnson A, 1993; Harasen, 2008; Kowaleski, 2012), siendo una de las causas más importantes de osteoartritis en la especie (Hegemann *et al.*, 2005), lo que conlleva a un impacto económico y clínico relevante en medicina veterinaria (Wilke *et al.*, 2005). Existe una gran variedad de técnicas quirúrgicas para el manejo de esta lesión, pero no existe un tratamiento que sea considerado como óptimo para dicha lesión, ya que ninguno restaura completamente la cinemática normal, ni evitan patologías secundarias, además de presentar distintos grados de complicaciones (Vasseur, 2003; Casale y McCarthy, 2009; Cook *et al.*, 2010).

Los tratamientos quirúrgicos pueden ser divididos en técnicas intraarticulares, técnicas extraarticulares y osteotomías tibiales. Las técnicas extraarticulares siguen siendo procedimientos ampliamente preferidos por algunos cirujanos, debido principalmente a menores costos de implantes (Au *et al.*, 2009; Cook *et al.*, 2010). Las técnicas quirúrgicas presentan un grado potencial de

complicaciones individuales, ya sean intra-quirúrgicas o post quirúrgicas (Casale y McCarthy, 2009; Cook *et al.*, 2010; Engdahl *et al.*, 2021; Roydev, 2022). Las complicaciones pueden alterar el proceso de recuperación, lo cual conlleva a costos adicionales para el tutor, incrementa la morbilidad y causa mayor dolor postquirúrgico (Nicoll *et al.*, 2014). Se reportan frecuencias entre 11 a 36% de complicaciones tras cirugías en pacientes con RLCCr y se han asociado algunos factores de riesgo, como peso del paciente, experiencia del cirujano y el uso de antibióticos postquirúrgicos (Lafaver *et al.*, 2007; Fitzpatrick y Solano, 2010; Hans *et al.*, 2017; Lopez *et al.*, 2018). Dentro de las complicaciones post quirúrgicas asociadas a las técnicas extraarticulares, se describen alteraciones en la zona de incisión, falla o rechazo del implante, infecciones y daños en nervios (Rappa y Radasch, 2016).

La identificación de factores de riesgo para el desarrollo de complicaciones permite identificarlas y realizar acciones para disminuir la morbilidad post quirúrgica, lo cual pasa a ser relevante tanto para médicos veterinarios, como para los tutores al tomar decisiones relacionadas al tratamiento de la RLCCr. El objetivo del presente estudio fue determinar las complicaciones post quirúrgicas pre-

sentes en el tratamiento de la RLCCr con una técnica extraarticular y clasificarlas en leves, moderadas y catastróficas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

El estudio fue de carácter descriptivo sobre las complicaciones presentadas en pacientes caninos en la Octava Región, Chile con ruptura de ligamento cruzado craneal, los cuales fueron tratados con una técnica extraarticular (TE). Fueron incluidos los pacientes diagnosticados con RLCCr y tratados quirúrgicamente entre los años 2020 al 2022. Los datos recolectados de los pacientes fueron edad, peso y si se presentó alguna complicación post quirúrgica.

El procedimiento quirúrgico que se realizó en cada paciente diagnosticado con RLCCr fue siempre el mismo y efectuada

por el mismo cirujano. Se realizó una artrotomía parapatelar lateral, se realizó la limpieza articular de los restos del ligamento, y se evaluó la integridad de los meniscos, dejando constancia si presentaban lesiones o se encontraban normales. La técnica extraarticular (Figura 1) utilizada en todos los pacientes para estabilizar la articulación se basó en la descripción de Flo (1975), utilizando los puntos de anclaje más cercanos a la isometría descrita por Fischer *et al.* (2010), Hulse *et al.* (2011) y Yahir *et al.* (2023), con un sistema Crimp-Clamp (Securos Surgical Crimp Tubes, Securos Veterinary Orthopedics Inc., USA). Finalmente, se suturó capsula articular, fascia, subcutáneo y piel, de manera tradicional. Los pacientes operados se dieron de alta con carprofeno (2.2 mg/kg peso c/12 h por 4 días) y amoxicilina + [ácido clavulámico (12 mg/kg de peso c/12 h por 9 días) y recomendación de reposo por 6 semanas.

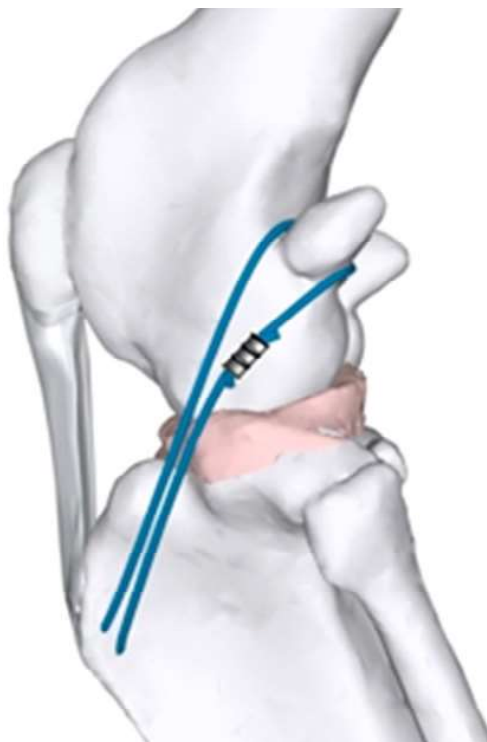


Figura 1. Técnica quirúrgica extraarticular empleada en pacientes caninos con ruptura de ligamento cruzado craneal. Fuente propia

Cuadro 1. Clasificación de complicaciones post quirúrgicas en pacientes caninos con ruptura del ligamento cruzado craneal

Categoría	Tipo de complicación
Leve	Hematomas
	Seromas
	Inflamación/edema
	Claudicación
Moderada	Fractura del miembro
	Infección
	Filtración líquido sinovial
	Falla de la sutura
Catastrófica	Pérdida permanente de la función en la articulación

Se esperó un periodo mínimo de dos meses para determinar el posible grado de complicación presentadas en los pacientes tratados con la TE. Las complicaciones se clasificaron según menciona Cook *et al.* (2010) en catastróficas, moderadas y leves (Cuadro 1), y fueron registradas de manera detallada en cada paciente.

Por otro lado, los pacientes se agruparon según peso corporal y edad. La clasificación relacionada al peso corporal se basó en la descripción de Wucherer *et al.* (2013) en

perros de razas pequeñas con peso igual o menor a 15 kg y en pacientes de razas grandes con peso mayor a 15 kg. Para la edad se utilizó la clasificación descrita por Creevy *et al.* (2019) como cachorros-jóvenes (0-1 años), adultos (2-9 años) y geriátricos (más de 10 años). Los datos fueron analizados con una prueba de análisis de varianza y de t-Student para determinar diferencias significativas según edad y peso corporal.

## RESULTADOS

En el estudio se incluyeron 80 pacientes de varias razas. Siete de ellos (8.75%) presentaron algún grado de complicación post quirúrgica. De estas, cinco complicaciones fueron consideradas como moderadas, principalmente con rechazos a la sutura acompañados de filtración de líquido sinovial y daño meniscal y dos complicaciones como leves por inflamación/edema en la zona de incisión.

El promedio general de peso corporal fue de 26.1 kg. De estos, 61 perros (76.2%) con peso mayor a 15 kg (media 31.2 kg) y 19 (23.8%) con peso menor de 15 kg (media 9.7 kg) (Figura 2). Casos de pacientes con RLCCr fue significativamente más frecuente ( $p=0.001$ ) en perros con un peso superior a 15 kg.

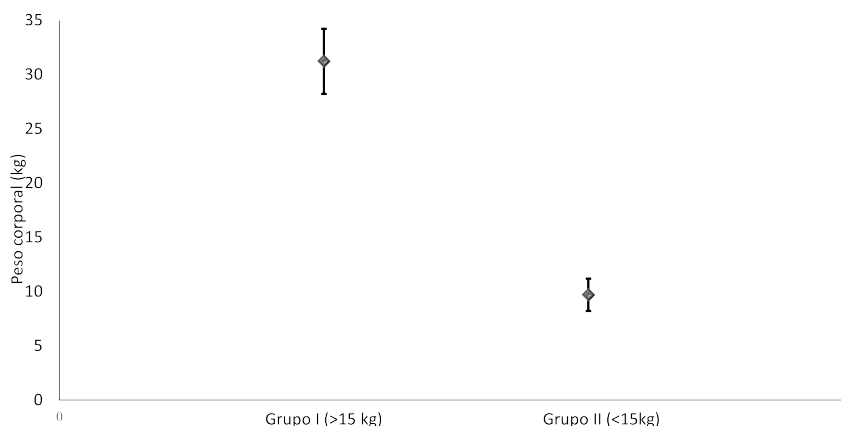


Figura 2. Representación gráfica del peso corporal (media y desviación estándar) de perros con ruptura de ligamento cruzado craneal



Figura 3. Representación gráfica de la edad (media y desviación estándar) según el grupo etario

El promedio general de edad fue de 5.8 años. En la distribución por grupos etarios, 3 (3.8%) fueron cachorros-jóvenes (media: 1 año), 69 (86.2%) fueron adultos (media: 5.14 años) y 8 (10%) fueron geriátricos (media: 11 años) (Figura 3), siendo los perros adultos significativamente ( $p=0.0001$ ) más afectados por esta patología que los otros grupos etarios.

## DISCUSIÓN

En todo procedimiento quirúrgico existe algún grado de posibles complicaciones, los cuales deben ser reconocidos y manejados. El tratamiento quirúrgico en pacientes con RLCCr es una de las patologías en cirugía veterinaria más investigadas, pero aún existe escasa información sobre el tipo de pacientes con mayor riesgo a complicaciones, complicaciones intra-quirúrgicas, toma de decisiones para evitar complicaciones intra-quirúrgicas y reconocer las complicaciones post quirúrgicas (Ben-Amotz y Dycus, 2021).

Las técnicas quirúrgicas para el tratamiento de lesiones en el LCCr pueden ser clasificadas como intraarticulares, extraarticulares y osteotomías tibiales (Fischer *et al.*, 2014). Si bien las técnicas intraarticulares son el *gold standard* en medicina humana (Dunn *et al.*, 2016), en medicina veterinaria el uso de este tipo de técnicas ha ido disminuyendo con el tiempo, principalmente debido a la obtención de mejores resultados con las técnicas extraarticulares y con las osteotomías tibiales; esto debido a las complicaciones por el daño articular producido en tales técnicas, continuidad de laxitud articular y morbilidad de la zona donadora (Conzemius *et al.*, 2005; Snow *et al.*, 2010).

Entre las osteotomías tibiales para el tratamiento de la RLCCr, la Osteotomía de Nivelación del Platillo Tibial (TPLO) y el Avance de la Cresta Tibial (TTA) son las que se realizan con mayor frecuencia, siendo la TPLO la técnica de mayor preferencia entre los cirujanos (Bergh *et al.*, 2014; von Pfeil *et al.*, 2018). Se reportan resultados clínicos tras

realizar la TPLO, con porcentajes de complicaciones entre 9.7 a 39% (Stauffer *et al.*, 2006; Coletti *et al.*, 2014; Livet *et al.*, 2019), complicaciones que pueden ser leves como los causados por la incisión, seromas y edemas (Priddi *et al.*, 2003; Cook *et al.*, 2010; Coletti *et al.*, 2014) o moderadas a severas como fracturas de fíbula, tibia, patela o luxaciones (Cook *et al.*, 2010), así como complicaciones relacionadas a los implantes (Taylor *et al.*, 2011, Bergh *et al.*, 2014). En el caso de la TTA, se reportan complicaciones entre 11.8 a 61% y, similar a la TPLO, las complicaciones más reportadas se asocian a daño meniscal, fracturas tibiales, infecciones y alteraciones relacionadas a los implantes (Ben-Amotz y Dycus, 2021).

Las técnicas extraarticulares para tratar de manera quirúrgica a los pacientes con lesión en el LCCr fueron descritas hace más de cuatro décadas (DeAngelis y Lau, 1970; Flo, 1975), y se han desarrollado múltiples modificaciones relacionadas principalmente a la zona de anclaje y al material a utilizar (Fischer *et al.*, 2010; Hulse *et al.*, 2011) siendo aún una técnica muy empleada por los médicos veterinarios cirujanos (Ben-Amotz y Dycus, 2021). En la literatura se describen complicaciones para la TE que van entre 9 a 25% (Casale, 2009; Cook *et al.*, 2010, Ben-Amotz y Dycus, 2021). En relación con las complicaciones post quirúrgicas más comunes se encuentran problemas en el lugar de incisión, los cuales pueden ser causados por los implantes utilizados (crimps, suturas y anclas) y el tratamiento agresivo en el lugar de incisión. Otra complicación común en el tratamiento extraarticular de la RLCCr es la falla en la fijación de la sutura, complicación considerada como moderada y se caracteriza por una alteración en la prueba de cajón y una función pobre de la articulación debido a la inestabilidad articular (Ben-Amotz y Dycus, 2021). La presencia de filtración de líquido sinovial en el estudio en tres pacientes pudo darse por factores tales como el material de sutura, el patrón de sutura utilizado para cerrar la cápsula articular y/o un calibre de sutura inadecuado respecto al tamaño del

paciente, así como demasiada actividad del paciente en el periodo post quirúrgico.

Las complicaciones encontradas en el presente estudio (8.75%) fueron menores a las reportadas en otros estudios con técnicas similares o distintas (Casale, 2009; Cook *et al.*, 2010; Ben-Amotz y Dycus, 2022), diferencias que pueden deberse a factores como la zona de anclaje (Fischer *et al.*, 2010; Hulse *et al.*, 2011), el uso del sistema Crimp-Clamp, tipo de implante a utilizar, experiencia del cirujano y número de pacientes incluidos en el estudio.

## CONCLUSIONES

- Las complicaciones post quirúrgicas son bajas en pacientes con Ruptura de Ligamento Cruzado Craneal (RLCCr) tratados con una técnica extraarticular.
- La RLCCr afecta significativamente más a perros con un peso corporal mayor a 15 kg y a caninos adultos.

## LITERATURA CITADA

1. **Au KK, Gordon-Evans WJ, Dunning D, O'Dell-Anderson KJ, Knap KE, Griffon D, Johnson AL. 2010.** Comparison of short- and long-term function and radiographic osteoarthritis in dogs after post-operative physical rehabilitation and tibial plateau leveling osteotomy or lateral fabellar suture stabilization. *Vet Surg* 39: 173-180. doi: 10.1111/j.1532-950X.-2009.00628.x
2. **Ben-Amotz R, Dycus DL. 2021.** Complications in canine cranial cruciate ligament surgery. Wiley. 336 p. doi: 10.1002/9781119654407
3. **Bergh MS, Sullivan C, Ferrell CL. 2014.** Systematic review of surgical treatments for cranial cruciate ligament disease in dogs. *J Am Anim Hosp Assoc* 50: 315-321. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6356

4. **Casale S, McCarthy R. 2009.** Complications associated with lateral fabellotibial suture surgery for cranial cruciate ligament injury in dogs: 363 cases (1997-2005). *JAVMA* 234: 229-235. doi: 10.2460/javma.234.2.229
5. **Conzemius MG, Evans RB, Besancon MF, Gordon WJ, Horstman CL, Hoefle WD, Nieves MA, et al. 2005.** Effect of surgical technique on limb function after surgery for rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 226: 232-236. doi: 10.2460/javma.2005.226.232
6. **Cook JL, Luther JK, Beetem J, Karnes J, Cook CR. 2010.** Clinical comparison of a novel extracapsular stabilization procedure and tibial plateau leveling osteotomy for treatment of cranial cruciate ligament deficiency in dogs. *Vet Surg* 39: 315-323. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00658.x
7. **Coletti TJ, Anderson M, Gorse MJ, Madsen R. 2014.** Complications associated with tibial plateau leveling osteotomy: a retrospective of 1519 procedures. *Can Vet J* 55: 249-254.
8. **Creevy KE, Grady J, Little SE, Moore GE, Strickler BG, Thompson S, Webb JA. 2019.** 2019 AAHA Canine life stage guidelines. *J Am Anim Hosp Assoc* 55: 267-290. doi: 10.5326/JAAHA-MS-6999
9. **DeAngelis M, Lau RE. 1970.** A lateral retinacular imbrication technique for the surgical correction of anterior cruciate ligament rupture in the dog. *J Am Vet Med Assoc* 157: 79-84.
10. **Dunn KL, Lam KC, Valovich McLeod TC. 2016.** Early operative versus delayed or nonoperative treatment of anterior cruciate ligament injuries in pediatric patients. *J Athl Training* 51: 425-427. doi: 10.4085/1062-6050.51.5.11
11. **Engdahl KS, Boge GS, Bergström AF, Moldal ER, Höglund OV. 2021.** Risk factors for severe postoperative complications in dogs with cranial cruciate ligament disease - A survival analysis. *Prev Vet Med* 191: 105350. doi: 10.1016/j.prevetmed.2021.105350
12. **Fischer C, Cherres M, Grevel V, Oechtering G, Böttcher P. 2010.** Effects of attachment sites and joint angle at the time of lateral suture fixation on tension in the suture for stabilization of the cranial cruciate ligament deficient stifle in dogs. *Vet Surg* 39: 334-342. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00659.x
13. **Fischer C. 2014.** Rupture of the cranial cruciate ligament in dogs. *Rev CES Med Vet Zootec* 9(2): 324-337.
14. **Fitzpatrick N, Solano MA. 2010.** Predictive variables for complications after TPLO with stifle inspection by arthrotomy in 1000 consecutive dogs. *Vet Surg* 39: 460-474. doi: 10.1111/j.1532-950X.2010.00663.x
15. **Flo G 1975.** Modification of the lateral retinacular imbrication technique for stabilizing cruciate ligament injuries. *J Am Vet Med Assoc* 11: 570-576.
16. **Hans EC, Barnhart MD, Kennedy SC, Naber SJ. 2017.** Comparison of complications following tibial tuberosity advancement and tibial plateau levelling osteotomy in very large and giant dogs 50 kg or more in body weight. *Vet Comp Orthopaed* 30: 299-305. doi: 10.3415/VCOT-16-07-0106
17. **Harasen G. 2008.** Canine cranial cruciate ligament rupture in profile: 2002–2007. *Can Vet J* 49: 193.
18. **Hegemann N, Wondimu A, Kohn B, Brunnberg L, Schmidt MF. 2005.** Cytokine profile in canine immune-mediated polyarthritis and osteoarthritis. *Vet Comp Orthopaed* 18: 67-72.
19. **Hulse D, Saunders B, Beale B, Kowaleski M. 2011.** Extra-articular stabilization of the cranial cruciate deficient stifle with anchor systems. *Tieraerztl Prax K H* 39: 363-367.
20. **Johnson JM, Johnson AL. 1993.** Cranial cruciate ligament rupture. Pathogenesis, diagnosis, and postoperative rehabilitation. *Vet Clin N Am-Small* 23: 717-733. doi: 10.1016/s0195-5616(93)-50078-5

21. **Kowaleski MP. 2012.** Stifle joint. In: Tobias KM, Johnston SA (eds). *Veterinary surgery small animal*. St Louis, USA: Elsevier Saunders. p 936-988.
22. **Lafaver S, Miller NA, Stubbs WP. 2007.** Tibial tuberosity advancement for stabilization of the canine cranial cruciate ligament-deficient stifle joint: surgical technique, early results, and complications in 101 dogs. *Vet Surg* 36: 573-586. doi: 10.1111/j.1532-950X.2007.00307.x
23. **Livet V, Baldinger A, Viguié É, Taroni M, Harel M, Carozzo C, Cachon T. 2019.** Comparison of outcomes associated with tibial plateau levelling osteotomy and a modified technique for tibial tuberosity advancement for the treatment of cranial cruciate ligament disease in dogs: a randomized clinical study. *Vet Comp Orthopaed* 32: 314-323. doi: 10.1055/s-0039-1684050
24. **Lopez DJ, VanDeventer GM, Krottschek U, Aryazand Y, McConkey MJ, Hayashi K, Todhunter RJ, et al. 2018.** Retrospective study of factors associated with surgical site infection in dogs following tibial plateau leveling osteotomy. *J Am Vet Med Assoc* 253: 315-321. doi: 10.2460/javma.253.3.315
25. **Priddy NH 2nd, Tomlinson JL, Dodam JR, Hornbostel JE. 2003.** Complications with and owner assessment of the outcome of tibial plateau leveling osteotomy for treatment of cranial cruciate ligament rupture in dogs: 193 cases (1997-2001). *J Am Vet Med Assoc* 222: 1726-1732. doi: 10.2460/javma.2003.222.1726
26. **Rappa NS, Radasch RM. 2016.** Post operative complications associated with the arthrex canine cranial cruciate ligament repair anchor system in small to medium sized dogs: a retrospective analysis (2009–2012). *Can J Vet Res* 57: 847-852.
27. **Roydev R. 2022.** Long-term clinical and goniometric follow-up of lateral suture surgery in dogs with cranial cruciate ligament rupture. *Bulg J Vet Med* 25: 242-254. doi: 10.15547/bjvm.2021-0129
28. **Snow LA, White R, Gustafson S, Xie L, Hosgood G, Monroe WT, Casey JP, Lopez MJ. 2010.** *Ex vivo* comparison of three surgical techniques to stabilize canine cranial cruciate ligament deficient stifles. *Vet Surg* 39:195-207. doi: 10.1111/j.1532-950X.2009.00635.x
29. **Stauffer KD, Tuttle TA, Elkins AD, Wehrenberg AP, Character BJ. 2006.** Complications associated with 696 tibial plateau leveling osteotomies (2001-2003). *J Am Anim Hosp Assoc* 42: 44-50. -doi: 10.5326/0420044
30. **Taylor J, Langenbach A, Marcellin-Little DJ. 2011.** Risk factors for fibular fracture after TPLO. *Vet Surg* 40: 6876-93. doi: 10.1111/j.1532-950X.2011-00844.x
31. **von Pfeil DJF, Kowaleski MP, Glassman M, Dejardin LM. 2018.** Results of a survey of Veterinary Orthopedic Society members on the preferred method for treating cranial cruciate ligament rupture in dogs weighing more than 15 kilograms (33 pounds). *J Am Vet Med Assoc* 253: 586-597. doi: 10.2460/javma.253.5.586
32. **Vasseur PB. 2003:** Stifle joint. In: Slatter D (ed). *Textbook of small animal surgery*. Vol. 2. St. Louis, USA: Saunders. p 2090–2133.
33. **Wilke VL, Robinson DA, Evans RB, Rothschild MF, Conzemius MG. 2005.** Estimate of the annual economic impact of treatment of cranial cruciate ligament injury in dogs in the United States. *J Am Vet Med Assoc* 227(16): 1604-1607. doi: 10.2460/javma.2005.227.1604
34. **Wucherer KL, Conzemius MG, Evans R, Wilke VL. 2013.** Short-term and long-term outcomes for overweight dogs with cranial cruciate ligament rupture treated surgically or nonsurgically. *J Am Vet Med Assoc* 242: 1364-1372. doi: 10.2460/javma.242.10.1364
35. **Yair N, Yiapanis C, Ben-Amotz R, Meiner Y, Shapiro A, Milgram J. 2023.** Determination of isometric points in the stifle of a dog using a 3d model. *Vet Comp Orthop Traumatol* 36: 324-330. doi: 10.1055/s-0043-1771191