



## Ecografía transvaginal en preinducción de parto: predicción de parto vaginal en gestantes con cesárea anterior

### Transvaginal ultrasound in induction of labour: predicting vaginal delivery in patients with a prior cesarean section.

Julia Ruiz-Sada,<sup>1</sup> Sabina Martí-Gamboa,<sup>2</sup> Olga Redrado-Giménez,<sup>3</sup> María Rodrigo-Rodríguez,<sup>3</sup> María Lapresta-Moros,<sup>4</sup> Sergio Castán-Mateo<sup>5</sup>

#### Resumen

**OBJETIVO:** Determinar qué mediciones de la ecografía transvaginal efectuada en el momento de la inducción actúan como predictoras de éxito de parto vaginal en embarazadas con cesárea anterior. La valoración cervical previa a la inducción del parto se lleva a cabo mediante tacto vaginal y estimación del índice de Bishop. Se trata de un diagnóstico subjetivo y sujeto a variabilidad interobservador, por lo que es necesario encontrar un sistema alternativo objetivo y con mínima variabilidad interindividual.

**MATERIALES Y MÉTODOS:** Estudio analítico, observacional y prospectivo al que se incluyeron pacientes con antecedente de cesárea, previamente inducidas con sonda de doble balón. Antes de la finalización del embarazo a todas las pacientes se les tomó una ecografía transvaginal para determinar: la longitud cervical, ángulo cervical posterior, grosor y dilatación cervical. Se obtuvieron los informes de la preinducción, parto y puerperio.

**RESULTADOS:** Se estudiaron 35 pacientes y la tasa de parto vaginal fue de 52%. Hubo diferencias significativas en la medición de la longitud cervical entre el grupo de parto vaginal y cesárea, en estas últimas fue más larga (26.8 vs 33.5 mm;  $p = 0.036$ ). No se encontraron diferencias en el ángulo cervical posterior, dilatación o grosor cervical.

**CONCLUSIONES:** La longitud cervical se perfila como variable predictora de parto vaginal en la preinducción de embarazadas con cesárea anterior; existen diferencias significativas entre el grupo de embarazadas con parto vaginal luego de una cesárea previa (26.8 mm) y el grupo de pacientes con segunda cesárea (33.5 mm).

**PALABRAS CLAVE:** Inducción del trabajo de parto; parto vaginal; cesárea; dilatación; posparto.

#### Abstract

**OBJECTIVE:** The aim of this study was to determine what circumstances during transvaginal ultrasound predict vaginal delivery in labour induction of patients with a previous caesarean section. Several studies have confirmed that the accuracy of the Bishop's score in predicting the outcome of induction of labour is poor, due to the subjectivity of digital examination, which is also influenced by interobserver variability. That is why it is necessary to find an alternative score which provides objectiveness and minimum interobserver differences.

**MATERIALS AND METHODS:** An observational prospective and analytic study was designed and 35 patients were included. All of them had a previous caesarean section and underwent cervical induction with a double balloon device. Transvaginal ultrasound was run in all the cases, regarding cervical length, posterior cervical angle, thickness and cervical dilation. Moreover, data from delivery and postpartum were recorded.

**RESULTS:** Vaginal delivery rate was 51.6%. Significant differences between cervical length in patients who delivered vaginally and those with a second caesarean section were found (26.8mm versus 33.5mm,  $p = 0.036$ ). No differences were found between posterior cervical angle measures, nor cervical dilation or cervical thickness.

<sup>1</sup> FEA Obstetricia y Ginecología. Fundación Hospital de Calahorra, España.

<sup>2</sup> Departamento de Diagnóstico Prenatal y Ecografía.

<sup>3</sup> Médico interno residente.

<sup>4</sup> Servicio de Urgencias, paritorio y puerperio.

<sup>5</sup> Jefe del servicio de Obstetricia. Hospital Universitario Miguel Servet, Zaragoza, España.

**Recibido:** octubre 2017

**Aceptado:** junio 2018

#### Correspondencia

Julia Ruiz Sada  
juliaruizsada@gmail.com

#### Este artículo debe citarse como

Ruiz-Sada J, Martí-Gamboa S, Redrado-Giménez O, Rodrigo-Rodríguez M, Lapresta-Moros M, Castán-Mateo S. Ecografía transvaginal en preinducción de parto: predicción de parto vaginal en gestantes con cesárea anterior. Ginecol Obstet Mex. 2018 agosto;86(8):502-509. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v86i8.1722>



**CONCLUSIONS:** Cervical length is outlined as a predictive variable of vaginal delivery in preinduction of patients with a previous cesarean section. It has been demonstrated that this measurement is significantly shorter in patients having a vaginal delivery (26.8mm) than in patients with a second cesarean section (33.5 mm).

**KEYWORDS:** Labour induced; Vaginal delivery; Caesarean section; Dilatation; Parturition; Postpartum period.

## ANTECEDENTES

La inducción del parto en pacientes con cesárea segmentaria transversa anterior es posible y se trata de un procedimiento seguro para la madre y el feto.<sup>1</sup> Estas pacientes tienen un riesgo incrementado de rotura uterina debido a la cicatriz existente, que aumenta en el caso de preinducción con fármacos.<sup>2,3</sup>

Esta circunstancia propició la búsqueda de métodos mecánicos, con menor riesgo de rotura. En el decenio de 1960 la utilización de sondas de Foley para preinducción del parto demostró buenos resultados medidos en tasa de parto vaginal.<sup>4</sup> Quizá debido a esos buenos resultados iniciales con la sonda de Foley como método de preinducción se diseñó un nuevo método de maduración cervical mecánica alternativo a ésta y con una aplicación más específica para este fin: el balón de Cook® o sonda de doble balón.<sup>5</sup>

La indicación de preinducción en una embarazada se efectúa en función de las características cervicales. Esta valoración se lleva a cabo mediante tacto vaginal y puntuación de la prueba de Bishop. Se trata de un diagnóstico subjetivo y sujeto a gran variabilidad interobservador, por lo que muchos autores se han planteado encontrar un sistema de valoración objetivo y con mínima variabilidad interindividual, para lo que la ecografía transvaginal se ha propuesto como uno de los mejores métodos.<sup>6,7,8</sup>

Pandis y su grupo<sup>9</sup> plantearon este tipo de ecografía como una alternativa eficaz en la predicción de inducción del parto; su interés se centró en la medición de la longitud cervical. Encontraron un punto de corte de 19 mm que predecía el parto vaginal en las siguientes 24 horas a la inducción. El grupo de Bahadori<sup>10</sup> estudió el ángulo cervical posterior para predicción del parto, compararon el valor de éste en pacientes con parto vaginal y por cesárea. Obtuvieron un valor medio de 112.57° en el grupo de parto vaginal y de 98.23° en quienes se practicó cesárea ( $p < 0.05$ ).

El objetivo de este estudio consistió en determinar qué mediciones de la ecografía transvaginal efectuada en el momento de la inducción actúan como predictoras de éxito de parto vaginal en embarazadas con cesárea anterior. La valoración cervical previa a la inducción del parto se lleva a cabo mediante tacto vaginal y estimación del índice de Bishop. Se trata de un diagnóstico subjetivo y sujeto a variabilidad interobservador, por lo que es necesario encontrar un sistema alternativo objetivo y con mínima variabilidad interindividual.

## MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio analítico, observacional y prospectivo al que se incluyeron embarazadas de término atendidas entre el 15 de noviembre de 2014 y el 15 de mayo de 2016 en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España,

con necesidad de preinducción para inicio del trabajo de parto.

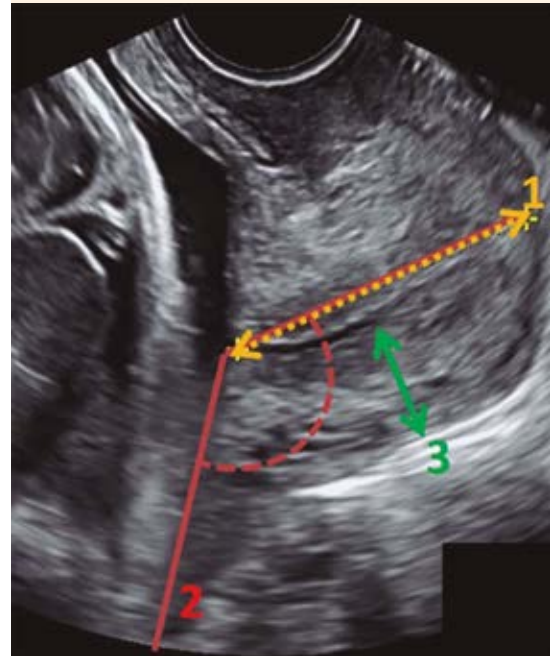
Criterios de inclusión: embarazadas a término (37-42 semanas) con antecedente de cesárea segmentaria transversa, gestación única con feto vivo en presentación cefálica, membranas íntegras y cérvix no favorable (Bishop menor de 6).

Criterios de exclusión: pacientes con indicación de preinducción con sonda de doble balón (CIR, oligoamnios y falla o contraindicación de prostaglandina), edad gestacional menor de 37 semanas, presentación no cefálica y las preinducciones con otro tipo de dilatador mecánico.

Todas las pacientes se exploraron mediante tacto vaginal; las características cervicales se determinaron con la escala de Bishop, los parámetros se reunieron de modo independiente. El mismo observador hizo una ecografía transvaginal para evaluar: longitud cervical, ángulo cervicouterino posterior (ángulo formado entre la longitudinal que une los orificios cervicales externo e interno y la pared posterior uterina) y el grosor cervical. Estos parámetros ecográficos se ilustran en la **Figura 1**.

En todas las pacientes se utilizó una sonda de doble balón o sonda de Cook®. El dispositivo consta de dos globos que, inflados, ejercen presión sobre el orificio cervical interno y externo. Esto genera una descarga local de prostaglandinas y la dilatación mecánica del cuello.

Las variables sociodemográficas, antecedentes personales y reproductivos maternos se obtuvieron mediante una revisión pormenorizada de la historia clínica materna y neonatal que, junto con los datos ecográficos y la puntuación de Bishop, se incorporaron a una base de datos informatizada utilizando la aplicación IBM *Statistics Process Social Sciencies* 21.0 para Win-



**Figura 1.** Parámetros ecográficos.

1. Longitud cervical.
2. Ángulo cervical posterior.
3. Grosor cervical.

dows (IBM®, 1989, 2012). Esta misma permitió, posteriormente, el análisis estadístico.

En todas las pruebas estadísticas se tomó como valor de referencia de significación una  $p < 0.05$ .

En el estudio descriptivo se expresaron las variables cuantitativas: media y desviación típica (mediana y el rango si no seguían una distribución normal). Los datos de las variables cualitativas se presentaron en porcentajes.

En el estudio analítico se utilizó la prueba de  $\chi^2$  de Pearson para comparación de variables cualitativas. Cuando la variable dependiente fue cuantitativa y la independiente cualitativa dicotómica (comparación de dos medias), se



utilizó la prueba t de Student-Fisher (en caso de no seguir una distribución normal se utilizó la prueba no paramétrica U de Mann-Whitney).

## RESULTADOS

Se indujeron con sonda de doble balón 35 pacientes debido a su antecedente de cesárea segmentaria transversa. Se obtuvieron datos de 31 pacientes que cumplieron con los criterios de inclusión, y se excluyó a 4 por pérdidas o falta de datos referentes a la exploración ecográfica previa a la inserción del dispositivo.

Los resultados de las variables sociodemográficas de la muestra se encuentran en el **Cuadro 1**.

En todos los casos la exploración se efectuó mediante ecografía transvaginal; los resultados están anotados en el **Cuadro 2**.

La puntuación media de Bishop calculada para estas pacientes fue de 2.94. Los datos referentes a la exploración física se especifican en el **Cuadro 3**.

El tiempo medio transcurrido entre la colocación del dispositivo y su retiro fue de 1008.5 minutos

**Cuadro 1.** Resultados de las variables sociodemográficas

Parámetro	Media	Desviación típica
Edad materna (años)	33.42	3.931
IMC (kg/m <sup>2</sup> )	30.35	4.753

**Cuadro 2.** Parámetros medidos mediante ecografía transvaginal

Parámetro	Media	Desviación típica
Longitud cervical (mm)	30.06	9.06
Dilatación (mm)	4.01	2.27
Ángulo posterior (°)	128.89	17.08
Grosor cervical (mm)	18.15	4.87

**Cuadro 3.** Datos referentes a la exploración mediante tacto vaginal

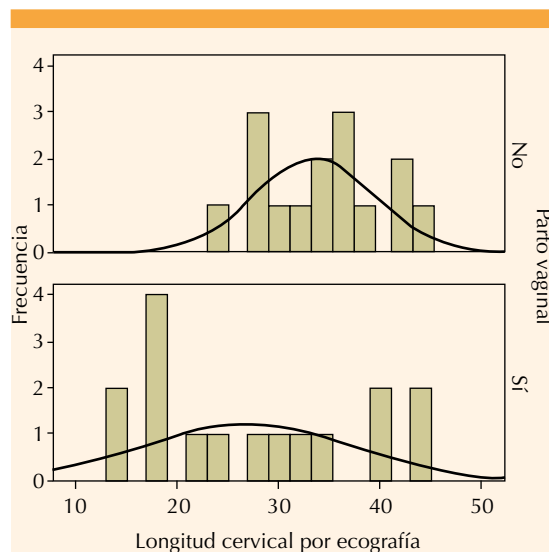
Variable	Media	Desviación típica
Puntuación global	2.94	1.15
Dilatación	Mediana	Rango
	1	0-2
Borramiento	0-30%	25.8%
	30-60%	61.3%
	60-80%	9.7%
	>80%	3.2%
Altura de presentación	Sobre ES	74.2%
	Plano 0	25.8%
	Firme	12.9%
Consistencia cervical	Intermedia	58.1%
	Blanda	29%
Posición del cuello uterino	Posterior	77.4%
	Media	22.6%
	Anterior	0%

(desviación típica 312 minutos, límites 345 y 1380). El tiempo total medio calculado desde la inserción de la sonda de doble balón hasta el momento del parto fue de 1580.32 minutos ( $\pm$  425.90 minutos), lo que equivale a 26 horas y 20 minutos.

La tasa de parto vaginal conseguida con el uso de la sonda de doble balón en el grupo estudiado fue de 51.6%.

Se llevó a cabo un estudio analítico que comparó los resultados de dos grupos: las pacientes con parto vaginal luego de la preinducción con sonda de doble balón y el grupo de pacientes con cesárea en el embarazo actual.

Hubo diferencias significativas en la medida de la longitud cervical media entre el grupo de parto vaginal y cesárea, este último fue significativamente más largo (26.8 vs 33.5 mm;  $p = 0.036$ ). Estos datos se ilustran en la **Figura 2**.



**Figura 2.** Longitud cervical en los grupos: parto vaginal y cesárea.

No se encontraron diferencias en la dilatación, ángulo cervical posterior o grosor cervical. Los datos se encuentran en el **Cuadro 4**.

La consistencia del cuello uterino, la posición y la altura de la presentación fetal, analizadas mediante tacto vaginal, no tuvieron diferencias significativas entre los grupos. Sin embargo, la

**Cuadro 4.** Características ecográficas de los grupos parto vaginal y cesárea

Parámetro	Parto vaginal	Media	Desviación típica	p
Longitud cervical (mm)	No	33.53	5.94	0.036
	Sí	26.81	10.40	
Dilatación (mm)	No	3.57	2.40	0.290
	Sí	4.44	2.14	
Ángulo posterior (°)	No	124.69	17.012	0.225
	Sí	132.79	16.81	
Grosor cervical (mm)	No	18.15	4.87	0.774
	Sí	17.88	6.042	

dilatación ( $p = 0.023$ ) y el grado de borramiento cervical ( $p = 0.03$ ), valoradas clínicamente, sí mostraron diferencias significativas entre el grupo de parto y el de cesárea.

## DISCUSIÓN

La ecografía transvaginal permite determinar la longitud cervical y otras variables que se están abriendo camino como predictoras de parto, como la medición del ángulo cervical posterior.

En nuestra investigación, la longitud cervical media de la cohorte con parto vaginal fue de 26.8 mm, mientras que en la que se practicó cesárea fue de 33.5 mm. Esta diferencia, a priori clínicamente relevante, fue estadísticamente significativa ( $p = 0.036$ ).

Nuestros resultados se relacionan con los obtenidos previamente por otros grupos: Bahadori y colaboradores,<sup>10</sup> en un estudio prospectivo con 101 embarazadas a término, sin factores de riesgo, también utilizaron la longitud cervical como factor predictivo de parto y obtuvieron una longitud cervical media de 28.9 mm en el grupo de parto vaginal y 31.5 mm en el grupo de cesárea ( $p = 0.16$ ).

Uyar y sus coautores<sup>11</sup> evaluaron 189 pacientes en quienes observaron una media de 22.9 mm en la medida del cuello uterino de pacientes con parto vaginal, frente a 31 mm en el caso de las embarazadas con cesárea. Esta diferencia, al igual que en nuestro estudio, alcanzó significación estadística.

El grupo de Elghorori<sup>12</sup> también estudió la ecografía transvaginal en su trabajo; incluyeron los datos de 104 embarazadas en las que se obtuvieron resultados similares a los observados en nuestro estudio: la longitud cervical observada fue de 41 mm en el grupo de cesárea y 31 mm en el grupo de mujeres con parto vaginal ( $p = 0.002$ ).



El análisis efectuado por Keepanasseril<sup>13</sup> incluyó una población de 311 embarazadas sin factores de riesgo. En el análisis demostró que la menor longitud cervical se relaciona con mayor tasa de parto vaginal luego de la inducción de éste ( $p < 0.001$ ).

Por último, la investigación de Gómez-Laencina,<sup>14</sup> que incluyó datos de 177 embarazadas sanas, estableció una relación significativa entre las pacientes con cuello uterino más corto y menor tasa de cesárea. Determinó un punto de corte de 25.2 mm por encima del cual aumentaba la tasa de cesárea hasta 59% de las pacientes. Por debajo de éste la tasa de cesárea fue de 17.2% ( $p < 0.0001$ ). En el **Cuadro 5** se resumen los datos de los estudios referidos.

Debido al hallazgo inicial de correlación entre la longitud cervical y la tasa de parto vaginal en pacientes preinducidas, muchos autores comenzaron a investigar nuevas variables que ayudaran a la predicción de éxito en las inducciones de término. Una de ellas es la medición del ángulo formado entre la longitudinal que une los orificios cervicales externo e interno y la pared posterior uterina. Esta medida ecográfica se denomina ángulo cervical posterior.

En nuestro estudio se efectuó esta medición en 27 de las pacientes y se obtuvo una media de 124.6° en el grupo de gestantes con parto vaginal, y de 132.7° en el de cesárea. Esta diferencia que, *a priori*, se encuentra en relación con los resultados hallados previamente por otros autores, no alcanzó significación estadística en nuestro trabajo, quizá por el tamaño de muestra, dada la especificidad de los criterios de selección.

Bahadori y sus coautores<sup>10</sup> sí observaron diferencias significativas en la medición del ángulo cervical posterior. En su estudio se determinó un ángulo de 112.57° en el grupo de parto vaginal y 98.23° en las pacientes con cesárea ( $p = 0.001$ ). Quizá el mayor tamaño de muestra de esta investigación permitió evidenciar la correlación.

Keepanasseril y su grupo, en su estudio de 2012 que incluyó 311 embarazadas, concluyó que cuanto más amplio es el ángulo obtenido en la medición ecográfica, mayores probabilidades de parto tiene la paciente.<sup>13</sup>

Cheung y su grupo,<sup>15</sup> por su parte, llevaron a cabo un estudio con una amplia muestra ( $n = 460$ ), de la que concluyeron que un ángulo cervical posterior mayor a 120° se relacionaba con una elevada probabilidad de parto vaginal.

**Cuadro 5.** Estudios disponibles: longitud cervical en pacientes con parto vaginal o cesárea

Autor, año	n	Longitud cervical (mm) Grupo parto vaginal	Longitud cervical (mm) Grupo cesárea
Ruiz Sada, 2016	31	26.81	33.53
Bahadori, 2013	101	28.9	31.5
Uyar, 2009	189	22.9	31
Elghorori, 2006	104	31	41
Keepanasseril, 2012	311	Menor	-
Gómez-Laencina, 2012	177	<25.2	-
Bastani, <sup>16</sup> 2011	200	Menor	-
Cheung, 2010	460	23.9	27.2
Bastani, <sup>17</sup> 2009	213	21	26



El tamaño de la población estudiada en este trabajo es inferior al de otras investigaciones, lo que limitó su poder estadístico. Las embarazadas con antecedente de cesárea corresponden a una proporción reducida de las pacientes atendidas en el Hospital Universitario Miguel Servet de Zaragoza, España. Más aún, si consideramos que sólo son elegibles quienes requieren preinducción. Quizá al ampliar el periodo de reclutamiento, y con ello el tamaño de muestra, muchos de los resultados observados y clínicamente relevantes alcanzarían significación.

En la mayor parte de los trabajos revisados los datos referentes a las características epidemiológicas de la población estudiada, al curso gestacional y a las complicaciones materno-fetales suelen obtenerse a partir de bases de datos poblacionales o mediante encuesta telefónica. En este trabajo se efectuó un estudio exhaustivo de la historia clínica de cada paciente por un mismo investigador. De este modo se evitaron fuentes externas de error en la interpretación y transcripción de datos y se pudo recabar toda la información deseada de forma detallada, con ello aumentó la validez interna de los resultados. Así mismo, todas las mediciones ecográficas y referentes a la exploración clínica las llevaron a cabo dos exploradores ciegos, lo que contribuyó a potenciar el poder estadístico del estudio.

## CONCLUSIONES

La exploración ultrasonográfica ha mejorado los resultados obtenidos en valoración del cuello uterino previa a la preinducción del parto. Esta técnica sustituye la subjetividad interobservador de la exploración mediante tacto vaginal y aporta objetividad en las mediciones.

La longitud cervical ha demostrado diferencias significativas entre el grupo de embarazadas con

parto vaginal después de una cesárea previa, y el grupo de pacientes con segunda cesárea, con valores de 26.81 y 33.53 mm, respetivamente ( $p = 0.036$ )

Por último, si bien en nuestro estudio no se demostraron diferencias estadísticamente significativas, el ángulo cervical posterior se perfila como otra de las variables predictoras de parto vaginal en la preinducción de embarazadas a término con el antecedente de una cesárea.

El análisis iniciado en esta investigación constituye un buen punto de partida a partir del cual, ampliando el periodo de reclutamiento y aumentando el tamaño de muestra, puede conseguirse mayor validez y precisión de las mediciones. Una muestra de mayor tamaño permitirá diseñar modelos predictivos para establecer diferentes grupos con mejores y peores perspectivas de parto vaginal luego de una inducción médica del parto.

## REFERENCIAS

1. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Birth After Previous Caesarean Birth: Green-Top Guideline No. 45. London (UK): RCOG; 2007;17.
2. Boyon C, et al Cervical ripening: is there an advantage for a double balloon device in labour induction? DOI: 10.1016/j.gyobfe.2014.07.035.
3. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Parto vaginal tras cesárea anterior [Internet]. Madrid: Protocolos Asistenciales en Obstetricia; 2010 [citado 2017 Oct 10]. Disponible en: <http://www.prosego.com>.
4. Jozwiak M, et al. Cervical ripening with Foley catheter for induction of labor after cesarean section: a cohort study. <https://doi.org/10.1111/aogs.12320>.
5. Rab MT, et al. Transcervical Foley's catheter versus Cook balloon for cervical ripening in stillbirth with scarred uterus: a randomized controlled trial. doi. 10.3109/14767058.2014.947576.
6. Feghali M, et al. Preterm induction of labor: predictors of vaginal delivery and labor curves. <https://doi.org/10.1016/j.ajog.2014.07.035>.
7. Dhall K, et al. Evaluation of pre-induction scoring systems. <https://doi.org/10.1111/j.1479-828X.1987.tb01015.x>.



8. Kolkman DG, et al. The Bishop score as a predictor of labor induction success: a systematic review. doi: 10.1055/s-0032-1331024.
9. Pandis GK, et al. Preinduction sonographic measurement of cervical length in the prediction of successful induction of labor. doi: 10.1046/j.0960-7692.2001.00580.x
10. Bahadori G, et al. Predicting factor son cervical ripening and response to induction in women pregnant over 37 weeks. <http://dx.doi.org/10.11152/mu.2013.2066.153>.
11. Uyar Y, Erbay G, Demir BC, Baytur Y. Comparison of the Bishop score, body mass index and transvaginal cervical length in predicting the success of labor induction. <https://doi.org/10.1007/s00404-008-0915-x>.
12. Elghorori MRM, et al. Comparison between subjective and objective assessments of the cervix before induction of labour. <https://doi.org/10.1080/01443610600797459>.
13. Keepanasseril A, et al. A new objective scoring system for the prediction of successful induction of labour. <https://doi.org/10.3109/01443615.2011.637142>.
14. Gómez-Laencina AM, et al. Sonographic cervical length as a predictor of type of delivery after induced labor. <https://doi.org/10.1007/s00404-011-2178-1>.
15. Cheung CW, et al. Outcome of induction of labour using maternal characteristics, ultrasound assessment and biochemical state of the cervix. <https://doi.org/10.3109/14767051003678135>.
16. Bastani P, et al. Transvaginal ultrasonography compared with Bishop score for predicting cesarean section after induction of labor. doi: 10.2147/IJWH.S20387.
17. Tan PC, et al. Transvaginal sonography of cervical length and Bishop score as predictors of successful induction of term labor: the effect of parity. Clin Exp Obstet Gynecol 2009;36(1):35-9.

### CITACIÓN ACTUAL

De acuerdo con las principales bases de datos y repositorios internacionales, la nueva forma de citación para publicaciones periódicas, digitales (revistas en línea), libros o cualquier tipo de Referencia que incluya número DOI (por sus siglas en inglés: Digital Object Identifier) será de la siguiente forma:

#### REFERENCIAS

1. Shamah-Levy T y col. <http://dx.doi.org/10.21149/8815>
2. Beheiry HM, et al. Correlations of complete blood count, liver enzyme and serum uric Acid in Sudanese pre-eclamptic cases. <http://dx.doi.org/10.18203/2320-1770.ijrcog20181322>
3. Pérez-García GE. Carcinogénesis de los tumores serosos: implicaciones quirúrgicas, avances recientes y futuros retos para su diagnóstico y tratamiento. DOI: <https://doi.org/10.24245/gom.v8i6.1974>
4. Treviño-Báez JD, y col. Exactitud diagnóstica del índice de riesgo de malignidad II en mujeres posmenopáusicas con tumor anexial. <https://doi.org/10.1016/j.circir.2015.10.007>