

# Lesión Renal Aguda Postcontraste en Pacientes con Cáncer

ALM de Francisco<sup>a</sup>, Marta Arias Guillén<sup>b</sup>, Begoña Pérez Valderrama<sup>c</sup>, Carmen Sebastiá<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Catedrático de Medicina Universidad de Cantabria. Servicio de Nefrología. Hospital Universitario Marqués de Valdecilla. Santander

<sup>b</sup> Servicio Nefrología. Hospital Clinic Universitario Barcelona

<sup>c</sup> Servicio Oncología Médica. Hospital Virgen del Rocío, Sevilla

<sup>d</sup> Servicio Radiodiagnóstico. Hospital Clinic Universitario Barcelona

## Enlaces de Interés

- [Conferencia de Controversias de KDIGO sobre onconeurología: daño renal y neoplasias malignas de órganos sólidos y manejo del cáncer renal. 2020](#)

Fecha actualización: 19/09/2019

## TEXTO COMPLETO

Editorial relacionado: Lesión Renal Aguda Postcontraste en Pacientes con Cáncer Angel L M de Francisco y col. *Nefrología. 2019.*

Open access: 10.1016/j.nefro.2019.02.001

Disponible on line: 21.04.2019

Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica [1] el cáncer sigue constituyendo una de las principales causas de morbilidad del mundo en continuo crecimiento. Las estimaciones poblacionales indican que el número de casos nuevos probablemente aumente en un 70 % en las próximas décadas, alcanzando los 24 millones de casos aproximadamente en el año 2035. También en España, el cáncer es una de las principales causas de morbilidad con 228.482 casos estimados para el año 2017 y una previsión de 315.413 casos para el año 2035.

En el estudio del paciente con cáncer, la información obtenida mediante procedimientos radiológicos utilizando medios de contraste (MC) es de gran importancia para el diagnóstico y evolución de la enfermedad y los MC se utilizan cada vez más para obtener mejores imágenes en un amplio espectro

de áreas como la tomografía computarizada (TC) y la resonancia magnética (RM).

## Cáncer y Riñón

Las relaciones entre cáncer y riñón han sido cada vez mejor estudiadas y en la actualidad se conocen múltiples vías de interacción: insuficiencia renal aguda o crónica, trastornos hidroelectrolíticos, nefropatías glomerulares, efectos tóxicos de las diferentes quimioterapias, etc. De todas esas complicaciones renales, la insuficiencia renal aguda por administración intravascular de contraste yodado ha sido ampliamente discutida, especialmente sus medios de prevención. En el caso del paciente oncológico la posibilidad de lesión renal aguda se acentúa por varias razones, destacando: la coincidencia con otros factores nefrotóxicos, situaciones de inadecuada perfusión renal, la administración frecuente de contraste yodado (TC y PET-TC con contraste) imprescindible para la correcta valoración de la enfermedad neoplásica y en muchos casos la existencia de insuficiencia renal previa (Filtrado Glomerular inferior a 60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>). Existen estudios recientes que consideran que la lesión renal aguda postcontraste (LRA-PC) es un estado transitorio con elevaciones asintomáticas en los valores de creatinina en suero sin traducción clínica [2]. Hay no obstante estudios que han demostrado que las tasas de mortalidad a corto y largo plazo son significativamente más altas en pacientes con LRA-PC en comparación con pacientes sin LRA-PC [3]. Además, la historia de LRA-PC puede estar asociada con el desarrollo de enfermedad renal crónica (ERC) y la progresión a enfermedad renal terminal (ERT) en el largo plazo [4] [5].

## Factores de Riesgo de Lesión Renal Aguda post contraste

Entre algunas de las modificaciones de las recomendaciones que recientemente han sido publicadas en las nuevas guías de la Sociedad Europea de Radiología Urogenital (ESUR 10) [6] [7] destaca el cambio de la denominación, de manera que la llamada Insuficiencia Renal Aguda inducida por contraste yodado (IRA-IC) pasa a denominarse Lesión Renal Aguda-Post Contraste. Ello viene motivado porque en la mayor parte de los casos la lesión renal es coincidente y no necesariamente causada por el contraste.

Uno de los cambios más importantes en estas nuevas recomendaciones, tiene que ver con los factores de riesgo relacionados con el paciente y concretamente con los pacientes oncológicos. La insuficiencia renal continúa admitida como el factor de riesgo más importante para LRA-PC. Sin embargo, otros factores de riesgo previamente incluidos, han sido excluidos. Según los autores de la última versión ESUR10, muchos metaanálisis y revisiones sistemáticas de estudios no controlados han identificado una gran cantidad de posibles factores de riesgo clínico para la Insuficiencia Renal

Aguda (IRA) en general, como edad avanzada, mujeres, bajo IMC, factores clásicos de riesgo cardiovascular y metabólico, malignidad, inflamación, sangrado, anemia e hiperuricemia [6]. Sin embargo, su objeción es que en los estudios no controlados no se pueden diferenciar de manera confiable los factores de riesgo clínico basales de aquellos efectos atribuibles específicamente al contraste. Y en base a ello, los autores consideran únicamente como factores de riesgo además de la insuficiencia renal, la deshidratación y el estado crítico o fallo multiorgánico del paciente. La edad, la presencia de un único riñón, antecedente de trasplante (renal, pancreático o hepático) dejan de considerarse factores de riesgo. La insuficiencia cardíaca estadio 3 ó 4, (según la clasificación NYHA) no es un factor de riesgo en sí mismo, sino en el sentido que impide la correcta hidratación del paciente por la restricción de líquidos que conlleva. Y la malignidad, en contra de la opinión de muchos especialistas en Nefrología ha sido también excluida.

¿Porqué el paciente oncológico tiene un factor de riesgo alto de Lesión Renal Aguda post contraste y no debe ser excluido? 1: El paciente oncológico tiene más riesgo de IR Aguda

Hay muchos estudios que reflejan este mayor riesgo de Insuficiencia renal aguda en el paciente oncológico. Así en un estudio danés que incluye 37,267 pacientes con cáncer, el riesgo de IRA (definido como un > 50% de aumento en los valores de creatinina sérica) fue del 17.5% al año del diagnóstico y 27% a los 5 años [8]. En pacientes hospitalizados sin cáncer la incidencia de IRA fue del 5% mientras que alcanzó el 12% en pacientes oncológicos [9].

En un centro de referencia para cáncer con 3558 pacientes, la posibilidad (OR) para desarrollar IRA fue significativamente mayor para una serie de factores de riesgo, destacándose el uso de medios de contraste: diabetes (OR, 1.89; intervalo de confianza [IC] del 95%, 1.51-2.36), quimioterapia (OR, 1.61; IC 95%, 1.26-2.05), contraste intravenoso (OR, 4.55; IC 95%, 3.51-5.89), hiponatremia (OR, 1.97; IC 95%, 1.57-2.47) y antibióticos (OR, 1.52; IC 95%, 1.15-2.02) [9]. Y este riesgo superior de desarrollar una IRA (incluidos pacientes oncológicos) tiene sus consecuencias: un aumento de estancia hospitalaria, de mortalidad y de costos [10].

## 2: Edad e Insuficiencia Renal

Por la edad , el paciente oncológico asocia alteraciones renales frecuentes. La edad media de los pacientes en el momento del diagnóstico de cáncer es de 65 años. Del 47% de los sobrevivientes de cáncer, casi la mitad tienen 70 años o más y solo un 5% tiene menos de 40 años [11]. El envejecimiento de la población aumenta el número de pacientes cuyo cáncer se complica con otras enfermedades crónicas. En el estudio EPIRCE de la Sociedad Española de Nefrología sobre la

población general española [12] un 22% de los pacientes adultos mayores de 65 años tenían un filtrado glomerular < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> .

Los datos de insuficiencia renal (FG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup>) en pacientes con cáncer de todas las edades son variables: desde el 18% en el estudio BIRMA [13] hasta el 22% en USA [14] o 25% en Japón [15]. En un estudio realizado por nosotros en pacientes oncológicos hospitalizados en España un 18.2% tenían FG < 60 ml/min/1.73m<sup>2</sup> )[16].

Por tanto, una segunda razón es la frecuente insuficiencia renal en el paciente oncológico especialmente en aquellos en los que el cáncer es más frecuente con edades > de 65 años.

### 3.- Tratamientos nefrotóxicos

Un 50% de los medicamentos contra el cáncer se excretan predominantemente en la orina y el 80% de los pacientes reciben fármacos potencialmente nefrotóxicos y/o para los que se debe ajustar la dosis [13]. La presencia de insuficiencia renal preexistente, puede limitar el uso de regímenes por lo demás activos que pueden ser curativos. Esta combinación de cáncer, enfermedad renal y mortalidad ha llevado al reconocimiento de que la Nefrología y la Oncología están estrechamente vinculadas y al nacimiento de la subespecialidad Onconefrología [17].

Muchos cánceres afectan a la función renal. Algunos directamente como el mieloma, por infiltración del parénquima renal en leucemias y linfomas, por obstrucción o glomerulopatías secundarias. Otros indirectamente por hipovolemia (vómitos, diarrea, ascitis..), sepsis, insuficiencia cardiaca o trastornos metabólicos como la hipercalcemia. Es importante considerar, especialmente en el paciente oncológico, que el efecto combinado con otras drogas potencialmente nefrotóxicas, como por ejemplo el contraste yodado, aumenta el riesgo de daño renal [18]. Sendur y cols encontraron que en pacientes con exposición a medios de contraste una semana antes de la administración de cisplatino, el riesgo de LRA-PC fue significativamente mayor que en pacientes sin dicha exposición [19].

### 4.- Frecuencia de estudios con Medios de Contraste

Las recomendaciones para el estadiaje y seguimiento de los tratamientos del cáncer, requieren de la realización de estudios con contraste yodado con mucha frecuencia. En la mayoría de los tumores se recomienda TC toracoabdominal con contraste cada 3 o 6 meses los 2 o 3 primeros años, y incluso con mayor frecuencia si el paciente es incluido en un ensayo clínico, y anualmente hasta los 5 o incluso los 10 primeros años [20][21].

No está claro si la repetición de los estudios radiológicos con administración de contrastes yodados, como es el caso de algunos pacientes oncológicos, aumenta el riesgo de LRA-PC. Los estudios son con frecuencia observacionales retrospectivos con muchas diferencias entre los pacientes respecto a hidratación, dosis y tipo de contraste, vía de administración, comorbilidades, asociación de fármacos nefrotóxicos..etc. Incluso los estudios con Propensity Machted Score (PMS) ajustando determinadas variables no están exentos de sesgo por indicación. No obstante Hsieh y cols [22] estudiaron con PMS 7100 pacientes con enfermedad renal crónica no avanzada sometidos a TC con contraste y con PMS ajustaron otra población de 7.100 pacientes sometidos a TC sin contraste. Encontraron un riesgo mucho mayor de desarrollar enfermedad renal terminal en los 2 grupos de exposición  $>1$  y  $<2$  exposiciones a contraste por año y 2 o más exposiciones por año de promedio (HR ajustada = 8.13; IC del 95%, 5.57-11.87 y HR ajustada = 12.08; IC del 95%, 7.39-19.75, respectivamente) en comparación con los pacientes que se sometieron a TC sin uso de medio de contraste. Parece que lo que representa un claro riesgo de daño renal son la repetición de exposición con contraste a las 36-72 horas o los estudios radiológicos realizados con carácter urgente.

##### 5. Perdida de la reserva funcional renal (RFR) o daño renal oculto

La RFR representa la capacidad del riñón para aumentar el filtrado glomerular en respuesta a ciertos estímulos fisiológicos (ingesta proteica elevada, perfusión de aminoácidos) o patológicos (primera fase de la diabetes). La diferencia entre el máximo filtrado glomerular y el filtrado basal es lo que representa la RFR. Puede haber un daño renal en el que la pérdida del filtrado glomerular se compensa por nefronas intactas y por el uso de la reserva funcional renal de manera que no se eleva la creatinina. Tras una agresión renal repetida (descompensación de insuficiencia cardiaca, isquemia/reperfusión, uso repetido de contraste yodado o fármacos nefrotóxicos) se pierde la RFR. Y esto puede ocurrir en pacientes oncológicos especialmente. Por tanto, en ausencia de elevación de la creatinina sérica no puede descartarse lesión renal aguda y la posibilidad de daño renal subclínico no puede ser descartado tras varias agresiones renales [23].

##### Prevención de la lesión renal aguda postcontraste (LRA-PC) en el paciente oncológico

Las medidas preventivas por las razones anteriormente expuestas deben ser especialmente seguidas en el paciente oncológico que en nuestra opinión es un paciente de riesgo cuando su FG  $< 45$  ml/min/1.73m<sup>2</sup>. Es aconsejable como medida preventiva (además de una adecuación de la dosis de contraste al filtrado glomerular) la correcta hidratación sin que haya diferencias entre suero salino y bicarbonato. Tampoco hay diferencias entre N acetil cisteína oral y placebo [24]. No se recomienda

el uso de hidratación oral (en lugar de intravenosa) en pacientes con riesgo de IRA como es el caso concreto de los pacientes oncológicos con algunas excepciones [25]. Recientemente se ha demostrado que el ayuno prolongado para líquidos y sólidos es en sí mismo un factor de riesgo para la LRA-PC por el componente de deshidratación que provoca en el paciente. Actualmente se recomienda que el paciente se hidrate correcta y profusamente y en muchos hospitales tampoco se realiza el ayuno de sólidos aumentando el bienestar del paciente oncológico [26].

Recomendaciones de diferentes Guías sobre el tipo de MC para prevención de LRA-PC

ESUR10 no refiere diferencias entre la inyección de contraste de *¿baja osmolaridad* (577-823 mosm/kg H<sub>2</sub>O) o *isosmolar* (290 mosm/kg H<sub>2</sub>O) [6]. No obstante el MC *isosmolar* iodixanol induce menos efectos citotóxicos en células tubulares en cultivo y menos radicales óxidos que los de *¿baja osmolaridad* iohexol e iopamidol [27]. Además, en pacientes de alto riesgo, el dímero *isoosmolar* iodixanol se asocia con menos efectos nefrotóxicos que los de *¿baja*" osmolaridad [28].

La incidencia de LRA-PC, diálisis o mortalidad en pacientes de alto riesgo ajustados por PMS fue similar en CT con *isoosmolar* (Iodixanol) que en pacientes que no recibieron contraste. Ello no puede ser aplicado a contrastes de *baja osmolaridad* en pacientes de alto riesgo [29].

La utilización de MC *isosmolar* está contemplada en diferentes guías sobre la prevención de LRA-PC:

- ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS: aseveran que para evitar el empeoramiento de la enfermedad subyacente, *¿utilizar una estrategia de protección renal que incluya el uso de medios de contraste isosmolares durante la angiografía* [30].

- American Society of Nephrology (ASN): Geriatric nephrology curriculum 2009: los pacientes mayores se someten más frecuentemente a procedimientos invasivos, a medicaciones nefrotóxicas, y a medios de contraste, que incrementan el riesgo de lesión renal aguda. Las estrategias de protección renal incluyen entre otras la hidratación iv y los medios de contraste isosmolares [31].

- Guías KDIGO 2012 [25]: recomiendan que todas las personas con GFR

a) Evidenciar factores de riesgo como diabetes, deshidratación, agentes nefrotóxicos, insuficiencia cardiaca, pacientes oncológicos, etc.

b) Evitar agentes de alta osmolaridad (1B). Los agentes *isoosmola*res en comparación con los agentes de *baja osmolaridad* se asocian con tasas más bajas de AKI en algunos, pero no en todos

los estudios. Donde sea posible, los agentes isosmolares deben ser utilizados en personas con ERC con alto riesgo de AKI (GFR < 30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>)

- American Society of Nephrology: en su programa educativo en Onconefrología de 2016, reconoce que el paciente con cáncer necesita una aproximación especial (por múltiples exploraciones, asociación de fármacos nefrotóxicos, situaciones hemodinámicas complejas etc ) para prevenir la LRA-PC. Establece una serie de medidas preventivas en pacientes con TFG
- Guidelines for Medicines Optimisation in Patients with Acute Kidney Injury July 2016 NHS England with UK Renal registry: la CIN (contrast induced nephropathy) es mayor con contraste de alta o baja osmolaridad y menor con contraste isosmolar [33].

En conclusión

Consideramos que el paciente oncológico debe ser incluido como grupo de riesgo alto ante la posibilidad de lesión renal aguda post-contraste. Teniendo en cuenta que el valor de eGFR < 30 ml/min/1.73m<sup>2</sup> es muy límite e impreciso ya que el 20-30% de los FG estimados tienen un error del valor de FG medido [34] nuestro posicionamiento para pacientes oncológicos con FG < 45 ml/min/1.73m<sup>2</sup> en espera de estudios prospectivos aleatorizados sería el siguiente

- Adecuación de la dosis de contraste al filtrado glomerular
- Profilaxis con hidratación intravenosa
- Suspender medicación nefrotóxica y adecuar la exploración con contraste según tratamiento oncológico (cisplatino)
- Utilizar contraste isosmolar

si FG 2 mg/dl)

si administración intraarterial

---

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. SEOM. Las cifras del cancer en España 2018  
[https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las\\_Cifras\\_del\\_cancer\\_en\\_Esp](https://seom.org/seomcms/images/stories/recursos/Las_Cifras_del_cancer_en_Esp)

## ana2018.pdf [Pubmed]

2. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, Carter RE, Fleming CJ, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: [Pubmed]
3. Rudnick M, Feldman H. Contrast-induced nephropathy: what are the true clinical consequences?. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:263-272. [Pubmed]
4. Maioli M, Toso A, Leoncini M, y cols Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation* 2012;125:3099-3107. [Pubmed]
5. Nemoto N, Iwasaki M, Nakanishi M, y cols. Impact of continuous deterioration of kidney function 6 to 8 months after percutaneous coronary intervention for acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2014;113:1647-1651. [Pubmed]
6. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA y cols Post-contrast acute kidney injury - Part 1: Definition, clinical features, incidence, role of contrast medium and risk factors : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines.
7. Van der Molen AJ, Reimer P, Dekkers IA, y cols Post-contrast acute kidney injury. Part 2: risk stratification, role of hydration and other prophylactic measures, patients taking metformin and chronic dialysis patients : Recommendations for updated ESUR Contrast Medium Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2018 Jul;28(7):2856-2869. [Pubmed]
8. Christiansen, C.F, Johansen MB, Langeberg WJ y cols., Incidence of acute kidney injury in cancer patients: a Danish population-based cohort study. *Eur J Intern Med*, 2011. 22(4): p. 399-406. [Pubmed]
9. Salahudeen AK, Doshi SM, Pawar T y cols Incidence rate, clinical correlates, and outcomes of AKI in patients admitted to a comprehensive cancer center. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2013. 8(3): p. 347-54. [Pubmed]
10. Chertow, G.M., Burdick E, Honour M, y cols Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol*, 2005. 16(11): p. 3365-70. [Pubmed]
11. Society, A.C., Cancer Treatment & Survivorship Facts & Figures 2016-2017. Atlanta: American Cancer Society; 2016. [Pubmed]
12. Otero A, de Francisco ALM, Gayoso P, García F; EPIRCE Study Group. Prevalence of chronic renal disease in Spain: results of the EPIRCE study. *Nefrologia* 2010;30(1):78-86. [Pubmed]
13. Janus N, Launay-Vacher V, Byloos E, y cols .Cancer and renal insufficiency results of the BIRMA study. *Br J Cancer* 103: 1815-1821, 2010. [Pubmed]
14. Canter D, Kutikov A, Sirohi M, y cols Prevalence of baseline chronic kidney disease in patients presenting with solid renal tumors *Urology*. 2011 ;77(4):781-5. [Pubmed]
15. Nakamura Y, Tsuchiya K, Nitta K, Ando M. Prevalence of anemia and chronic kidney disease in cancer patients: clinical significance for 1-year mortality *Nihon Jinzo Gakkai Shi*. 2011;53(1):38-45.(abstract) [Pubmed]
16. De Francisco ALM, Fernandez E, Cruz JJ, y cols Under-recognized renal insufficiency in hospitalized patients: implications for care. *Eur J Intern Med*. 2010 ;21(4):327-32. [Pubmed]
17. De Francisco ALM, Macía M, Alonso F y cols Onco-Nefrología: Cáncer , quimioterapia y riñón. *Nefrología ( Nefrología en prensa)*
18. Perazella, M.A., Onco-nephrology: renal toxicities of chemotherapeutic agents. *Clin J Am Soc*

Nephrol, 2012. 7(10): p. 1713-21. [Pubmed]

19. Sendur MA, Aksoy S, Yaman S y cols Administration of contrast media just before cisplatin-based chemotherapy increases cisplatin-induced nephrotoxicity. J BUON, 2013. 18(1): p. 274-80. [Pubmed]

20. NCCN Colon cancer guidelines V2 2016.

[https://www.nccn.org/professionals/physician\\_gls/default.aspx](https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/default.aspx) [Pubmed]

21. Kauczor HU, Bonomo L, Gaga M y cols ,ESR/ERS white paper on lung cancer screening. Eur Radiol 2015 25(9):2519-31. [Pubmed]

22. Hsieh MS, Chiu CS, How CK Contrast Medium Exposure During Computed Tomography and Risk of Development of End-Stage Renal Disease in Patients With Chronic Kidney Disease Medicine (Baltimore). 2016 Apr; 95(16): e3388. [Pubmed]

23. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. Nephron Clin Pract 2014;127(1-4):94-100. [Pubmed]

24. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, y cols . Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. N Engl J Med 2018; 378:603-614 [Pubmed]

25.

<https://kdigo.org/wp-content/uploads/2016/10/KDIGO-2012-AKI-Guideline-English.pdf> [Pubmed]

26. Barbosa PNVP, Bitencourt AGV, J et al Preparative Fasting for Contrast-Enhanced CT in a Cancer Center: A New Approach. AJR Am J Roentgenol. 2018 May;210(5):941-947. [Pubmed]

27. Netti GS, Prattichizzo C, Montemurno E. y cols Exposure to low- vs iso-osmolar contrast agents reduces NADPHdependent reactive oxygen species generation in a cellular model of renal injury. Free Radic Biol Med, 2014. 68: p. 35-42. [Pubmed]

28. McCullough PA, Choi JP, Feghali GA. y cols Contrast-Induced Acute Kidney Injury. J Am Coll Cardiol, 2016. 68(13): p. 1465-73. [Pubmed]

29. McDonald JS, McDonald RJ, Williamson EE, Kallmes DF (2017) Is Intravenous administration of iodixanol associated with increased risk of acute kidney injury, dialysis, or mortality? A Propensity Score-adjusted Study. Radiology 285: 414-424. [Pubmed]

30. Stephan D. Fihn, et al ACCF/AHA/ACP/AATS/PCNA/SCAI/STS Guideline for the Diagnosis and Management of Patients With Stable Ischemic Heart Disease:, Journal of the American College of Cardiology, Volume 60, Issue 24, 2012, Pages e44-e164.

32. Lahoti, et al, American Society of Nephrology, (2016 ) Onco-Nephrology Curriculum - Chapter 3: AKI Associated With Malignancies

<https://www.asnonline.org/education/distancelearning/curricula/onco/onconeophrologycurriculum.pdf> [Pubmed]

33. (<https://www.thinkkidneys.nhs.uk/aki/wp-content/uploads/sites/2/2016/03/Guidelines-for-Medicines-optimisation-in-patients-with-AKI-final.pdf> [Pubmed]

34. Björk J, Grubb A, Sterner G, et al Accuracy diagrams: a novel way to illustrate uncertainty of estimated GFR. Scand J Clin Lab Invest 2017, 77(3):199-204. [Pubmed]

---