

Pro-Con session

Chair: Vernon Louw, Sarah Lessire

Thursday 18th of April, 2024

1. POST-OPERATIVE ANAEMIA: IV OR ORAL IRON?

Pro-IV: Rao Baikady Ravishankar

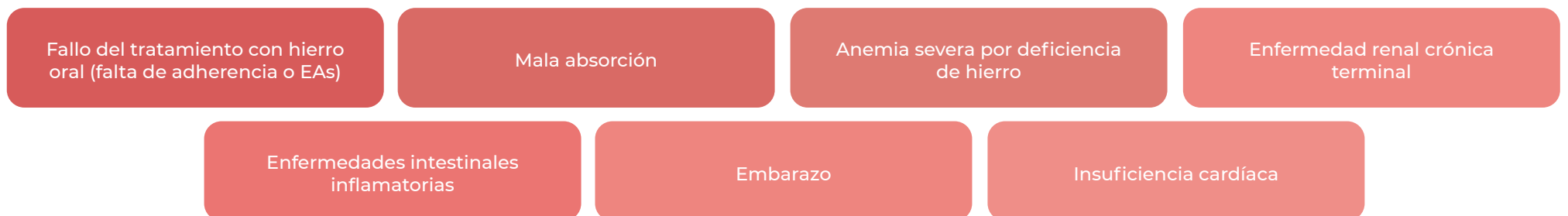
La anemia postoperatoria está presente en más del 90% de pacientes sometidos a cirugía mayor y es un factor de riesgo independiente de malos resultados¹. Por ello, su prevención y tratamiento son cruciales. El manejo de la anemia se aborda en múltiples guías clínicas²⁻⁶

La administración de hierro oral tiene ciertas limitaciones:



Además, la prescripción de hierro oral en el periodo postoperatorio inmediato está contraindicada debido a que la liberación de hepcidina en la respuesta inflamatoria postquirúrgica reduce la absorción intestinal de hierro⁹.

En la actualidad, están disponibles preparaciones de hierro intravenoso seguras y fáciles de usar y existen una serie de condiciones en las que su uso está bien establecido¹⁰.



La administración postquirúrgica de hierro intravenoso es efectiva en la optimización de la hemoglobina. La optimización se puede producir en 2-4 semanas¹¹. En una revisión retrospectiva de pacientes sometidos a cirugías oncológicas que recibieron hierro intravenoso durante la pandemia de la COVID-19 se observaron los siguientes datos:

- 459/728 se realizaron en mujeres.
- 356/728 infusiones se realizaron durante las 3 semanas que siguieron a la cirugía.
- La administración postoperatoria de hierro endovenoso se tradujo en un incremento de la hemoglobina en pacientes sometidos a cirugía mayor abdominal.

En el Royal Marsden Hospital también se ha observado, mediante datos de 2021, que la administración de hierro endovenoso es mayor en mujeres que en hombres. Además, la optimización de la hemoglobina a las 2-4 semanas fue mayor en pacientes que recibieron el hierro después que antes de la cirugía, y fue igual a las 10-16 semanas.

A la vista de estos resultados, sigue siendo necesaria investigación en el futuro para obtener datos sobre el tratamiento postcirugía con hierro intravenoso.

Comparaciones prospectivas

- Hierro preoperatorio vs. postoperatorio (POSTVENTT): auditoría prospectiva en Australia y Nueva Zelanda que tiene como objetivo principal auditar el cumplimiento de las guías de manejo perioperatorio de la anemia en pacientes sometidos a cirugía abdominal mayor. Busca comprender mejor las prácticas actuales en el manejo de la anemia perioperatoria y su impacto en los resultados de los pacientes.

Evaluar las medidas de resultados

- Regreso al tratamiento oncológico prevista (RIOT)
- Resultados funcionales
- Reingreso tras la cirugía
- Optimización de la hemoglobina y transfusión

Tiempo de administración del hierro intravenoso postcirugía

Comparaciones hierro intravenoso vs. oral vs. nutrición

Chair: Vernon Louw, Sarah Lessire

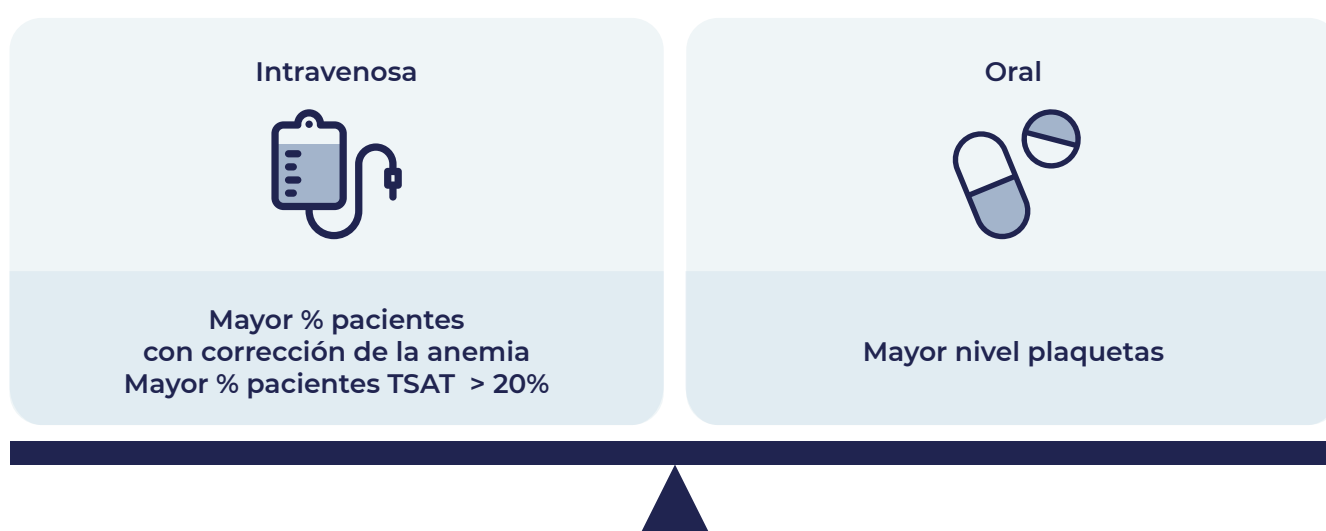
Thursday 18th of April, 2024

1.2 POST-OPERATIVE ANAEMIA: IV OR ORAL IRON?

Pro-oral: Elvira Bisbe

A la vista de los datos disponibles actualmente, la anemia postoperatoria no debe ser tratada con hierro en todos los pacientes. De hecho, el tratamiento postquirúrgico con hierro no mejora los resultados centrados en el paciente. Dado que las recomendaciones actuales están basadas en evidencia de calidad baja-moderada, se requieren más datos para avalar el uso de hierro intravenoso en ciertas poblaciones de alto riesgo¹².

La administración postoperatoria de hierro intravenoso produce beneficios por encima de la administración del hierro oral y podría incrementar la hemoglobina significativamente e impactar en la calidad de vida de los pacientes con anemia moderada-severa y/o ferropenia¹³.



Se ha observado que la administración postoperatoria de hierro intravenoso comparado con placebo incrementa la hemoglobina sérica y previene la anemia a las 4 semanas en pacientes sin anemia preoperatoria¹⁴ y que incrementa la hemoglobina a las 12 semanas en pacientes con anemia isovolémica¹⁵.

Sin embargo, no se ha comprobado todavía la eficacia del hierro intravenoso en las siguientes variables¹³:



Respecto a la dosis que debe administrarse, no se han encontrado diferencias significativas en el incremento de hemoglobina a los 30 días al utilizar dosis múltiples fraccionadas de sucrosa férrica (500 mg) comparado con una dosis única de carboximaltosa férrica (1000 mg), si bien la dosis múltiple se asoció a un incremento en la tasa de infecciones¹⁶. Es importante prestar atención a la dosis, sobre todo en pacientes que ya han recibido hierro antes de la cirugía.

Además, ciertos preparados intravenosos de hierro pueden producir una mayor liberación de hierro y un potencial daño orgánico e incremento del estrés oxidativo¹⁷.

Por el momento, no existe más evidencia respecto al uso de hierro intravenoso para corregir la anemia postquirúrgica, por lo que la vía más adecuada de evitar las transfusiones alogénicas postoperatorias es la corrección de la anemia o la ferropenia antes de la cirugía. En la actualidad se están realizando estudios para generar más evidencia^{18,19}.

Pro-Con session

Chair: Vernon Louw, Sarah Lessire

Thursday 18th of April, 2024

2. PATIENT BLOOD MANAGEMENT IS COST-EFFECTIVE

YES: Axel Hofmann

En 2021 se publicó un metaanálisis que concluía que el Patient Blood Management (PBM) no supone beneficios clínicos relevantes, salvo la reducción del sangrado y la realización de transfusiones en pacientes sometidos a cirugía mayor²⁰. Esta conclusión contrasta con el análisis de más de un millón de pacientes quirúrgicos del German Patient Blood management Network que mostró que la implementación de PBM resulta en una reducción sustancial en la utilización de concentrados de hematíes y no fue inferior en términos de seguridad en comparación con la atención estándar.

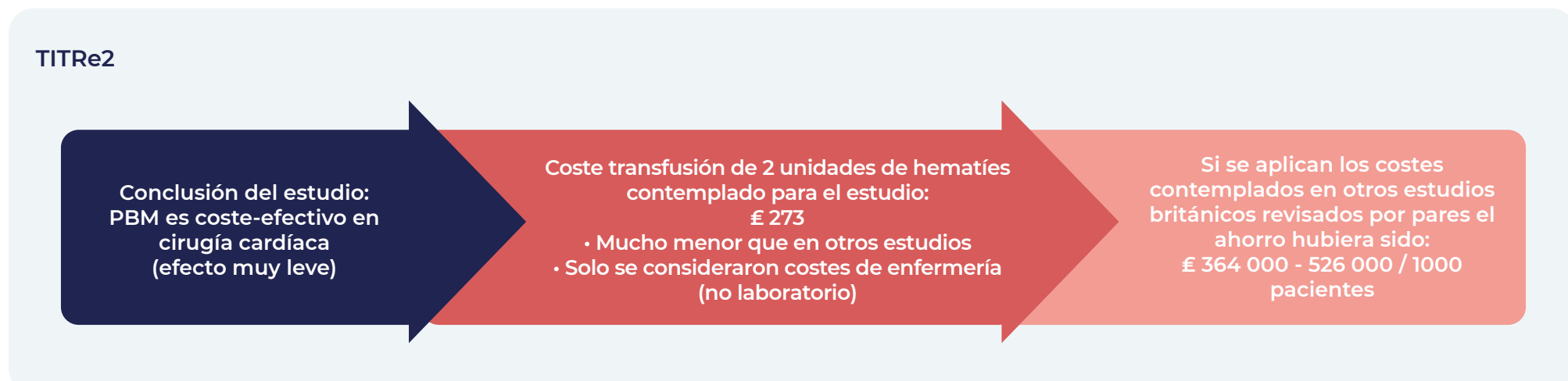
Aun así, sí se observó una tendencia hacia la efectividad del PBM en términos de mortalidad y otros resultados.

En dicho trabajo sí se encontró un efecto significativo del PBM en términos de eficacia y de reducción de costes:

Eficacia	Costes
<ul style="list-style-type: none"> Riesgo de transfusión Transfusión plasma fresco congelado Transfusión de plaquetas Reintervención por sangrado Número de transfusiones de hematíes Pérdida de sangre 	<ul style="list-style-type: none"> Tiempo estancia en UCI Tiempo estancia hospitalaria

El metaanálisis en cuestión debería ser revisado y actualizado, ya que de los 393 trabajos incluidos, únicamente uno analizaba el coste-efectividad del PBM, el ensayo TITRe2²¹.

Se aleatorizaron 2007 pacientes a un grupo restrictivo (transfundir si Hb < 7,5) o a un grupo liberal (transfundir si Hb < 9). No hubo diferencias en el desenlace primario compuesto de eventos infecciosos o isquémicos graves a los tres meses. Hubo más muertes en el grupo restrictivo a los 30 días y a los 90 días. El 54,4% del grupo restrictivo y el 92,2% del liberal recibieron transfusión. El coste promedio de transfusiones fue de 287 libras en el restrictivo y 427 libras en el liberal aunque el coste total a 3 meses fue similar.



Diversos metaanálisis han encontrado resultados contradictorios en cuanto a los beneficios clínicos de varias intervenciones consideradas dentro del PBM, como los test viscoelásticos:

Efecto en mortalidad:

	Resultado	Eventos/Total TVE	Eventos/Total Control	RR (95% IC)
Wikkelslo, 2016 (tratamiento de la hemostasia en pacientes con hemorragia) ²²	Mortalidad	14 / 364	26 / 353	0,52 (0,28 - 0,95)
Serraino, 2017 (tratamiento del sangrado coagulopático en cirugía cardíaca) ²³	Mortalidad	12 / 350	23 / 339	0,55 (0,28 - 1,10)
Santos, 2020 (período perioperatorio) ²⁴	Mortalidad	33 / 450	53 / 438	0,64 (0,43 - 0,96)
	Daño renal agudo	24 / 228	39 / 221	0,53 (0,34 - 0,83)

Se han realizado estudios transversales que permiten evaluar los hallazgos de los ECA:

Goodnough, 2014 - USA ²⁵	Leahy, 2017 - Australia ²⁶
N = 147 548	N = 605 046
Reducción 14,3% en mortalidad	Reducción 28% en mortalidad
Reducción 5,9% en el tiempo de estancia hospitalaria	Reducción 21% en infecciones
Ahorro \$ 6.4 millones e impacto mayor en costes totales asociados a transfusión	Reducción 31% infarto / Ictus
	Reducción 15% en el tiempo de estancia hospitalaria
	Ahorro \$ 18,5 millones en productos y 80-100 millones en actividad
	Otros beneficios en indicadores clave y en unidades transfundidas

A la vista de estos resultados, el PBM incide positivamente en los resultados en salud y es coste efectivo. El envejecimiento de la población previsto para las próximas décadas añadirá más peso a estos resultados.

Chair: Vernon Louw, Sarah Lessire

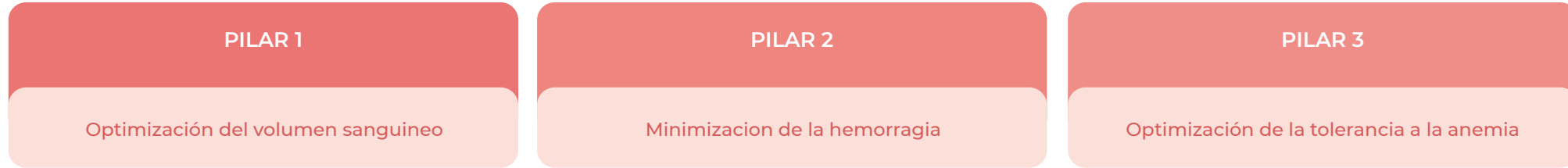
Thursday 18th of April, 2024

2.1 PATIENT BLOOD MANAGEMENT IS COST-EFFECTIVE

NO: Gavin Murphy

¿Por qué no se ha demostrado la coste-efectividad del PBM?

- La existencia de conflictos de interés no declarados, incluso procedentes de la industria farmacéutica, puede estar afectando los resultados obtenidos en los ECA realizados con intervenciones incluidas dentro del PBM²⁷.
- Los objetivos del PBM se centran en mejorar los resultados en los pacientes y no en disminuir el consumo de unidades transfundidas.



Aun así, en la actualidad no existen investigaciones libres de sesgo que hayan demostrado un beneficio clínico del PBM más allá de la reducción de la transfusión de hematíes (ECA o revisiones sistemáticas de ECA de alta calidad).

Paradojas alrededor del PBM

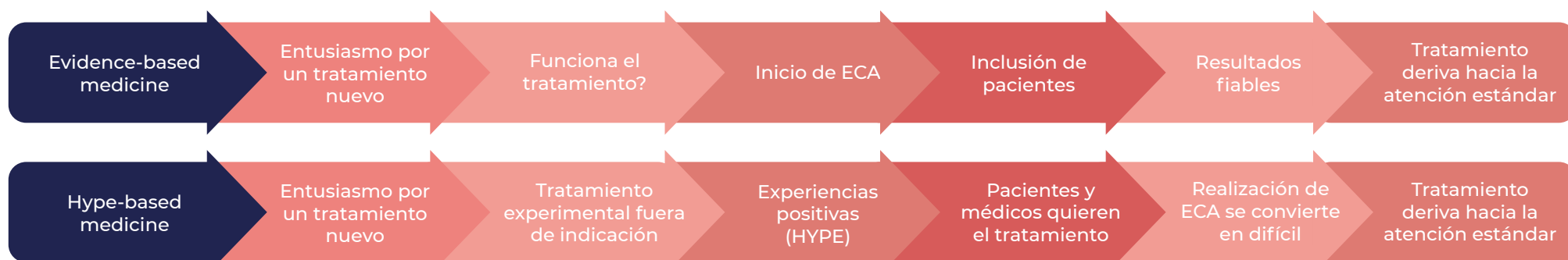
Optimización del volumen de la masa de hematíes:	• El incremento de la hemoglobina preoperatoria disminuye la mortalidad, pero el tratamiento con hierro no disminuye el riesgo de transfusión o muerte ²⁸⁻³⁰ .
Minimización de la hemorragia	• El ácido tranexámico produce reducciones en la tasa de hemorragias a los 30 días, pero no es inferior a placebo en una variable compuesta de seguridad que incluye daño miocárdico, accidente cerebrovascular no hemorrágico, trombosis arterial periférica o tromboembolismo venoso proximal sintomático ^{20,31} . • La precisión de los test viscoelásticos en el punto de atención no se ha evaluado en pacientes sangrantes y no muestran efectividad clínica ²³ .
Optimización de la tolerancia a la anemia	• En cirugía cardíaca, la transfusión de hematíes comporta mayor riesgo de infección, morbilidad postoperatoria, estancia hospitalaria y mortalidad, pero las estrategias de transfusión restrictivas no han demostrado superioridad frente a las liberales respecto a la morbilidad o los costes ^{32,33} .

Además, en un análisis secundario del ensayo TITRe2 se sugirió que la estrategia restrictiva es coste-efectivo, pero este resultado fue muy incierto, debido en gran parte a la diferencia insignificante en los años de vida ajustados por calidad ganados.

Después del análisis de variable instrumental (estimación consistente cuando las covariables se correlacionan con los términos de error de un modelo de regresión) con el modelo "hemoglobina post-aleatorización como variable continua" no se observó diferencia significativa entre la estrategia restrictiva y la liberal en la variable compuesta de ocurrencia de infección o evento isquémico grave a los 3 meses²⁴.

- No existen estudios farmacoeconómicos de alta calidad que hayan demostrado la coste-efectividad del PBM.
- El PBM es actualmente el tratamiento estándar, por lo que no puede evaluarse en un ECA.
- El PBM está impulsado por médicos motivados y centrados en la mejora de la calidad.

¿Se trata entonces de una práctica medicina basada en la evidencia o en la "exageración"?



BIBLIOGRAFÍA

1. Myles PS, Richards T, Klein A, Wood EM, Wallace S, Shulman MA, et al. Postoperative anaemia and patient-centred outcomes after major abdominal surgery: a retrospective cohort study. *Br J Anaesth* [Internet]. 2022 Sep 1 [cited 2024 Apr 30];129(3):346–54. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35843746/>
2. Pavord S, Daru J, Prasannan N, Robinson S, Stanworth S, Girling J. UK guidelines on the management of iron deficiency in pregnancy. *Br J Haematol* [Internet]. 2020 Mar 1 [cited 2024 Apr 30];188(6):819–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31578718/>
3. Muñoz M, Acheson AG, Bisbe E, Butcher A, Gómez-Ramírez S, Khalafallah AA, et al. An international consensus statement on the management of postoperative anaemia after major surgical procedures. *Anaesthesia* [Internet]. 2018 Nov 1 [cited 2024 Apr 30];73(11):1418–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30062700/>
4. Anand IS, Gupta P. Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure: Current Concepts and Emerging Therapies. *Circulation* [Internet]. 2018 [cited 2024 Apr 30];138(1):80–98. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29967232/>
5. Apro M, Beguin Y, Bokemeyer C, Dicato M, Gascón P, Glaspy J, et al. Management of anaemia and iron deficiency in patients with cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2024 Apr 30];29(Suppl 4):iv96–110. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29471514/>
6. Evans S, Klein A, Pearce L, Boyd-Carson H. Anaemia Guideline Working Group Guideline for the Management of Anaemia in the Perioperative Pathway. 2022;
7. Lyseng-Williamson KA, Keating GM. Ferric carboxymaltose: a review of its use in iron-deficiency anaemia. *Drugs* [Internet]. 2009 [cited 2024 Apr 30];69(6):739–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19405553/>
8. Muñoz M, Gómez-Ramírez S, Besser M, Pavia J, Gomollón F, Liunbruno GM, et al. Current misconceptions in diagnosis and management of iron deficiency. *Blood Transfus* [Internet]. 2017 [cited 2024 Apr 30];15(5):422–37. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28880842/>
9. Rodgers GM, Gilreath JA. The Role of Intravenous Iron in the Treatment of Anemia Associated with Cancer and Chemotherapy. *Acta Haematol* [Internet]. 2019 May 1 [cited 2024 Apr 30];142(1):13–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30970366/>
10. Girelli D, Ugolini S, Busti F, Marchi G, Castagna A. Modern iron replacement therapy: clinical and pathophysiological insights. *Int J Hematol* [Internet]. 2018 Jan 1 [cited 2024 Apr 30];107(1):16–30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29196967/>
11. Duffen A, Rooms M, Raobaikady R. Postoperative intravenous iron therapy in the treatment of anaemia associated with major cancer surgery (Abs 46). *Anaesthesia*. 2015 Sep;70(S4):11–91.
12. Perelman I, Winter R, Sikora L, Martel G, Saidenberg E, Fergusson D. The Efficacy of Postoperative Iron Therapy in Improving Clinical and Patient-Centered Outcomes Following Surgery: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Transfus Med Rev* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2024 May 1];32(2):89–101. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29126577/>
13. Bisbe E, Moltó L, Arroyo R, Muniesa JM, Tejero M. Randomized trial comparing ferric carboxymaltose vs oral ferrous glycine sulphate for postoperative anaemia after total knee arthroplasty. *Br J Anaesth* [Internet]. 2014 [cited 2024 May 1];113(3):402–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24780615/>
14. Johansson PI, Rasmussen AS, Thomsen LL. Intravenous iron isomaltoside 1000 (Monofer®) reduces postoperative anaemia in preoperatively non-anaemic patients undergoing elective or subacute coronary artery bypass graft, valve replacement or a combination thereof: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial (the PROTECT trial). *Vox Sang* [Internet]. 2015 Oct 1 [cited 2024 May 1];109(3):257–66. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25900643/>
15. Kim YW, Bae JM, Park YK, Yang HK, Yu W, Yook JH, et al. Effect of Intravenous Ferric Carboxymaltose on Hemoglobin Response Among Patients With Acute Isovolemic Anemia Following Gastrectomy: The FAIRY Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2017 May 23 [cited 2024 May 1];317(20):2097–104. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28535237/>
16. Laso-Morales MJ, Vives R, Bisbe E, Garcia-Erce JA, Munoz M, Martinez-Lopez F, et al. Single-dose intravenous ferric carboxymaltose infusion versus multiple fractionated doses of intravenous iron sucrose in the treatment of post-operative anaemia in colorectal cancer patients: a randomised controlled trial. *Blood Transfusion* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 May 1];20(4):310. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35843746/>
17. Toblli JE, Cao G, Oliveri L, Angerosa M. Comparison of oxidative stress and inflammation induced by different intravenous iron sucrose similar preparations in a rat model. *Inflamm Allergy Drug Targets* [Internet]. 2012 [cited 2024 May 1];11(1):66–78. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22309085/>
18. Smoor RM, Rettig TCD, Vernooij LM, Groenewegen EM, van Dongen HPA, Noordzij PG. The effect of postoperative intravenous iron in anaemic, older cardiac surgery patients on disability-free survival (AGE ANEMIA study): study protocol for a multi-centre, double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Trials* [Internet]. 2023 Dec 1 [cited 2024 May 1];24(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35843746/>
19. Peterson DF, Mckibben NS, Hutchison CE, Lancaster K, Yang CJ, Dekeyser GJ, et al. Role of single-dose intravenous iron therapy for the treatment of anaemia after orthopaedic trauma: protocol for a pilot randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2023 [cited 2024 May 1];13:69070. Available from: <http://bmjopen.bmj.com/>
20. Roman MA, Abbasciano RG, Pathak S, Oo S, Yusoff S, Wozniak M, et al. Patient blood management interventions do not lead to important clinical benefits or cost-effectiveness for major surgery: a network meta-analysis. *Br J Anaesth* [Internet]. 2021 Jan 1 [cited 2024 May 3];126(1):149–56. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620259/>
21. Stokes EA, Wordsworth S, Bargo D, Pike K, Rogers CA, Brierley RCM, et al. Are lower levels of red blood cell transfusion more cost-effective than liberal levels after cardiac surgery? Findings from the TITRe2 randomised controlled trial. *BMJ Open* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 May 8];6(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27481621/>
22. Wikkelsø A, Wetterslev J, Møller AM, Afshari A. Thromboelastography (TEG) or thromboelastometry (ROTEM) to monitor haemostatic treatment versus usual care in adults or children with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. 2016 Aug 22 [cited 2024 May 8];2016(8). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD007871.pub3/full>
23. Serraino GF, Murphy GJ. Routine use of viscoelastic blood tests for diagnosis and treatment of coagulopathic bleeding in cardiac surgery: updated systematic review and meta-analysis. *BJA: British Journal of Anaesthesia* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 May 8];118(6):823–33. Available from: <https://dx.doi.org/10.1093/bja/aex100>
24. Santos AS, Oliveira AJF, Barbosa MCL, Nogueira JL dos S. Viscoelastic haemostatic assays in the perioperative period of surgical procedures: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Anesth* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2024 May 8];64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32299044/>
25. Goodnough LT, Maggio P, Hadhazy E, Shieh L, Hernandez-Boussard T, Khari P, et al. Restrictive blood transfusion practices are associated with improved patient outcomes. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2024 May 8];54(10 Pt 2):2753–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24995770/>
26. Leahy MF, Hofmann A, Towler S, Trentino KM, Burrows SA, Swain SG, et al. Improved outcomes and reduced costs associated with a health-system-wide patient blood management program: a retrospective observational study in four major adult tertiary-care hospitals. *Transfusion (Paris)* [Internet]. 2017 Jun 1 [cited 2024 May 8];57(6):1347–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/trf.14006>
27. Roman M, Fashina O, Tomassini S, Abbasciano RG, Lai F, Richards T, et al. Reporting conflicts of interest in randomised trials of patient blood management interventions in patients requiring major surgery: a systematic review and meta-analysis. *BMJ Open* [Internet]. 2022 Aug 17 [cited 2024 May 9];12(8). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35977767/>
28. LaPar DJ, Hawkins RB, McMurry TL, Isbell JM, Rich JB, Speir AM, et al. Preoperative anemia versus blood transfusion: Which is the culprit for worse outcomes in cardiac surgery? *J Thorac Cardiovasc Surg* [Internet]. 2018 Jul 1 [cited 2024 May 3];156(1):66–74.e2. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29706372/>
29. Richards T, Baikady RR, Clevenger B, Butcher A, Abey Siri S, Chau M, et al. Preoperative intravenous iron to treat anaemia before major abdominal surgery (PREVENTT): a randomised, double-blind, controlled trial. *The Lancet* [Internet]. 2020 Oct 24 [cited 2024 May 9];396(10259):1353–61. Available from: <http://www.thelancet.com/article/S0140673620315397/fulltext>
30. Clevenger B, Gurusamy K, Klein AA, Murphy GJ, Anker SD, Richards T. Systematic review and meta-analysis of iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease: updated and abridged Cochrane review. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2016 Jul 1 [cited 2024 May 9];18(7):774–85. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27121474/>
31. Devereaux PJ, Marcucci M, Painter TW, Conen D, Lomivorotov V, Sessler DI, et al. Tranexamic Acid in Patients Undergoing Noncardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2022 May 26 [cited 2023 Jun 28];386(21):1986–97. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa2201171>
32. Murphy GJ, Reeves BC, Rogers CA, Rizvi SIA, Culliford L, Angelini GD. Increased mortality, postoperative morbidity, and cost after red blood cell transfusion in patients having cardiac surgery. *Circulation* [Internet]. 2007 Nov [cited 2024 May 9];116(22):2544–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17998460/>
33. Murphy GJ, Pike K, Rogers CA, Wordsworth S, Stokes EA, Angelini GD, et al. Liberal or Restrictive Transfusion after Cardiac Surgery. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2015 Mar 12 [cited 2024 May 9];372(11):997–1008. Available from: <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1403612>
34. Reeves BC, Pike K, Rogers CA, Brierley RCM, Stokes EA, Wordsworth S, et al. A multicentre randomised controlled trial of Transfusion Indication Threshold Reduction on transfusion rates, morbidity and health-care resource use following cardiac surgery (TITRe2). *Health Technol Assess* [Internet]. 2016 Aug 1 [cited 2024 May 9];20(60):1–259. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27527344/>