

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN

DOI: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565>

Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS)

Global, Latin-American and Colombian epidemiology and mortality by obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)

Recibido: 12/08/2016. Aceptado: 24/04/2017.

Patricia Hidalgo-Martínez¹ • Rafael Lobelo²¹ Pontificia Universidad Javeriana - Hospital Universitario San Ignacio - Clínica del Sueño - Bogotá D.C. - Colombia.² Cayre - Clínica especializada en trastornos del sueño - Bogotá D.C. - Colombia.Correspondencia: Patricia Hidalgo-Martínez. Clínica del Sueño, Hospital Universitario San Ignacio, Pontificia Universidad Javeriana. Carrera 7 No. 40-62, piso 9. Teléfono: +57 1 5946161, ext.: 3918. Bogotá D.C. Colombia. Correo electrónico: phidalgo@husi.org.co.

| Resumen |

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es un trastorno frecuente asociado con secuelas cardiovasculares y neuropsicológicas severas que repercuten en altos costos socioeconómicos para la población.

Con anterioridad se estimaba una prevalencia aproximada del 3% al 7% en hombres y del 2% al 5% en mujeres (40-60 años para ambos sexos); sin embargo, en las últimas dos décadas aumentó a 10% en hombres de 30 a 49 años, a 17% en hombres de 50 a 70, a 3% en mujeres de 30 a 49 y a 9% en mujeres de 50 a 70.

Se calcula que el 20% de adultos de edad media tiene al menos SAHOS leve y el 80% de los casos permanecen sin diagnosticar, de allí la importancia de sospechar el diagnóstico de la enfermedad.

En Colombia se realizó un estudio con la metodología ómnibus que mostró que la prevalencia global de alto riesgo de apnea del sueño, según el Cuestionario Berlín, fue del 19% en tres ciudades —Bogotá D.C., Bucaramanga y Santa Marta— (IC95%: 17.3; 20.8%). Con la escala STOP-Bang, la prevalencia global de alto riesgo de SAHOS fue de 26.9% (IC95%: 24.9; 29%).

Palabras clave: Epidemiología; Prevalencia; Apnea del sueño obstructiva; Sexo; Riesgo; Mortalidad (DeCS).

Hidalgo-Martínez P, Lobelo R. Epidemiología mundial, latinoamericana y colombiana y mortalidad del síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS). Rev. Fac. Med. 2017;65:S17-20. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565>.

| Abstract |

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a frequent disorder associated with severe cardiovascular and neuropsychological sequelae, which has a high socioeconomic cost to the population.

In the past, an average prevalence of 3% to 7% in men and 2% to 5% in women (40-60 years for both sexes) was estimated. However, in the last two decades, it increased to 10% in men aged 30 to 49

years, 17% in men aged 50 to 70, and 3% in women aged 30 to 49 and 9% in women aged 50 to 70.

It is estimated that 20% of middle-aged adults have at least mild OSAHS, while 80% of cases remain undiagnosed, hence the importance of suspecting this disease.

In Colombia, an omnibus survey was conducted showing that the global prevalence of high-risk sleep apnea, according to the Berlin questionnaire, was 19% in three cities —Bogotá D.C., Bucaramanga and Santa Marta— (CI95%: 17.3, 20.8%). The overall prevalence of high risk of OSAHS was 26.9% (95% CI: 24.9%, 29%) according to the STOP-Bang scale.

Keywords: Epidemiology; Prevalence; Sleep Apnea, Obstructive; Sex; Risk; Mortality (MeSH).

Hidalgo-Martínez P, Lobelo R. [Global, Latin-American and Colombian epidemiology and mortality by obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS)]. Rev. Fac. Med. 2017;65:S17-20. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59565>.

Introducción

Teniendo en cuenta las implicaciones y consecuencias en morbimortalidad que tiene el síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), es importante que la comunidad científica se conciente de la importancia de la enfermedad; también es perentorio que se eduque al personal de salud y a la comunidad en general para lograr una adecuada detección de la enfermedad.

Desarrollo

Generalidades

Desde tiempos antiguos se ha hecho referencia a los síntomas del SAHOS. Charles Dickens describe en el siglo XIX, en su obra *Los papeles póstumos del club Pickwick* (1), a un personaje con

algunos de estos síntomas como ronquidos, apneas, cansancio y somnolencia diurna excesiva (SDE).

En un principio, se adoptó el término “síndrome de Pickwick” para describir los síntomas de la apnea del sueño; sin embargo, las investigaciones se centraron en pacientes con obesidad, más que en los trastornos respiratorios durante el sueño (2).

Importancia

El SAHOS es un trastorno frecuente asociado con secuelas cardiovasculares y neuropsicológicas severas que repercuten en altos costos socioeconómicos para la población (3). Las complicaciones por SAHOS no diagnosticado incluyen enfermedades cardiovasculares, neurológicas, mentales y metabólicas.

Desde hace varios años, el SAHOS ha sido reconocido como un problema serio de salud pública debido a la mortalidad producida por somnolencia en accidentes de tránsito, al aumento en el riesgo de enfermedad cardiovascular y a la incapacidad laboral (4). Esta enfermedad se convierte en un problema de salud pública dado el impacto sobre la calidad de vida de quien la padece.

Prevalencia de síntomas

Cerca del 80% de los pacientes con SAHOS se quejan de SDE y deterioro cognitivo, 50% refieren cambios de personalidad y 1 de cada 4 pacientes recién diagnosticados tiene deterioro neuropsicológico (5). Al evaluar memoria, atención sostenida y desarrollo de funciones, se pueden encontrar cifras de alteración como 9%, 2-25% y 15-42%, respectivamente (5).

Los pacientes con SAHOS tienen 37 veces más probabilidad de padecer SDE, 7.5 veces más de tener dificultades en la concentración laboral, 9 veces más de presentar dificultades de aprendizaje de nuevas habilidades y 20 veces más de tener problemas en el desempeño de actividades monótonas (5).

La prevalencia de cefalea en los pacientes con SAHOS oscila entre 12% y 18% (6). Los accidentes ocupacionales ocurren en el 50% de los hombres con SAHOS mientras que en las mujeres el riesgo es seis veces mayor que en los controles (5).

Prevalencia por edad

La prevalencia del SAHOS en adultos de edad mediana varía entre 2% y 4% (7); cerca de 15 millones de adultos norteamericanos lo padecen y este valor aumenta a 11% en individuos de la tercera edad (8).

Con anterioridad se estimaba una prevalencia aproximada de 3-7% en hombres y 2-5% en mujeres adultas (40-60 años en ambos grupos). Pero en las últimas dos décadas fue en aumento: 10% en hombres de 30 a 49 años, 17% en hombres de 50 a 70, 3% en mujeres de 30 a 49 y 9% en mujeres de 50 a 70 (9).

Prevalencia por definición

Las técnicas utilizadas para calcular la prevalencia pueden tener un papel importante en las discrepancias encontradas entre los estudios y, asimismo, la prevalencia de SAHOS puede variar dependiendo de la situación geográfica, la edad de la población estudiada y el grado de obesidad de los pacientes (5).

Existen reportes de prevalencia de SAHOS de 24% en hombres adultos y 9% en mujeres adultas cuando este se define por un índice

de apnea-hipopnea (IAH) >5 eventos. Además, esta puede oscilar entre 30% y 80% en adultos mayores (10).

Al definir el SAHOS como la presencia de un IAH ≥ 5 —apneas o hipopneas— por hora de sueño, asociado a somnolencia diurna excesiva, se encuentra prevalencia aproximada de 3-7% en hombres y de 2-5% en mujeres (11).

Prevalencia por subdiagnóstico

Se estima que la mayoría de los adultos con SAHOS moderado-severo no están diagnosticados. En EE. UU. se menciona que este síndrome afecta al 4-24% de los hombres y al 2-9% de las mujeres y se estima que al menos 20% de los adultos de edad media tienen SAHOS leve y que el 80% de los casos permanecen sin diagnosticar, de allí la importancia de recalcar la sospecha de la enfermedad (12-14).

Los estudios poblacionales sugieren que el 4% de los hombres y el 2% de las mujeres >50 años sufren SAHOS sintomático; sin embargo, este es a menudo asintomático y la prevalencia de pacientes con esta enfermedad, que no presentan el síndrome clínico, puede ser alto: 20-30% en la población de edad media (15). Por otro lado, se ha encontrado la presencia de al menos cinco episodios obstructivos por hora de sueño en el 9-28% de personas sin factores de riesgo específicos o síntomas de SAHOS (16).

Prevalencia en subgrupos

Se estima que la prevalencia de SAHOS en pacientes con enfermedad cardiovascular es 2 a 3 veces mayor que en la población general (17). Desafortunadamente, el porcentaje de SAHOS no diagnosticado es bastante alto, aun en pacientes con tratamiento para enfermedad cardiovascular (18-21).

Parece que la prevalencia general del SAHOS es mucho mayor en el género masculino que en el femenino, aunque las mujeres posmenopáusicas y obesas tienen mayor riesgo. Las poblaciones con una prevalencia elevada de apnea son los pacientes >60 años, con hipertensión arterial sistémica —de forma especial, los que tienen hipertensión mal controlada—, con insuficiencia cardíaca, con epilepsia refractaria al tratamiento médico o que hayan tenido un evento cerebrovascular.

Los afroamericanos —en particular los <25 años y los >65—, los latinoamericanos y los asiáticos tienen mayor incidencia o mayor gravedad del SAHOS que los blancos —europeos o norteamericanos—. Hay una importante predisposición familiar al SAHOS, de manera que su presencia en un paciente determinado aumenta a más del doble la probabilidad de que sus familiares tengan el trastorno en comparación con los controles (16).

La prevalencia es mucho mayor (>50%) en pacientes con trastornos cardíacos o metabólicos que en la población general (11). Así, de forma general, se estima que el rango puede estar oscilando entre 3% y 7% con algunos subgrupos de mayor riesgo (22).

Con frecuencia, los pacientes con SAHOS son hombres obesos y mayores de 65 años. La obesidad es el factor de riesgo más importante: un 10% de ganancia de peso incrementa seis veces el riesgo de desarrollar la enfermedad (15).

Prevalencia en la especialidad

Al analizar las enfermedades respiratorias, el SAHOS es la segunda en orden de frecuencia, siendo la primera el asma bronquial; 1 de cada 5 adultos sufre de SAHOS moderado a severo (23).

Prevalencia a través de herramientas poblacionales

Al utilizar las encuestas ómnibus —mediante el uso, entre otros, del instrumento STOP-Bang—, en adultos se encuentran prevalencias de ronquido de 49.7%, cansancio de 24.8% y sueño al conducir de 8.8%. En total, 27.8% de los adultos fueron clasificados como de alto riesgo para SAHOS —57.1% hombres y 19.3% mujeres—. Estos resultados alertan sobre la necesidad de crear programas de salud pública; además, sugieren que el sistema de salud parece ser inadecuado para buscar y diagnosticar SAHOS (24).

Prevalencia en población latina

Residentes en Norteamérica: la prevalencia de SAHOS fue la misma para hispanos, caucásicos y afroamericanos (17%) según el Sleep Heart Health Study (25), estudio que definió el SAHOS con IAH ≥ 15 /h. Se encontró prevalencia de ronquido en el 28% de hombres y el 15% de mujeres hispanos residentes en Nuevo México (26). En población hispana se reportó prevalencia de ronquido del 39%, mayor que en caucásicos (32%) y menor que en afroamericanos (50%) (26).

Residentes en Latinoamérica: de acuerdo al estudio Platino (25), la prevalencia de ronquido habitual fue mayor que lo mencionado con anterioridad: en México, D.F., Caracas, Montevideo y Santiago de Chile estuvo por encima del 50% en ambos sexos, con mayor predominio en hombres (62%). Además, este síntoma se asoció de manera independiente a SDE. Se hizo un estimado de la prevalencia de SAHOS utilizando de forma combinada la presencia de ronquido habitual, apneas presenciadas y SDE. Se encontró prevalencia en Santiago de Chile de 8.8% y 5%, en México, D.F. de 4.4% y 2.4%, en Montevideo de 3.7% y 0.5% y en Caracas de 1.5% y 2.4%, respectivamente en hombres y mujeres. Se asoció significativamente al sexo masculino, obesidad y consumo de alcohol y tabaco. En São Paulo se realizó un estudio polisomnográfico a una muestra de voluntarios representativos de población de 20 a 80 años y se encontró prevalencia global de SAHOS de 16.9%, con la definición de IAH ≥ 15 /h (25). En otro estudio brasilero se observó SAHOS en el 32.8% de los participantes (27).

Residentes en Colombia: la prevalencia de los trastornos del sueño fue del 27%, lo cual hace que se constituya en un problema de salud pública, pero no se cuenta con datos exactos de la frecuencia de las enfermedades en el país (28). Se realizó un estudio con la metodología ómnibus que mostró que la prevalencia global de alto riesgo de apnea del sueño en Bogotá D.C., Bucaramanga y Santa Marta, según el cuestionario Berlin, fue del 19% (IC95%: 17.3; 20.8%). Con la escala STOP-Bang, la prevalencia global de alto riesgo de SAHOS fue del 26.9% (IC95%: 24.9; 29.0%) (29). En Cali, en el centro médico ONIRIS, con la escala de Epworth se evaluaron 309 pacientes con diagnóstico de hipertensión arterial y se encontró 67% de frecuencia de SAHOS, prevalencia significativamente mayor en hombres y una asociación directa con medidas como índice de masa corporal, índice cintura/cadera y diámetro de cuello (30). Ruiz *et al.* (31), en un estudio realizado en el Hospital Universitario San Ignacio de Bogotá, también describieron alta prevalencia de obesidad y SAHOS en la población sometida a estudio polisomnográfico.

Mortalidad

La prevalencia de SAHOS asociada con mayor riesgo de morbimortalidad se incrementa con la edad y tiene un pico aproximado a los 55 años (11). Con respecto a la mortalidad, existen reportes inconsistentes de la asociación entre SAHOS y riesgo de muerte, eventos cardiovasculares, diabetes y depresión.

Hay evidencia en los hombres de una relación entre SAHOS y mortalidad con un desenlace compuesto cardiovascular. El marcador de IAH es un predictor consistente. La asociación entre SAHOS y otros desenlaces permanece incierta, por lo que se requiere investigación adicional para identificar modificadores del efecto y la habilidad predictiva de varios valores de umbral de IAH y las definiciones de hipopnea (32).

Campos-Rodríguez *et al.* (33) examinaron una cohorte de mujeres tratando de determinar la importancia del SAHOS como un factor de riesgo de muerte cardiovascular en este sexo. Los autores calcularon las tasas de mortalidad para SAHOS tratado y no tratado: el no tratado registró 0.94 por 100 personas/año (IC95%: 0.10-2.40), $p=0.034$, y el tratado 3.71 por 100 personas/año (IC95%: 0.09-7.50), $p<0.001$. Estos datos fueron comparados con los sujetos control: 0.28 por 100 personas/año (IC95%: 0.10-0.91).

Debido a las características descritas, el SAHOS se debe tratar de acuerdo a sus síntomas, esto con el objetivo de reducir la morbimortalidad (34). Se requieren estudios adicionales aleatorios y controlados en poblaciones específicas para elucidar bien sea que el SAHOS severo es un factor de riesgo independiente para mortalidad cardiovascular o que la enfermedad leve o moderada puede tener un rol determinante cardiovascular (35).

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguna declarada por los autores.

Agradecimientos

A la Asociación Colombiana de Medicina Interna (ACMI® - Médicos para adultos), la Asociación Colombiana de Neurología (ACN) y la Asociación Colombiana de Sociedades Científicas (ACSC) por permitir a los autores usar sus instalaciones como lugar de reunión de trabajo.

Referencias

1. Dickens C. Papeles póstumos del club Pickwick. London: Chapman and Hall; 1837.
2. Remmers JE, de Groot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44(6):931-8.
3. Redline S, Young T. Epidemiology and natural history of obstructive sleep apnea. *Ear Nose Throat J.* 1993;72(1):24-6.
4. Rakel RE. Clinical and societal consequences of obstructive sleep apnea and excessive daytime sleepiness. *Postgrad Med.* 2009;121(1):86-95. <http://doi.org/d2x36d>.
5. Kryger M, Roth T, Dement W. Principles and practice of Sleep Medicine. St. Louis: Elsevier; 2011.
6. Russell MB, Kristiansen HA, Kvaerne KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia.* 2014;34(10):752-5. <http://doi.org/bkdk>.
7. Khazaie H, Najafi F, Rezaei L, Tahmasian M, Sepehry AA, Herth FJ. Prevalence of symptoms and risk of obstructive sleep apnea syndrome in the general population. *Arch Iran Med.* 2011;14(5):335-8.
8. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, *et al.* Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep.* 2011;34(4):435-42.

9. **Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM.** Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14. <http://doi.org/bnjg>.
10. **Lee-Chiong T, Hidalgo P.** Somnología: Aprende MEDICINA DEL SUEÑO en Una Semana (Spanish Edition). Amazon, CreateSpace Independent Publishing Plataform; 2010.
11. **Lurie A.** Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. *Adv Cardiol.* 2011;46:1-42. <http://doi.org/dbz28k>.
12. **Gilat H, Vinker S, Buda I, Soudry E, Shani M, Bachar G.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular comorbidities: a large epidemiologic study. *Medicine (Baltimore).* 2014;93(9):e45. <http://doi.org/bnjh>.
13. **Conley R.** Evidence for dental and dental specialty treatment of obstructive sleep apnoea. Part 1: the adult OSA patient and Part 2: the paediatric and adoles. *J Oral Rehabil.* 2015;38(2):136-56. <http://doi.org/bd5rsg>.
14. **Friedman M.** Apnea del sueño y roncopatía: tratamiento médico y quirúrgico. Barcelona: Elsevier; 2009.
15. **Mannarino M, Di Filippo F, Pirro M.** Obstructive sleep apnea syndrome. *Eur J Intern Med.* 2012;23(7):586-93. <http://doi.org/bnjj>.
16. **Goldman L, Schaffer A.** Cecil y Goldman. Tratado de medicina interna. 24^{ed}. Barcelona: Elsevier; 2013.
17. **Wolk R, Kara T, Somers VK.** Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003;108(1):9-12. <http://doi.org/cvxkn2>.
18. **Konecny T, Kuniyoshi FH, Orban M, Pressman GS, Kara T, Gami A, et al.** Under-diagnosis of sleep apnea in patients after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56(9):742-3. <http://doi.org/dkwhnx>.
19. **Yumino D, Tsurumi Y, Takagi A, Suzuki K, Kasanuki H.** Impact of obstructive sleep apnea on clinical and angiographic outcomes following percutaneous coronary intervention in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol.* 2007;99(1):26-30. <http://doi.org/fmjns8>.
20. **Mehra R, Príncipe-Rodríguez K, Kirchner HL, Strohl KP.** Sleep apnea in acute coronary syndrome: high prevalence but low impact on 6-month outcome. *Sleep Med.* 2006;7(6):521-8. <http://doi.org/fkj3wm>.
21. **Bahammam A, Al-Mobeireek A, Al-Nozha M, Al-Tahan A, Binsaeed A.** Behaviour and time-course of sleep disordered breathing in patients with acute coronary syndromes. *Int J Clin Pract.* 2005;59(8):874-80. <http://doi.org/dbh9w5>.
22. **Punjabi NM.** The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):136-43. <http://doi.org/b7mbdj>.
23. **Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora J, Llamas-Carreras JM, Solano-Reina E.** Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(6):e925-9. <http://doi.org/bnjk>.
24. **Adams RJ, Piantadosi C, Appleton SL, Hill CL, Visvanathan R, Wilson DH, McEvoy RD.** Investigating obstructive sleep apnoea: will the health system have the capacity to cope? A population study. *Aust Health Rev.* 2012;36(4):424-9. <http://doi.org/bkdm>.
25. **Menezes AM, Pérez-Padilla R, Jardim JR, Muiño A, López MV, Valdivia G, et al.** Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities [the PLATINO study]: a prevalence study. *Lancet.* 2005;366(9500):1875-81. <http://doi.org/cx9fqj>.
26. **Vázquez-García JC, Lorenzi-Filho G, López-Varela MV.** Síntomas y trastornos del dormir en hispanos y latinos: ¿Son poblaciones diferentes? *Neumol Cir Torax.* 2012;71(4):369.
27. **Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR.** Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6. <http://doi.org/ch4nd7>.
28. **Escobar-Córdoba F, Liendo C.** Editorial: Trastornos respiratorios del sueño y alteraciones cardiovasculares. *Rev Fac Med.* 2012;60(1):1-3.
29. **Ruiz A, Rondón M, Hidalgo P, Cañón M, Otero L, Panqueva O, et al.** Prevalence of sleep complaints in Colombia at different altitudes. *Sleep Science.* 2016;9(2):100-105. <http://doi.org/bnjf>.
30. **González-Hernández LM, Castaño-Castrillón JJ, Herrera-García V, Jiménez AM, Lentijo-Hoyos P, Sierra-Ramírez A, et al.** Relación entre hipertensión arterial sistémica y síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño y sus factores de riesgo asociados, en población hipertensa de un centro médico. Cali (Colombia) 2008. *Archivos de Medicina.* 2008;8(2):89-97.
31. **Ruiz A, Hidalgo P, Amado S, Medina L.** Prevalencia de síndrome metabólico y obesidad en pacientes con síndrome de apnea hipopnea del sueño (SAHOS) en el Hospital Universitario San Ignacio. *Revista Colombiana de Neumología.* 2012;24:18-23.
32. **Kendzierska, T, Mollayeva, T, Gershon, Leung RS, Hawker G, Tomlinson G.** Untreated obstructive sleep apnea and the risk for serious long-term adverse outcomes: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014;18(1):49-59. <http://doi.org/bnjm>.
33. **Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Morón I, Almeida-González C, Catalán-Serra P, Montserrat JM.** Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156(2):115-22. <http://doi.org/bnjn>.
34. **He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T.** Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest.* 1988;94(1):9-14. <http://doi.org/dnf93k>.
35. **Simon S, Collop N.** Latest advances in sleep medicine: Obstructive sleep apnea. *Chest.* 2012;142(6):1645-51. <http://doi.org/bnjp>.