



Revista de la Facultad de Medicina

ISSN: 2357-3848

ISSN: 0120-0011

Universidad Nacional de Colombia

Londoño-Palacio, Natalia; Machado, Carlos
Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y enfermedades respiratorias
Revista de la Facultad de Medicina, vol. 65, núm. 1, Suppl., 2017, pp. 77-80
Universidad Nacional de Colombia

DOI: 10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59526

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=576364366015>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org
UAEM

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

ARTÍCULO DE REFLEXIÓN**DOI:** <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59526>

Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y enfermedades respiratorias

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and respiratory diseases

Recibido: 11/08/2016. Aceptado: 14/05/2017.

Natalia Londoño-Palacio¹ • Carlos Machado²¹ Clínica del Country - Bogotá D.C. - Colombia.² Universidad Autónoma de Bucaramanga - Facultad de Medicina - Departamento de Medicina Interna - Bucaramanga - Colombia.

Correspondencia: Natalia Londoño-Palacio. Clínica del Country. Calle 84 No. 18-38. Teléfono: +57 1 6233536. Bogotá D.C. Colombia.
Correo electrónico: nalonpa39@yahoo.com.

| Resumen |

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una enfermedad sistémica con afectación de múltiples órganos. El presente artículo trata la relación que existe entre el SAHOS y algunas enfermedades que comprometen el sistema respiratorio como son la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el asma, la tos crónica, el síndrome de hipovenitilación alveolar y la fibrosis pulmonar. Por lo general, cada una de estas afectaciones se diagnostica por separado, pero es importante conocer su relación de coexistencia para definir la necesidad de realizar estudios del sueño diagnósticos a los pacientes con enfermedades respiratorias, en especial cuando hay un grado desproporcionado de hipertensión pulmonar al esperado por solo la presencia de la enfermedad respiratoria.

Palabras clave: Síndromes de la apnea del sueño; Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; Asma; Tos; Hipoventilación; Fibrosis Pulmonar (DeCS).

Londoño-Palacio N, Machado C. Síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño y enfermedades respiratorias. Rev. Fac. Med. 2017;65:S77-80. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59526>.

| Abstract |

Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS) is a systemic disease that involves multiple organs. This article discusses the relationship between OSAHS and other diseases that compromise the respiratory system such as chronic obstructive pulmonary disease, asthma, chronic cough, alveolar hypoventilation syndrome and pulmonary fibrosis. Usually, each of these conditions is diagnosed separately, but knowing their coexistence relationship is important to define the need for diagnostic sleep studies in patients with respiratory diseases, especially when observing a disproportionate degree of pulmonary hypertension caused by their presence.

Keywords: Sleep Apnea Syndromes; Pulmonary Disease, Chronic Obstructive; Asthma; Cough; Hypoventilation; Pulmonary Fibrosis (MeSH).

Londoño-Palacio N, Machado C. [Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and respiratory diseases]. Rev. Fac. Med. 2017;65:S77-80. Spanish. doi: <http://dx.doi.org/10.15446/revfacmed.v65n1Sup.59526>.

Introducción

El síndrome de apnea-hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS) es una enfermedad sistémica con afectación de múltiples órganos. De manera específica, la aparición de enfermedad pulmonar obstructiva concomitante con SAHOS se ha denominado OLDOSA (Obstructive Lung Disease and Obstructive Sleep Apnea) (1).

Desarrollo**Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)**

Algunos pacientes con EPOC tienen síndrome de sobreposición (*overlap*) con SAHOS (2). No hay claridad acerca de la relación que existe en la frecuencia de aparición de estas dos enfermedades, pero se considera que, siendo altamente prevalentes, pueden coexistir (3). La presencia de ambas puede ser por coincidencia, pero se reconoce que comparten algunos factores como obesidad, tabaquismo, aumento de la resistencia de la vía aérea (VA), así como inflamación local y sistémica (1).

Los pacientes con EPOC tienen, de por sí, alteraciones en la arquitectura del sueño, tales como baja eficiencia del sueño, latencia del sueño prolongada, menor tiempo total de sueño y aumento de despertares durante la noche; sus causas pueden ser múltiples, incluyendo las características propias de la enfermedad—edad, tos y disnea nocturna—, el uso de medicamentos que pueden afectar el sueño y la hiperinflación pulmonar (3). En los pacientes con EPOC y SAHOS, la pobre calidad de sueño está influenciada por este último más que por la severidad de la obstrucción bronquial (4). Por lo general, estas dos enfermedades se diagnostican por separado, pues los síntomas específicos de cada una son diferentes y los exámenes confirmatorios también.

El síntoma cardinal del SAHOS es la somnolencia diurna excesiva (SDE), el cual debe ser siempre evaluado en los pacientes con EPOC. De acuerdo a la historia clínica, se debe determinar si se requiere hacer estudios complementarios. Una indicación de polisomnografía

(PSG) tipo I se da en aquellos pacientes con EPOC que presentan un grado desproporcionado de hipertensión pulmonar, en cuyo caso se recomienda medir no solo los niveles nocturnos de oxigenación, sino de CO₂ por capnometría. Los pacientes con ambas enfermedades tienen menores niveles de saturación de oxígeno durante la noche.

La presencia de SAHOS empeora el pronóstico de la EPOC: la mortalidad de esta última es siete veces mayor en pacientes que padecen el síndrome (5). El uso de CPAP (presión positiva continua en vía aérea) ha demostrado reducir la mortalidad y las exacerbaciones de la EPOC (6), lo cual debe ser tenido en cuenta en los estudios de costo-efectividad del tratamiento del SAHOS.

Asma

Los adultos con asma, en especial mal controlada, tienen un riesgo mayor de presentar SAHOS que la población general (7,9-11).

En un estudio de cohorte retrospectivo realizado por Shen *et al.* (7), que tomó 38 840 pacientes con diagnóstico reciente de asma durante el periodo 2000-2010, la incidencia de SAHOS fue 2.51 veces mayor en pacientes con asma que en no asmáticos: 12.1 vs. 4.84 por 1 000 personas/año. En comparación con los pacientes sin asma, el riesgo ajustado de SAHOS en asmáticos con una visita anual por urgencias aumentó a 1.78 (IC95%: 1.53-2.08), y en asmáticos con más de una visita al año fue de 23.8 (IC95%: 14.5-39). Los pacientes que reciben esteroides inhalados también tienen mayor riesgo de SAHOS: 1.33 (IC95%: 1.01-1.76). Otros estudios sobre esta asociación han sido realizados con cuestionario de síntomas, como el de Berlín (8).

La presencia de SAHOS no diagnosticado puede contribuir al mal control del asma, tanto para los síntomas diurnos como para los nocturnos (10). Existen otros factores que contribuyen a la coexistencia de estas dos enfermedades, como son la presencia de asma severa, el género femenino, la obesidad y el reflujo gastroesofágico.

La alta asociación de asma y SAHOS puede ser explicada por el aumento del tejido adiposo en la región parafaríngea, secundario a la obesidad y al uso frecuente de esteroides sistémicos; por la miopatía, causada por esteroides inhalados y sistémicos, o por la fragmentación crónica del sueño que producen ambas enfermedades. Para un diagnóstico confirmatorio, se recomienda realizar PSG en todos los pacientes asmáticos que no responden como se espera al tratamiento instaurado (11).

Se ha sugerido que el tratamiento con PAP podría reducir las crisis, principalmente nocturnas, mejorando la calidad de vida en asma; además, puede disminuir el número de casos de difícil manejo (12).

Tos crónica

Por tradición, dentro de las causas de tos crónica no infecciosa se conoce el reflujo gastroesofágico (RGE), el asma y el síndrome de goteo postnasal. En la actualidad, se sugiere considerar el SAHOS como otra causa de esta patología (13-15), explicada por trauma mecánico de la VA que se inflama, daño por isquemia-reperfusión durante los episodios obstructivos e inflamación sistémica propia del SAHOS.

En un estudio retrospectivo realizado en 75 pacientes con tos crónica vistos en The Utah Valley Pulmonary Clinics entre 2005 y 2009, 44 (58.6%) tuvieron una única etiología (RGE 37%, goteo postnasal 12%, asma 8%); 31 (41.3%) tuvieron etiología múltiple (RGE+goteo postnasal 31%, RGE+asma 5%, goteo postnasal+asma 3%, RGE+goteo postnasal+asma 3%), y, del total de la muestra, a 38 pacientes se les realizó PSG diagnóstico, de los cuales 33 (44%) resultaron positivos para SAHOS (15).

El SAHOS es un diagnóstico común en pacientes con tos crónica, aun cuando coexisten otras causas que la expliquen. Se recomienda

realizar estudios diagnósticos de sueño durante el estudio y manejo de tos crónica cuando exista sospecha (16). Hay evidencia de que el tratamiento con CPAP mejora significativamente la tos en estos casos (17).

Síndrome de hipoventilación-obesidad (SHO)

El SHO se define como la presencia de obesidad con hipercapnia e hipoxemia diurnas y trastornos del sueño en ausencia de otras causas de hipoventilación (18).

El nivel normal de PaCO₂ varía según la presión barométrica a la que se mida: a nivel del mar, hipercapnia es una PaCO₂ >45 mmHg; a la altura de Bogotá D.C. (2 640 m.s.n.m.), se consideran valores anormales en vigilia >35 mmHg en mujeres menores de 50 años, >39 mmHg en mujeres mayores de 50 años y >38 mmHg en hombres para todos los grupos etarios (19), esto bajo la medición de gases arteriales. Con el fin de evitarse la toma de gases arteriales, una forma indirecta de hacer el diagnóstico consiste en tomar niveles de bicarbonato o lactato en sangre venosa o capilar (20); en caso de estar elevados, sugieren la presencia de alcalosis metabólica compensatoria de la acidosis respiratoria por la hipercapnia.

Se postula que el SHO representa un estadio de SAHOS avanzado (19). El 90% de los pacientes padecen ambas enfermedades (IAH >5/h), cuyo síntoma cardinal es la SDE. El PSG en estos pacientes se debe realizar con capnografía.

El grado de hipercapnia tiene una relación directa con el índice de masa corporal y el grado de compromiso restrictivo por la obesidad, así como con la severidad del SAHOS, la duración de las apneas y los períodos entre estas últimas (21). La aparición de hipercapnia en el SAHOS podría explicarse como consecuencia de una respuesta ventilatoria inadecuada post-apnea (22). Se sugiere que la hiperleptinemia es un mejor predictor de la presencia de hipercapnia en pacientes con SHO que la grasa corporal (20,23). Los pacientes con SHO tienen con mayor frecuencia hipertensión pulmonar y *cor pulmonale* crónico, asociado a fatiga crónica de los músculos respiratorios.

Fibrosis pulmonar

La fibrosis pulmonar es la más frecuente de las neumopatías intersticiales idiopáticas (24) y se define como una condición inflamatoria intersticial fibrosante crónica y progresiva de causa desconocida (25). Esta patología tiene, en general, un curso letal con una media de sobrevida de 2.8±4.0 años (24-26) y su historia natural se caracteriza por deterioro rápido de la función respiratoria, a menudo acelerada por exacerbaciones agudas. No existe farmacoterapia específica y los pacientes mueren por falla respiratoria o complicaciones (27). Recientemente se ha establecido que los pacientes acusan pobre calidad de sueño, que se correlaciona con pobre calidad de vida (28).

Quienes padecen de fibrosis pulmonar también presentan mayor frecuencia de aparición de SAHOS, con alteraciones en la arquitectura del sueño, sueño fragmentado e hipoxemia nocturna (29). En vigilia, estos pacientes presentan polipnea, con la consiguiente hiperventilación o barrido de CO₂, pero varios autores han demostrado que durante el sueño desaparece (30-33); de igual forma, tienen alteraciones en el intercambio gaseoso que los llevan a presentar hipoxemia e hipercapnia de base, razón por la cual no es raro encontrar desaturaciones sostenidas, en especial durante el sueño REM (rapid eye movement), que pueden alcanzar un nadir del 70%. Esta hipoxemia durante el sueño REM tiende a ser más severa que la que se presenta durante el ejercicio. Las desaturaciones nocturnas han sido consideradas un factor de mortalidad independiente (34).

La frecuencia de trastornos respiratorios del sueño (TRS) en pacientes con fibrosis pulmonar sigue siendo controversial: estudios recientes mostraron alta incidencia (35), contrario a estudios previos (36). En la clasificación internacional de trastornos de sueño (ICSD-3), los pacientes con esta enfermedad son ubicados en el grupo de “Hipoventilación relacionada con el sueño debida a desórdenes médicos”. Los criterios diagnósticos son: 1) hay hipoventilación relacionada con el sueño, SaO_2 durante el sueño <90% por más de 5 minutos con disminución a $\leq 85\%$; 2) enfermedad parenquimatosa o de la VA, enfermedad vascular pulmonar, alteración de la pared torácica, desorden neurológico o debilidad muscular, SaO_2 durante el sueño <90% durante más del 30% del tiempo total de sueño; y 3) la hipoventilación no es primariamente debida a SHO, hay uso de medicamentos o síndrome de hipoventilación alveolar central congénita, PaCO_2 durante el sueño anormalmente alto en desproporción con el valor en vigilia (37). Los criterios 1 y 2 deben estar presentes para realizar el diagnóstico y debe cumplirse al menos un criterio para considerar el diagnóstico de trastorno del sueño en relación con fibrosis pulmonar idiopática.

Conclusiones

En los pacientes con SAHOS y fibrosis pulmonar se encuentra mayor prevalencia de hipertensión pulmonar en el ecocardiograma respecto a los individuos sanos. El reconocimiento temprano de la coexistencia de estas dos enfermedades y su tratamiento son cruciales en una patología de curso usualmente fatal como la fibrosis pulmonar. Se ha visto que el tratamiento con PAP mejora este fenómeno (38), lo que resulta en una significativa mejoría en las actividades de la vida diaria y en la calidad del sueño y de la vida. La buena adherencia a los equipos de PAP parece mejorar la mortalidad (38).

Conflictos 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. Loachimesu OC, Teodorescu M. Integrating the overlap of obstructive lung disease and obstructive sleep apnoea: OLDOSA syndrome. *Respirology*. 2013;18(3):421-31. <http://doi.org/bnqn>.
2. Budhiraja R, Siddiqi TA, Quan SF. Sleep disorders in chronic obstructive pulmonary disease: etiology, impact, and management. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(3):259-70. <http://doi.org/bnqp>.
3. Zamarrón-Sanz C, Rábade-Castedo C, Zamarrón-de Lucas E, Morete-Aracay E, del Campo-Matias F. COPD and Sleep Apnea Syndrome - Impact and Interaction of Coexisting Disease. In: Idzikowski D, editor. *Sleep and its Disorders Affect Society*. InTech; 2014.
4. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap Syndrome Obstructive Sleep Apnea in Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Am Rev Respir Dis*. 2008;177(2):237-41. <http://doi.org/fhhqqj>.
5. Lavie P, Herer P, Lavie L. Mortality risk factors in sleep apnoea: a matched case-control study. *J Sleep Res*. 2007;16(1):128-34. <http://doi.org/bvtfff>.
6. Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep*. 1997;20(8):645-53. <http://doi.org/b6zf>.
7. Shen TC, Lin CL, Wei CC, Chen CH, Tu CY, Hsia TC, et al. Risk of Obstructive Sleep Apnea in adult patients with asthma: A population-based cohort study in Taiwan. *PLoS One*. 2015;10(6):e0128461. <http://doi.org/bnqq>.
8. Ackley D, Moallem M, Shaman Z, Mustafa M. Findings of a Berlin Questionnaire survey: comparison between patients seen in an asthma clinic versus internal medicine clinic. *Sleep Med*. 2008;9(5):494-9. <http://doi.org/b4q46z>.
9. Teodorescu M, Polomis DA, Hall SV, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea risk with asthma control in adults. *Chest*. 2010;138(3):543-50. <http://doi.org/b5wrg7>.
10. Teodorescu M, Polomis DA, Teodorescu MC, Gangnon RE, Peterson AG, Consens FB, et al. Association of Obstructive Sleep Apnea risk or diagnosis with daytime asthma in adults. *J Asthma*. 2012;49(6):620-8. <http://doi.org/bnqr>.
11. Teodorescu M, Barnet JH, Hagen EW, Palta M, Young TB, Peppard PE. Association between asthma and risk of developing obstructive sleep apnea. *JAMA*. 2015;313(2):156-64. <http://doi.org/bnqs>.
12. Alkhailil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):350-7. <http://doi.org/cncsvg>.
13. Sundar KM, Daly SE. Chronic cough and OSA: A new association? *J Clin Sleep Med*. 2011;7(6):669-77. <http://doi.org/d3wj7h>.
14. Birring SS, Ing AJ, Chan K, Cossa G, Matos S, Morgan MD, et al. Obstructive sleep apnoea: a cause of chronic cough. *Cough*. 2007;3:7. <http://doi.org/b62tk2>.
15. Sundar KM, Daly SE, Pearce MJ, Alward WT. Chronic cough and obstructive sleep apnea in a community-based pulmonary practice. *Cough*. 2010;6(1):2. <http://doi.org/dn6wmt>.
16. Gibson PG, Chang AB, Glasgow NJ, Holmes PW, Katelaris P, Kemp AS, et al. CICADA: Cough in children and adults: Diagnosis and Assessment Australian Cough Guidelines summary statement. *Med J Aust*. 2010;192(5):265-71.
17. Wang TY, Lo YL, Liu WT, Lin SM, Lin TY, Kuo CH, et al. Chronic cough and obstructive sleep apnoea in a sleep laboratory-based pulmonary practice. *Cough*. 2013;9(1):24. <http://doi.org/bnqt>.
18. Mokhlesi B. Obesity Hypoventilation Syndrome: A State of the Art Review. *Respiratory Care*. 2010;55(10):1347-62.
19. Maldonado D, González-García M, Barrero M, Casas A, Torres-Duque CA, Fundación Neumológica Colombiana. Valores de Referencia de los gases arteriales a 2640m de altitud. Available from: <http://goo.gl/M8gyWo>.
20. Mokhlesi B, Tulaimat A. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11(3):203-4. <http://doi.org/bhkkwz>.
21. Kaw R, Hernandez AV, Walker E, Aboussouan LS, Mokhlesi B. Determinants of hypercapnia in obese patients with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Chest*. 2009;136(4):67S-e1-2. <http://doi.org/bnqv>.
22. Rabee C, de Lucas-Ramos P, Veale D. Respiratory Complications of Obesity. *Arch Bronconeumol*. 2011;47(5):252-61. <http://doi.org/dx9mzx>.

- 23. Phipps PR, Starritt E, Caterson I, Grunstein RR.** Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*. 2002;57(1):75-6. <http://doi.org/dtr99f>.
- 24. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al.** An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(6):788-824. <http://doi.org/bt98q2>.
- 25. Milioli G, Bosi M, Poletti V, Tomassetti S, Grassi A, Riccardi S, et al.** Sleep and respiratory sleep disorders in idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Med Rev*. 2016;26:57-63. <http://doi.org/bmdh>.
- 26. Dudley KA, Owens RL, Malhotra A.** Pulmonary Overlap Syndromes with focus on COPD and ILD. *Sleep Med Clin*. 2014;9(3):365-79. <http://doi.org/bnqw>.
- 27. Kolilekas L, Manali E, Vlami KA, Lyberopoulos P, Triantafyllidou C, Kagouridis K, et al.** Sleep oxygen desaturation predicts survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(6):593-601. <http://doi.org/bnqx>.
- 28. Agarwal S, Richardson B, Krishnan V, Schneider H, Collop NA, Danoff SK.** Interstitial lung disease and sleep: What is known? *Sleep Med*. 2009;10(9):947-51. <http://doi.org/fq22bm>.
- 29. Berthon-Jones M, Sullivan CE.** Ventilatory and Arousal Responses to Hypoxia in Sleeping Humans. *Am Rev Respir Dis*. 1982;125(6):632-9.
- 30. Bye P, Issa F, Berthon-Jones M, Sullivan CE.** Studies of oxygenation during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(1):27-32.
- 31. Perez-Padilla R, West P, Lertzman M, Kryger MH.** Breathing during sleep in patients with interstitial lung disease. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132(2):224-9.
- 32. Shea SA, Winning AJ, McKenzie E, Guz A.** Does the abnormal pattern of breathing in patients with interstitial lung disease persist in deep, non-rapid eye movement sleep? *Am Rev Respir Dis*. 1989;139(3):653-8. <http://doi.org/bnqz>.
- 33. Gusbin N, Fry N, Mllart A, Wallert B.** Fibrose pulmonaire idiopathique et troubles du sommeil. *Rev Pneumol Clin*. 2013;69(1):41-5. <http://doi.org/bnq2>.
- 34. McNicholas WT, Coffey M, Fitzgerld MX.** Ventilation and gas Exchange during sleep in patients with interstitial lung disease. *Thorax*. 1986;41(10):777-82. <http://doi.org/fghbcn>.
- 35. Lancaster LH, Mason W, Parnell JA, Rice TW, Loyd JE, Milstone AP, et al.** Obstructive sleep apnea is common in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest*. 2009;136(3):772-8. <http://doi.org/chz5k3>.
- 36. Clark M, Cooper B, Snigh S, Cooper M, Carr A, Hubbard R.** A survey of nocturnal hypoxaemia and health related quality of life in patients with cryptogenic fibrosing alveolitis. *Thorax*. 2001;56:482-6. <http://doi.org/dz3985>.
- 37. American Academy of Sleep Medicine.** International Classification of Sleep Disorders. 3rd Edition (ICSD-3). Westchester: AASM; 2014.
- 38. Mermigkis C, Bouloukaki I, Antoniou K, Papadogiannis G, Giannarakis I, Varouchakis G, et al.** Obstructive sleep apnea should be treated in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Sleep Breath*. 2015;19(1):385-91. <http://doi.org/bnq3>.
- 39. Global Initiative for Asthma (GINA).** 2015. Available from: <https://goo.gl/EwxdhA>.