



Sociedad Española  
de Reumatología -  
Colegio Mexicano  
de Reumatología

# Reumatología Clínica

[www.reumatologiaclinica.org](http://www.reumatologiaclinica.org)



## Revisión

# Síndrome posvacunal VPH. ¿Un espejismo clínico, o un nuevo modelo trágico de fibromialgia?

Manuel Martínez-Lavín

Departamento de Reumatología, Instituto Nacional de Cardiología Ignacio Chávez, Ciudad de México, México

## INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

### Historia del artículo:

Recibido el 15 de noviembre de 2017

Aceptado el 31 de enero de 2018

On-line el 13 de marzo de 2018

### Palabras clave:

Vacuna del papiloma

Fibromialgia

Neuropatía de fibras pequeñas

Disautonomía

Síndrome de fatiga crónica

Síndrome posvacunal de VPH

## R E S U M E N

Investigadores independientes han descrito la emergencia de un síndrome doloroso-disautonómico crónico enseguida de la vacunación contra el virus del papiloma humano (VPH). La veracidad de este síndrome es objeto de un encendido debate. Muchos de los casos reportados cumplen los criterios diagnósticos de fibromialgia.

Este artículo discute los argumentos a favor de la existencia de este nuevo síndrome. Propone que el modelo neuropático-disautonómico de la fibromialgia podría ayudar en el proceso diagnóstico y terapéutico de los casos que presentan un padecimiento doloroso crónico después de haber sido inmunizados frente al VPH. Por otro lado, de corroborarse su veracidad, el síndrome posvacunal VPH se erigiría como un nuevo modelo trágico e indeseado de fibromialgia.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. y

Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. Todos los derechos reservados.

## HPV vaccination syndrome: A clinical mirage, or a new tragic fibromyalgia model

### A B S T R A C T

Independent investigators have described the onset of a chronic painful dysautonomic syndrome soon after human papillomavirus (HPV) vaccination. The veracity of this syndrome is hotly debated. Many of the reported post-HPV vaccination cases fulfill fibromyalgia diagnostic criteria.

This article discusses the arguments favoring the existence of a syndrome associated to HPV vaccination. We propose that fibromyalgia dysautonomic-neuropathic model could help in the diagnostic and therapeutic process in those patients in whom the onset of a painful chronic illness began after HPV immunization. On the other hand, if its veracity is corroborated, HPV vaccination syndrome may become a new tragic fibromyalgia model.

© 2018 Elsevier España, S.L.U. and Sociedad Española de Reumatología y Colegio Mexicano de Reumatología. All rights reserved.

### Keywords:

HPV vaccine

Fibromyalgia

Small fiber neuropathy

Dysautonomia

Chronic fatigue syndrome

HPV vaccination syndrome

## Introducción

La vacunación ha sido una de las estrategias de salud pública más exitosas en la historia de la medicina. Enfermedades terribles como la viruela y la poliomielitis han sido prácticamente erradicadas. Este innegable éxito ha multiplicado los esquemas de inmunización universal. Sin embargo, como en cualquier terapia biológica eficaz, la excesiva dosificación puede provocar daño. Esta parecería ser

la situación de la vacunación frente al virus del papiloma humano (mejor conocido por sus siglas VPH).

El presente escrito relata cómo el haber visto 2 casos de un síndrome grave parecido a la fibromialgia desarrollado poco después de la vacunación contra el VPH<sup>1</sup> nos llevó a investigar a profundidad el posible vínculo entre estos 2 sucesos. Las indagaciones sugieren que sí existe una relación real entre la vacunación contra el VPH y el desarrollo de padecimientos dolorosos crónicos<sup>2</sup>. Este artículo propone que el controversial síndrome posvacunal VPH podría convertirse en un nuevo modelo trágico e indeseado de fibromialgia. Por otro lado, las investigaciones recientes sobre la

Correo electrónico: [drmartinezlavin@gmail.com](mailto:drmartinezlavin@gmail.com)

patogenia y el tratamiento de la fibromialgia podrían aportar pautas diagnósticas y terapéuticas para aquellas personas aquejadas de un padecimiento crónico poco después de la inmunización contra el VPH.

### Antecedentes

Nuestro grupo se ha dedicado a investigar los mecanismos que conducen a la fibromialgia. Proponemos que la disautonomía es la patogenia subyacente común de la fibromialgia y otros síndromes afines como son el síndrome complejo de dolor regional y el de fatiga crónica<sup>3</sup>. Planteamos también que el dolor fibromiálgico es de origen neuropático<sup>4</sup> y, además, que los canales de sodio ubicados en los ganglios de las raíces dorsales pudiesen desempeñar un papel importante en los cortocircuitos simpático-nociceptivos<sup>5</sup>. Esta propuesta se ha visto respaldada recientemente con el hallazgo de neuropatía de fibras finas en un porcentaje importante de personas que presentan fibromialgia<sup>6</sup> y síndrome complejo de dolor regional<sup>7</sup>.

### Los primeros casos de eventos adversos posvacunación VPH. Una anécdota en el contexto de la medicina científica basada en evidencias

En el año 2014 publicamos la historia de 2 niñas que iniciaron un grave padecimiento parecido a la fibromialgia poco después de haber recibido la vacuna del VPH<sup>1</sup>. En la medicina científica basada en evidencias, la descripción de casos se ubica en el lugar más bajo en la escala de certidumbre. Sin embargo, la notificación de casos clínicos se considera también una señal de alarma precoz e importante en el proceso de vigilancia farmacológica<sup>8</sup>.

Después de la publicación de estos casos, recibimos mensajes provenientes de diversos países donde médicos, pero sobre todo madres de pacientes, referían acontecimientos similares. Con antelación, se había descrito la asociación entre la vacunación del VPH y otro tipo de disautonomía: el síndrome de taquicardia ortostática postural<sup>9</sup>. Poco después se publicaron 2 series de casos semejantes a los nuestros, originados en Dinamarca<sup>10</sup> y en Japón<sup>11</sup>. Los síntomas descritos eran muy similares, pero los diagnósticos diferían. Los casos japoneses fueron etiquetados mayormente como síndrome complejo de dolor regional mientras que los daneses fueron a menudo diagnosticados como síndrome de taquicardia ortostática postural o síndrome de fatiga crónica. El cuadro clínico de las afectadas incluía con reiteración cefalea, mialgias, artralgias, fatiga, mareos, náuseas y, con menor asiduidad, trastornos motores mioclonícos<sup>10,11</sup>. Basados en nuestras investigaciones sobre fibromialgia, conjeturamos que la disautonomía y la neuropatía de fibras finas podrían ser la patogenia subyacente al hipotético síndrome posvacunal VPH<sup>12</sup>.

Este tipo de reacción a la vacunación contra el VPH parece ser raro. Con el conocimiento actual no es posible hacer cálculos de incidencia. Sin embargo, existe información acerca de la notificación de efectos adversos en general a la vacunación contra el VPH. En un estudio llevado a cabo en la Comunidad Valenciana entre 2007 y 2011, la tasa de reportes de efectos adversos fue aproximadamente de uno por cada 1.000 dosis de vacuna del VPH administrada. Los reportes provinieron de personal sanitario calificado (médicos o enfermeras). Aproximadamente la tercera parte de estos eventos indeseables fueron calificados como «graves». Esta tasa de notificación fue 10 veces superior a la reportada con otras vacunas aplicadas durante el mismo período a niñas de edades similares<sup>13</sup>.

Más adelante, solicitamos a las personas que habían tenido una enfermedad crónica posterior a la vacunación contra el VPH que rellenaran 3 cuestionarios validados: el ACR-2010, que permite diagnosticar fibromialgia y medir su gravedad; el COMPASS-31,

que aprecia síntomas de disautonomía y el S-LANSS, que sopesa el componente neuropático del dolor crónico. En el lapso de un mes recibimos 45 cuestionarios contestados provenientes de 13 diferentes países. El 29% de las encuestadas tuvieron el inicio de su padecimiento durante las 24 h posteriores a la vacunación contra el VPH. Los síntomas de presentación más frecuentes fueron: cefalea, dolor musculoesquelético, fatiga, mareos-vértigo y parestesias-alodinia. El 53% de las encuestadas reunían los criterios diagnósticos de fibromialgia. Las altas calificaciones del COMPASS-31 y del S-LANSS señalaban la presencia de grave disautonomía y de grave dolor neuropático. Después de un promedio de  $4,2 \pm 2,5$  años, el 92% de las afectadas permanecían incapacitadas<sup>14</sup>. En aquellas pacientes que cumplían con los criterios de fibromialgia, hubo una correlación entre la gravedad de la fibromialgia medida por el ACR-2010 y la intensidad de la disautonomía calificada por el COMPASS-31<sup>15</sup>.

La reacción de las autoridades internacionales de salud a estas publicaciones independientes fue enérgica y adversa. La Agencia Europea de Medicamentos dictaminó que no había relación entre la vacuna contra el VPH y el desarrollo del síndrome complejo de dolor regional o la taquicardia ortostática postural<sup>16</sup>. Las revisiones llevadas a cabo por autoridades sanitarias británicas<sup>17</sup>, canadienses<sup>18</sup> y españolas<sup>13</sup> respaldaron la seguridad de la inmunización contra el VPH. Un fuerte argumento esgrimido por los defensores de esta vacuna fue que los grandes estudios preclínicos aleatorizados y doblemente cegados avalaban la seguridad de la vacuna del VPH. Tales estudios aleatorizados tienen el nivel más alto de certidumbre en la medicina científica basada en evidencias. Los estudios aleatorizados eliminan los artificios ajenos a la intervención y los resultados son totalmente independientes del juicio de los investigadores. Nuestro siguiente paso fue analizar en detalle los estudios preclínicos aleatorizados y las series de casos que describieron incidentes adversos ante la vacunación contra el VPH.

### Un análisis a profundidad de los estudios aleatorizados de la vacuna VPH descubre datos inquietantes con respecto a su seguridad

El análisis crítico del perfil de seguridad de la vacuna contra el VPH<sup>2</sup> reveló los siguientes datos:

1. La gran mayoría de los estudios aleatorizados de la vacuna del VPH no utilizaron como control un verdadero placebo, sino adyuvante aluminico. En los estudios clínicos, el placebo se define como una sustancia inerte. Obviamente, el adyuvante aluminico no tiene esta propiedad. Se ha puesto en tela de juicio la inocuidad del adyuvante aluminico<sup>2</sup>. Hablando estrictamente, estos estudios controlados no compararon la efectividad o la seguridad de la vacuna del VPH. Compararon solamente la parte de la vacuna que contiene las partículas parecidas al VPH.
2. Dos de los más grandes estudios preclínicos aleatorizados mostraron más incidentes adversos graves después la vacunación del VPH. El estudio VIVIANE comparó a 2.881 mujeres inyectadas con la vacuna del VPH bivalente versus 2.871 inyectadas con "placebo" aluminico. En el seguimiento a 4 años, ocurrieron 14 muertes en el grupo inmunizado versus 3 muertes en el grupo control. La diferencia es estadísticamente significativa. La prueba exacta de Fisher arroja un valor de p de 0,01. Los investigadores de este estudio aleatorizado juzgaron que ninguno de los decesos era achacable a las inyecciones administradas<sup>19</sup>.

El estudio doblemente cegado más grande de Gardasil contrastó la eficacia y la seguridad del nuevo Gardasil-9, versus el Gardasil tetravalente usado en la actualidad. El Gardasil-9 contiene más del doble de partículas parecidas al VPH y más del doble adyuvante

alumínico que su antecesor. Los incidentes adversos graves fueron más frecuentes con el Gardasil-9 (3,3%) que con la fórmula tetravalente (2,6%). Calculamos el valor de *p* en 0,012. Los investigadores juzgaron que el 0% de los efectos adversos en ambas ramas del estudio era debido a la intervención<sup>20</sup>.

Los resultados de los análisis estadísticos de estos 2 estudios pivote son preocupantes. Hay más efectos adversos graves en el grupo de pacientes que recibió la vacuna del VPH bajo indagación. Sin embargo, estos datos duros fueron soslayados por los autores, quienes en cambio enfatizaron el hecho de que los investigadores de ambos estudios dictaminaron que el 0% de los incidentes adversos estuvo relacionado con la intervención. En estos 2 estudios primordiales de la vacuna contra el VPH, los sólidos y preocupantes resultados estadísticos fueron desatendidos y subordinados a la opinión de los investigadores.

### Investigadores independientes describen síntomas posvacunación del VPH similares

Otro dato a favor de la veracidad del síndrome posvacunal VPH reside en el hecho de que las notificaciones independientes provenientes de diversas partes del mundo describen un agregado de síntomas posvacunales similares que incluyen cefalea, fatiga, mialgias, parestesias, mareos, entre otros<sup>9-11,13</sup>. Este agregado de síntomas adversos ya había sido reconocido en los estudios preclínicos aleatorizados<sup>2</sup>. La dificultad surge al intentar etiquetar esta pléyade de síntomas con un diagnóstico preciso. El estudio del banco de efectos adversos de la Organización Mundial de la Salud (VigiBase) resalta este problema. Casos de cefalea, mareo, fatiga y síncope fueron notificados con más frecuencia y con más gravedad después de la vacunación contra el VPH al compararlos con otros tipos de inmunizaciones aplicadas a personas con edad similar. Sin embargo, la minoría de las notificaciones contenía diagnósticos concretos<sup>21</sup>. La falta de diagnóstico preciso y la dilución del síndrome posvacunal VPH en diferentes diagnósticos es una posible explicación para la falta de reconocimiento de los efectos adversos de esta vacuna por parte de las agencias reguladoras de medicamentos.

En muchos casos, el síndrome descrito como efecto adverso a la inmunización contra el VPH cumple con los criterios diagnósticos de fibromialgia. Esta fue la situación de aproximadamente la mitad de las pacientes contactadas por nosotros<sup>13</sup>.

### Síndrome posvacunal VPH: ¿un modelo de fibromialgia?

El síndrome posvacunal VPH que han descrito de manera independiente varios investigadores podría convertirse en un modelo que ayude a entender la patogenia de la fibromialgia. La enfermedad incapacitante se presenta en personas jóvenes generalmente sanas. Cabe la posibilidad de que en algunos casos la vacunación contra el VPH actúe como un agente disparador de fibromialgia o de fatiga crónica en personas predisuestas o con padecimientos previos. Un estudio llevado a cabo en Dinamarca mostró que las pacientes que desarrollan síntomas posteriores a la vacunación contra el VPH tenían una tasa de consultas hospitalarias previas significativamente más elevada que aquellas que no los desarrollaron<sup>22</sup>.

En los casos posvacunales del VPH, la fecha de inicio del padecimiento y el agente disparador están bien identificados. Los síntomas más frecuentes son típicos de fibromialgia: cefalea, dolor generalizado, parestesias y fatiga. Hay que enfatizar que en algunos de estos casos se han descrito también trastornos motores como temores y mioclonías. Dichos trastornos motores son una complicación bien reconocida del síndrome complejo de dolor regional. Las personas afectadas por el síndrome posvacunal VPH presentan una grave disautonomía<sup>13</sup>. En tales casos, existe correlación entre

la gravedad de la fibromialgia y la gravedad de la disautonomía<sup>14</sup>. En los casos que iniciaron un padecimiento crónico posterior a la vacunación contra el VPH se ha descrito la presencia de anticuerpos contra elementos claves del sistema nervioso autónomo como los anticuerpos versus receptores adrenérgicos y muscarínicos<sup>23,24</sup>. En los pocos individuos en los que se ha investigado, se ha encontrado neuropatía de fibras finas<sup>9,11,24</sup>. En caso de ser verificado, este nuevo modelo trágico apoyaría la patogenia disautonómica y neuropática de la fibromialgia.

### El avance en el conocimiento de la patogenia de la fibromialgia podría aportar estrategias diagnósticas para las pacientes que tuvieron efectos adversos a la vacunación contra el VPH

El modelo disautonómico-neuropático de la fibromialgia podría aportar pautas diagnósticas para aquellas personas que han desarrollado un padecimiento crónico después de la vacunación contra el VPH. Un problema total en estos casos ha sido la falta de diagnóstico adecuado. La aplicación de los cuestionarios COMPASS-31, S-LANSS y ACR-2010 ayudaría a definir la existencia de disautonomía, dolor neuropático o fibromialgia, respectivamente. Las maniobras en la mesa basculante reconocerían la taquicardia ortostática postural u otros síndromes de intolerancia ortostática. La biopsia cutánea definiría la presencia de neuropatía de fibras finas. La búsqueda de anticuerpos versus receptores adrenérgicos y muscarínicos podría convertirse en herramienta útil en el proceso diagnóstico del síndrome posvacunal VPH.

### Los nuevos conocimientos patogénicos en fibromialgia podrían aportar indicios terapéuticos para el síndrome posvacunal VPH

En la actualidad, el tratamiento farmacológico de la fibromialgia deja mucho que desear. Sin embargo, basados en los nuevos conocimientos fisiopatológicos, están bajo investigación bloqueadores selectivos de los canales de sodio ubicados en los ganglios de las raíces dorsales<sup>25</sup>. Estas sustancias podrían convertirse en analgésicos eficaces para el síndrome posvacunal VPH. La infusión de inmunoglobulinas o la plasmaféresis podrían ser útiles en aquellos casos de síndrome posvacunal VPH que muestren anticuerpos versus receptores adrenérgicos o muscarínicos<sup>23,24</sup>. La piridostigmina, la fludrocortisona y el propranolol utilizados en los síndromes de intolerancia ortostática<sup>9</sup> podrían extrapolarse como arma terapéutica para el síndrome posvacunal VPH.

Es obvio que estas consideraciones diagnósticas y terapéuticas son hipotéticas y necesitan someterse al juicio de la investigación.

### Conclusiones

Investigadores independientes han descrito el inicio de un síndrome crónico parecido a la fibromialgia después de la vacunación contra el VPH. Hay dificultad para encasillar al padecimiento dentro de un diagnóstico específico. Los avances recientes en el conocimiento de la fibromialgia podrían aportar pautas diagnósticas y terapéuticas para el hipotético síndrome posvacunal VPH. Por otro lado, de corroborarse su veracidad, el síndrome posvacunal VPH se erigiría como un nuevo modelo trágico e indeseado de fibromialgia. Las autoridades sanitarias internacionales niegan la existencia de tal síndrome. Son necesarias más investigaciones para definir si el síndrome posvacunal VPH es un espejismo clínico o constituye una nueva entidad clínica.

**Conflicto de intereses**

Ninguno.

**Bibliografía**

- Martínez-Lavín M. Fibromyalgia-like illness in 2 girls after human papillomavirus vaccination. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:392–3.
- Martínez-Lavín M, Amezcua-Guerra L. Serious adverse events after HPV vaccination: A critical review of randomized trials and post-marketing case series. *Clin Rheumatol.* 2017;36:2169–217.
- Martínez-Martínez A, Mora T, Vargas A, Fuentes-Iniestra M, Martínez-Lavín M. Sympathetic nervous system dysfunction in fibromyalgia, chronic fatigue syndrome, irritable bowel syndrome and interstitial cystitis. A review of case-control studies. *J Clin Rheumatol.* 2014;20:146–50.
- Martínez-Lavín M, López S, Medina M, Nava A. The use of the Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs (LANSS) questionnaire in fibromyalgia patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2003;32:407–11.
- Vargas-Alarcon G, Alvarez-Leon E, Frago JM, Vargas A, Martínez A, Vallejo M, et al. A SCN9A gene-encoded dorsal root ganglia sodium channel polymorphism associated with severe fibromyalgia. *BMC Musculoskeletal Dis.* 2012;13:23.
- Ramírez M, Martínez-Martínez LA, Hernández-Quintela E, Velazco-Casapia J, Vargas A, Martínez-Lavín M. Small fiber neuropathy in women with fibromyalgia: An in vivo assessment using corneal confocal bio-microscopy. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;45:214–9.
- Oaklander AL, Rissmiller JG, Gelman LB, Zheng L, Chang Y, Gott R. Evidence of focal small-fiber axonal degeneration in complex regional pain syndrome-I (reflex sympathetic dystrophy). *Pain.* 2006;120:235–43.
- Vandenbroucke JP. In defense of case reports and case series. *Ann Intern Med.* 2001;134:330–4.
- Blitshteyn S. Postural tachycardia syndrome following human papillomavirus vaccination. *Eur J Neurol.* 2014;21:135–9.
- Brinth L, Theibel AC, Pors K, Mehlsen J. Suspected side effects to the quadrivalent human papilloma vaccine. *Dan Med J.* 2015;62(A5064).
- Kinoshita T, Abe RT, Hineno A, Tsunekawa K, Nakane S, Ikeda S. Peripheral sympathetic nerve dysfunction in adolescent Japanese girls following immunization with the human papillomavirus vaccine. *Intern Med.* 2014;53:2185–200.
- Martínez-Lavín M. Hypothesis. Human papillomavirus vaccination syndrome Small fiber neuropathy and dysautonomia could be its underlying pathogenesis. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1165–9.
- Rodríguez-Galán MA, Pérez-Vilar S, Díez-Domingo J, Tuells J, Gomar-Fayos J, Morales-Olivas F, et al. Adverse reactions to human papillomavirus vaccine in the Valencian Community (2007–2011). *An Pediatr (Barc).* 2014;81:303–9.
- Martínez-Lavín M, Martínez-Martínez LA, Reyes-Loyola P. HPV vaccination syndrome. A questionnaire-based study. *Clin Rheumatol.* 2015;34:1981–3.
- Martínez-Lavín M, Reyes-Loyola PK, Martínez-Martínez LA. Human Papilloma virus vaccination, fibromyalgia and dysautonomia. *Arthritis Rheumatol.* 2016; 68 (suppl 10) [consultado 26 oct 2017]. Disponible en: <http://acrabstracts.org/abstract/human-papilloma-virus-vaccination-fibromyalgia-and-dysautonomia/>
- HPV vaccines: EMA confirms evidence does not support that they cause CRPS or POTS. [consultado 5 mar 2017]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals.document/HPV\\_vaccines\\_20/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500196773.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals.document/HPV_vaccines_20/European_Commission_final_decision/WC500196773.pdf)
- Donegan K, Beau-Lejdstrom R, King B, Seabroke S, Thomson A, Bryan P. Bivalent human papillomavirus vaccine and the risk of fatigue syndromes in girls in the UK. *Vaccine.* 2013;31:7–4961.
- Liu XC, Bell CA, Simmonds KA, Svenson LW, Russell ML. Adverse events following HPV vaccination Alberta 2006–2014. *Vaccine.* 2016;34:1800–5.
- Skinner SR, Szarewski A, Romanowski B, Garland SM, Lazcano-Ponce E, Salmerón J, et al. Efficacy, safety, and immunogenicity of the human papillomavirus 16/18 AS04-adjuvanted vaccine in women older than 25 years: 4-year interim follow-up of the phase 3, double-blind, randomised controlled VIVIANE study. *Lancet.* 2014;84:2213–27.
- Joura EA, Giuliano AR, Iversen OE, Bouchard C, Mao C, Mehlsen J, et al. A 9-valent HPV vaccine against infection and intraepithelial neoplasia in women. *N Engl J Med.* 2015;372:711–23.
- Chandler RE, Juhlin K, Fransson J, Caster O, Edwards IR, Norén GN. Current safety concerns with human papillomavirus vaccine: A cluster analysis of reports in VigiBase. *Drug Saf.* 2017;40:81–90.
- Molbak K, Hansen ND, Valentiner-Branth P. Pre-vaccination care-seeking in females reporting severe adverse reactions to HPV vaccine. A registry based case-control study. *PLoSOne.* 2016;11:e0162520.
- Hendrickson JE, Tormey CA. Human papilloma virus vaccination and dysautonomia: Considerations for autoantibody evaluation and HLA typing. *Vaccine.* 2016;34:4468.
- Schofield JR, Hendrickson JE. Autoimmunity autonomic neuropathy, and the HPV vaccination: A vulnerable subpopulation. *Clin Pediatr (Phila).* 2017. <http://dx.doi.org/10.1177/0009922817728701> [Epub ahead of print].
- Martínez-Martínez LA, Pérez LF, Becerril-Mendoza LT, Rodríguez-Henriquez P, Muñoz OE, Acosta G, et al. Ambroxol for fibromyalgia: One group pretest-postest open-label pilot study. *Clin Rheumatol.* 2017;36:1879–84.