



Viernes 14 de febrero de 2020

Taller:

Actualización en diabetes tipo 1

Ponente/monitor:

- **Emilio García García**
*Unidad de Endocrinología Pediátrica.
Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.*

**Textos disponibles en
www.aepap.org**

¿Cómo citar este artículo?

García García E. Actualización en diabetes tipo 1. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2020. Madrid: Lúa Ediciones 3.0; 2020. p. 621-628.

Actualización en diabetes tipo 1

Emilio García García

Unidad de Endocrinología Pediátrica.

Hospital Virgen del Rocío. Sevilla.

ejgg67@gmail.com

RESUMEN

Introducción. La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en las edades pediátricas.

Objetivos. Sintetizar las recomendaciones actuales sobre la diabetes tipo 1 en los puntos de mayor interés para el pediatra de Atención Primaria: criterios diagnósticos, tratamiento intensivo (régimen bolo-basal-corrección), complicaciones agudas, manejo de las situaciones intercurrentes para prevención de estas, y nuevas tecnologías para su control (infusión continua o “bomba” de insulina, monitorización de glucosa intersticial y sistemas integrados bomba-monitor).

Metodología. Revisión bibliográfica actualizada incluyendo los consensos de las dos principales Sociedades Científicas: American Diabetes Association (ADA) e International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD).

Contenidos. El diagnóstico de diabetes tipo 1 puede realizarse en Atención Primaria y debe ser inmediato para evitar la aparición de cetoacidosis. El tratamiento insulínico intensivo es el de primera elección en niños y adolescentes. Actualmente usamos pautas multidosis con análogos de insulina rápida y de lenta con un perfil de acción más fisiológico. La hipoglucemia grave y la cetoacidosis son dos emergencias que requieren tratamiento parenteral inmediato. En ninguna de las dos está justificado

demorarlo hasta la llegada al hospital. La infusión continua de insulina, la monitorización de glucosa intersticial y los sistemas integrados son las nuevas tecnologías que intentan optimizar el control, minimizar el riesgo de hipoglucemia y mejorar la calidad de vida del paciente y la familia.

Conclusión. El pediatra de Atención Primaria tiene un papel fundamental en el diagnóstico adecuado y precoz de la diabetes y en la prevención y tratamiento de sus complicaciones agudas.

INTRODUCCIÓN

La diabetes tipo 1 es una de las enfermedades crónicas más prevalentes en las edades pediátricas. El pediatra de Atención Primaria cuenta con las herramientas para un diagnóstico adecuado y para su tratamiento inicial, tiene un papel fundamental en el tratamiento de sus complicaciones agudas y de las enfermedades y otros procesos intercurrentes que pueden desencadenarlas.

DIAGNÓSTICO DE DIABETES MELLITUS

El diagnóstico de diabetes *mellitus* es muy fácil y puede hacerse en Atención Primaria de forma inmediata. Se consideran dos formas de hacerlo:

- En el paciente con clínica cardinal de hiperglucemia (poliuria y polidipsia) la demostración de una glucemia mayor de 200 mg/dl (en cualquier momento, sin necesidad de estar en ayunas) es diagnóstica de diabetes.
- En el paciente sin esta clínica los criterios son analíticos y deben establecerse en condiciones basales (ayunas, sin estar cursando ninguna enfermedad ni recibiendo ningún tratamiento que pueda alterar la glucemia). Se ha de cumplir uno de los tres siguientes: glucemia en ayunas mayor de 126 mg/dl, glucemia dos horas tras la sobrecarga oral de glucosa mayor de 200 mg/dl o hemoglobina glicada mayor de 6,5%, debiendo confirmarse cualquiera de estos en una segunda extracción.

Los criterios diagnósticos exigen que las glucemias sean plasmáticas (tras centrifugación de la sangre), pues las realizadas en el glucómetro con sangre total varían ligeramente. Sin embargo, ante el caso de un niño claramente sintomático, el pediatra no debe demorar el diagnóstico hasta recibir las analíticas plasmáticas. Se debe realizar un diagnóstico precoz, para evitar que se desencadene una cetoacidosis y además porque la insulinización inmediata podría preservar parcialmente la reserva pancreática endógena y facilitar el control metabólico futuro. Ante la presencia de síntomas cardinales de hiperglucemia se debe pedir una glucemia capilar con la que podemos iniciar el tratamiento en unos segundos.

TRATAMIENTO INSULÍNICO EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

La diabetes tipo 1 se caracteriza por un déficit de insulina endógena por destrucción de las células beta pancreáticas y su tratamiento consiste en sustituirla con su administración subcutánea basal y antes de las comidas. Los niños y adolescentes, así como los adultos con buena expectativa de vida, tienen indicación de seguir un tratamiento intensivo cuyas condiciones son: reparto de las dosis varias veces al día, monitorización de la glucemia y, lo más importante, toma de decisiones sobre cambios de dosis por parte del mismo paciente o de su familia en base al nivel de glucemia, ingesta y ejercicio físico previstos y tendencias glucémicas obtenidas los días previos. Actualmente utilizamos el tratamiento insulínico multidosis **bolo-basal-corrección**.

Los **análogos de insulina lenta** se utilizan para la insulinización **basal**, para metabolizar la glucosa de producción hepática. El hígado produce constantemente glucosa mediante los procesos de neoglucogénesis y glucogenolisis y mantiene la glucemia durante los periodos de ayunas. Por tanto, la necesidad de insulina basal se mantiene durante las 24 horas del día y es independiente de las comidas.

Los **análogos de insulina rápida** se utilizan en múltiples dosis al día (**bolos**) tanto para la insulinización de

las comidas (bolos prandiales) (para metabolizar la glucosa producida por la ingesta de carbohidratos), como en suplementos para corrección de una hiperglucemia (bolos correctores).

Los análogos de insulina son modificaciones de esta que consiguen una farmacocinética más parecida a la de la hormona natural. La duración de acción de los análogos de insulina rápida es muy parecida a la secreción del páncreas en respuesta a la comida, por lo que permite administrarlos inmediatamente después de comer en los casos en los que la ingesta es incierta (lactantes, niños pequeños, niños con enfermedades) y ajustar su dosis en función de la cantidad de carbohidratos. A tal fin, los padres aprenden a cuantificar estos alimentos en "raciones" (aquella cantidad de alimento que contiene 10 gramos de carbohidratos). Los análogos de insulina lenta tienen una acción más plana o "en meseta", parecida a la secreción basal del páncreas, evitando las horas de hiperinsulinismo y el riesgo de hipoglucemia de la clásica insulina lenta NPH, ya en desuso.

En la **Tabla 1** se muestran los análogos de insulina rápida y lenta que solemos utilizar actualmente y su horario de acción.

Monitorizando la glucemia reajustamos las dosis de insulina. Con las glucemias posprandiales (2-3 horas tras las comidas) se reajustan las dosis de insulina rápida y, posteriormente, con las preprandiales, se reajustan las de lenta. Un paciente sin reserva pancreática (con destrucción de todas sus células beta) llega a necesitar 1 unidad por kg de peso y día de insulina total (hasta 1,3 U/kg/día durante la pubertad), siendo aproximadamente el 60-70% del requerimiento diario en forma de rápida y entre el 30-40% de lenta, llegando la proporción al 50-50% en la pubertad.

COMPLICACIONES AGUDAS Y ENFERMEDADES INTERCURRENTES

El gran reto que tiene que afrontar el pediatra de primaria es saber diferenciar aquellos niños que consultan por verdaderas emergencias de aquellos otros que presentan otros cuadros que no suponen riesgo vital.

En el caso del niño diabético que acude al centro de salud, habría que discernir si acude con alguna de las complicaciones que suponen verdaderas emergencias (la cetoacidosis y la hipoglucemia grave) o que pueden suponerlas si no se tratan correctamente (la cetosis y las descompensaciones en el contexto de enfermedada-

Tabla 1. Insulinas que utilizamos actualmente en los niños y sus horarios de acción

Tipo de insulina	Empieza efecto ^a	Máximo efecto	Termina efecto
Regular o rápida Actrapid [®] , Humulina regular [®]	30 minutos	2-3 horas	5-6 horas
Análogos de acción rápida Insulina lispro: Humalog [®] Insulina aspart: Novorapid [®] Insulina glulisina: Apidra [®]	5-15 minutos	1 hora	2-3 horas
Análogos de acción lenta Insulina glargina: Lantus [®] , Abasaglar [®] Insulina detemir: Levemir [®] Insulina degludec: Tresiba [®]	1-2 horas 1-2 horas 1-2 horas	Casi nulo 3-9 horas Nulo	20-24 horas 12-18 horas >42 horas

^a El horario de acción de las insulinas es muy variable en función de la administración. Si se hace intramuscular (agujas muy largas, zona de escaso pániculo o sin pellizcar, movimientos del niño) es mucho más rápido. Por el contrario, si se hace sobre una zona de lipohipertrofia producida por pinchazos anteriores, mucho más lento.

des intercurrentes, cambios en la ingesta o en la actividad física). La hiperglucemia simple, por el contrario, no es una emergencia y puede ser tratada de forma domiciliar adaptando la pauta de insulina.

Hipoglucemia

La hipoglucemia en el niño y adolescente con diabetes se define arbitrariamente como un nivel de glucemia menor de 70 mg/dl. Primero aparecen manifestaciones adrenérgicas (temblor, palidez, sudoración fría, bostezos...) y después neuroglucopénicas (conductas extrañas, alucinaciones, obnubilación, coma, convulsiones...). Para su tratamiento las clasificamos en dos tipos:

- **Hipoglucemia no grave** es aquella que no cursa con deterioro del nivel de consciencia y se trata con glucosa u otro carbohidrato de absorción rápida por vía oral a una dosis aproximada de 0,3 g/kg en niños pequeños y 15 g en grandes.
- **Hipoglucemia grave** es aquella que cursa con deterioro del nivel de consciencia y requiere tratamiento parenteral, estando contraindicado el oral. Si no tenemos vía venosa ni posibilidad de cogerla de inmediato se administra glucagón intramuscular o subcutáneo a dosis de 30 mcg/kg (máximo la ampolla entera de 1 mg). El glucagón tarda unos 10 o 15 minutos en actuar y suele producir vómitos como efecto secundario.

Si se dispone de vía venosa se usa un bolo de suero glucosado al 15% de 2 ml/kg (máximo 100 ml) a pasar en 10 minutos (se puede repetir hasta normalización neurológica). Posteriormente se debe seguir con glucosado al 10% en perfusión a 2 ml/kg/hora e ir disminuyendo según controles glucémicos y retirar cuando tolere vía oral.

Puesto que la aparición de una hipoglucemia grave implica que el paciente ha perdido los síntomas adrenérgicos de alarma ante la hipoglucemia (generalmente por haber sufrido en las semanas previas un excesivo número de bajadas) hemos de advertir a la familia de que hay un alto riesgo de repetición de esta en los

días siguientes. Se recomienda extremar las precauciones sobre las bajadas y mantener los niveles glucémicos en rango más bien alto durante dos o tres semanas para dar tiempo al sistema nervioso vegetativo a recuperar la capacidad de reconocimiento de estas.

Las hipoglucemias repetidas pueden mermar el desarrollo cognitivo del niño, por lo que, en las edades pediátricas, la prevención de las bajadas es uno de los objetivos primordiales en el tratamiento de la diabetes.

Cetoacidosis

La cetoacidosis diabética se produce por un déficit absoluto o relativo de insulina. La podemos encontrar en diabéticos tipo 1 en su debut o en otros ya diagnosticados que dejan de ponerse la insulina o que sufren una situación de estrés intercurrente, en la cual aumenta la secreción de hormonas coninsulínicas (catecolaminas, cortisol, glucagón).

Se define como un cuadro de hiperglucemia acompañado de acidosis metabólica por la producción de ceoácidos como resultado del metabolismo de las grasas. En condiciones de déficit insulínico se impide el metabolismo glucídico normal y, como mecanismo de supervivencia celular, se metabolizan los ácidos grasos.

El pH se encontrará inicialmente por debajo de 7,30 (después suele normalizarse por la compensación respiratoria) y el nivel de bicarbonato por debajo de 15 mEq/L. Según este parámetro se define como cetoacidosis leve (<15), moderada (<10) o grave (<5). La glucemia se encontrará por encima de 200 mg/dl, aunque en ocasiones puede estar solo ligeramente elevada, habiendo entonces de "cetoacidosis euglucémica".

El cuadro clínico es muy inespecífico, siendo muy fácil de confundir con otras urgencias, sobre todo si no se conoce el antecedente de diabetes. La historia previa de síntomas de hiperglucemia (polidipsia y poliuria) orientará. La cetosis en sí provocará una serie de síntomas tales como náuseas, vómitos, anorexia, astenia, dolor abdominal, decaimiento, malestar general y aliento peculiar (como "a manzanas"). La intolerancia oral llevará

a deshidratación, conservando la diuresis. En cuadros avanzados será evidente la respiración acidótica y la hipovolemia llevará a hipoperfusión tisular y deterioro del nivel de consciencia. En esta situación la presencia de acidosis láctica (expresada por anión gap mayor de 35 mMol/l) vendrá a agravar el cuadro.

El primer punto que hay que valorar es el estado hemodinámico. Si existen datos de *shock* (taquicardia, mala perfusión periférica, pulso débil, hipotensión, deterioro del nivel de consciencia) hay que reponer de forma urgente la volemia infundiendo cristaloides a través de dos vías periféricas antes de realizar cualquier especulación diagnóstica ni de plantear traslado a otro centro.

El tratamiento de la cetoacidosis diabética se basa en cinco pilares, en este orden de importancia: reposición de la volemia, rehidratación, administración de insulina intravenosa, glucosa y potasio. La reposición de la volemia es la medida prioritaria. Se realiza con suero fisiológico a 10 ml/kg/hora (20 ml/kg/hora si *shock*). Esta fase suele durar entre 1 y 6 horas, debiendo valorarse clínicamente su duración.

Hiper glucemia simple (sin cetosis)

En caso de hiper glucemia sin síntomas ni signos de cetosis utilizaremos dosis suplementarias de análogos de insulina rápida para corregirla ("**bolos de corrección**"). Vigilaremos siempre la glucemia a las dos horas después (durante el tiempo de efecto de esta insulina).

Hay una fórmula para saber, de forma aproximada, cuánto baja la glucemia con una unidad de análogo rápido, se obtiene dividiendo 1800 entre el total de unidades de insulina que se administra el individuo al día. De esta forma, con una simple regla de tres, sabremos la dosis de insulina a administrar según el nivel de glucemia que queremos descender.

Cetosis

Si la hiper glucemia se acompaña de signos o síntomas de cetosis, pero sin llegar a haber acidosis y el niño mantiene la tolerancia oral, puede intentarse un tratamiento

conservador basado en dosis suplementarias de análogo de insulina rápida cada 3 horas, reposición hidroelectrolítica oral en pequeñas tomas y reposo. Con frecuencia se producirá resistencia insulínica que requerirá aumentar las dosis suplementarias de insulina calculadas con la fórmula anterior, así, si la cetonuria es moderada o alta las dosis de insulina suplementaria deben ser dobles que si es negativa o marca "indicios de cetonuria".

Se debe establecer tratamiento parenteral en caso de intolerancia oral, empeoramiento clínico o aparición de respiración acidótica.

ENFERMEDADES INTERCURRENTES

Enfermedades de tipo hiperglucemiante

La mayoría de las enfermedades incrementan los requerimientos de insulina desde unos días antes del periodo clínico hasta unos días después, por la producción de hormonas contrainsulínicas en respuesta al estrés. Durante estos periodos se requiere suplementación de insulina, utilizando análogos rápidos, control más frecuente de la glucemia capilar y monitorización de cetonas, actuando precozmente si se desarrolla una cetosis para evitar una cetoacidosis.

Ningún medicamento está contraindicado en la diabetes. Aquellos que llevan azúcares en su composición no van a aportar una cantidad significativa (los pacientes piensan que los medicamentos son los responsables de las hiperglucemias que en realidad producen las hormonas de estrés liberadas en la enfermedad). Otros, como los corticoides, al tener acción antiinsulínica, sí van a producir hiperglucemias significativas ante las que habrá que suplementar insulina.

Enfermedades de tipo hipoglucemiante

Por el contrario, en enfermedades que cursan con anorexia, vómitos o diarrea donde disminuye la ingesta de carbohidratos o su absorción, hay que prevenir la hipoglucemia aportando líquidos que contengan glucosa y disminuyendo la dosis de insulina rápida (adaptándola a la cantidad de carbohidratos ingeridos y al

nivel de glucemia). Nunca se debe suspender la administración de insulina lenta (que realiza la función basal independiente de la ingesta).

El aporte de glucosa es esencial para evitar la producción de cetosis del ayuno (por falta de ingesta de carbohidratos) pudiendo recurrirse a zumos y bebidas de cola diluidos retirando el gas y en pequeñas tomas para mejorar su tolerancia. Si aparece cetosis del ayuno el paciente entrará en una cascada de empeoramiento de la clínica digestiva con mayor intolerancia oral, por lo que es esencial prevenirla.

Vacunas

Además de las vacunas habituales, en los niños con diabetes se recomienda la antigripal anualmente a partir de los 6 meses de edad y la antineumocócica a partir de los dos años.

NUEVAS TECNOLOGÍAS EN EL CONTROL Y TRATAMIENTO

El control metabólico más estricto aumenta el riesgo de hipoglucemia, lo cual es una importante limitación en las edades pediátricas. Las nuevas tecnologías intentan optimizar el control minimizando el riesgo de hipoglucemia.

Sistemas de monitorización de glucosa intersticial

Estos dispositivos miden la glucosa en el espacio intersticial subcutáneo, no en sangre. La correlación entre la glucemia plasmática e intersticial es buena cuando está estable, pero cuando cambia en plasma, la variación no se refleja en el intersticio hasta unos 8 minutos más tarde. Al disponer de unas flechas que informan de que está cambiando, el paciente puede anticiparse a las subidas y bajadas de glucosa.

Los sistemas desarrollados por el momento no son del todo precisos, presentando alrededor de un 80% de valores con errores leves (aquellos con <25% de diferencia sobre el valor plasmático), 18% graves (entre 25

y 50% de diferencia) y 2% de errores muy graves (>50%). El rango con menor imprecisión es el de hiperglucemia, donde el error medio está en torno al 10% del valor plasmático. Los errores medios oscilan entre el 14 y el 17% en normoglucemia y entre el 20 y el 34% en hipoglucemia. Dada esta falta de precisión, no se pueden suprimir las mediciones capilares confirmatorias a la hora de tomar decisiones sobre el tratamiento, sobre todo en el rango de hipoglucemia. Algunos de estos dispositivos requieren además un cierto número de glucemias capilares para calibrarse.

Hay sistemas continuos de monitorización a tiempo real que cada 5 minutos obtienen un valor de glucosa intersticial. Tienen su principal indicación en pacientes con frecuentes hipoglucemias y mal reconocimiento de estas, así como en lactantes y niños pequeños que no sean capaces de comunicarlas. Disponen de alarmas para hipo e hiperglucemia o incluso para valores rápidamente cambiantes. A través de una aplicación del móvil los datos obtenidos a tiempo real pueden ser compartidos con familiares, cuidadores y profesionales.

Existe también un sistema de monitorización intermitente que solo ofrece el valor de glucosa cuando el paciente lo escanea (sistema *flash*), ofreciendo además las glucemias de cada 15 minutos que ha ido recopilando en las 8 horas previas y las flechas de tendencia. Este sistema, por ser más barato que el continuo, es el que se está generalizando actualmente en los niños de nuestro medio.

Infusión continua de insulina

Las bombas o infusoras continuas de insulina van liberando análogo de insulina rápida en forma de una perfusión continua durante las 24 horas del día (infusión basal) y bolos para cada ingesta de carbohidratos y como dosis suplementarias para corrección de hiperglucemias, con la comodidad de no tener que pincharlos y de poder dosificarlos con decimales. La infusión basal puede programarse con distinta dosis en diferentes tramos horarios en función de la actividad física o de la acción de las hormonas contrainsulínicas en esas

horas (por ejemplo, mayor infusión en las primeras horas del día y menor en la tarde por el ritmo circadiano de cortisol, mayor en la madrugada por acción de las hormonas sexuales en adolescentes).

Constan de una cánula que se inserta en el tejido subcutáneo y que hay que cambiar cada dos o tres días. Su inconveniente radica en los fallos de suministro por dobleces u otros problemas mecánicos de la cánula, inflamación de la zona de punción, producción de burbujas en la insulina por el movimiento, etc., que producirían hiperglucemia y, de forma más rápida que con el tratamiento en multidosis, una cetosis, ya que el depósito de insulina subcutáneo es mucho menor. El paciente debe tener siempre a mano plumas o jeringas de insulina.

Sistemas integrados bomba de insulina - monitor continuo de glucosa

En los últimos años contamos también con “sistemas integrados” que comunican la bomba de insulina con la monitorización continua de glucosa intersticial. En el más básico se detiene la infusión de insulina por orden del monitor al alcanzarse un umbral prefijado de hipoglucemia y también de forma predictiva, es decir si el sensor observa una tendencia a la baja de la glucemia y calcula que se va a llegar a ese umbral en la media hora siguiente.

Los sistemas de asa cerrada o de lazo cerrado dan un paso más y la glucemia obtenida por el monitor continuo modifica automáticamente la programación de la bomba.

- En el sistema de asa cerrada “híbrido” la infusión basal se aumenta, se reduce o se suspende en respuesta a la información del sensor continuo, mientras que se requiere que el paciente aporta la información de la cantidad de glucosa que va a ingerir para administrar el bolo.
- El sistema de asa cerrada totalmente automático o “páncreas artificial” se está experimentando y aun no lo tenemos disponible.

También se están valorando versiones bihormonales de estos sistemas de asa cerrada en los que la bomba infunde tanto insulina como glucagón y modifica los ritmos de infusión de ambas hormonas en función de las glucemias, por ejemplo, ante una hipoglucemia suspendería la de insulina y liberaría glucagón no siendo necesario tomar ningún alimento.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Abraham MB, Jones TW, Naranjo D, Karges B, Oduwole A, Tauschmann M, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Assessment and management of hypoglycemia in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:178-92.
- American Diabetes Association. 13. Children and Adolescents: Standards of Medical Care in Diabetes-2019. *Diabetes Care*. 2019;42 Suppl 1:S148-64.
- Beck RW, Bergenstal RM, Laffel LM, Pickup JC. Advances in technology for management of type 1 diabetes. *Lancet*. 2019;394:1265-73.
- Danne T, Phillip M, Buckingham BA, Jarosz-Chobot P, Saboo B, Urakami T, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Insulin treatment in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:115-35.
- DiMeglio LA, Acerini CL, Codner E, Craig ME, Hofer SE, Pillay K, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Glycemic control targets and glucose monitoring for children, adolescents, and young adults with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:105-14.
- Edelman SV, Argento NB, Pettus J, Hirsch IB. Clinical Implications of real-time and Intermittently scanned continuous glucose monitoring. *Diabetes Care*. 2018;41:2265-74.
- Laffel LM, Limbert C, Phelan H, Virmani A, Wood J, Hofer SE. ISPAD Clinical Practice Consensus Guide-

lines 2018: Sick day management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:193-204.

- Sherr JL, Tauschmann M, Battelino T, de Bock M, Forlenza G, Roman R, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetes technologies. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:302-25.
- Smart CE, Annan F, Higgins LA, Jelleryd E, López M, Acerini CL. ISPAD Clinical Practice Consensus Gui-

delines 2018: Nutritional management in children and adolescents with diabetes. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:136-54.

- Wolfsdorf JJ, Glaser N, Agus M, Fritsch M, Hanas R, Rewers A, et al. ISPAD Clinical Practice Consensus Guidelines 2018: Diabetic ketoacidosis and the hyperglycemic hyperosmolar state. *Pediatr Diabetes*. 2018;19 Suppl 27:155-77.