

ORIGINAL

Nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 en niños durante la pandemia COVID-19. Estudio multicéntrico regional en España

María Hernández Herrero^{a,*}, Pilar Terradas Mercader^{a,b}, Ester Latorre Martínez^c, Albert Feliu Rovira^c, Neus Rodríguez Zaragoza^d y Ester Parada Ricart^a

^a Servicio de Pediatría. Hospital Joan XXIII de Tarragona, Tarragona, España

^b Servicio de Pediatría. Pius Hospital de Valls, Valls, Tarragona, España

^c Servicio de Pediatría. Hospital Sant Joan de Reus, Reus, Tarragona, España

^d Servicio de Pediatría. Hospital Verge de la Cinta, Tortosa, Tarragona, España

Recibido el 26 de julio de 2021; aceptado el 3 de diciembre de 2021

Disponible en Internet el 14 de febrero de 2022



PALABRAS CLAVE

Diabetes mellitus tipo 1;
Edad pediátrica;
Cetoacidosis;
COVID-19

Resumen

Introducción: El objetivo de este estudio es determinar si durante el año 2020 coincidiendo con la pandemia COVID-19 ha habido un incremento en la incidencia de diabetes mellitus en la infancia respecto a los últimos 2 años. Debido al confinamiento domiciliario y la dificultad en la asistencia presencial en los centros de salud se analiza si han aparecido con síntomas más graves.

Material y métodos: Estudio retrospectivo observacional multicéntrico de la provincia de Tarragona donde se recogen los datos de los nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 en pacientes menores de 15 años durante el año 2020 y se comparan con los años 2018 y 2019.

Resultados: El número de nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 durante el año 2020 fue de 37 casos en comparación con los años 2019 y 2018 que fueron de 23 y 29 respectivamente. La mediana de edad al comienzo fue de 9 años, 54% varones. Hubo un incremento de comienzos en la franja de 10 a 14 años con una disminución en el rango de 0 a 4 años. En el año 2020 hubo un aumento de la incidencia en el grupo de pacientes con familias procedentes de la zona del Magreb, desde 52,2 en 2019 a 135,8 casos/100.000 habitantes y año ($c/10^5$ h-a) en 2020, especialmente en el subgrupo de 10 a 14 años. Respecto al año anterior, en 2020 se evidenció una disminución importante de niños al comienzo con cetoacidosis. Ninguno de los pacientes fue diagnosticado de COVID-19 durante el ingreso.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: maria.hernandez.herrero@gmail.com (M. Hernández Herrero).

Conclusión: Durante el año 2020 coincidiendo con la pandemia COVID-19 hubo un incremento en el número de nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 en pediatría. Al contrario de lo esperado, la forma de presentación no empeoró, disminuyendo las presentaciones en forma de cetoacidosis. Este dato indicaría que, aunque la presencialidad en los diferentes centros de salud bajó de manera drástica durante el año 2020 a expensas de las consultas virtuales, los sistemas de salud y las familias supieron detectar de manera precoz los síntomas de la enfermedad.

© 2022 SEEN y SED. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

KEYWORDS

Type 1 diabetes mellitus;
Paediatric age;
Ketoacidosis;
COVID-19

New diagnoses of type 1 diabetes mellitus in children during the COVID-19 pandemic. Regional multicenter study in Spain

Abstract

Introduction: The aim of this study is to determine whether during the year 2020, coinciding with the COVID-19 pandemic, there has been an increase in the incidence of diabetes mellitus in children compared to the previous 2 years. It is also to find out if lockdowns and the difficulty providing face-to-face care in the health system have led to children showing more severe symptoms at the time of diagnosis.

Material and methods: Retrospective observational multicenter study of the province of Tarragona where data is collected from new diagnoses of type 1 diabetes mellitus in patients under the age of 15 during the year 2020 and compared with years 2018 and 2019.

Results: The number of new diagnoses of type 1 diabetes during 2020 was 37 cases compared to 2019 and 2018 which was 23 and 29 respectively. The median age at onset was 9 years, 54% males. There was an increase in new diagnoses in the range of 10 to 14-year-olds, with a decrease in the range of 0 to 4 year-olds. In 2020, the incidence in the group of patients with families from the Maghreb area rose from 52.2 cases per 100,000 population/year ($c/10^5$ p-y) in 2019 to 135.8 in 2020. Compared to the previous year, 2020 showed a significant decrease of ketoacidosis at the onset. None of the patients was diagnosed with COVID-19 during admission.

Conclusion: During the year 2020 concurring with the COVID-19 pandemic, there was an increase in the number of new diagnoses of type 1 diabetes mellitus in pediatrics. Contrary to expectations, the presentation did not worsen by decreasing the proportions of ketoacidosis at onset. This data would suggest that, although attendance in the different health facilities dropped drastically during the year 2020 at the expense of virtual consultations, health systems and families were able to detect the symptoms of the disease early.

© 2022 SEEN y SED. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El año 2020 ha estado marcado por la pandemia COVID-19. Desde el 21 de marzo al 26 de abril España estuvo bajo confinamiento domiciliario estricto. Se siguió de una desescalada progresiva hasta terminar el estado de alarma el 21 de junio. A partir de octubre se establecieron de nuevo restricciones de confinamiento territorial. El miedo a salir a la calle y contagiarse sumado a las restricciones en la asistencia presencial en los diferentes centros sanitarios hizo que bajaran drásticamente las consultas en los diferentes servicios de urgencias pediátricas^{1,2}.

Publicaciones previas no han documentado un aumento significativo en los nuevos diagnósticos de diabetes mellitus tipo 1 (DM1)³⁻⁵. Por el contrario, un estudio alemán a escala nacional reportó un incremento en la incidencia de nuevos casos en 2020 pero no difirió significativamente sobre la pronosticada según la tendencia observada entre los años 2011 y 2019^{5,6}.

En cuando a la gravedad de la presentación al inicio la mayoría de las publicaciones reportan un incremento significativo de cetoacidosis (CAD) y de CAD graves con predominio en edades más tempranas^{2-5,7}.

Los objetivos de este trabajo son describir la incidencia y la gravedad de los inicios de DM1 en la provincia de Tarragona durante el primer año de la pandemia COVID-19 en comparación a los años previos.

Material y métodos

Estudio analítico, observacional, retrospectivo y multicéntrico de la provincia de Tarragona (España) de los nuevos casos diagnosticados de DM1 en niños hasta los 15 años durante los años 2018-2020. El estudio fue aprobado por parte del Comité Ético de Investigación Clínica.

En la provincia de Tarragona existen 3 unidades de diabetes infantojuvenil, Hospital Joan XXIII de Tarragona/Pius

Tabla 1 Características de los pacientes pediátricos con nuevo diagnóstico de DM1 en la provincia de Tarragona durante los años 2018-2020

	2020	2019	2018	p
Casos totales	37	23	29	0,190
Casos Joan XXIII/Pius de Valls	21	10	7	0,013
Casos Sant Joan de Reus	7	6	12	0,289
Casos Verge de la Cinta de Tortosa	7	7	8	0,956
Tasa de incidencia global	29,1	18	22,7	0,189
Población total	126.983	127.293	127.636	
Tasa de incidencia en población magrebí	132	52,2	74,5	0,125
Población magrebí	9.842	9.570	9.386	
Edad, mediana (RIC)	9 (1-14)	9 (1-14)	8 (0-14)	0,729
Grupos de edad				
0-4a	7 (18,9)	5 (21,7)	9 (31,0)	0,564
5-9a	14 (37,8)	10 (43,5)	8 (27,6)	0,416
10-14a	16 (43,2)	8 (34,8)	12 (41,4)	0,263
Magrebí				
Total	13 (35,1)	5 (21,7)	7 (24,1)	0,125
0-4a	3 (8,1)	2 (8,6)	2 (6,8)	0,866
5-9a	3 (8,1)	2 (8,6)	3 (10,3)	0,882
10-14a	7 (18,9)	1 (4,3)	2 (6,8)	0,004
Sexo				
Masculino	20 (54,1)	9 (39,1)	18 (62,1)	
Femenino	17 (45,9)	14 (60,9)	11 (37,9)	
CAD				
Total	12 (32,4)	13 (56,5)	9 (31,0)	0,111
0-4a	4 (10,8)	7 (30,4)	2 (6,9)	0,253
5-9a	6 (16,2)	2 (8,7)	3 (10,3)	0,864
10-14a	2 (5,4)	5 (21,7)	4 (13,8)	0,162

CAD: cetoacidosis; RIC: rango intercuartílico.

Datos están expresados en n (%).

En negrita los datos estadísticamente significativos ($p < 0,05$).

Hospital de Valls, Hospital Sant Joan de Reus y Hospital Verge de la Cinta de Tortosa.

Se incluyeron todos los pacientes menores de 15 años que acudieron a un centro hospitalario de la provincia de Tarragona con el diagnóstico inicial de DM1 durante los años 2018-2020.

De las historias clínicas se obtuvieron los siguientes datos: edad, sexo, origen, gravedad al comienzo según parámetros analíticos, PCR COVID-19. Los mismos datos se obtuvieron (excepto PCR COVID-19) para los inicios de 2018 y 2019. Para el cálculo de las tasas de incidencia se accedió a los datos demográficos de la población general del Institut d' Estadística de Catalunya (IDESCAT).

La DM1 y los criterios de CAD fueron definidos según los criterios de la International Society for Pediatric and Adolescent Diabetes (ISPAD)^{8,9}. Para la comparación de variables cuantitativas se usó ANOVA/H de Kruskall Wallis, para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba exacta de Fischer.

El nivel de significación estadística utilizado fue de 0,05.

El análisis estadístico se ha realizado con el programa SPSS Statistics 21.

Resultados

En la **tabla 1** se describen las características generales de la muestra. Entre el 1 de enero de 2020 y el 31 de diciembre de 2020, 37 niños entre 0-14 años fueron diagnosticados de DM1; un 60,8% y un 27,6% más que en 2019 y 2018 respectivamente ($p=0,190$). Este incremento fue principalmente a expensas de una de las unidades (Hospital Joan XXIII/Pius Hospital de Valls) con 23 casos ($p=0,013$).

La tasa de incidencia en la provincia de Tarragona en el año 2020 se ha incrementado respecto a los años previos, siendo de 29,2 en 2020; 18,1 en 2019 y 22,9 c/10⁵ h-a en 2018 (IC del 95%: 17,1-29,7) ($p=0,189$).

La tasa de incidencia en niños con familias procedentes de la zona del Magreb fue de 132,1 en 2020; 52,2 en 2019 y de 74,6 c/10⁵ h-a en 2018 (IC del 95%: 39,7-133). En la población autóctona fue de 22,7 en 2020; 18 en 2019 y 29,1 c/10⁵ h-a en 2018 (IC del 95%: 15,1-21,1) (fig. 1). En la población magrebí esta incidencia aumenta y es estadísticamente significativa ($p=0,004$) en el subgrupo de 10 a 14 años: 303,8 en 2020; 46,9 en 2019; 98 c/10⁵ h-a en 2018 (IC del 95%:

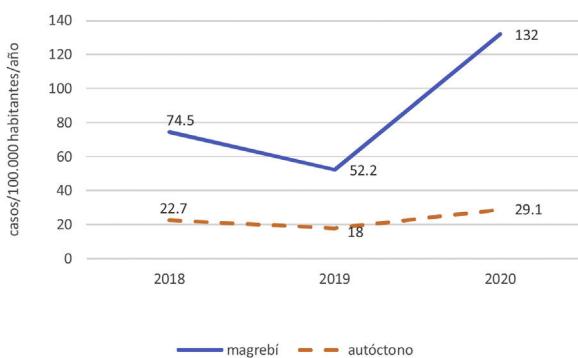


Figura 1 Evolución de la tasa de incidencia de DM1 en la provincia de Tarragona en la población magrebí respecto la población autóctona.

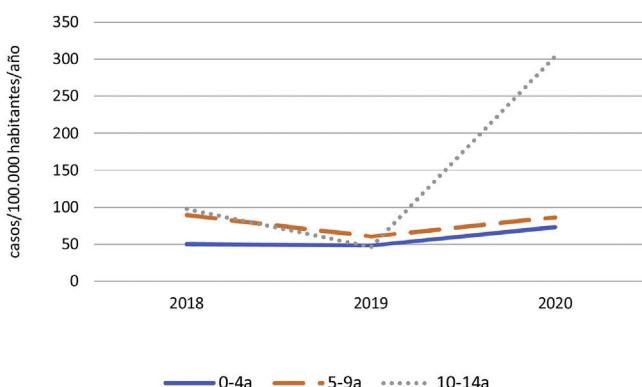


Figura 2 Evolución de la tasa de incidencia de DM 1 en la provincia de Tarragona en la población magrebí por grupos de edad.

–4,32–303,47) manteniéndose estable en el grupo de 5 a 9 años (86,9 en 2020; 61 en 2019; 89,7 c/10⁵ h-a en 2018; IC del 95%: 61,32-97,08) y menores de 4 años (73,4 en 2020; 48,1 en 2019; 50 c/10⁵ h-a en 2018; IC del 95%: 41,21-73,13) (fig. 2).

Si analizamos la suma de comienzos de los 3 años en niños magrebíes y la comparamos con la suma de inicios en niños autóctonos, podemos observar que existe un mayor riesgo en la población magrebí de comenzar con una DM1 ($p = 0,00$).

La mediana de edad al comienzo en 2020 fue de 9 años (rango intercuartílico: 1-14 años) en 2019 de 9 años (rango intercuartílico: 1-14 años) y en 2018 de 8 años (rango intercuartílico: 0-14 años) ($p = 0,729$). Si separamos a los niños por franjas de edad podemos ver que los inicios han bajado progresivamente en el subgrupo de 0 a 4 años incrementando en el rango de 10 a 14 años siendo en el 2020 el 43% de los nuevos diagnósticos.

En el año 2020 hubo un 54,1% de comienzos en el sexo masculino y un 45,9% en el sexo femenino.

La CAD como forma de presentación se observó en 12 de 37 pacientes (32,4%) en 2020, en 13 de 23 pacientes (56,5%) en 2019 y en 9 de 29 pacientes (31%) en 2018. Si comparamos los comienzos con CAD con los comienzos sin CAD no hay diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,111$) incluso comparando los años 2020 y 2019 con un descenso de CAD al comienzo de 56,5 al 32,4% ($p = 0,066$). En las diferentes franjas de edad podemos observar que la forma de

comienzo con CAD baja tanto en el grupo de 0 a 4 años (10,8; 30,4%; 6,9% los años 2020, 2019 y 2018 respectivamente) y el grupo de 10 a 14 años (5,4; 21,7%; 13,8% los años 2020, 2019, 2018 respectivamente) subiendo en la franja intermedia de 5 a 9 años (16,2%; 8,7%; 10,3% los años 2020, 2019, 2018 respectivamente).

Durante el año 2020, ningún paciente al comienzo fue diagnosticado de COVID-19.

Al diagnóstico se analizaron los autoanticuerpos antides-carboxilasa del ácido glutámico, antitirosina fosfatasa de membrana, antiisletos pancreáticos y antiinsulina. Se obtuvieron los datos de 2 centros donde se observó un descenso de la positividad siendo del 96% en 2018, del 100% en 2019 y del 84% en el último año 2020 con un resultado no estadísticamente significativo.

Discusión

Nuestro estudio muestra un incremento, aunque no significativo, en el número absoluto y la tasa de incidencia de comienzos de DM1 durante el año 2020 en la provincia de Tarragona durante el primer año de pandemia COVID-19, disminuyendo de forma global las presentaciones en forma de CAD y más concretamente en niños pequeños por debajo de los 4 años.

Parte de nuestros resultados en referencia al incremento de casos coinciden con la publicación alemana de Kamrath et al.⁵ y la británica de Unsworth et al.⁸ aunque en una segunda publicación del mismo grupo alemán⁶ hacen referencia a que el incremento observado en 2020 era el esperado según la tendencia de los últimos años.

En la publicación alemana de Kamrath et al. se recogen datos del registro alemán de diabetes de los nuevos diagnósticos de DM1 en niños y adolescentes entre marzo de 2020 y mayo de 2020 cuando la mayoría de las guarderías y colegios estuvieron cerrados para reducir el contacto social. Comparan el número de CAD durante el período de confinamiento del 2020 respecto el mismo período de tiempo los años previos. Concluyen que durante el período COVID-19 de 2020 la frecuencia en CAD fue significativamente más alta en comparación con los 2 años previos. Las CAD severas también fueron más elevadas. Los menores de 6 años tuvieron más riesgo de CAD severa.

Al igual que Kamrath, Unsworth recoge datos de 5 centros pediátricos de la misma región en Inglaterra del 23 de marzo al 4 de junio de 2020, coincidiendo con el confinamiento total. Observan un aumento de casos en 2 de los centros hospitalarios. En todos hay un mayor número de CAD y más severas.

Contrariamente a nuestros resultados, el grupo de diabetes de la Sociedad Italiana de Endocrinología y Diabetes en Pediatría³ publica los resultados obtenidos por encuesta en 68 centros con diabetes infantil en Italia. Comparan los nuevos diagnósticos de DM1 en niños menores de 15 años entre el 20 de febrero de 2020 y el 14 de abril de 2020 y el mismo período de 2019. Ven una menor incidencia global del número absoluto de casos al igual que una menor cantidad de CAD, pero siendo estas más graves que el año previo. En este estudio miran las complicaciones agudas en pacientes ya diagnosticados y no ven un mayor aumento que el año anterior. Diagnóstican 8 pacientes de COVID-19

por PCR de los cuales uno era un nuevo diagnóstico y los otros eran pacientes ya conocidos. Todos ellos cursaron con sintomatología leve o asintomáticos.

Finalmente Lawrence et al.⁴ revisan la incidencia en el John Hunter Children's Hospital en Australia. Comparan el número de comienzos en menores de 18 años entre el 1 de marzo de 2020 y el 31 de mayo de 2020 y el mismo período de los 5 años previos. Al contrario que nuestros datos, ellos no detectan una mayor incidencia ni cambios en cuanto a predominio de sexo ni edad. Sí que observan, al igual que el grupo de Kamrath y Unsworth una mayor frecuencia de CAD y CAD severa. No tuvieron ningún caso diagnosticado de COVID-19.

En los últimos 9 años en Cataluña observamos un incremento no estadísticamente significativo ($p=0,07$) de la tasa de incidencia en DM1 en niños menores de 15 años siendo de 14,6 en 2011 a 16,3 en 2018 y 18,4 c/10⁵ h-a en el 2019 previo a la pandemia (fuente: IDESCAT). Los datos respecto a 2020 aún no han sido publicados. En nuestra región hemos recogido los datos de estos últimos 3 años también objetivando este aumento, pero con un incremento muy llamativo durante el año 2020. Este incremento no podemos relacionarlo con la infección por COVID-19 puesto que en ninguno de los casos en los que se realizó PCR para COVID-19 esta fue positiva.

Algunos autores como Unsworth hipotetizan la posibilidad de que SARS pudiera actuar como desencadenante por su implicación a nivel de la célula beta pancreática, sobre todo por el hecho de encontrar algunas publicaciones de pequeños brotes localizados de diagnósticos. A esta misma conclusión llega Marchand⁹ apuntando a la infección por COVID-19 como posible desencadenante para el comienzo de DM 1 igual que otras infecciones virales, como enterovirus y otros coronavirus, que ya han estado descritas en la literatura como agentes ambientales desencadenantes del desarrollo de la DM1¹⁰.

Otros autores como Tittel et al.⁶ refieren que el mismo estrés psicológico es conocido como un potencial factor de riesgo de DM1 y que el COVID-19 y sus consecuencias a nivel de distancia social han afectado aspectos biológicos, psicológicos, económicos y sociales de la vida.

Por el contrario, el grupo italiano que reporta una menor incidencia de casos durante el confinamiento de 2020 justifica que el aislamiento social habría reducido la exposición a virus estacionales que podrían hacer de desencadenante de la DM1.

Las posibles causas de disminución del número de diagnósticos en forma de CAD podrían explicarse ya que, durante el año 2020, debido al confinamiento y el aislamiento social las familias han pasado más tiempo juntas pudiendo detectar los síntomas iniciales de diabetes en sus hijos de manera precoz. Además, aunque los centros de salud durante varios meses redujeron las visitas presenciales drásticamente para pasar a una atención mayoritariamente telefónica, los casos diagnosticados en nuestras zonas fueron rápidamente orientados y tratados. Otros autores que han acumulado mayor número de CAD lo atribuyen a la restricción de los servicios médicos y / o miedo a acudir a los centros sanitarios por parte de la población por el miedo a la infección por COVID-19.

Nuestro estudio muestra un incremento muy marcado en la incidencia de nuevos comienzos en la población magrebí,

así como el riesgo incrementado de ser de origen magrebí para comenzar. Estos resultados coinciden con los datos publicados por Torrabías-Rodas et al.¹¹, quienes revisaron la incidencia de comienzos de DM1 en 2 regiones de Cataluña entre los años 2000 y 2012. Sus resultados muestran una incidencia de 37,1 c/10⁵ h-a en magrebíes respecto a 12,2 c/10⁵ h-a en población autóctona. Al contrario de nuestros resultados, ellos encuentran una mayor incidencia en población menor de 5 años. Estos datos indican que posiblemente haya una mayor predisposición genética que interactúe con factores medioambientales y así sea más susceptible comenzar con una DM1 que la población autóctona.

Las limitaciones en este estudio incluyen el tamaño pequeño de la muestra y la sola comparación de nuestros datos con los 2 años previos, motivo por el cual no podemos descartar variaciones en los resultados en los siguientes meses y años. Otra limitación sería la metodología empleada para el diagnóstico de infección por COVID-19. En los ingresos de los pacientes se obtuvo una PCR para SARS-CoV la cual no es capaz de valorar si el paciente, previo al comienzo, tuvo contacto o no con el virus.

Conclusión

En este estudio se quiso determinar si durante el año 2020 coincidiendo con la pandemia COVID-19 hubo un incremento en la incidencia de diabetes mellitus en la infancia respecto a los últimos 2 años en nuestra zona.

Durante el año 2020 tuvimos un 60,8% más de nuevos casos en comparación con el año 2019. El incremento fue a expensas de una única unidad. Observamos un aumento de casos en magrebíes respecto a los autóctonos, a expensas del grupo de 10 a 14 años, y un leve incremento en la edad media al diagnóstico. Contrariamente a lo que hubiéramos esperado debido a las restricciones en la movilidad hubo una disminución de las CAD al diagnóstico.

Se requiere un mayor tiempo de observación para ver si la tendencia al alza en el número de nuevo diagnósticos se mantiene en el tiempo o bien algún factor desencadenante como el sedentarismo, la alimentación o el estrés psicológico pudieran haber influido y explicado el incremento de casos.

Financiación

No ha habido ninguna entidad financiera en el artículo.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Dann L, Fitzsimons J, Gorman KM, Hourihane J, Okafor I. Disappearing act: COVID-19 and paediatric emergency department attendances. *Arch Dis Child*. 2020;105:810–1.
2. Lazzarini M, Barbi E, Apicella A, Marchetti F, Cardinale F, Trobia G. Delayed access or provision of care in Italy resulting from fear of COVID-19. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020;4:e10–1.

3. Rabbone I, Schiaffini R, Cherubini V, Maffei C, Scaramuzza A, Diabetes Study Group of the Italian Society for Pediatric Endocrinology and Diabetes. Has COVID-19 delayed the diagnosis and worsened the presentation of type 1 diabetes in children? *Diabetes Care*. 2020;43:2870–2.
4. Lawrence C, Seckold R, Smart C, King BR, Howley P, Feltrin R, et al. Increased paediatric presentations of severe diabetic ketoacidosis in an Australian tertiary centre during the COVID-19 pandemic. *Diabet Med [Internet]*. 2021 [citado 8 Feb 2021];38. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/dme.14417>.
5. Kamrath C, Mökemöller K, Biester T, Rohrer TR, Warncke K, Hammersen J, et al. Ketoacidosis in children and adolescents with newly diagnosed type 1 diabetes during the COVID-19 pandemic in Germany. *JAMA*. 2020;324:801–4.
6. Tittel SR, Rosenbauer J, Kamrath C, Ziegler J, Reschke F, Hammersen J, et al. Did the COVID-19 lockdown affect the incidence of pediatric type 1 diabetes in Germany? *Diabetes Care*. 2020;43:e172–3.
7. Güemes M, Storch-de-Gracia P, Enriquez SV, Martín-Rivada Á, Brabin AG, Argente J. Severity in pediatric type 1 diabetes mellitus debut during the COVID-19 pandemic. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2020.
8. Unsworth R, Wallace S, Oliver NS, Yeung S, Kshirsagar A, Naidu H, et al. New-onset type 1 diabetes in children during COVID-19: Multicenter regional findings in the U.K. *Diabetes Care*. 2020;43:e170–1.
9. Marchand L, Pecquet M, Luyton C. Type 1 diabetes onset triggered by COVID-19. *Acta Diabetol*. 2020;57:1265–6.
10. Lönnrot M, Lynch KF, Elding Larsson H, Lernmark Å, Rewers MJ, et al., on behalf of the TEDDY Study Group. Respiratory infections are temporally associated with initiation of type 1 diabetes autoimmunity: The TEDDY study. *Diabetologia*. 2017;60:1931–40.
11. Torrabias-Rodas M, Feliu-Rovira A, Porcar-Cardona I, Altimiras-Roset J. Alta incidencia de diabetes tipo 1 en población magrebí de Osona y Baix Camp. *An Pediatr (Barc)*. 2017;86:176–81.