



UNIVERSIDAD DEL CAUCA  
 FACULTAD CIENCIAS DE LA SALUD  
 AREA FORMATIVA INTEGRAL  
 2015

FORMATO 003 : EVALUACION DE INFORME FINAL DE INVESTIGACION R3

<b>NOMBRE PROYECTO:</b>	PREVALENCIA DE TRASTORNOS HIPERGLUCÉMICOS (HIPERGLUCEMIA DE ESTRÉS, DIABETES DE NOVO Y PREDIABETES) EN PACIENTES QUE INGRESAN AL SERVICIO DE URGENCIAS ADULTOS DEL HOSPITAL UNIVERSITARIO SAN JOSÉ DE MARZO A MAYO DE 2015
<b>INVESTIGADORES:</b>	DR. JAIME ALBERTO CORAL ENRÍQUEZ DRA. ELIANA ISABEL MORALES SÁNCHEZ
<b>TUTOR CLINICO Y METODOLÓGICO:</b>	DR. HERNANDO VARGAS URICOECHEA
<b>FECHA:</b>	16 de junio de 2015

**OBJETIVO:** Evaluar los informes finales del proceso de investigación para residentes de tercer año de especialidades clínicas del Programa de Medicina. En conjunto con la presentación del artículo original y del formato de finalización VRI, esta evaluación completa los requisitos para finalización del proceso de investigación.

Por favor calificar cada casilla sobre el valor máximo que aparece en cada paréntesis. MAXIMA PUNTUACION = 50 puntos.

Parámetros	Puntos máximos	Calificación	Observaciones
<b>Título del proyecto</b>	2		Prevalencia de trastornos hiperglucémicos (hiperglucemia de estrés, diabetes de novo y prediabetes) en pacientes que ingresan al servicio de urgencias adultos del Hospital Universitario San José de marzo de 2015 a mayo de 2015
<b>Resumen del proyecto (abstract)</b> -Resumen estructurado en máximo 300 palabras	3		La hiperglucemia de estrés es la elevación de los niveles de glucemia en ausencia de diabetes, causada por diversos tipos de estrés. El abordaje del grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes previo al ingreso hospitalario está claramente definido, pero no es fácil determinarlo en quienes se presentan con hiperglucemia sin diagnóstico conocido. Identificar este tipo de trastornos tiene impacto en la prevención de estados diabéticos y prediabéticos. <b>Objetivo:</b> Determinar la prevalencia de trastornos disglucémicos en pacientes que ingresan al servicio de urgencias adultos del Hospital Universitario San José. <b>Métodos:</b> Estudio descriptivo de corte transversal, en adultos

		<p>mayores de 18 años sin historia conocida de hiperglucemia del servicio de urgencias médicos o quirúrgicos que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. Se aplicó una encuesta a todos los pacientes que incluía datos sociodemográficos, antecedentes personales, dieta y estilo vida, antropometría y mediciones de creatinina y glucemia. En pacientes con glucemia de ingreso mayor a 140 mg/dL, se tomó hemoglobina glicosilada, previa firma de consentimiento informado. El tamaño muestral se calculó usando el módulo StatCalc de Epi-Info (6:04) y los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 22.0. <b>Resultados:</b> Se reunió una muestra de 120 pacientes, 40,8% fueron mujeres y 59,2% hombres. Procedencia principalmente urbana 55% vs 45% rural. Los hábitos de vida de la población mostraron una clara tendencia al bajo consumo de frutas, verduras, hortalizas y carne, así como una alta frecuencia de sedentarismo (hasta 75% en población urbana). La prevalencia de obesidad en la población fue de 10,8% y prevalencia de hiperglucemia de estrés 1,66% (2 pacientes). No se documentaron casos de diabetes o prediabetes de novo. <b>Conclusiones:</b> La prevalencia hiperglucemia de estrés en la población estudiada fue marcadamente menor (1,66%) respecto a la obtenida en estudios previos realizados en países desarrollados (17 a 41%) muy probablemente en relación con los estrictos criterios de inclusión del presente estudio, la dieta y el estilo de vida. La prevalencia de obesidad fue baja respecto a países desarrollados. Se recomiendan estudios de seguimiento para determinar factores de riesgo para el desarrollo de diabetes o prediabetes luego del egreso hospitalario.</p> <p><b>Palabras clave:</b> hiperglucemia de estrés, hiperglucemia paciente hospitalizado, disglucemia.</p>
<p><b>Introducción:</b> Antecedentes y estado actual del tema seleccionado, Justificación de la realización de este proyecto Pregunta de investigación que se consideró en el protocolo</p>	<p>5</p>	<p>La prevalencia de Diabetes Mellitus tipo 2 a nivel mundial está en continuo cambio con un alza progresiva, estimando que pasará de 285 millones de personas en el 2010 a 439 millones en el año 2030, existiendo además una variabilidad geográfica importante incluso dentro de un mismo país o departamento, como se ha establecido en múltiples estudios epidemiológicos que encuentran diferencias significativas entre áreas urbanas y rurales, siendo mucho más baja en estas últimas [1-5]. Así lo describe Ashner P. en un estudio realizado en dos veredas ubicadas en Choachi a 27Km de la capital de Colombia, donde encontró una prevalencia de 1,4% de DM2, mientras que a nivel urbano en la capital, el estudio CARMELA (<i>Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation In Latin America</i>) halló un prevalencia de 7,4% en hombres y 8,7% en mujeres entre 25 y 64 años (2).</p> <p>Sin embargo la federación internacional de diabetes en el 2009 estimó una prevalencia para</p>

			<p>Colombia en el grupo de 20 a 79 años de edad de 4,8% y ajustada por edad en 5,2%.</p> <p>Datos de prevalencia a nivel departamental son muy escasos. En un estudio realizado en una muestra de población mayor de 20 años en la ciudad de Pasto, se encontró una prevalencia del 2,4% en hombres y del 3,6% en mujeres, y en otro estudio realizado en una población de 15-64 años de edad en Bucaramanga, la prevalencia en ambos sexos fue del 4% [6].</p> <p>La hiperglucemia en el paciente hospitalizado es un problema común, serio, con grandes repercusiones económicas y muchas veces menospreciado, no solo en nuestro medio, sino en muchos otros centros desde décadas atrás.</p> <p>Hiperglucemia de estrés es un término médico que se refiere a la elevación de los niveles de glicemia en ausencia de diabetes, causada por diversos tipos de estrés como trauma, quemaduras, cirugía, infarto de miocardio y sepsis. Claude Bernard a finales del siglo XIX fue uno de los primeros en reconocer que la injuria renal aguda se asoció con desarrollo de hiperglicemia. En 1942, David Cuthbertson introdujo los términos "flujo y reflujo" para describir las fases de hipo e hipermetabolismo, que siguen a una lesión traumática. Cuando en un individuo se enfrentan una agresión externa, tales como el choque de cualquier etiología, sepsis, quemaduras, o intervenciones quirúrgicas, el cuerpo desarrolla una respuesta denominada estrés que abarca estados de hipermetabolismo que condicionan una alteración de la sensibilidad de los tejidos a la insulina y un aumento en la producción de glucosa [1].</p> <p>Más claramente, la descripción del efecto deletéreo de la hiperglicemia surgió en 1990, principalmente en pacientes críticos que recibían nutrición parenteral, pero tuvo su auge luego de la publicación de Van den Berghe en el 2001, donde demostró que el control intensivo de la glucemia puede ser efectivo en reducir la mortalidad en algunos grupos de pacientes en las unidades de cuidado intensivo (UCI) [7].</p> <p>Son múltiples los reportes y estudios que describen como hay un aumento de la estancia hospitalaria, morbilidad y mortalidad en aquel paciente que cursa con hiperglicemia.</p> <p>Así pues, de acuerdo a la American Diabetes Association (ADA) los trastornos de la glicemia se definen como:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Diabetes: HbA1C <math>\geq</math> 6,5%. La prueba debe realizarse en un laboratorio usando un método que certificado por la NGSP - National Glycohemoglobin Standardization Program - y estandarizada para el ensayo DCCT - Diabetes Control and Complications Trial). Glicemia en ayunas &gt; 126 mg/dl (al menos 8 horas de ayuno). Glicemia <math>\geq</math> 200mg/dl luego de 2h post carga de glucosa de 75 gr. Paciente con síntomas clásicos de</li></ul>
--	--	--	---

			<p>hiperglicemia y glicemia al azar <math>\geq 200\text{mg/dl}</math>.</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Estados prediabéticos: Glicemia alterada en ayunas entre <math>100- 125\text{mg/dl}</math>. Intolerancia a la glucosa: glicemia entre <math>140</math> y <math>199 \text{ mg/dl}</math> post carga de <math>75 \text{ gr}</math> de glucosa oral.HbA1C <math>5,7-6,4\%</math>. [1].</li></ul> <p>De igual forma, la hiperglicemia en el paciente hospitalizado se ha clasificado en tres categorías:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1.Historia clínica de diabetes: diabetes diagnosticada y reconocida por el médico tratante.</li><li>2.Diabetes no reconocida: la hiperglucemia (glucemia en ayunas<math>\geq 126 \text{ mg / dl}</math> o glicemia aleatoria <math>\geq 200 \text{ mg / dl}</math>) ocurren durante la hospitalización y es confirmada como diabetes después de la hospitalización por criterios de diagnóstico estándar, pero no reconocido como la diabetes durante la hospitalización.</li><li>3.Hiperglucemia relacionada con la hospitalización: hiperglucemia (glucemia en ayunas<math>\geq 126 \text{ mg / dl}</math> o glicemia aleatoria <math>\geq 200 \text{ mg / dl}</math>) durante la hospitalización que vuelve a la normalidad después del alta hospitalaria [8].</li></ol> <p>El abordaje del grupo de pacientes con diagnóstico de diabetes previo al ingreso hospitalario está claramente definido, no obstante, no es fácil determinar aquellos individuos que se presentan con hiperglicemia sin diagnóstico conocido puesto que podría tratarse de hiperglucemia de estrés o de un estado disglucémico de novo. Para efectos prácticos la hiperglucemia en el paciente intrahospitalario se define como glucemia <math>\geq 140\text{mg/dl}</math> [8].</p> <p>De acuerdo a la descripción de Levetan y cols. en su artículo publicado en 1998, se encontró una prevalencia de hiperglucemia de estrés del <math>37,5\%</math> en pacientes médicos y <math>33\%</math> en pacientes quirúrgicos hospitalizados, pero solo se hizo diagnóstico de diabetes y posterior seguimiento al <math>7,3\%</math> de ellos, y hubo, en un porcentaje elevado, ausencia de registro de dichos eventos en las historias clínicas de los pacientes [7].</p> <p>En el departamento del Cauca, no existen hasta la fecha, estudios que determinen la prevalencia real o estimada de diabetes mellitus tipo 2 y se considera además que la tasa de pacientes no diagnosticados puede estar en relación uno a uno por cada diabético conocido. Más preocupante aún, es el hecho de que muchos de los pacientes que ingresan por múltiples motivos al medio hospitalario y en quienes se identifica hiperglicemia por primera vez, son dados de alta sin diagnóstico de diabetes o estado pre diabético, lo cual lleva a una importante pérdida de tiempo para intervención temprana de los factores de riesgo, así como tratamiento del paciente. De ser posible tal identificación temprana, la repercusión tanto en morbilidad, mortalidad y calidad de vida a largo plazo impactaría de manera importante la</p>
--	--	--	---

			población diabética del Cauca. ¿Cuál es la prevalencia de diabetes de novo, prediabetes e hiperglucemia de estrés en pacientes que se presentan con hiperglicemia al ingreso al servicio de urgencias del Hospital Universitario San José en el periodo de marzo de 2015 a mayo de 2015?
<b>Objetivos General</b> -Qué, en quiénes, en dónde y en qué tiempo se realizó el estudio. -Existe relación entre el o los objetivos, el título y el problema. -Está(n) planteado(s) con verbos de acción e infinitivo. <b>Específico (s)</b> -Aportan al desarrollo del objetivo general. -Enuncian lo que se desea conocer. -Define en término de las variables que se desean estudiar.	3		<b>OBJETIVO GENERAL:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Determinar la prevalencia de diabetes mellitus de novo, estados de pre diabetes e hiperglucemia de estrés en pacientes que ingresan al servicio de urgencias adultos del Hospital Universitario San José en los cuales se documenta hiperglucemia entre abril de 2015 y mayo de 2015</li> </ul> <b>OBJETIVOS ESPECIFICOS:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Describir las características demográficas de los pacientes con estados hiperglucémicos</li> <li>• Precisar los factores de riesgo conocidos más frecuentes en estados hiperglucémicos</li> <li>• Concretar la población con estados disglucémicos para posteriormente realizar un estudio de seguimiento que permita el análisis del comportamiento de la glucemia post-hospitalización.</li> </ul>
<b>Hipótesis:</b> -Plantea hipótesis (una o varias si aplica) -Existe concordancia entre la hipótesis y el problema. -Está planteada en términos epidemiológicos o estadísticos. -Son demostrables por la investigación propuesta.	1		<b>H0:</b> La prevalencia de diabetes de novo, prediabetes e hiperglucemia de estrés en los pacientes que se presentan con hiperglucemia al servicio de urgencias del Hospital Universitario San José es igual a la reportada en estudios similares realizados en países desarrollados.  <b>H1:</b> La prevalencia de diabetes de novo, prediabetes e hiperglucemia de estrés en los pacientes que se presentan con hiperglucemia al servicio de urgencias del Hospital Universitario San José es menor a la reportada en estudios similares realizados en países desarrollados.
<b>Metodología</b> <b>Diseño de investigación</b> -Define el tipo de estudio desde los diseños epidemiológicos. -Ubica la temporalidad del diseño (transversal, longitudinal) -El diseño permite alcanzar el cumplimiento de los objetivos e hipótesis.	1		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estudio observacional de prevalencia de corte transversal con una muestra conveniente de adultos mayores de 18 años sin historia conocida de hiperglucemia</li> </ul>
<b>Población y muestra (s)</b> -Define población, muestra y si es el caso técnicas de muestreo. -Determina correctamente el tamaño de la muestra (solo si aplica para el diseño seleccionado). -Selecciona correctamente la muestra y el nivel de precisión.	1		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Población: Pacientes que ingresen al servicio de urgencias adultos del Hospital Universitario San José desde abril de 2015 a mayo de 2015.</li> <li>• Muestra: pacientes mayores de 18 años que cumplan los criterios de inclusión y no cuenten con criterios de exclusión.</li> <li>• Cálculo del tamaño muestral: <math>NC = (1 - \alpha) \times 100</math>. Si <math>\alpha = 0,05</math>, el nivel de confianza corresponderá a un 95%. Se calculó usando el módulo StatCalc de Epi-Info (6:04) para un estudio de prevalencia de una enfermedad</li> </ul>

			<p>con una precisión del 95% (5% de error alfa), asumiendo una estimación de prevalencia de 40% con un nivel de confianza de 95% (5% de error alfa).</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tamaño muestral 106 pacientes</li> </ul>
<p><b>Criterios de inclusión/exclusión</b>          -Los criterios de inclusión están definidos acorde a objetivos y diseño.          -Define claramente los criterios de exclusión.</p>	1		<p><b>Criterios de inclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pacientes adultos mayores de 18 años</li> <li>• Sin historia conocida de disglucemia y/o diabetes.</li> <li>• Ingresan al servicio de urgencias por indicación quirúrgica y/o médica (no en embarazo)</li> <li>• Estado de salud que demande una observación médica u hospitalización al menos por 72 horas en un centro hospitalario de tercer nivel (Hospital Universitario san José).</li> <li>• Se les haya tomado glucemia al ingreso</li> </ul> <p><b>Criterios de exclusión:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Falla hepática</li> <li>• Enfermedad terminal (con pronóstico de supervivencia menor a seis meses)</li> <li>• Enfermedad psiquiátrica</li> <li>• Anemia de células falciformes u otra hemoglobinopatía</li> <li>• Anemia hemolítica</li> <li>• Anemia ferropénica</li> <li>• Quimioterapia en los últimos 3 meses</li> <li>• Esteroides sistémicos en las últimas 4 semanas</li> <li>• Aquellos que recibieron glucosa endovenosa, simpaticomiméticos, vasoactivos o esteroides antes del ingreso a urgencias.</li> <li>• Negación a participar en el estudio</li> </ul>
<p><b>Instrumentos de Recolección de información</b>          -Presenta los procedimientos estandarizados de recolección de información de acuerdo al tipo de diseño.</p>	1		<p>La información se recolectó mediante el instrumento diseñado con base en otros estudios similares, el cual contiene datos socio-demográficos, clínicos y paraclínicos. Los dos primeros se obtuvieron mediante una encuesta realizada de forma personal por los investigadores al paciente y mediante la realización del examen físico (medición de peso, talla, cálculo de IMC, presión arterial y perímetro abdominal). Los datos de los aspectos paraclínicos se obtuvieron mediante la toma de una muestra de sangre que fue procesada en un laboratorio clínico de referencia de la ciudad de Popayán para el análisis de la glucemia y la hemoglobina glicosilada.</p> <p>VER ANEXO INSTRUMENTO DE RECOLECCIÓN DE DATOS</p>
<p><b>Plan de análisis de datos</b>          -Determina nivel de análisis de datos y concuerda con el tipo de investigación y con el nivel de medición de las variables.          -Se describen los programas, técnicas y métodos estadísticos que se utilizaron.</p>	2		<p>Los datos se procesaron en el paquete estadístico SPSS versión 22,0, las variables cualitativas nominales se analizaron en términos de proporción y las variables cuantitativas en términos de medidas de tendencia central y de dispersión.</p>

<p><b>Consideraciones éticas</b>          -Protocolo que se utilizó para informar y solicitar la participación del paciente en el proyecto.          -Formato de consentimiento informado.          -Aprobación por comité de ética (o estado de la aprobación)</p>	2		<p>El estudio se rigió por normas bioéticas internacionales vigentes como el código de Nuremberg, la declaración de Helsinki, y el reporte Belmont, igualmente las normas del código civil colombiano, en su artículo 1502, la ley 23 del 1981, decreto 3380 de 1981 y la resolución 8430 de 1993 del Ministerio de Salud, en los cuales se establecen las normas científico técnico administrativas para la investigación en salud, y según éstas acogiendo los principios éticos fundamentales como el principio de autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia. Se solicitó y obtuvo la certificación del respectivo Comité de Ética Médica del Hospital Universitario San José y consentimiento informado individual a cada paciente, así como el acta de compromiso ante el Hospital Universitario San José donde se garantizó el buen manejo de la información según las normas de Ética médica vigentes, así como la integralidad de la historia clínica.</p> <p>VER ANEXO CONSENTIMIENTO INFORMADO</p>
<p><b>Resultados del proyecto</b>          Artículo original</p>	10		<p>VER ANEXO ARTÍCULO ORIGINAL DE RESULTADOS</p>
<p><b>Discusión</b>          -Se contrasta la evidencia encontrada con la del estado del arte y antecedentes del protocolo.          -Se da respuesta o clarifican las hipótesis propuestas.          -Se crean nuevos espacios de investigación.</p>	10		<p>El presente estudio describe la prevalencia de los estados hiperglucémicos (diabetes de novo, prediabetes e hiperglucemia de estrés) en pacientes ingresados al servicio de urgencias en un centro hospitalario de tercer nivel de la ciudad de Popayán con diagnóstico médico y/o quirúrgico. Aunque existen estudios previos en países desarrollados que describen una alta prevalencia de hiperglucemia de estrés entre 17 a 41% [9-11], éste es el primer estudio realizado en nuestro medio y los resultados obtenidos difieren ampliamente de los previamente mencionados. Lo anterior puede explicarse por los criterios de inclusión considerados en el presente estudio ya que no se incluyeron pacientes con factores de riesgo establecidos para presentar hiperglicemia al ingreso al servicio de urgencias (uso de esteroides, uso de dextrosados, hemoglobinopatías, hepatopatía, quimioterapia reciente). Además el punto de corte establecido para considerar al paciente hiperglucémico y tomar muestra para hemoglobina glicosilada fue 140mg/dL a diferencia de otros estudios con puntos de corte superiores (200mg/dL) o muy inferiores (125mg/dL) [11-13].</p> <p>Los datos obtenidos probablemente también se relacionen con las diferencias en hábitos alimenticios y en general del estilo de vida de las poblaciones previamente estudiadas (países desarrollados) ya que la muestra obtenida en el presente estudio corresponde casi en un 50% a población rural con baja ingesta de comidas rápidas o por fuera de casa, en promedio menos de una vez a la semana. Además, la prevalencia de obesidad en el grupo estudiado fue de 10,8%</p>

			<p>con un IMC promedio de 25,2, a diferencia de los datos obtenidos en población mayor de 20 años en Estados Unidos con una prevalencia de obesidad del 34,9% para el año 2012 [14] lo cual a su vez impacta sobre la prevalencia de síndrome metabólico y podría contribuir a explicar el por qué no se detectaron pacientes con estados disglucémicos tipo diabetes de novo o prediabetes en nuestra población estudiada.</p> <p>Los resultados generados permiten definir la necesidad de estudios posteriores con mayor número de pacientes pero igualmente con criterios de inclusión rigurosos para determinar los factores que influyen en el desarrollo de estados disglucémicos durante y post hospitalización.</p> <p>Creamos con esto un precedente para otras investigaciones que puedan surgir y es una fuente de información al alcance de la comunidad.</p> <p>Las limitaciones de este estudio se relacionan con la obtención a conveniencia de la muestra ya que no a todos los paciente que ingresan a servicio de adultos de nuestro centro se les toma glucemia al ingreso esto podría sesgar los resultado, además, la dislipidemia fue auto referida pero sin medir parámetros bioquímicos.</p>
<p><b>Conclusiones y recomendaciones</b></p> <p>-Son concretas, aplicables y útiles para la solución de la pregunta investigación</p> <p>-Las recomendaciones dan paso a futuras investigaciones</p>	3		<ul style="list-style-type: none"> <li>• La prevalencia hiperglucemia de estrés en la población estudiada fue marcadamente menor (1,66%) respecto a la obtenida en estudios previos realizados en países desarrollados (rango entre 17 y 41%) muy probablemente en relación con los estrictos criterios de inclusión del presente estudio, la dieta y el estilo de vida y de punto de corte para considerar hiperglucemia de estrés 140mg/dL.</li> <li>• La prevalencia de obesidad es baja respecto a la documentada en países como Estados Unidos fue realmente baja: 10,8% vs. 34,9% esto podría explicar en parte la menor prevalencia de disglucemias al ingreso hospitalario.</li> <li>• Es necesario realizar la segunda fase del estudio en la que se haga idealmente seguimiento de los pacientes con hiperglucemia de estrés para determinar posibles factores de riesgo para el desarrollo de diabetes o prediabetes luego del egreso hospitalario.</li> <li>• Idealmente deberán medirse en futuras investigaciones parámetros bioquímicos como perfil lipídico puesto que la prevalencia de dislipidemia en el presente estudio se basó en la auto-referencia por el paciente.</li> </ul>
<p><b>Sustentación oral final del proyecto</b></p> <p>-En la presentación se observa dominio y claridad de conceptos teóricos y metodológicos.</p> <p>-Sustenta teórica y críticamente las preguntas formuladas.</p>	5		<p>VER PRESENTACIÓN ORAL DEL PROYECTO</p>



-Utilizo el tiempo destinado a la presentación y utilizó apropiadamente ayudas audiovisuales. -Las ayudas educativas están construidas pedagógicamente y durante la presentación se observó dominio de grupo.			
<b>Puntuación total</b>			

**NOMBRE DE EVALUADOR (ES)**

**FIRMA**

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
 \_\_\_\_\_

**NOTA TUTORIAS:**

Tutor científico: Nombre: \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

Tutor metodológico: Nombre \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

**NOTA ARTICULO CIENTIFICO:**

Tutor científico: Nombre: \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_

Tutor metodológico: Nombre \_\_\_\_\_ Nota: \_\_\_\_\_