





ACCESO  ABIERTO

Fenotipos clínicos de bronquiolitis aguda y respuesta al salbutamol inhalado en lactantes atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena

Clinical phenotypes of acute bronchiolitis and response to inhaled salbutamol in infants treated at the Napoleón Franco Pareja Children's Hospital, Cartagena.

Martha Karina Sanjuán-Marconi¹ , José Miguel Escamilla-Arrieta², Pedro Lequerica-Segrera², María Irene Benavides-Guillén³ 

¹ Especialización en Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena. Cartagena. Colombia.

² Departamento de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Cartagena, Colombia.

³ Grupo de investigación Alquimistas, Cartagena, Colombia.

RESUMEN

Introducción: la bronquiolitis aguda es la principal causa de hospitalización en menores de un año. Las terapias con salbutamol inhalado o nebulizado, con grado variable de respuesta se usan en los hospitales dependiendo del criterio médico, sin embargo, no existen estudios que determinen el perfil de pacientes que responden a estos tratamientos, o que midan su efectividad en diferentes ámbitos.

Objetivo: determinar si existió asociación entre los fenotipos clínicos de bronquiolitis aguda y la respuesta al salbutamol inhalado en lactantes atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP).

Métodos: se diligenció formato de recolección de datos con revisión de las historias clínicas de los pacientes. La respuesta clínica al salbutamol se determinó usando el puntaje Wood-Downes-Ferrés a los 60 minutos.

Resultados: el 57.2% de los pacientes tuvo respuesta clínica positiva con salbutamol. Los factores de riesgo para bronquiolitis más encontrados fueron: hacinamiento y sexo masculino. No hubo diferencias significativas en la distribución de factores de riesgo para bronquiolitis entre los pacientes con y sin mejoría clínica. El perfil A fue el más frecuente, existió mayor proporción de pacientes gravemente enfermos (perfil C) entre los que no mejoraron con salbutamol, y mayor proporción con enfermedad menos grave (perfil D) entre los que mejoraron. Los pacientes con mejoría clínica tuvieron mayor edad promedio, los que no mejoraron requirieron con más frecuencia otros tratamientos, hospitalizaciones en las primeras 24 horas, e ingresos a UCI.

Conclusiones: la distribución de los factores de riesgo para bronquiolitis, para asma, ni los fenotipos clínicos permitieron diferenciar entre pacientes con o sin mejoría clínica en respuesta al tratamiento con salbutamol.

Palabras Clave: albuterol; bronquiolitis; fenotipo.

Para citaciones: Sanjuán, M., Escamilla, J., Lequerica, P., Benavides, M. (2020). Fenotipos clínicos de bronquiolitis aguda y respuesta al salbutamol inhalado en lactantes atendidos en el Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja, Cartagena. Revista Ciencias Biomédicas, 9(2), 103-118.

Recibido: 15 de abril de 2019
Aprobado: 20 de diciembre de 2019

Autor de correspondencia:
Martha Karina Sanjuán-Marconi
marconi53@hotmail.com

Editor: Inés Benedetti. Universidad de Cartagena-Colombia.

Copyright: © 2020. Sanjuán, M., Escamilla, J., Lequerica, P., Benavides, M. Este es un artículo de acceso abierto, distribuido bajo los términos de la licencia <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/> la cual permite el uso sin restricciones, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre y cuando el original, el autor y la fuente sean acreditados.



ABSTRACT

Introduction: acute bronchiolitis is the main cause of hospitalization in children under one year of age. Therapies with inhaled or nebulized salbutamol, with a variable degree of response are used in hospitals according to the attending physician criteria. There are no studies to determine the profile of patients who respond to each of these treatments, or to measure the effectiveness of these therapies in different settings.

Objective: to determine if there were an association between the clinical phenotypes of acute bronchiolitis and the response to inhaled salbutamol in infants treated in the HINFP.

Methods: information was obtained from the review of the patients' medical records. Clinical response to salbutamol was determined according to the change in the Wood-Downes-Ferrés score at 60 minutes.

Results: 57.27% of patients had a positive clinical response with salbutamol. The risk factors for bronchiolitis most frequently present were overcrowding and being male. There was no significant difference in the risk factors distribution comparing patients with or without clinical improvement. Profile A was the most frequent. There was a greater proportion of patients more severely ill (profile C) in the group that did not improve with salbutamol and a higher proportion of patients with less severe disease (profile D) in the group that improved. Patients with clinical improvement had a greater mean age. Patients who did not improve required more frequently other treatments, were more frequent hospitalized within the first 24 hours, and admitted to PICU.

Conclusion: neither the distribution of risk factors for bronchiolitis, for asthma nor clinical phenotypes allowed to differentiate patients with or without clinical improvement in response to salbutamol treatment.

Keywords: albuterol; bronchiolitis; phenotype.

INTRODUCCIÓN

La bronquiolitis aguda es una entidad clínica con una alta prevalencia en el mundo; es la principal causa de hospitalización en los niños menores de un año. Tiene una incidencia anual de entre 10 y 13% en los lactantes y una tasa de ingreso del 2 al 5%, con aumento significativo en los últimos años (1, 2) que constituye una causa muy importante de consulta en los departamentos de urgencias pediátricas. En el 2007 se estimó el costo de la hospitalización por bronquiolitis en Estados Unidos en 500 millones de dólares anuales (3). Las condiciones socioeconómicas son un factor que aumenta la vulnerabilidad para desarrollar esta enfermedad, esto es de importante consideración en Cartagena, teniendo en cuenta que el 90% de la

población vive en los estratos socioeconómicos 1, 2 y 3 (4).

A pesar de su alta prevalencia, el manejo de la bronquiolitis continúa siendo de soporte y muy controversial, con medidas que han ido cayendo en desuso en forma progresiva y con otras terapias que anteriormente eran fuertemente recomendadas, pero que en la actualidad solo se sugieren como prueba terapéutica debido a la gran variabilidad en la respuesta que se aprecia en los pacientes. Es el caso de la adrenalina nebulizada y del salbutamol inhalado, de los cuales se desaconseja su uso por no modificar el curso clínico a largo plazo y aumentar los costos de la atención. Los estudios describen con frecuencia una modesta mejoría clínica que se considera insuficiente para justificar

su aplicación. Sin embargo, estos no cuantifican su relevancia clínica, su repercusión en la calidad de vida del paciente y en la satisfacción con la atención. Por otro lado, hay autores como Rodríguez-Martínez y Castro-Rodríguez (5), y, Walsh y Rothenberg (6, 7) que están a favor del uso de los broncodilatadores pero que al mismo tiempo consideran que no hay suficiente evidencia para desaconsejarlos, y la que está disponible no ha sido juiciosamente revisada.

En la práctica clínica diaria del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP) aún permanecen vigentes estas medidas, porque se obtiene mejoría clínica de los pacientes a los que se les aplica. Esto entra en conflicto con lo descrito en la literatura. Ya que esta no es una práctica basada en la evidencia, se necesitan estudios que la respalden y que determinen de forma objetiva la respuesta a estos tratamientos (5) o las características de la población que mejora con estas opciones terapéuticas. Dado que el salbutamol inhalado representa una terapia menos costosa, con buena tolerancia y baja incidencia de efectos adversos, y de menor complejidad técnica que facilita el uso por parte de los cuidadores del paciente, sería útil determinar qué características clínicas permiten predecir éxito o fracaso con esta alternativa terapéutica.

Recientemente, Hasegawa et al. (8) describen que la bronquiolitis probablemente representa un grupo de enfermedades diferentes que comparten mecanismos biológicos (endotipos) que se presentan con características clínicas similares (fenotipos), pero que podrían requerir tratamiento individualizado, fenotipo-específico. Es decir, la heterogeneidad clínica de la bronquiolitis podría explicar la variabilidad en las respuestas terapéuticas—este es un enfoque novedoso y poco explorado—.

Por lo anterior, el objetivo principal de este estudio es determinar si existe asociación entre los fenotipos clínicos de bronquiolitis aguda descritos en la literatura y la respuesta al salbutamol inhalado en lactantes atendidos en el servicio de Urgencias del Hospital Infantil Napoleón Franco Pareja (HINFP) de la ciudad de Cartagena en el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de abril de 2016.

MÉTODOS

Estudio observacional, analítico, de corte transversal. En el periodo comprendido entre el 1 de enero de 2015 y el 30 de abril de 2016, se atendieron 1459 pacientes con bronquiolitis aguda en el servicio de Urgencias del HINFP. De estos se seleccionaron para su análisis en este estudio, las historias de los lactantes (menores y mayores) que cumplieran los criterios de inclusión que se describen a continuación.

Diagnóstico de bronquiolitis aguda basado en la definición propuesta por la guía de bronquiolitis aguda de la Scottish Intercollegiate Guidelines Network del 2006 (9): se debe considerar el diagnóstico de bronquiolitis aguda en un lactante con secreciones nasales y tos sibilante en presencia de crepitaciones respiratorias finas y/o de sibilancias espiratorias agudas. La apnea puede ser una forma de presentación. Estar en temporada de infecciones virales aumenta la sospecha.

Pacientes diagnosticados con bronquiolitis aguda categorizados como leves, moderados o graves según la escala de Wood-Downes-Ferrés. Pacientes con diagnóstico de ingreso por bronquiolitis aguda, cuyo equipo médico tratante haya elegido utilizar salbutamol inhalado como medida terapéutica inicial.

Fueron excluidos los pacientes con: antecedente de malformaciones congénitas del aparato respiratorio, displasia broncopulmonar, enfermedades cardíacas, enfermedades neurológicas, fibrosis quística e inmunodeficiencias y pacientes con historias clínicas incompletas.

Recolección de datos y definición de las variables

La información fue recolectada a partir de las historias clínicas. Para ello se obtuvo autorización de la institución. Se completó un formato de recolección de datos diseñado para el estudio, a partir del cual se construyó una base de datos en Excel.

Se analizaron los siguientes grupos de variables: sociodemográficas (edad, sexo, procedencia, estrato socioeconómico, índice de hacinamiento, procedencia, número de hermanos). Antecedentes perinatales (edad gestacional, clasificación al nacer, peso al nacer). Datos antropométricos (peso adecuado para edad, peso adecuado para talla). Lactancia materna los primeros 6 meses de vida, tabaquismo materno durante el embarazo, tabaquismo pasivo, antecedente de asma en alguno de los padres y antecedente personal de episodio broncoobstructivo o bronquiolitis. Antecedente de inmunización con palivizumab.

Sobre el cuadro de bronquiolitis del paciente se recogió la siguiente información: realización de test viral, resultado de test viral, perfil clínico de la bronquiolitis, tratamientos recibidos antes de consultar urgencias, uso de broncodilatadores antes de consultar Urgencias, respuesta al salbutamol. Necesidad de hospitalización en las primeras 24 horas, necesidad de hospitalización en las primeras 48 horas, destino del paciente, otros tratamientos recibidos en el Departamento de Urgencias.

El índice de hacinamiento se calculó de la siguiente forma: $I_{\text{hacinam.}} = (\text{personas habitando una vivienda}) / (\text{número de dormitorios en la vivienda})$. Un valor de hasta 2.4 se consideró ausencia de hacinamiento; de 2.5 a 4.9, hacinamiento medio, y de más de 5.0, hacinamiento crítico.

El antecedente de tabaquismo pasivo se determinó empleando la escala desarrollada por Seifert et al. (10). El peso adecuado para la edad y la talla se determinó según las tablas de patrones de crecimiento desarrolladas por la Organización Mundial para la Salud para cada sexo y grupo de edad.

Para registrar el antecedente de lactancia materna los primeros 6 meses de vida se siguieron los lineamientos de Lanari et al. (11): nunca - exclusiva - con leche de fórmula. Por la gran frecuencia local de niños que reciben alimentos no lácteos antes de los 6 meses de vida, se añadió una cuarta categoría: con otros alimentos.

Los perfiles clínicos de la bronquiolitis se clasificaron de acuerdo a lo descrito por Dumas et al. (12):

Perfil A: niños con antecedente de sibilancia y/o eczema, con sibilancias durante la presentación al Departamento de Urgencias. Alta probabilidad de infección por rinovirus.

Perfil B: niños con sibilancias durante la presentación al Departamento de Urgencias, pero sin antecedente de sibilancia y/o eczema. Alta probabilidad de infección por VSR.

Perfil C: niños más gravemente enfermos con tirajes moderados o graves durante su presentación al Departamento de Urgencias o su estancia hospitalaria. Mayor probabilidad de estar hospitalizados por más de siete días. Alta probabilidad de infección por VSR.

Perfil D: niños con enfermedad menos grave. Muchos sin sibilancias; con o sin tirajes leves. Con la estancia hospitalaria más corta.

Los tratamientos recibidos antes de consultar a Urgencias, y los tratamientos recibidos por el paciente durante su estancia en Urgencias antes, durante o después del tratamiento con salbutamol consignados, fueron lavados nasales, solución salina hipertónica, adrenalina, corticoides, oxigenación suplementaria, antihistamínicos y otros.

La necesidad de hospitalización en las primeras 24 y 48 horas se determinó a partir del momento en que se recibió el salbutamol en el Departamento de Urgencias. Destino del paciente fue la conducta médica en las primeras 48 horas a partir del inicio con salbutamol inhalado. Se registró como alta, el paciente que fue dado de alta inmediatamente después del ciclo con salbutamol. Algunos de estos pacientes recibieron concomitantemente otros tratamientos. En observación y posterior al alta, se incluyeron pacientes que después del ciclo con salbutamol requirieron terapias adicionales con salbutamol, corticoide, adrenalina y/o solución salina hipertónica, y observación clínica por parte

del pediatra por menos de 24 horas, y después fueron dados de alta. Se registraron también los reingresos ocurridos en las primeras 48 horas.

Evaluación de la respuesta al salbutamol: en el HINFP el tratamiento con salbutamol inhalado se hace en una dosis de 200 µgs cada 10 minutos por un periodo de 1 hora. Se realiza la evaluación de los pacientes a los 30, 60 y 120 minutos posteriores al inicio del tratamiento con la escala de gravedad Wood-Downes-Ferrés (Tabla 1). Esta escala que fue previamente validada por Flores-González et al. (13).

Para determinar la respuesta al salbutamol se tomó como referencia la información registrada en la historia clínica de la evaluación a los 60 minutos, siguiendo las recomendaciones de la guía colombiana para el manejo de la bronquiolitis (14). Se consideró mejoría clínica en el descenso de 2 o más puntos en la escala. La no mejoría se estimó con el aumento de 1 o más puntos en la escala, no presentar cambios o un descenso de un punto en la escala.

Análisis estadístico

Los datos fueron registrados en una base de datos construida en Microsoft Excel (Microsoft®). Se determinaron frecuencias para las variables categóricas, medidas de tendencia central (media y mediana) y medidas de dispersión para las cuantitativas. Se evaluó la distribución normal de las variables cuantitativas con la prueba de Shapiro-Wilks. Se usó la prueba del chi cuadrado o el test exacto de Fisher para las variables categóricas, la prueba de t de Student para las variables numéricas con distribución paramétrica y el test de Wilcoxon para variables no paramétricas.

Se realizó análisis de regresión logística con la respuesta clínica al salbutamol como variable dependiente. Mientras que como variables independientes se seleccionaron los fenotipos clínicos (variable de interés) y la edad, ya que mostró diferencias significativas en las pruebas de hipótesis (p menor a 0.25 [15]) por su relevancia e interpretación desde el punto de vista clínico.

Se realizó un modelo solo con la constante. Luego, un análisis de regresión logística univariado con cada una de las variables seleccionadas como independientes. Para el análisis de los fenotipos clínicos se construyeron variables ficticias. La edad se analizó como variable cuantitativa y como variable cualitativa, construyendo variables ficticias. Para elegir las categorías se tuvo en cuenta la literatura médica (16). Posteriormente, se realizó un análisis multivariado con los fenotipos clínicos y la edad como variables independientes. Los modelos se compararon mediante ANOVA, el modelo multivariado no mostró significación estadística en comparación con los modelos univariados con la edad como variable cuantitativa o categórica. Se calcularon los coeficientes de la ecuación de regresión, odds ratio (OR) e intervalos de confianza (IC 95%).

El análisis se realizó por medio del programa estadístico R versión 3.2.2 (R Core Team [2015]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <http://www.R-project.org/>). Se consideraron estadísticamente significativos los valores de p menores a 0.05.

RESULTADOS

Se analizaron los datos de 110 pacientes: 63 (57.2%) que tuvieron mejoría clínica con el salbutamol y 47 pacientes (42.7%) que no la tuvieron. En la tabla 2 se resumen las características sociodemográficas y la distribución de los principales factores de riesgo para bronquiolitis descritos en la literatura de la muestra de estudio, de igual manera se comparan los pacientes que mostraron mejoría clínica con salbutamol y aquellos sin respuesta.

Las variables cuantitativas son expresadas como promedio más/menos su desviación estándar. X mín.: menor valor que toma la variable. X máx.: mayor valor que toma la variable. Mediana: las variables cualitativas se expresan como n (%). * $p < 0.05$.

Tabla 1. Escala de WOOD-DOWNES-FERRÉS

Puntos	Sibilantes	Tirajes	Entrada de aire	Cianosis	FR	FC
0	No	No	Buena, simétrica	No	<30 rpm	<120 lpm
1	Final espiración	Subcostal + intercostal inferior	Regular, simétrica	Sí	31-45 rpm	>120 lpm
2	Toda la espiración	Previo + supraclavicular + aleteo nasal	Muy disminuida	-	45-60 rpm	-
3	Inspiración	Previo + intercostal superior + supraesternal	Tórax silente (ausencia de sibilancias)	-	>60 rpm	-

La clasificación de la gravedad corresponde a los siguientes puntajes: bronquiolitis leve: 1-3 puntos; bronquiolitis moderada: 4-7 puntos; bronquiolitis grave: 8-14 puntos.

Tabla 2. Características sociodemográficas y distribución de los factores de riesgo para bronquiolitis en los pacientes que participaron en el estudio

	Total (n= 110)	Mejoría clínica (n=63)	No mejoría (n=47)	<i>p</i>
Características sociodemográficas				
Edad (meses)	7.85±5.39 (1 – 22) 6	8.81±5.74 (1 – 22) 7	6.57±4.65 (1 – 20) 6	0.032*
Menores de 7 meses	57 (51.8)	19 (30.1)	29 (61.7)	0.073
Entre 7 meses y 12 meses	32 (29.0)	28 (44.4)	13 (27.6)	0.775
Mayores de 12 meses	21 (19.0)	16 (25.4)	5 (10.6)	0,051
Sexo				
Masculino	66 (60)	38 (60.3)	28 (59.5)	0.937
Femenino	44 (40)	25 (39.68)	19 (40.4)	
Procedencia de los padres				
Cartagena de Indias	88 (80)	51 (80.95)	37 (78.72)	0.772
Otra	22 (20)	12 (19.05)	10 (21.28)	
Estrato socioeconómico residencia de los padres				
1	108 (98.1)	62 (98.4)	46 (97.8)	
2	0	0	0	1
3	2 (1.8)	1 (1.5)	1 (2.1)	
Índice de hacinamiento				
Sin hacinamiento	16 (14.5)	10 (15.8)	6 (12.7)	0.334
Hacinamiento medio	75 (68.18)	45 (71.43)	30 (63.83)	
Hacinamiento crítico	19 (17.2)	8 (12.7)	11 (23.4)	

Número de hermanos	0.95±0.97 (0 – 5) 1	0.97±0.99 (0 – 5) 1	0.93±0.96 (0 – 4) 1	0.813
Sin datos	3	1	2	-
Antecedentes perinatales				
Edad gestacional	38.17±2.21 (31 – 42.8) 39	38.05±2.32 (31 – 41.2) 39	38.34±2.05 (32 – 42.8) 39	0.693
Clasificación al nacer (según edad gestacional)				
Pretérmino	16 (14.5)	10 (15.8)	6 (12.7)	0.573
Término	93 (84.5)	53 (84.1)	40 (85.1)	
Postérmino	1 (0.9)	0	1 (2.1)	
Clasificación al nacer (según peso)				
Adecuado	86 (87.7)	48 (87.2)	38 (88.3)	0.052
Grande	3 (3.0)	0	3 (6.9)	
Pequeño	9 (9.18)	7 (12.7)	2 (4.6)	
Sin datos	12	8	4	
Peso al nacer	2.896.02±594.25 (1.320 – 4.200) 3.000	2.915.82±600.8 7 (1.320 – 3.850) 3.000	3.075.81±580.23 (1.500 – 4.200) 3.100	0.175
Antropometría	12	8	4	-
Peso actual adecuado para edad	95 (86.3)	55 (87.3)	40 (85.1)	-
Peso actual adecuado para talla	103 (94.5)	60 (96.7)	43 (91.4)	-
Sin datos	1	1	0	-
Otros	-	-	-	-
Lactancia materna los primeros seis meses de vida				
Nunca	3 (2.7)	1 (1.6)	2 (4.3)	0,689
Exclusiva	39 (36.1)	24 (38.7)	15 (32.6)	
Con leche de fórmula	28 (25.9)	17 (27.4)	11 (23.9)	
Con otros alimentos	38 (35.1)	20 (32.2)	18 (39.1)	
Sin datos	2	1	1	
Tabaquismo materno en el embarazo	0	0	0	NA
Sin datos	1	0	1	
Tabaquismo pasivo	4 (3.6)	4 (6.3)	0	0.134
Antecedente de asma en alguno de los padres	12 (10.9)	9 (14.2)	3 (6.3)	0.188
Antecedente personal de episodio broncoobstructivo o bronquiolitis	8 (7.2)	2 (3.1)	6 (12.7)	0.071

La media de edad de los pacientes fue de 7.85 meses (DE= 5.3). Los pacientes que presentaron mejoría clínica tuvieron una edad promedio mayor a la de los que no mejoraron (8.8 meses frente a 6.5 meses, $p = 0.03256$). El 61.7% de los pacientes sin mejoría tuvo una edad menor a 7 meses frente al 30.1% de los

pacientes que mejoraron ($p = 0.07314$). El 25.4% de los pacientes que mejoró tuvo una edad mayor a 12 meses frente al 10.6% de los pacientes sin mejoría ($p = 0.05138$). En la figura 1 se puede apreciar una comparación de la distribución de la edad en los dos grupos.

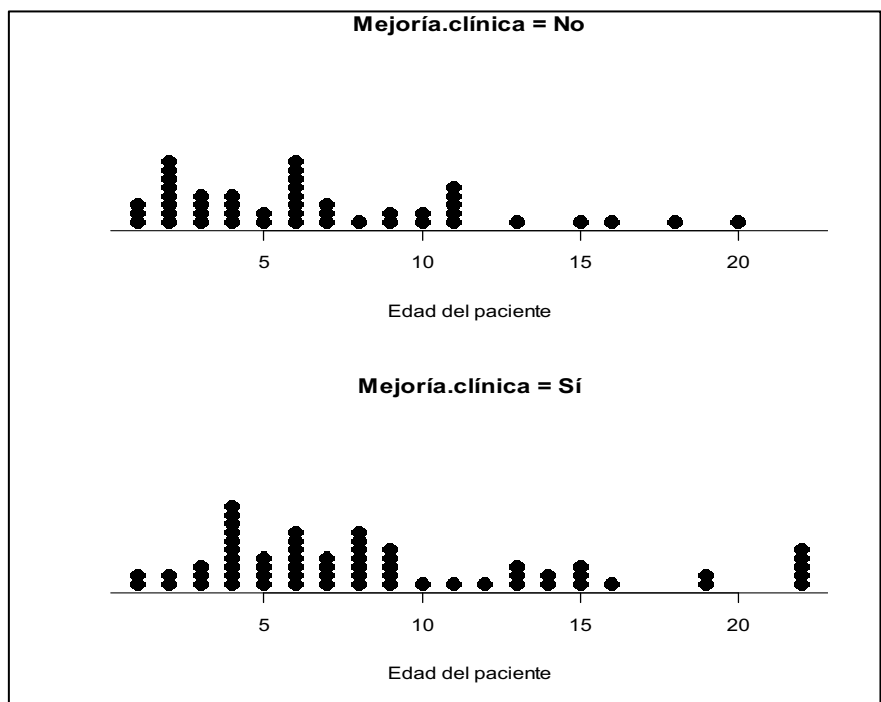


Figura 1. Comparación de la distribución de la edad entre los pacientes con y sin mejoría clínica

Los factores de riesgo que se presentaron con mayor frecuencia en la muestra de estudio fueron el hacinamiento (85.4%) y ser del sexo masculino (60%). El 80% de los pacientes procedía de Cartagena ($n = 88$), en su mayoría del barrio Olaya Herrera, seguido de los barrios Boston y El Pozón.

El promedio de edad gestacional de los pacientes fue de 38.1 semanas (DE= 2.2), el 84.5% correspondía a neonatos a término cuando nacieron ($n = 93$). Solo el 36.1% de los pacientes recibía lactancia materna exclusiva ($n = 39$). El 10.9% tenía antecedente familiar de asma en alguno de los padres ($n = 12$). No hubo diferencias estadísticamente significativas en la distribución de los factores de riesgo para bronquiolitis al comparar los pacientes con o sin mejoría clínica.

Distribución de los fenotipos clínicos de bronquiolitis aguda en los sujetos de estudio

El 39% de los pacientes perteneció al perfil A ($n = 43$), el 27.2% perteneció al grupo B ($n = 30$) y otro 27.2% al grupo D ($n = 30$). El 6.3% hacía parte del grupo C ($n = 7$) (Figura 2A). Al comparar los pacientes con o sin mejoría clínica, en ambos grupos el perfil A fue el más frecuente con 36.5% ($n = 23$) y 42.5% ($n = 20$), respectivamente. El segundo perfil más frecuente en ambos grupos fue el B, con 26.9% ($n = 17$) y 27.5% ($n = 20$), respectivamente. De acuerdo al orden de frecuencia hubo diferencias en la distribución de los perfiles C y D; en los pacientes con mejoría, el 33.3% perteneció al perfil D ($n = 21$) y el 3.1% ($n = 2$) perteneció al perfil C. En los pacientes sin mejoría, el 19.1% ($n = 9$) perteneció al perfil D y el 10.6% al perfil C ($n = 5$). No obstante,

la diferencia en la distribución de los perfiles no fue estadísticamente significativa ($p=0.2155$), (Figura 2B y 2C).

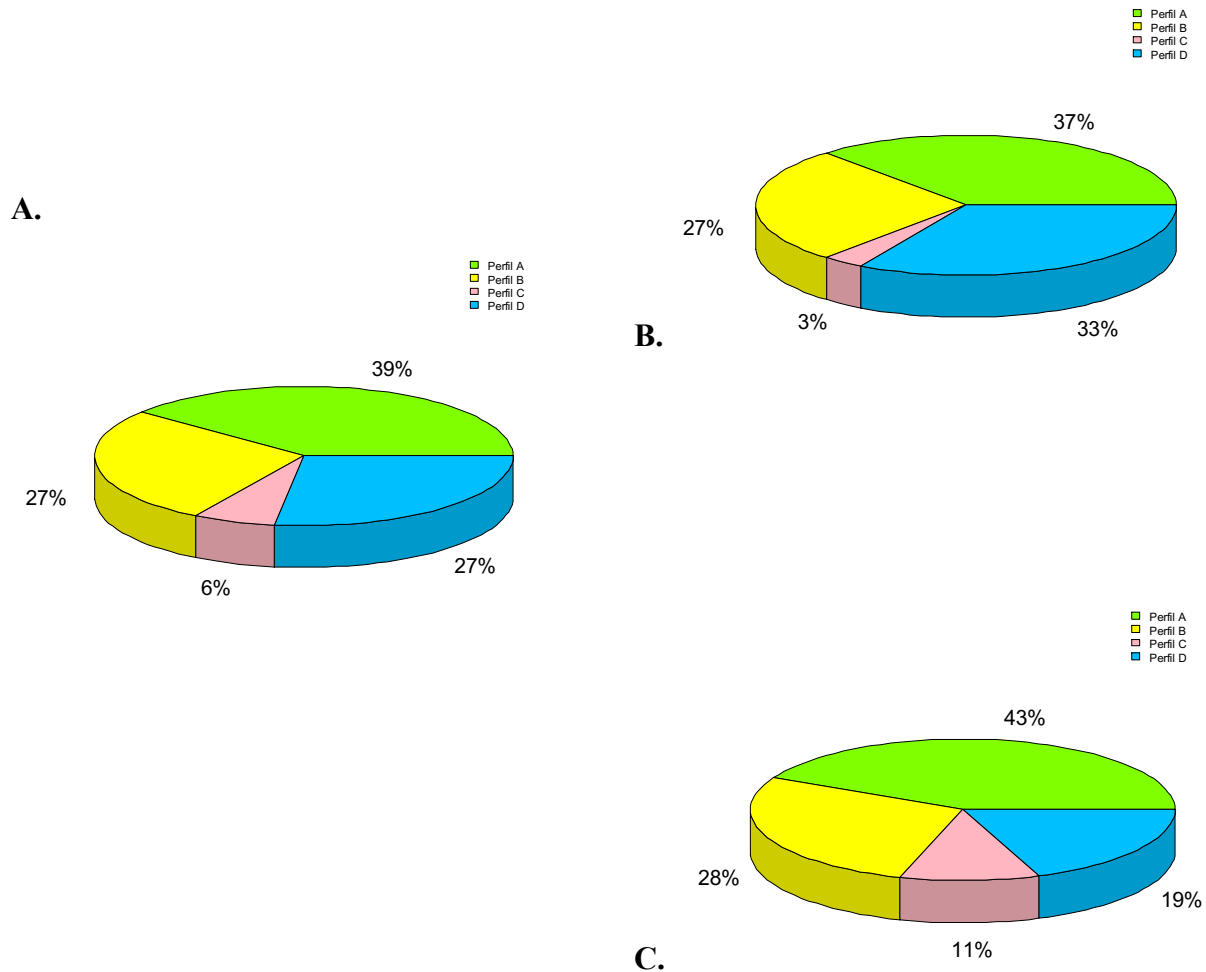


Figura 2. Distribución de los fenotipos clínicos de bronquiolitis aguda en los sujetos del estudio. 2A. Diagrama circular de la distribución de los fenotipos clínicos en el total de los pacientes. 2B. Diagrama circular de la distribución de los fenotipos clínicos en los pacientes con mejoría clínica. 2C. Diagrama circular de la distribución de los fenotipos clínicos en los pacientes sin mejoría clínica, $p=0.215$

Factores asociados a mejoría clínica con el salbutamol

Mediante un análisis de regresión logística para cada variable independiente se exploró la fuerza de

asociación entre la distribución de los fenotipos clínicos y la edad con la mejoría clínica con el salbutamol (Tabla 3)

Tabla 3. Factores asociados a mejoría clínica con el salbutamol inhalado

	Coefficiente	Error estándar	Wald	<i>p</i>	OR (IC)
Edad del paciente	0.08	0.04	2.102	0.035*	1.09 (1.01 a 1.18)
Entre 7 y 12 meses [†]	0.41	0.45	0.928	0.353	1.51 (0.63 a 3.69)
Mayor de 12 meses	1.19	0.58	2.077	0.037*	3.31 (1.13 a 11.25)
Perfil clínico B [‡]	0.13	0.48	0.268	0.788	1.14 (0.44 a 2.94)
Perfil clínico C	-1.06	0.89	-1.186	0.236	0.35 (0.05 a 1.81)
Perfil clínico D	0.71	0.50	1.409	0.159	2.03 (0.77 a 5.60)

*Resultados de los análisis de regresión logística univariados. [†] La edad menor de 7 meses fue la categoría de referencia.

[‡] El perfil clínico A fue la categoría de referencia: **p*<0.05

No se encontró asociación entre los fenotipos clínicos de bronquiolitis aguda descritos en la literatura y la respuesta al salbutamol inhalado (perfil clínico B OR 1.14 IC 95% 0.44 a 2.94 *p*=0.788; perfil clínico C OR 0.35 IC 95% 0.05 a 1.81 *p*=0.236; perfil clínico D OR 2.03 IC 95% 0.77 a 5.60 *p*=0.159).

Se encontró una asociación estadísticamente significativa entre la edad y la respuesta clínica al salbutamol. Por cada mes más de edad aumenta en un 9% la probabilidad de una mejoría clínica como respuesta a la terapia con salbutamol inhalado (OR 1.09 IC 95% 1.01 a 1.18 *p*=0.0355; prueba de bondad de ajuste de Hosmer–Lemeshow *p*=0.0734). Tener una edad mayor de 12 meses aumentaba la probabilidad de una mejoría clínica como respuesta a la terapia con salbutamol inhalado con una OR de 3.31 (IC 95% 1.13 a 11.25 *p*=0.0378).

Comparación de variables clínicas con respecto a la respuesta al salbutamol inhalado

Al 18.1% de los pacientes se le realizó test viral (*n* = 20). En el 85.4% de los pacientes (*n* = 94) no estuvo disponible el test viral, ya sea porque no se indicó o porque su resultado no se registró en la historia clínica (tabla 4). El test viral se indicó con más frecuencia a los pacientes sin mejoría clínica (34.0% frente a 6.3% *p*=0.0001). De los cuatro pacientes con mejoría a los que se realizó el test, solo estaba registrado en la historia clínica el resultado de uno, que fue negativo. De los dieciséis pacientes sin mejoría a quienes se les realizó el test, se

encontraron los resultados de quince, tres de ellos positivos.

La mayoría de pacientes del estudio recibieron múltiples tratamientos además del salbutamol inhalado, tanto antes de consultar al Departamento de Urgencias como durante su estadía en la misma. Seis pacientes que mejoraron con la terapia de salbutamol (9.5%), recibieron esta como único tratamiento. Los pacientes que no mejoraron con la terapia con salbutamol recibieron con más frecuencia solución salina hipertónica (19.1% frente a 6.3%, *p*=0.039), adrenalina (59.5% frente a 4.7%, *p*=0.0000), oxigenación suplementaria (21.2% frente a 1.5%, *p*=0.0008) y antibióticos (25.5% frente a 7.9%, *p*=0.011), (Tabla 4).

El 63.8% de los pacientes (*n* = 30) que no mejoraron con el salbutamol requirió hospitalización en las primeras 24 horas frente al 3.1% de los que tuvieron mejoría clínica (*n* = 2) (*p*=0.0000) (Figura 3). El 92.0% de los pacientes que mejoraron con el salbutamol (*n* = 58) fueron dados de alta al terminar el ciclo. El 34.0% de los pacientes que no mejoraron fueron dados de alta pero después de recibir tratamientos adicionales y ser observados (*n*=16). Ningún paciente de los que mejoraron tuvo que ingresar a Unidad de Cuidados Intensivos Pediátrica frente a dos pacientes que no respondieron a la terapia con salbutamol (*p*<0.000) (Figura 4).

Hubo cuatro reingresos, dos de cada grupo de pacientes. Los pacientes que presentaron mejoría clínica reingresaron a las 48 horas. Los pacientes que

no mejoraron con el salbutamol inhalado, requirieron nebulizaciones con adrenalina y se les dio alta posteriormente. No obstante, uno de ellos reingresó en las primeras 24 horas y el otro reingresó a las 48 horas.

Tabla 4. Comparación de variables clínicas con respecto a la respuesta al salbutamol inhalado

	Total (n= 110)	Mejoría clínica (n=63)	No mejoría (n=47)	<i>p</i>
Antecedente de inmunización con Palivizumab	4 (3.6)	3 (4.7)	1 (2.1)	0.634
Test viral				
Negativo	13 (11.8)	1 (1.5)	12 (25.5)	0.000*
Positivo	3 (2.7)	0	3 (6.3)	
No disponible	94 (85.4)	62 (98.4)	32 (68.0)	
Uso de broncodilatadores antes de consultar a Urgencias	42 (38.5)	21 (33.8)	21 (44.6)	0.250
Tratamientos recibidos				
Solo salbutamol inhalado	6 (5.4)	6 (9.5)	0	0.036*
Corticoides	48 (43.6)	24 (38.1)	24 (51.0)	0.174
Solución salina hipertónica	13 (11.8)	4 (6.3)	9 (19.1)	0.039
Adrenalina	34 (30.9)	4 (6.3)	30 (63.8)	0.000*
Oxigenación suplementaria	11 (10)	1 (1.5)	10 (21.2)	0.000*
Antibioticoterapia	17 (15.4)	5 (7.9)	12 (25.5)	0.011*
Antihistamínicos	20 (18.1)	12 (19.0)	8 (17.0)	0.785
Necesidad de hospitalización en las primeras 24 horas	32 (29.0)	2 (3.1)	30 (63.8)	0.000*
Necesidad de hospitalización en las primeras 48 horas	3 (2.7)	2 (3.1)	1 (2.1)	1
Destino del paciente				
Alta	58 (52.7)	58 (92.0)	0	<0,000*
Observación y posterior alta	17 (15.4)	1 (1.5)	16 (34.0)	
Hospitalización	29 (26.3)	2 (3.1)	27 (57.4)	
Unidad de Cuidados Intensivos pediátrica	2 (1.8)	0	2 (4.2)	
Reingreso	4 (3.6)	2 (3.1)	2 (4.2)	

*Las variables cualitativas se expresan como n (%) **p*<0.05.

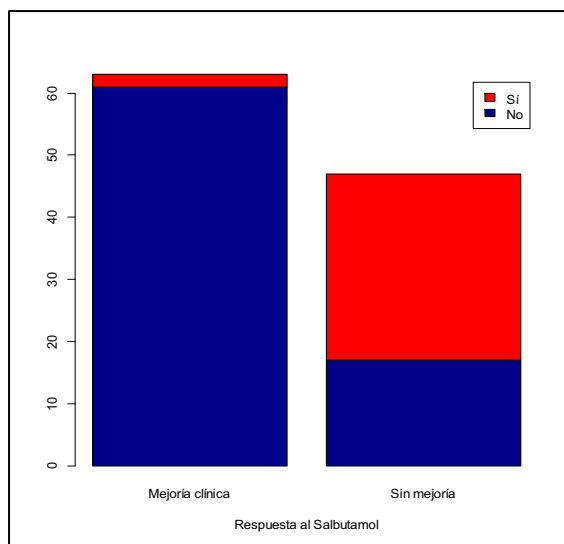


Figura3. Necesidad de hospitalización en las primeras 24 horas según la respuesta al salbutamol

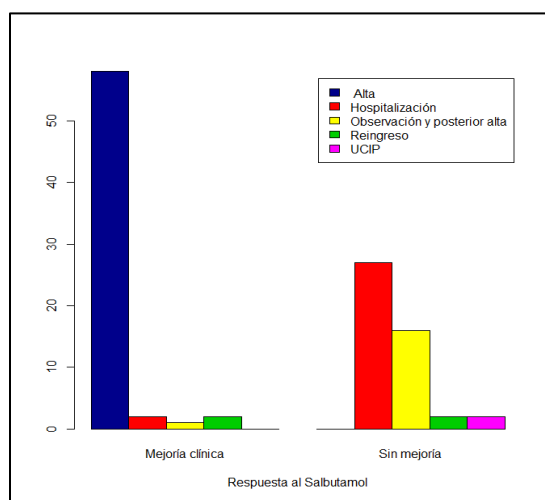


Figura 4. Destino del paciente según su respuesta al salbutamol

DISCUSIÓN

Las guías de práctica clínica para manejo de bronquiolitis desaconsejan el uso de salbutamol inhalado. Pese a ello, existen reportes de experiencias positivas con la aplicación de esta estrategia terapéutica. La Secretaría Distrital de Salud de Bogotá reporta que con el uso de β_2 -adrenérgicos lograron que se resolviera el cuadro del 85% de 75 000 pacientes atendidos. En 18 000 casos se trataba del primer episodio broncoobstructivo, con una buena respuesta en el 82% de los mismos. En Chile se logró una respuesta

positiva en cerca del 90% de 250 000 casos (17). En el presente estudio, el 53.5% de los pacientes que recibieron salbutamol inhalado como medida terapéutica inicial presentó mejoría clínica y fue dado de alta. Por lo anterior, la selección juiciosa de los pacientes candidatos parece un enfoque más racional del uso del salbutamol inhalado para manejo de bronquiolitis, que descartarlo completamente. En la revisión de la literatura realizada por los autores no se encontraron estudios previos que buscaran factores relacionados a la respuesta clínica al salbutamol inhalado, motivando la realización de este trabajo.

El curso clínico a corto y largo plazo, y la gravedad de los pacientes con bronquiolitis es altamente variable. Tal heterogeneidad podría reflejar la existencia de varios fenotipos subyacentes o perfiles clínicos y existe la posibilidad de que cada uno de ellos responda en forma distinta al tratamiento con salbutamol inhalado. Dumas et al. (12) determinaron perfiles de bronquiolitis basados en características clínicas mediante un análisis de clases latentes de los datos de dos cohortes multicéntricas de niños menores de dos años hospitalizados por bronquiolitis, una en Estados Unidos (perfiles A y D) y la otra en Finlandia (perfiles A, BC y D). Con relación a la distribución de estos fenotipos clínicos en el presente estudio, el perfil A fue el más frecuente en toda la muestra (39.0%) y también al comparar los pacientes que mejoraron con el salbutamol y los que no. Este perfil fue también el más frecuente en los niños finlandeses (47%) pero no en los estadounidenses, en quienes fue el menos frecuente (12%). Este primer resultado llama la atención hacia la importancia de las caracterizaciones locales y a que no siempre se puede generalizar y extrapolar información obtenida de otros países.

Por otro lado, la Guía colombiana para el manejo de la bronquiolitis (14) recomienda que se sospeche de un cuadro de crisis asmática cuando un paciente con una supuesta bronquiolitis responda al salbutamol inhalado. Esta sospecha aumenta ante el antecedente de episodios previos o recurrentes de sibilancias. Al perfil A pertenecen los pacientes con antecedente de sibilancia y/o eczema, con sibilancias durante la presentación al Departamento de Urgencias y alta probabilidad de infección por rinovirus, es decir, con un fenotipo que apunta más hacia un niño asmático atópico, se esperaba que fuera el perfil predominante de los pacientes que respondieron al salbutamol inhalado, pero no fue así.

En cambio, al analizar la gravedad del cuadro, sí hubo una distribución desigual, con una mayor proporción de pacientes más gravemente enfermos (perfil C) en el grupo de pacientes que no mejoraron con el salbutamol y una mayor proporción de pacientes con enfermedad menos grave (perfil D) en

el grupo de los que mejoraron. Sin embargo, esta diferencia no fue estadísticamente significativa ni en la prueba de hipótesis ni en los análisis de regresión logística. Una limitación es que no existió una distribución equilibrada de los valores que toma la variable, con muy pocos pacientes presentando el perfil C, y muy pocos pacientes con el perfil D en el grupo de los que no mejoraron con el salbutamol.

Tradicionalmente se relaciona la eficacia del salbutamol con la presencia de factores de riesgo para el asma (17). Por eso se esperaba que el antecedente de asma en alguno de los padres se asociara a una respuesta positiva al salbutamol. Aunque hubo una mayor proporción de lactantes con este antecedente en el grupo de pacientes con mejoría clínica, con respecto a los que no mejoraron con el salbutamol, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Hallazgo similar al del estudio de Chevallier et al. (18), en el que los respondedores y no respondedores no pudieron diferenciarse por el antecedente familiar de atopia. También se esperaba que el antecedente personal de episodio broncoobstructivo o bronquiolitis se asociara a una respuesta positiva al salbutamol. Pero es curioso que la mayor proporción de pacientes con el antecedente corresponde al grupo de los que no mejoraron, diferencia cercana a alcanzar la significancia estadística. Esto contrasta con la gran controversia que existe sobre si los casos de pacientes que tienen el antecedente de más de un episodio broncoobstructivo o de bronquiolitis deben ser considerados como bronquiolitis, por la buena respuesta a β 2-adrenérgicos como un indicador de un cuadro de asma (14).

En la cohorte FRAAT (Factores de riesgo para asma y alergia en el trópico), conformada por niños cartageneros que pertenecen a los barrios más pobres, con unas características sociodemográficas muy similares a las de los lactantes analizados en el presente estudio, el antecedente de bronquiolitis durante los primeros 6 meses de edad fue un factor de riesgo para la presencia de sibilancias a los 6 y 24 meses, y para sibilancias recurrentes (más de tres episodios) a los 24 meses (19). Los síntomas respiratorios tempranos juegan un importante rol en

la historia natural del asma en los lactantes cartageneros, que no refleja la tradicional “marcha atópica” (20). La importancia de esta información radica en que pertenece a la misma población analizada en este trabajo, y que en conjunto indica que aunque hay una relación demostrada entre las infecciones virales tempranas y el asma, esta no está influyendo en la respuesta al salbutamol, como se ha sugerido.

Skjerven et al. (21) realizaron un interesante trabajo en el que determinaron que a diferencia de lo esperado, los lactantes con episodios broncoobstructivos recurrentes, eczema atópico y sensibilización alérgica, no se beneficiaron con el tratamiento con adrenalina nebulizada. Por el contrario, fueron los niños sin estos antecedentes los que se beneficiaron. Los autores tienen la hipótesis de que la adrenalina actúa mejor en la vía aérea de los pacientes sin cambios inflamatorios crónicos. Esta hipótesis es respaldada por los hallazgos de otros estudios que sugieren que añadir corticoides al manejo con salbutamol o adrenalina tiene un efecto benéfico en infantes con factores de riesgo para asma (22, 23).

En el análisis de ambas variables (antecedente de asma en alguno de los padres y antecedente personal de episodio broncoobstructivo o bronquiolitis) estuvo presente de nuevo la limitación de la poca cantidad de pacientes que presentaron estos antecedentes.

La edad sí mostró una asociación estadísticamente significativa con la respuesta clínica al salbutamol. Esto es llamativo porque existe gran controversia con respecto al límite de edad para considerar que un paciente tiene bronquiolitis, y los límites propuestos en la literatura coinciden con la distribución de las edades descritas en el presente estudio. Korppi (16) propone que los pacientes mayores de 12 meses ya no deben considerarse como bronquiolitis y que justamente son estos los que responden al salbutamol porque se solapan cuadros de asma. Los grupos etarios: menores de 6 meses, menores de 12 meses y de 12 meses a 24 meses marcan para este autor tres entidades clínicas distintas. Todos los pacientes incluidos en este

estudio cumplieron con la definición de bronquiolitis propuesta por la guía de bronquiolitis aguda de la “Scottish Intercollegiate Guidelines Network” del 2006 (9) y debatir tal afirmación excede los objetivos del mismo. Pero sí se replicó el hallazgo de que la edad mayor de 12 meses aumentó la probabilidad de mejorar con el salbutamol.

La guía colombiana para el manejo de la bronquiolitis (14) recomienda que se realice la prueba terapéutica con salbutamol a pacientes mayores de 6 meses. En el presente estudio, el 61.7% de los pacientes que no mejoraron eran menores de 7 meses, pero el 30.1% de los que mejoraron pertenecían a esta misma categoría de edad. Esto concuerda con lo expuesto por Rodríguez-Martínez y Castro-Rodríguez (24), quienes consideran que todos los pacientes con bronquiolitis se pueden beneficiar de la terapia con salbutamol inhalado independientemente de la edad. Más allá de la posible existencia de un asma en los lactantes más grandes, estos autores proponen que la causa de la falta de respuesta a los broncodilatadores en los pacientes menores de 12 meses, puede deberse a un método de administración inadecuado para este grupo de pacientes (5, 24). Esta es una posibilidad que sería interesante explorar en un estudio posterior.

Un resultado importante del presente estudio es la influencia de la no respuesta al salbutamol en el curso clínico a corto plazo de los pacientes. Los pacientes que no mejoraron, requirieron con más frecuencia administración de corticoides, solución salina hipertónica, adrenalina, oxigenación suplementaria y antibioticoterapia. Necesitaron con más frecuencia ser hospitalizados en las primeras 24 horas e ingresar a UCIP. Y fueron dados de alta en una proporción mucho menor. Esto recalca una vez más la importancia de probar la respuesta terapéutica al salbutamol y de seleccionar apropiadamente a los pacientes.

El presente estudio tiene las siguientes limitaciones: en primer lugar, sus resultados no se pueden generalizar a todos los pacientes con bronquiolitis. De hecho, fue diseñado para resolver un vacío de

conocimiento obteniendo información local sobre una población específica. Los pacientes analizados requirieron atención hospitalaria en el Departamento de Urgencias de una institución hospitalaria que además es centro de referencia con atención de tercer nivel. Los resultados se limitan a la experiencia en esta institución. Además, fueron excluidos pacientes con bronquiolitis de alto riesgo (14) que tuvieran antecedentes de malformaciones congénitas del aparato respiratorio, displasia broncopulmonar, enfermedades cardíacas, enfermedades neurológicas, fibrosis quística e inmunodeficiencias.

En segundo lugar, desde el punto de vista estadístico, hubo limitaciones en los análisis ante los datos ausentes y/o la distribución desigual de los valores que tomaban ciertas variables, con baja representatividad de algunos de ellos. En tercer lugar, en este estudio no se exploraron resultados a largo plazo ni se buscaron registros de posibles efectos adversos secundarios al tratamiento con salbutamol. Por último, para la mayor parte de pacientes no estuvo disponible el resultado de un test viral. Aunque guías como la americana (25) no recomiendan su uso de rutina, la realización de un panel viral puede optimizar el enfoque diagnóstico y terapéutico de los pacientes (9) y hubiera proporcionado información clínica relevante relacionada con fenotipos y perfiles clínicos.

Se recomienda seguir con esta línea de investigación. Los fenotipos descritos en este trabajo fueron hallados por medio de un análisis de clases latentes en pacientes estadounidenses y finlandeses. Sería idóneo tratar de determinar nuevos fenotipos propios de la población cartagenera mediante el mismo análisis. También determinar endotipos y explorar su relación con la respuesta clínica al salbutamol y otros medicamentos. Adicionalmente, serían pertinentes estudios que evalúen el impacto del uso de salbutamol en los costos de la atención en salud y en la satisfacción de los padres.

En conclusión, por cada mes más de edad aumenta en un 9% la probabilidad de una mejoría clínica

como respuesta a la terapia con salbutamol inhalado. La distribución de los factores de riesgo para bronquiolitis, la de los factores de riesgo para asma y los fenotipos clínicos no permitieron diferenciar a los pacientes con o sin mejoría clínica como respuesta al tratamiento con salbutamol.

Los pacientes que no mejoraron requirieron con más frecuencia administración de corticoides, solución salina hipertónica, adrenalina, oxigenación suplementaria y antibioticoterapia; necesitaron con más frecuencia ser hospitalizados en las primeras 24 horas e ingresar a UCIP, y fueron dados de alta en una proporción mucho menor.

CONFLICTOS DE INTERESES: Los autores no declaran conflictos de interés.

REFERENCIAS

1. González de Dios J. Conferencia de consenso en bronquiolitis aguda. Epidemiología. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3):222-40.
2. García CG, Bhore R, Soriano-Fallas A, Trost M, Chason R, Ramilo O, et al. Risk factors in children hospitalized with RSV bronchiolitis versus non-RSV bronchiolitis. *Pediatrics*. 2010;126(6):1453-60.
3. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006;118(6):2418-23.
4. EA-Rueda FA. Will today's poor be tomorrow's poor? determinants of the poverty and magnitude of the vulnerability in Cartagena de Indias, Colombia. 2009.
5. Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA. Bronchodilators should be considered for all patients with acute bronchiolitis, but closely monitored for objectively measured clinical benefits. *Acta Paediatr*. 2015;104(9):858-60.
6. Walsh P, Rothenberg SJ. American Academy of Pediatrics 2014 bronchiolitis guidelines: bonfire of the evidence. *West J Emerg Med*. 2015;16(1):85-8.
7. Walsh P, Rothenberg SJ. The recommendation to not use bronchodilators is not supported by the evidence. *Pediatrics*. 2015;135(2):e556.

8. Hasegawa K, Dumas O, Hartert TV, Camargo CA Jr. Advancing our understanding of infant bronchiolitis through phenotyping and endotyping: clinical and molecular approaches. *Expert Rev Respir Med.* 2016;10(8):891-9.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. A national clinical guideline. 2006.
10. Mosquera W, Durán AE, Castillo V, Castro JM, Karl G, Suárez M et al. Guía para la promoción y prevención de la salud cardiovascular desde la infancia. *Revista Colombiana de Cardiología* 2009;16(3):162-91.
11. Lanari M, Prinelli F, Adorni F, Di Santo S, Faldella G, Silvestri M et al. Maternal milk protects infants against bronchiolitis during the first year of life. Results from an Italian cohort of newborns. *Early Hum Dev.* 2013;89 Suppl 1:S51-7.
12. Dumas O, Mansbach JM, Jartti T, Hasegawa K, Sullivan AF, Piedra PA et al. A clustering approach to identify severe bronchiolitis profiles in children. *Thorax.* 2016;71(8):712-8.
13. Flores-Gonzalez JC, Serrano-Moyano B, Jimenez-Gomez G, Lechuga-Sancho AM, Garcia-Garcia L, Davila-Corrales FJ, et al. Validation of a clinical scale in acute bronchiolitis. *Arch Dis Child* 2014; 99: A243.
14. Colombia. Ministerio de Salud y Protección Social, Universidad de Antioquia. Guía de padres y cuidadores para la evaluación del riesgo y manejo inicial de la neumonía en niños y niñas menores de 5 años y bronquiolitis en niños y niñas menores de 2 años.
15. Sociedad Española de Bioquímica Clínica y Patología Molecular – SEQC. Regresión logística.
16. Korppi M. Virus-induced wheezing in infants aged 12-24 months and bronchiolitis in infants under 6 months are different clinical entities. *Acta Paediatr.* 2015;104(12):e539.
17. Secretaría Distrital de Salud-Alcaldía Mayor de Bogotá. Guía de promoción y atención en enfermedad respiratoria aguda(ERA) Bogotá: Secretaría Distrital de Salud; 2012. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co>.
18. Chevallier B, Aegerter P, Parat S, Bidat E, Renaud C, Lagardère B. Comparative study of nebulized sambutol against placebo in the acute phase of bronchiolitis in 33 infants aged 1 to 6 months *Arch Pediatr.* 1995;2(1):11-7.
19. Acevedo N, Sánchez J, Zakzuk J, Bornacelly A, Quiróz C, Alvarez Á et al. Particular characteristics of allergic symptoms in tropical environments: follow up to 24 months in the FRAAT birth cohort study. *BMC Pulm Med.* 2012;12:13.
20. Caraballo L, Zakzuk J, Lee BW, Acevedo N, Soh JY, Sánchez-Borges M et al. Particularities of allergy in the Tropics. *World Allergy Organ J.* 2016;9:20.
21. Skjerven HO, Rolfsjord LB, Berents TL, Engen H, Dizdarevic E, Midgaard C et al. Allergic diseases and the effect of inhaled epinephrine in children with acute bronchiolitis: follow-up from the randomised, controlled, double-blind, Bronchiolitis ALL trial. *Lancet Respir Med.* 2015;3(9):702-8.
22. Alansari K, Sakran M, Davidson BL, Ibrahim K, Alrefai M, Zakaria I. Oral dexamethasone for bronchiolitis: a randomized trial. *Pediatrics.* 2013;132(4):e810-6.
23. Bawazeer M, Aljeraisy M, Albanyan E, Abdullah A, Al Thaq W, Alenazi J et al. Effect of combined dexamethasone therapy with nebulized r-epinephrine or salbutamol in infants with bronchiolitis: a randomized, double-blind, controlled trial. *Avicenna J Med.* 2014;4(3):58-65.
24. Rodríguez-Martínez CE, Castro-Rodríguez JA. Children under 12 months could benefit from a therapeutic trial with bronchodilators if the clinical response is positive. *Acta Paediatr.* 2015;104(12):e540.
25. Ralston SL, Lieberthal AS, Meissner HC, Alverson BK, Baley JE, Gadomski AM et al. Clinical practice guideline: the diagnosis, management, and prevention of bronchiolitis. *Pediatrics.* 2014;134(5):e1474-502. Fe de erratas en: *Pediatrics.* 2015;136(4):782.