

Factores de riesgo para el desarrollo de bronquiolitis severa en niños menores de 2 años admitidos al Hospital del Niño, Panamá de diciembre de 2013 a abril de 2014.

Autores: | Dr. Raúl R. Esquivel S.¹

Recibido para publicación: 5 de enero del 2017

Aceptado para publicación: 1 de marzo del 2017

Resumen

La bronquiolitis es una de las enfermedades respiratorias más frecuentes de la infancia y los cuadros severos aumentan la carga sobre los servicios de salud. Se realizó un estudio caso control para identificar factores asociados con severidad de bronquiolitis. Los factores de riesgo identificados para bronquiolitis severa fueron bajo peso (OR 5.58 IC95% 2.47-12.57), prematuridad <32 semanas, (OR 13.29 IC95% 1.777-324.6) presencia de cualquier co-morbilidad (OR 3.42 IC95%1.6-7.3), la convivencia con niños < de 5 años en el hogar (OR 3.0 IC95%1.4-6.4) y la historia de apnea (OR 17.2 IC95% 2.06-143.72).

Palabras clave: Bronquiolitis, factores de riesgo, severidad.

Abstract

Bronchiolitis is one of the most frequent respiratory diseases occurring to infants and severe disease increases produce an important burden to health care services. A case control study and an epidemiological survey was performed to identify risk factors related to severe bronchiolitis. Risk factors identified were underweight (OR 5.58 IC95% 2.47- 12.57), prematurity below 32 weeks, (OR 13.29 IC95% 1.777-324.6) presence of any co-morbidity (OR 3.42 IC95%1.6-7.3), dwell with children below 5 years of age (OR 3.0 IC95%1.4-6.4) and apnea history (OR 17.2 IC95% 2.06-143.72).

Keywords: Bronchiolitis, risk factors, severe.

¹ Pediatra Infectólogo- Epidemiólogo. Servicio de Epidemiología. Hospital del Niño Dr. José Renán Esquivel.
Correo electrónico: raulrolando1970@yahoo.com. Panamá, República de Panamá.

Introducción

La bronquiolitis es una enfermedad infecciosa usualmente de etiología viral de las vías respiratorias bajas, que afecta primordialmente a lactantes menores de 2 años. El agente etiológico más importante lo constituye el virus respiratorio sincicial (VRS) sin embargo, otros agentes infecciosos virales pueden ser causa de esta entidad, como por ejemplo Rinovirus, Influenza A y B, Parainfluenza 1, 2 y 3, Adenovirus, Metapneumovirus. Suele tener un curso clínico variable, que la mayoría de las veces es leve, hasta un curso moderado a severo que puede requerir hospitalización e inclusive ingreso a Unidades de Cuidado Intensivo Pediátrico (UCIP). Se describe que la enfermedad es la principal causa de hospitalización en los Estados Unidos¹, además es causante de un impacto económico importante dentro de los servicios de salud.² Estos pacientes pueden presentar complicaciones como atelectasias, apnea, sobreinfección bacteriana, escapes aéreos, sibilancias recurrentes y otras. En los Estados Unidos, VRS causa aproximadamente 126,000 hospitalizaciones por año y aproximadamente 300 muertes en infantes menores de 1 año.³ Según datos de los boletines estadísticos del Hospital del Niño, entre los años 2006 al 2009 el porcentaje de egresos con diagnóstico de bronquiolitis fue entre 8 y 9% y representaban aproximadamente el 30% de los egresos por enfermedad respiratoria.⁴

Metodología

Se realizó un estudio caso control para evaluar factores que aumentan la probabilidad de desarrollar una bronquiolitis severa entre diciembre de 2013 a abril de 2014. Se recolectó la información los pacientes con ingreso al Hospital del Niño en salas de corta estancia, medicina y las unidades de cuidado crítico (Unidad de Terapia Intensiva y Unidad de Cuidados Intermedios) entre diciembre 2013 a abril 2014. Se documentó información demográfica, clínica y radiológica de cada caso. Para la documentación de la escala de Downe-Wood se solicitó a los médicos de urgencias aplicar la escala al momento del ingreso desde urgencias, para lo cual se suministró las escalas para su uso en urgencias. Previo consentimiento de los padres, se reclutó todos los niños menores de 2 años hospitalizados y cumplieran con la definición de bronquiolitis severa y por cada caso se reclutaron 2 controles dentro de los niños que correspondían a pacientes con bronquiolitis no severa que ameritaron hospitalización. La selección de los controles se realizó a través de un método aleatorio simple.

Se recolectó información demográfica, clínica, laboratorio y radiológica (la interpretación radiográfica la realizó el médico tratante a cargo del caso y se documentó en el expediente clínico). La información de los factores de riesgo se obtuvo del interrogatorio directo a los cuidadores (padres) a través de un instrumento de recolección de datos. A los pacientes ingresados al estudio se les tomó una muestra de hisopado nasofaríngeo para realizar prueba de reacción en cadena de polimerasa en tiempo real para la detección de virus respiratorios (Virus Respiratorio Sincicial, Influenza virus, Parainfluenza, Rinovirus, Metapneumovirus y Adenovirus) para identificar el virus relacionado con la infección. Los análisis se realizaron en el Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios en Salud (ICGES) y el resultado se utilizó para el estudio y para alimentar la información de la vigilancia epidemiológica por virus respiratorios que se realiza a nivel de nuestra institución.

Definición de Casos

1. Edad mayor o igual a 1 mes y menor a 24 meses.
2. Historia de (debe tener por lo menos 1 de los siguientes síntomas):
 - a. Tos
 - b. Rinorrea y/o congestión nasal
 - c. Fiebre subjetiva
3. Signos clínicos:
 - a. Auscultación pulmonar con roncus, sibilancia y/o crepitantes.
4. A su ingreso presentó una escala de Downe-Wood mayor o igual a 7, o ha requerido hospitalización por más de 5 días debido a esta infección, o uso de oxígeno suplementario por más de 5 días, o ingreso a UCIP, o apoyo ventilatorio (CPAP, Ventilación convencional, Ventilación de alta frecuencia).
5. Debe tener una muestra de hisopado nasofaríngeo positiva por virus respiratorio realizada por PCR en tiempo real en ICGES.

Definición de Controles

1. Edad mayor o igual a 1 mes y menor a 24 meses.
2. Historia de (tener por lo menos 1 de los siguientes síntomas):
 - a. Tos
 - b. Rinorrea y/o congestión nasal
 - c. Fiebre subjetiva
3. Signos clínicos:
 - a. Auscultación pulmonar con roncus, sibilancias y/o crepitantes.
4. A su ingreso presentó una escala de Downe-Wood menor a 7, no ha requerido hospitalización por más de 5 días debido a esta infección, ni uso de oxígeno suplementario por más de 5 días, ni ingreso a UCIP, ni apoyo ventilatorio (CPAP, Ventilación convencional, Ventilación de alta frecuencia).

5. Debe tener una muestra de hisopado nasofaríngeo positiva por virus respiratorio realizada por PCR en tiempo real en ICG

Criterios de exclusión para el estudio:

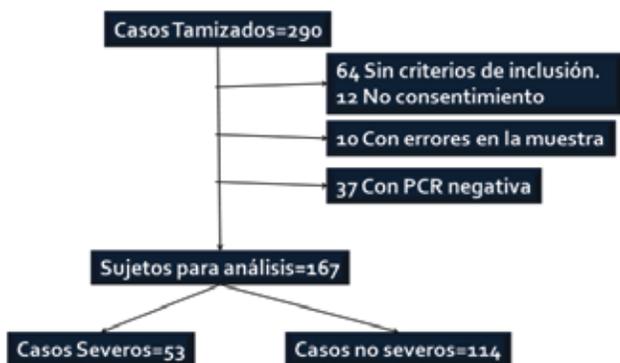
1. Edad menor de 1 mes.
2. Edad mayor o igual a 24 meses.
3. Ausencia de síntomas respiratorios.
4. Ausencia de roncus, sibilancias y/o crepitantes a la auscultación.
5. No tiene prueba de PCR para virus respiratorios o ha resultado negativa.
6. Incapacidad para recolectar la información o información incompleta.

Cálculo de la Muestra

Se realizó la estimación del tamaño de la muestra para el análisis de factores de riesgo utilizando el programa OpenEpi versión 2. Se tomó un error alfa de 5% para un nivel de confianza de 95% y un error beta de 20% para un poder del estudio de 80%. Se realizó enrolamiento de todos los casos ingresados en UCIP (que en el Hospital del Niño de Panamá representa la Unidad de Terapia Intensiva y Unidad de Cuidados Intermedios) y los que cumplan con la definición de bronquiolitis severa. Por cada caso de bronquiolitis severa ingresaremos al estudio 2 controles que serán pacientes con bronquiolitis no severa hospitalizados. En estos controles se estimará un 40% de probabilidad de exposición al factor y un odds ratio estimado de 2.6. Esto nos da una muestra mínima de 53 casos y 106 controles.

Resultados

Se realizó tamizaje de 290 sujetos para evaluar si cumplían con criterios para ingresar al estudio. Se reclutaron 214 sujetos (Figura 1).



Descripción Epidemiológica

En los sujetos ingresados en la fase prospectiva se estratificaron como severos y no severos cumpliendo con la definición de caso descrita en la metodología y evaluamos aspectos demográficos, clínicos y radiológicos (ver tabla 1, 2 y 3).

Tabla N°1: Aspectos demográficos generales de los pacientes menores de 2 años con Bronquiolitis con pruebas positivas por virus respiratorios admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014 al Hospital del Niño, Panamá.

DATOS DEMOGRÁFICOS	SEVERO (N=53)	NO SEVERO (N=114)	P
EDAD PROMEDIO (MEDIANA Y SD*)	5 (4, 3.7)	7.2 (6, 5.3)	0.0071
SEXO MASCULINO (%)	32 (60)	64 (56)	0.6062
PROCEDENTE DE LA PROVINCIA DE PANAMA (%)	34 (64.2)	82 (71.9)	0.3117
INTERVALO EN DÍAS DEL INICIO DE SÍNTOMAS A LA ADMISION (SD)	3.8 (4,7)	5.2 (7.1)	0.1929
INTERVALO EN DÍAS DEL INICIO DE SÍNTOMAS A LA TOMA DE LA MUESTRA (SD)	6.3 (7.3)	6.0 (4.5)	0.7728

*SD Desviación estándar

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Tabla N°2: Manifestaciones clínicas de los pacientes menores de 2 años con Bronquiolitis con PCR positiva por virus respiratorio hospitalizados entre diciembre 2013 a abril de 2014 Hospital del Niño, Panamá.

SINTOMAS Y SIGNOS	SEVERO (N=53)	%	NO SEVERO (N=114)	%
FIEBRE	36	67.9	70	61.4
TOS	47	88.7	105	92.1
RINORREA/ CONGESTION NASAL	37	69.8	88	77.2
IRRITABILIDAD	2	3.8	1	0.9
HIPOREXIA	3	5.7	1	0.9
CIANOSIS	8	15.1	1	0.9
APNEA	7	13.2	1	0.9
CONJUNTIVITIS	0	0.0	2	1.8
DIARREA	2	3.8	3	2.6
VÓMITOS	3	5.7	7	6.1
LETARGIA	2	3.8	0	0.0
PALIDEZ	3	5.7	0	0.0
RETRACCIONES TORÁCICAS	53	100.0	107	93.9
QUEIDO	2	3.8	0	0.0
ESTRIDOR	1	1.9	2	1.8
SIBILANCIAS	35	66.0	72	63.2
RONCUS	17	32.1	48	42.1
CREPITANTES	32	60.4	53	46.5

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Tabla N°3: Hallazgos Radiográficos en los pacientes menores de 2 años con bronquiolitis con PCR positiva por virus respiratorios admitidos entre diciembre 2013 a abril de 2014. Hospital del Niño, Panamá.

HALLAZGOS RADIOGRÁFICOS	SEVERO (N=53)	%	NO SEVERO (N=110)	%
INFILTRADOS*	39	73.6	42	36.8
ATRAPAMIENTO AÉREO	13	24.5	38	33.3
ATELECTASIA	8	15.1	8	7.0
NO HALLAZGOS	5	9.4	35	30.7

*INFILTRADOS PERIFERIALES, INTERSTICIALES, SIN CONSOLIDADOS

Fuente: Reportes de Vigilancia Epidemiológica y expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá

Factores de Riesgo

Los factores de riesgo estudiados fueron: prematuridad, edad menor o igual a 2 meses, etnia indígena, malnutrición/sobrepeso, hermanos menores de 5 años en casa, hipoxemia y/o apnea al momento del ingreso, co-morbilidad (neumopatías crónicas, cardiopatías, inmunodeficiencias, síndromes congénitos, enfermedad neuromuscular, antecedente de asma en la madre, tabaquismo en el hogar, infección por Virus Respiratorio Sincial (VRS), co-infección viral.

Al realizar el análisis univariado de estos factores encontramos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos severo vs. no severo en los expuestos a bajo peso, historia de apnea, presencia de cualquier co-morbilidad y convivencia con niños menores de 5 años en el hogar. (Ver tabla 4)

Factores de Riesgo	Severo	No Severo	p	Odds Ratio (Intervalo de Confianza 95%)
Pre término (<37sem)*	13 (24.5%)	14 (12.5%)	0.0511	2.28 (0.98- 5.27)
Bajo Peso (<-2SD** del Peso/Edad)	21 (39.6%)	12 (10.5%)	<0.0001	5.58 (2.47- 12.57)
Edad menor o igual a 2 meses	18 (39.6%)	23 (20.2%)	0.0541	2.03 (0.98-4.22)
Sobrepeso (Peso/Talla > +2SD)	3 (5.8%)	20 (18.4%)	0.0329	0.27 (0.08-0.96)
Hipoxemia	12 (26.1%)	11 (13.1%)	0.0634	2.34 (0.94-5.84)
Historia de Apnea***	7 (13.2%)	1 (0.9%)	0.0015	17.2 (2.06-143.72)
Co-morbilidad****	20 (37.7%)	17 (15.0%)	<0.0001	3.42 (1.6-7.3)
Convivencia con niños menores de 5 años en el hogar	41 (78.8%)	62 (55.4%)	0.0038	3.0 (1.4-6.4)
Etnia Indígena	20 (38.5)	39 (34.5)	0.623	1.19 (0.6-2.34)
Infección por VRS*****	18 (34%)	28 (25%)	0.2056	1.58 (0.78-3.22)
Co-infección viral*	5 (9.43%)	4 (3.51%)	0.1152	2.86 (0.74-11.14)
Tabaquismo pasivo	11(20.8%)	32 (28.6%)	0.2855	0.66 (0.30-1.43)
Madre asmática	8 (15.1%)	25 (22.1%)	0.2901	0.63 (0.26- 1.5)

*Dos casos documentaron uso de Palivizumab **SD: Desviación Estándar *** Prueba de Significacia: Fisher Exact Test ****Cualquier co-morbilidad *****VRS: Virus Respiratorio Sincitial + Dos o más virus identificados.

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

El bajo peso aumentaba 5.58 veces la probabilidad de bronquiolitis severa con un intervalo de confianza de 2.5 a 12.6. La historia de apnea presentaba un odds ratio de 17.2 siendo el factor que mayormente aumentaba la probabilidad de caso severo. La co-morbilidad de cualquier tipo y la convivencia con niños menores de 5 años en el hogar aumentaban la probabilidad de cuadro severo en 3.4 y 3 veces respectivamente. No se encontraron diferencias significativas en los que tenían prematuridad, edad menor o igual a 2 meses, hipoxemia al ingreso, etnia indígena, infección por VRS, co-infección viral, tabaquismo pasivo y antecedente de asma en la madre. En el caso de la prematuridad, tomamos la definición de la OMS 5 donde los menores de 32 semanas incluyen a los muy pre términos y extremos pre términos y encontramos que 10.9% de los casos severos estaban expuestos a este factor y solo el 0.89% de los no severos, diferencia que fue estadísticamente significativa con un odds ratio de 13.28 (IC95% 1.78 a 324.6). Finalmente, seleccionamos las variables que en el modelo univariado mostraron ser posibles factores predictores de severidad, y realizamos un modelo de regresión logística para identificar posibles factores de confusión. El cálculo lo realizamos utilizando el software Epi info 7. No encontramos ningún factor de confusión en el grupo analizado. Se evidenció que la convivencia con menores de 5 años y la presencia de cualquier co-morbilidad elevó la probabilidad de

bronquiolitis severa aproximadamente 2.5 veces, el bajo peso en 4.5 veces y la historia de apnea 17 veces. (ver tabla 5)

Tabla N°5: Análisis de regresión logística de los factores de riesgo para bronquiolitis severa detectados en el análisis univariado en pacientes menores de 2 años admitidos entre diciembre 2013 a abril 2014. Hospital del Niño, Panamá.

Factor de Riesgo	Odds Ratio ajustado	95% C.I.	Coefficiente de Regresión	Error Estándar	Valor Z	p
BAJO PESO (Si/No)	4.6829	1.9613 11.1825	1.5439	0.4441	3.4769	0.0005
COMORBILIDADES (Yes/No)	2.6868	1.1506 6.2740	0.9884	0.4327	2.2842	0.0224
CONVIVENCIA CON NIÑO < 5 AÑOS EN HOGAR	2.5163	1.1117 5.6955	0.9228	0.4168	2.2141	0.0268
HISTORIA DE APNEA (Si/No)	17.2430	1.7343 171.4337	2.8474	1.1719	2.4298	0.0151
CONSTANTE	*	* * *	-2.0997	0.3853	-5.4482	0.0000

Fuente: Expedientes clínicos, Hospital del Niño, Panamá.

Discusión

La prematuridad es un factor de riesgo para desarrollar cuadros severos de bronquiolitis a través de dos mecanismos fundamentales: una respuesta inmune inadecuada, incapaz de neutralizar la infección y una inmadurez pulmonar. Esto se ha estudiado principalmente en la infección por VRS. Se ha demostrado principalmente en el prematuro extremo que tienen muy bajos niveles de anticuerpos neutralizantes y una disminución en la inmunidad mediada por linfocitos T⁶. La observación dentro del análisis univariado en nuestro estudio mostró que el prematuro de menos de 32 semanas presentó 13 veces más probabilidad de bronquiolitis severa. No encontramos diferencias significativas en el menor de 37 semanas. Sin embargo, otros reportes como el de Sampalis y colaboradores⁷, en Canadá, evidenciaron un aumento del consumo de insumos hospitalarios, mayor duración de hospitalización y mayor mortalidad en los neonatos entre 32 y 37 semanas en comparación pacientes con antecedente de nacimiento a término.

La malnutrición está asociada con mayor severidad en muchos procesos infecciosos. Algunos estudios han demostrado que la desnutrición proteico-calórica produce alteraciones en la respuesta inmune mediada por la inmunidad celular y la secreción de IgA, lo cual puede predisponer a infecciones respiratoria más severas⁸. Sin embargo, los estudios pueden ser contradictorios y dependen mucho de la definición de malnutrición que se utilice. En Brasil, se realizó un estudio que intentó correlacionar el estado nutricional y la lactancia materna con la evolución de bronquiolitis aguda, sin embargo, no logró establecer correlación con la malnutrición y la evolución tórpida de los cuadros de bronquiolitis aguda⁹. Más recientemente, un estudio retrospectivo realizado en Filipinas encontró una asociación entre el bajo peso (definido como Peso/edad por debajo de -2DE) y la infección por severa por VRS.

Esta última se definió como infecciones confirmadas por VRS que ameritaron hospitalización. El estudio encontró un riesgo de hospitalización 3 veces mayor en los casos con bajo peso.¹⁰ En nuestro estudio, el bajo peso (definido como Peso / edad debajo de las -2 desviaciones estándar) fue un factor que sí demostró estar asociado con una mayor severidad de bronquiolitis, por otro lado, el sobrepeso parecía conferir alguna protección en el análisis univariado. Dentro de las manifestaciones clínicas, solo la historia de apnea se asoció con una enfermedad más severa. En un estudio realizado en entre 2007 a 2009 en Boston, la hipoxemia y la apnea fueron factores asociados con cuadros severos de bronquiolitis.¹¹ No documentamos asociación entre la hipoxemia durante del día 1 de hospitalización y la severidad de bronquiolitis, sin embargo, solo logramos obtener datos de saturación de oxígeno en 78% de los sujetos del estudio. En relación con la convivencia con niños menores de 5 años dentro del hogar, encontramos una probabilidad 2 a 3 veces mayor de cuadro severo en los casos que documentaban este factor. Un estudio donde se evaluaron casos hospitalarios de bronquiolitis en Nueva Zelanda, encontró mayor tiempo de hospitalización (33% mayor) en los niños que convivían con 4 o más niños menores de 5 años.¹² Planteamos que una posible explicación de esta asociación podría estar relacionado con un inóculo mayor por exposición más continua a casos dentro del hogar, sin embargo, esto requiere ser demostrado.

La mayoría de los estudios han demostrado que ciertas co-morbilidades están relacionadas con severidad de bronquiolitis. Las neumopatías crónicas, como la displasia broncopulmonar han sido igualmente factores de riesgo importante para desarrollar bronquiolitis complicada. En nuestro estudio, encontramos que los pacientes con cualquier co-morbilidad, como cardiopatía, neumopatía crónica, síndrome genético o malformación congénita, enfermedad neuromuscular tenían 3.4 veces más probabilidad de bronquiolitis severa. Los pacientes con displasia broncopulmonar, cardiopatía congénita o algún tipo de inmunodeficiencia presentan 19 a 37% más riesgo de enfermedad severa y requerimiento de UCIP que los que no presentan estos factores.¹³ Factores que podrían estar interviniendo con el hecho que la co-morbilidad actúe como factor de riesgo podría ser explicada por: una inmunidad comprometida en estos pacientes y la necesidad repetida de atención en servicios de salud, exponiéndolos frecuentemente a patógenos respiratorios.

Conclusiones

1. Este estudio nos permitió realizar una descripción epidemiológica, clínica y radiológica de bronquiolitis en pacientes con confirmación virológica.
2. Se encontró que la historia de apnea es un factor que aumenta la probabilidad de bronquiolitis severa. No se encontró asociación entre

la hipoxemia durante el día 1 de hospitalización.

3. Se logró documentar asociación entre la prematuridad < de 32 semanas, la presencia de co-morbilidad, el bajo peso, convivencia con niños menores de 5 años en el hogar.
4. No se encontró asociación entre la edad menor o igual a 2 meses, la etnia indígena, tabaquismo pasivo, antecedente de asma en la madre, infección por VRS ni co-infección viral.

Referencias

1. Shay DK, Holman RC, Newman RD, Liu LL, Stout JW, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated hospitalizations among US children, 1980-1996. *JAMA*. 1999;282(15):1440-6.
2. Pelletier AJ, Mansbach JM, Camargo CA, Jr. Direct medical costs of bronchiolitis hospitalizations in the United States. *Pediatrics*. 2006;118(6):2418-23.
3. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortality associated with influenza and respiratory syncytial virus in the United States. *JAMA*. 2003;289(2):179-86.
4. Coronado LC, Vásquez D. Boletín Estadístico del Hospital del Niño 2009. Panama: Hospital del Niño, Investigación DdRMyEDd; 2009 2009.
5. World Health Organization. Preterm birth. Fact sheet N°363. Updated November 2013. DOI: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs363/en>
6. Welliver RC. Review of Epidemiology and Clinical Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection. *J Pediatr* 2003; 143:S112-S117
7. Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003;143:S150-6.
8. Rodríguez L, Cervantes E, Ortiz R. Malnutrition and gastrointestinal and respiratory infections in children: a public health problem. *Int J Environ Res Public Health*. 2011;8(4):1174-205.
9. Dornelles CTL, Piva JP and Marostica PJ. Nutritional Status, Breastfeeding, and Evolution of Infants with Acute Viral Bronchiolitis. *J Health Popul Nutr*. 2007;25(3):336-343.
10. Paynter S, Ware RS, Lucero MG et al. Malnutrition: A Risk Factor for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection and Hospitalization. *Pediatr Infect Dis J*: POST ACCEPTANCE, 28 October 2013. doi: 10.1097/INF.000000000000096
11. Mansbach JM, Piedra PA, Stevenson MD et al. Prospective multicenter study of children with bronchiolitis requiring mechanical ventilation. *Pediatrics*. 2012;130(3):e492-500.
12. Trenholme A, Vogel A, Lennon D et al. Household characteristics of children under 2 years admitted with lower respiratory tract infection in Counties Manukau, South Auckland. *N Z Med J*. 2012;125(1367):15-23.
13. Ricart S, Marcos MA, Sarda M et al. Clinical risk factors are more relevant than respiratory viruses in predicting bronchiolitis severity. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48(5):456-63.