

Factores pronósticos del vitiligo en la edad pediátrica

M. Fernanda Villegas-Calzada, Graciela A. Acatitla-Acevedo, Nabil De Anda-Ortiz y
Martha A. Morales-Sánchez*

Unidad de Investigación. Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua, Ciudad de México, México

Resumen

Introducción: El vitiligo es una enfermedad multifactorial caracterizada por la pérdida de melanocitos. La prevalencia mundial oscila entre el 0.5% y el 2%, y en niños entre el 0% y el 2.16%. El objetivo de este estudio fue determinar las características clínicas asociadas a la progresión del vitiligo. **Métodos:** En una cohorte retrospectiva se analizó una muestra aleatoria de expedientes de pacientes con vitiligo de 0-18 años de edad, de enero de 2016 a diciembre de 2020. Se estudiaron la edad de inicio, el sexo, los antecedentes heredofamiliares, el antecedente personal de enfermedades tiroideas, el tiempo de evolución, la clasificación, el fenómeno de Köebner, el vitiligo en mucosas, el halo nevo, el encanecimiento prematuro y la relación con otras dermatosis. El estado final se clasificó en progresión, estabilidad, remisión parcial y remisión completa. **Resultados:** 574 niños con vitiligo; 290 (50.5%) mujeres y 284 (49.5%) varones. Vitiligo no segmentario en 324 (56.4%), vitiligo segmentario en 250 (43.6%). Edad promedio de aparición 8.7 años (DE: 4.54). Mediana de tiempo de evolución 6 meses (percentil 25 de 3 meses y percentil 75 de 24 meses). Se encontraron antecedentes familiares en 27 (4.70%). Enfermedad tiroidea en 7 (1.21%). En la evolución permanecieron estables 44 (7.7%), progresaron 68 (11.8%), remisión completa 32 (5.6%), remisión parcial 222 (38.7%) y una consulta 208 (36.2%). Se obtuvo $p < 0.028$ en vitiligo no segmentario, $p < 0.000$ en menor edad de aparición y $p < 0.009$ en comorbilidad cutánea. **Conclusiones:** Las variables que se asociaron a progresión fueron vitiligo no segmentario, edad temprana de inicio y no cursar con otras enfermedades cutáneas.

Palabras clave: Factores pronósticos. Vitiligo. Infancia. Trastorno autoinmunitario.

Prognostic factors in childhood vitiligo

Abstract

Background: Vitiligo is a multifactorial disease characterized by the progressive loss of melanocytes. The worldwide prevalence ranges from 0.5% to 2%, and in children from 0% to 2.16%. The objective of this study was to determine the variables associated with progression of vitiligo. **Methods:** A retrospective cohort was carried out where a random sample of records of pediatric patients with vitiligo from January 2016 to December 2020 was analyzed. The variables were studied: age at onset, sex, hereditary family history, personal history of thyroid diseases, time of evolution, classification, Köebner phenomena, mucosal vitiligo, halo nevus, premature graying and the presence of other dermatoses. The final state was classified as progression, stability, partial remission and complete remission. **Results:** 574 children with vitiligo; 290 (50.5%) women, 284 (49.5%) men. Non-segmental vitiligo in 324 (56.4%), segmental vitiligo in 250 (43.6%). Mean age of onset 8.7 years (SD: 4.54). Median evolution time 6 months (25th percentile of 3 months and 75th percentile of 24 months). Family history 27 (4.70%).

*Correspondencia:

Martha A. Morales-Sánchez

E-mail: marthamoralessanchez@gmail.com

1665-1146/© 2024 Hospital Infantil de México Federico Gómez. Publicado por Permanyer. Este es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Fecha de recepción: 24-05-2023

Fecha de aceptación: 03-01-2024

DOI: 10.24875/BMHIM.23000083

Disponible en internet: 17-05-2024

Bol Med Hosp Infant Mex. 2024;81(2):73-78

www.bmhim.com

*Thyroid disease 7 (1.21%). Evolution remained stable in 44 (7.7%), 68 (11.8%) had progression, 32 (5.6%) complete remission, 222 (38.7%) partial remission and 208 (36.2%) one consultation. Non-segmental vitiligo was obtained $p < 0.028$, younger age of onset $p < 0.000$, and none skin comorbidities $p < 0.009$. **Conclusions:** The variables that were associated with a more progression were non-segmental vitiligo, early ages at the onset of the disease, and not presenting with other skin diseases.*

Keywords: Prognostic factors. Vitiligo. Childhood. Autoimmune disorder.

Introducción

El vitiligo es una discromía adquirida que se caracteriza por la pérdida progresiva de melanocitos. La etiología es multifactorial: autoinmunitaria, genética y ambiental. Afecta la calidad de vida de los niños y de sus padres. La prevalencia mundial de vitiligo oscila entre el 0.5% y el 2% en la población general y entre el 0% y el 2.16% en la infancia^{1,2}. Clínicamente se caracteriza por manchas blancas de límites bien definidos, que afectan cualquier parte del cuerpo, en general de forma simétrica. Puede presentarse en uno o varios segmentos corporales. Se clasifica en vitiligo segmentario y no segmentario; la forma más común, el vitiligo no segmentario, es simétrica. El vitiligo segmentario es unilateral y se caracteriza por una rápida estabilización^{2,3}. Aproximadamente el 25% de los casos de vitiligo se inician antes de los 10 años^{2,4}. La progresión natural del vitiligo al día de hoy es impredecible.

Por lo general, el diagnóstico de vitiligo se realiza clínicamente; la lámpara de Wood puede ayudar y la biopsia no suele requerirse, pero cuando se toma muestra ausencia de melanocitos.

El vitiligo infantil se define como aquel de inicio antes de los 18 años de edad. Tiene características epidemiológicas, clínicas y terapéuticas distintas de las descritas en población adulta, y poco se ha estudiado acerca del seguimiento en esta población.

Se encuentra reportado en la literatura que es más frecuente en el sexo femenino⁵, la variedad clínica más común es el vitiligo segmentario y la edad promedio de inicio es a partir de los 7 años^{6,7}. En cuanto al seguimiento de la enfermedad, se documenta que la duración media de la enfermedad es de aproximadamente 13 a 17 meses⁸. Sin embargo, la progresión a 1 año es más frecuente en la variedad no segmentaria. Con mayor frecuencia se presentan fenómeno de Koebner, halo nevo y enfermedad tiroidea en esta variedad, y se reporta que las estaciones del año tienen influencia en la progresión de la enfermedad⁹. En un estudio realizado en Francia por Mazereeuw et al.¹⁰, en el que se incluyeron 114 niños con vitiligo de 2005 a 2007, se plasmó que el vitiligo no segmentario se asoció con un mayor número de lesiones (más de cinco manchas en el 65.17%) y una

mayor superficie corporal afectada (9.8%), con una mayor incidencia de fenómeno de Koebner (47.1%), progresión más frecuente (23.29%) y mayor incidencia de anomalías tiroideas (11.3%). En otro estudio realizado por Lin et al.⁹ en China, con 620 niños, de los cuales 302 (48.71%) eran niños y 318 (51.29%) eran niñas, la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 7,57 años, la duración media fue de 13,45 meses y 84 (13,55%) casos tenían antecedentes familiares. Se correlacionó la enfermedad con las estaciones; el inicio o la progresión suelen ocurrir en verano y primavera. En un tercer estudio realizado en los Estados Unidos, en el cual se incluyeron 208 niños, 31 tuvieron un inicio temprano y 177 un inicio tardío, y el vitiligo de inicio temprano se asoció con mayor porcentaje de afección de superficie corporal y mayores tasas de progresión en 1.9 años de seguimiento¹¹.

No existen datos sobre los factores asociados a la progresión del vitiligo en la edad pediátrica en nuestro país; solo contamos con estudios descriptivos de las características clínicas y epidemiológicas. Por tal motivo, el objetivo de este estudio fue determinar las variables clínicas asociadas al tiempo de progresión y remisión del vitiligo.

Métodos

Se realizó un estudio de cohorte retrospectiva en el Centro Dermatológico Dr. Ladislao de la Pascua. De marzo de 2022 a abril de 2023 se analizó una muestra de los expedientes de pacientes con diagnóstico de vitiligo en edad pediátrica que acudieron a consulta de enero de 2016 a diciembre de 2020. El diagnóstico de vitiligo fue clínico por la presencia de manchas acrómicas de límites bien definidos; todos los pacientes fueron evaluados por dermatólogos. Para el diagnóstico de vitiligo y su clasificación se siguieron los lineamientos del Consenso Global de Vitiligo¹². Se excluyeron los expedientes cuyo diagnóstico clínico no fuera concluyente y se sospechara otra discromía como diagnóstico diferencial. Se excluyeron los expedientes con diagnóstico de hipomelanosis de origen genético, hipomelanosis posinflamatorias y leucodermias secundarias a traumatismos¹². Se revisaron los expedientes para obtener las siguientes variables de estudio: edad de

inicio del vitiligo en años, sexo, antecedentes heredo-familiares de vitiligo, antecedentes personal de enfermedades tiroideas, tiempo de evolución del vitiligo en meses, clasificación según Koga, fenómeno de Koebner, vitiligo en mucosas, presencia de halo nevo, encanecimiento prematuro y presencia de otras dermatosis.

Para obtener la muestra de expedientes que integran la cohorte se consultó el censo de pacientes pediátricos por año (de 2016 a 2020), el cual fue de 204 a 467 por año, siendo 2020 el año con menor número de pacientes de primera vez registrado. Se obtuvo una muestra representativa por cuota por año de 2016 a 2020, del 30% de pacientes por mes y por año, de acuerdo con la lista de expedientes proporcionada por el departamento de informática de la institución.

Para establecer el tiempo de seguimiento de la cohorte se calculó el tiempo transcurrido entre la fecha de la primera consulta y la fecha de la última consulta del paciente en el centro. El momento de ingreso a la cohorte fue la fecha de la primera consulta. El estado final de los pacientes de la cohorte se clasificó como progresión, estabilidad, remisión parcial o remisión completa. Se consideró progresión cuando el paciente presentaba mayor superficie corporal afectada en la última consulta en comparación con la fecha de inicio del seguimiento, estabilidad cuando la superficie corporal afectada fue constante, remisión parcial cuando la superficie corporal afectada disminuyó en la última consulta con respecto a la fecha de ingreso, y remisión completa cuando el paciente ya no presentaba ninguna mancha acrómica en la última cita de seguimiento.

El análisis de los datos se realizó con el programa SPSS versión 25. Para la descripción de las variables cualitativas se calcularon las frecuencias, expresadas en porcentajes, mientras que para las variables cuantitativas se obtuvieron la media y la desviación estándar (DE) debido a la normalidad de los datos. Se calculó la mediana del tiempo de seguimiento de los pacientes de la cohorte y posteriormente se realizó un análisis de Kaplan-Meier para identificar las variables asociadas a la progresión, la remisión o la estabilidad del vitiligo. Posteriormente se obtuvo una regresión de Cox con las variables que resultaron asociadas en el análisis bivariado. Se seleccionaron las curvas de supervivencia más representativas, considerando significancia estadística una $p < 0.05$.

Resultados

Se evaluaron 574 niños con vitiligo, de los cuales 290 (50.5%) fueron del sexo femenino y 284 (49.5%) del sexo masculino. Se encontró vitiligo no segmentario

Tabla 1. Relación entre clasificación del vitiligo y su progresión

Clasificación	Estimación	Desviación	p
Segmentario	105.599	12.560	< 0.028
No segmentario	87.983	11.949	

en 324 (56.4%) y vitiligo segmentario en 250 (43.6%). La edad promedio de aparición fue de 8.7 años (DE: 4.54). La mediana del tiempo de evolución de la enfermedad fue de 6 meses (percentil 25 de 3 meses y percentil 75 de 24 meses), con un máximo de 4 años de evolución.

Se interrogaron antecedentes familiares y se encontraron 27 familiares afectados (4.70%), de ellos 11 de primer grado (1 hermano y 10 padres) y 16 de segundo grado (abuelos).

Se investigó la comorbilidad y se halló que 7 (1.21%) pacientes tenían enfermedad tiroidea, de los que 6 corresponden a hipotiroidismo y 1 a hipertiroidismo. Hubo un niño con hipertensión arterial. En 31 pacientes se determinaron otras enfermedades no autoinmunitarias diversas y hubo 3 pacientes con síndrome de Down. Se descubrieron 2 pacientes con enfermedades autoinmunitarias.

Se documentó la evolución de la enfermedad posterior al tratamiento y se encontró que 44 (7.7%) permanecieron estables, 68 (11.8%) tuvieron progresión de la enfermedad, 32 (5.6%) cursaron remisión completa, 222 (38.7%) tuvieron remisión parcial y 208 (36.2%) solo tuvieron una consulta. La mediana de tiempo para la progresión fue de 73 meses (IC: 59.5-86.5) y la mediana de seguimiento en los pacientes fue de 3 meses (el percentil 25 es 0 meses y el percentil 75 es 6 meses).

En cuanto a la evolución de la enfermedad y la clasificación, se obtuvieron los datos que apoyan que el vitiligo no segmentario cursa con una progresión más rápida ($p < 0.028$) (Tabla 1 y Fig. 1).

También se analizó el sexo para establecer su relación con la progresión de la enfermedad y se obtuvo una $p < 0.795$ (Tabla 2).

El grupo etario se intentó correlacionar con el avance de la enfermedad y se obtuvo que el inicio a edades tempranas favorece la progresión en menor tiempo ($p < 0.000$) (Tabla 3 y Fig. 2).

Se investigaron los antecedentes familiares de vitiligo y la evolución, y se observó que los pacientes que los presentaban tuvieron una progresión más rápida; sin embargo, el tamaño de la muestra no alcanza la significancia estadística, con $p < 0.273$ (Tabla 4).

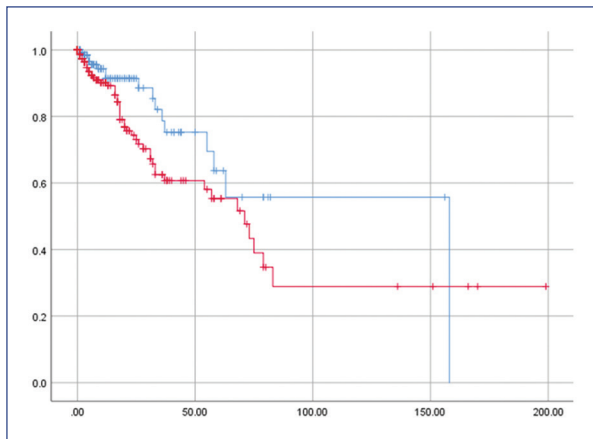


Figura 1. Pacientes con vitiligo segmentario (azul) y no segmentario (rojo).

Se estudiaron distintas características clínicas y su asociación con la aparición de nuevas manchas; dentro de estas, el fenómeno de Koebner ($p < 0.254$), el halo nevo ($p < 0.570$), el vitiligo en mucosas ($p < 0.598$) y el encanecimiento prematuro ($p < 0.699$), todas sin significancia estadística. Sin embargo, se encontró que los pacientes con estas características tienen tendencia a la progresión de las lesiones, por lo que este resultado podría tener relevancia clínica (Tabla 5 y Fig. 3).

Se obtuvo la información acerca del tiempo de evolución, a partir del promedio de 6 meses que fue la mediana calculada previamente, en relación con la aparición de nuevas lesiones. Se observó que los pacientes con un tiempo de evolución menor de 6 meses tenían una progresión de las lesiones más rápida que aquellos con mayor tiempo de evolución, probablemente porque los pacientes con menor tiempo de evolución acuden de forma temprana a consulta; no obstante, se obtuvo una $p < 0.945$, estadísticamente no significativa (Tabla 6).

Se indagaron los datos sobre la relación entre otras dermatosis y la progresión de la enfermedad, y se encontró que los pacientes con otras enfermedades de la piel cursaron con una progresión más lenta de la enfermedad, con una $p < 0.009$ (Tabla 7).

Se realizó un análisis de regresión de Cox para estudiar la relación de las variables entre sí y se obtuvo $p < 0.774$, sin relevancia estadística para este estudio.

Discusión

Existen pocos estudios que definan las características clínicas, epidemiológicas y de seguimiento en niños con

Tabla 2. Relación entre sexo y progresión del vitiligo

Sexo	Estimación	Desviación	p
Mujer	95.082	12.704	< 0.795
Hombre	91.210	13.060	

Tabla 3. Relación entre edad y progresión del vitiligo

Grupo etario	Estimación	Desviación	p
Lactante (0-2 años)	14.636	4.010	< 0.000
Preescolar (2-5 años)	40.300	6.312	
Escolar (5-12 años)	72.788	9.851	
Adolescente (12-18 años)	108.906	14.053	

Tabla 4. Antecedentes familiares y progresión del vitiligo

Antecedente familiar	Estimación	Desviación	p
No	98.174	10.538	< 0.273
Sí	38.844	8.794	

Tabla 5. Características clínicas y progresión del vitiligo

Variable	Estimación	Desviación	p
Fenómeno de Koebner			
No	93.662	12.655	< 0.254
Sí	82.677	13.611	
Vitiligo en mucosas			
No	99.658	10.791	< 0.598
Sí	58.041	8.971	
Halo nevo			
No	96.246	10.311	< 0.570
Sí	27.500	13.072	
Encanecimiento			
No	97.005	10.390	< 0.699
Sí	36.000	0.000	

vitiligo. Hasta el día de la redacción de este artículo, aún no existen datos que nos orienten en la población mexicana.

En nuestro estudio sobre 574 pacientes con vitiligo encontramos predominio del sexo femenino, con un 50.5%, similar a lo encontrado en un estudio de epidemiología del vitiligo en niños realizado por Mendiratta et al.⁵ en India, donde la proporción fue de un 57,8%

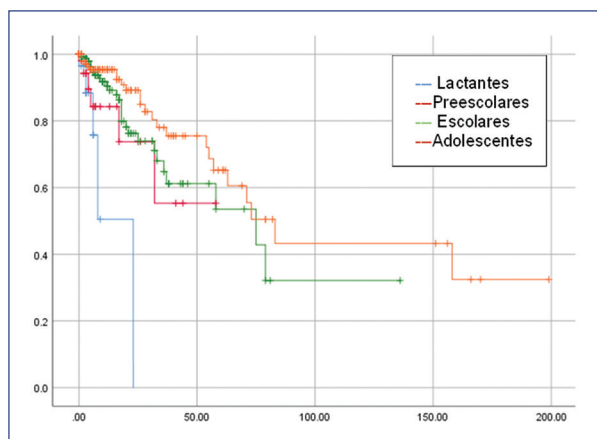


Figura 2. Curva de grupo etario y progresión del vitiligo.

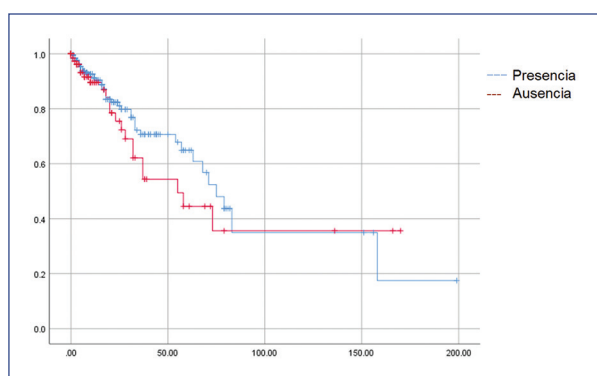


Figura 3. Curva de fenómeno de Koebner y progresión del vitiligo.

mujeres. No se obtuvo correlación entre el sexo y la progresión de la enfermedad.

La variedad predominante en nuestro estudio fue la no segmentaria (56.4%), datos similares a los encontrados por Hussein et al.¹³ Se demostró que esta variedad se inclina a la progresión, comparada con el vitiligo segmentario ($p < 0.028$). En nuestra población, la edad promedio de inicio de la enfermedad fue de 8.7 años (DE: 4.54), mayor que la reportada en un estudio realizado en China por Zhi Hu et al.,¹⁴ en el cual fue de 7.28 años.

Se obtuvieron las frecuencias de acuerdo con la edad de inicio del vitiligo y se observó que, a menor edad de aparición, menor el tiempo hacia la progresión; datos similares a los reportados por Euphemia et al.,¹⁵ quienes describieron que el vitiligo de inicio temprano tiene porcentajes más altos de área de superficie corporal afectada y mayores tasas de progresión.

Tabla 6. Tiempo de evolución y progresión del vitiligo

Tiempo	Estimación	Desviación	p
> 6 meses	101.667	13.819	< 0.945
< 6 meses	81.589	11.791	

Tabla 7. Comorbilidad cutánea y progresión del vitiligo

Comorbilidad	Estimación	Desviación	p
No	87.291	11.714	< 0.009
Si	103.259	17.174	

En este estudio se encontraron antecedentes familiares solo en el 4.70% de los casos, predominando los familiares de segundo grado, lo cual difiere de lo reportado en la literatura mundial, en donde las frecuencias oscilan aproximadamente sobre el 10% y predominando los familiares de primer grado. Se intentó correlacionar con la progresión de la enfermedad y se halló una progresión más rápida en los pacientes con antecedentes familiares, pero por el tamaño de la muestra no se alcanzó la significancia estadística.

Se analizaron distintas características clínicas, como el fenómeno de Koebner, el vitiligo en mucosas, el halo nevo y el encanecimiento prematuro, y se observó que los pacientes con estos rasgos clínicos tienen una evolución más rápida; sin embargo el número de pacientes de la muestra con estas características es bajo y probablemente por ello no se alcanzó la significancia estadística.

No se encontró correlación entre la progresión del vitiligo y el tiempo de evolución de la enfermedad.

Se integraron los datos para establecer una relación entre la comorbilidad cutánea y la evolución de la enfermedad, y se vio que existe mayor progresión en los pacientes que cursan con vitiligo como única dermatosis.

Conclusiones

Las variables que se asociaron a la progresión en pacientes pediátricos con vitiligo fueron la variedad clínica de vitiligo no segmentario, la edad temprana de inicio y no presentar otras dermatosis asociadas. Otras variables que tradicionalmente se consideran relacionadas con la progresión no afectaron la evolución de nuestra cohorte.

Este es uno de los mayores estudios de cohorte de pacientes pediátricos con diagnóstico de vitiligo que evalúa el pronóstico en nuestra población. Se requiere continuar con el análisis del pronóstico de estos pacientes a largo plazo, con mayor tiempo de seguimiento, y evaluar el comportamiento de la enfermedad en la edad adulta.

Como limitantes, cabe señalar que se trata de un estudio retrospectivo basado en la revisión de expedientes clínicos en un solo centro, y la mitad de la población del estudio tuvo un seguimiento corto de 3 meses.

Financiamiento

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido la aprobación del Comité de Ética para el análisis y publicación de datos clínicos obtenidos de forma rutinaria. El consentimiento informado de los pacientes no fue requerido por tratarse de un estudio observacional retrospectivo.

Uso de inteligencia artificial para generar textos.

Los autores declaran que no han utilizado ningún tipo de inteligencia artificial generativa en la redacción de este manuscrito ni para la creación de figuras, gráficos, tablas o sus correspondientes pies o leyendas.

Referencias

1. Bergqvist C, Ezzedine K. Vitiligo: a review. *Dermatology*. 2020;236:571-92.
2. Martins CPDS, Hertz A, Luzio P, Paludo P, Azulay-Abulafia L. Clinical and epidemiological characteristics of childhood vitiligo: a study of 701 patients from Brazil. *Int J Dermatol*. 2020;59:236-44.
3. Eleftheriadou V, Atkar R, Batchelor J, McDonald B, Novakovic L, Patel JV, et al. British Association of Dermatologists guidelines for the management of people with vitiligo 2021. *Br J Dermatol*. 2022;186:18-29.
4. Habib A. Vitiligo in children: a distinct subset. *J Coll Physicians Surg Pak*. 2016;26:173-6.
5. Mendiratta V, Meena AK, Samudrala S, Yadav A. Profile of pediatric vitiligo in India. *Pediatr Dermatol*. 2022;39:584-6.
6. Jaisankar TJ, Baruah MC, Garg BR. Vitiligo in children. *Int J Dermatol*. 1992;31:621-3.
7. Patel R, Pandya AG, Sikirica V, Gandhi K, Daniel SR, Anastassopoulos KP, et al. Prevalence of vitiligo among children and adolescents in the United States. *Dermatology*. 2023;239:227-34.
8. De Barros JC, Machado Filho CD, Abreu LC, de Barros JA, Paschoal FM, Nomura MT, et al. A study of clinical profiles of vitiligo in different ages: an analysis of 669 outpatients. *Int J Dermatol*. 2014;53:842-8.
9. Lin X, Tang LY, Fu WW, Kang KF. Childhood vitiligo in China: clinical profiles and immunological findings in 620 cases. *Am J Clin Dermatol*. 2011;12:277-81.
10. Mazereeuw-Hautier J, Bezio S, Mahe E, Bodemer C, Eschard C, Viseux V, et al. Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique (GRCDP). Segmental and nonsegmental childhood vitiligo has distinct clinical characteristics: a prospective observational study. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62:945-9.
11. Mu EW, Cohen BE, Orlov SJ. Early-onset childhood vitiligo is associated with a more extensive and progressive course. *J Am Acad Dermatol*. 2015;73:467-70.
12. Ezzedine K, Lim HW, Suzuki T, Katayama I, Hamzavi I, Lan CC, et al. Vitiligo Global Issue Consensus Conference Panelists. Revised classification/nomenclature of vitiligo and related issues: the Vitiligo Global Issues Consensus Conference. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2012;25:E1-13.
13. El-Husseiny R, Abd-Elhaleem A, Salah El-Din W, Abdallah M. Childhood vitiligo in Egypt: Clinico-epidemiologic Profile of 483 patients. *J Cosmet Dermatol*. 2021 Jan;20(1):237-242. doi: 10.1111/jocd.13451.
14. Hu Z, Liu JB, Ma SS, Yang S, Zhang XJ. Profile of childhood vitiligo in China: an analysis of 541 patients. *Pediatr Dermatol*. 2006 Mar-Apr;23(2):114-6. doi: 10.1111/j.1525-1470.2006.00192.x.
15. Mu EW, Cohen BE, Orlov SJ. Early-onset childhood vitiligo is associated with a more extensive and progressive course. *J Am Acad Dermatol*. 2015 Sep;73(3):467-70. doi: 10.1016/j.jaad.2015.05.038.