

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**HOSPITAL JUÁREZ DE MÉXICO**

**“Impacto de la cirugía para clipaje de aneurisma en la morbilidad y mortalidad de pacientes con hemorragia subaracnoidea en el Hospital Juárez de México”**

**TESIS**

Que para obtener el Diploma de Especialidad en

**NEUROCIRUGÍA**

Presenta:

**Dr. José Inocente Ariza Tapia**

Asesor:

Dr. Rafael Mendizábal Guerra

México, D.F., Febrero del 2007.



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

“Impacto de la cirugía para clipaje de aneurisma en la morbilidad y mortalidad de  
pacientes con hemorragia subaracnoidea en el Hospital Juárez de México”

Registro de Investigación en el Hospital Juárez folio:

---

Dr. Luis Delgado Reyes

Jefe de la División de Enseñanza, Hospital Juárez de México

---

Dr. Rafael Mendizábal Guerra

Jefe del Servicio de Neurocirugía y profesor titular del curso de postgrado en

Neurocirugía

Hospital Juárez de México

---

Dr. Rafael Mendizábal Guerra

Asesor de tesis

## **DEDICATORIAS**

### **A DIOS.**

Por llenar mi vida de bendiciones.

### **A mi padre.**

Por ser un ejemplo vivo de superación personal y por su amor incondicional.

### **A mi madre.**

Por transmitirme su energía para luchar por lo que más queremos en la vida y por demostrarme cada día que nada se compara al amor de madre.

### **A mis padres.**

Por existir, por darme la vida y por seguir mis pasos a donde vaya.

### **A mis hermanos.**

Por recordarme día a día que siempre podré contar con ellos y por haberme regalado una infancia feliz.

### **A mi esposa**

Por entender, apoyar y hacer crecer todos mis proyectos; y porque sin ella no sería quien soy.

### **A mis hijos.**

Por llenar mi vida de gran ilusión y por convertirse en mi fuerza para poder dar siempre más.

**A mis maestros:**

Gracias Dr. Rafael Mendizábal Guerra por sus horas de enseñanza incondicional y por su trato cortés, gentil y humano con los médicos residentes.

Gracias Dr. Luis Delgado Reyes por enseñarme que el conocimiento es universal y por su apoyo incondicional a los médicos residentes.

Gracias Dr. José María Sánchez Cabrera, por confiar en mí como prospecto en la neurocirugía y por enseñarme que la disciplina es factor primordial en el neurocirujano.

**A todos mis compañeros residentes.**

Por sus enseñanzas de la neurocirugía y de la vida misma, por hacerme la residencia amena y por haberme brindado siempre su apoyo incondicional.

## ÍNDICE

Introducción.....	6
Planteamiento del problema.....	13
Hipótesis.....	13
Objetivo.....	13
Material y método.....	13
Desarrollo del estudio.....	16
Resultados.....	18
Conclusiones.....	28
Bibliografía.....	29

## INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea es una de las entidades neurológicas agudas que puede representar un gran daño neurológico por sí misma y por la gama de complicaciones que pueden acompañarla; aunque su etiología es diversa y su causa más común es el trauma craneal; la hemorragia subaracnoidea también se presenta de manera espontánea o sin antecedente traumático y se debe a ruptura de aneurismas intracraneales, ruptura de malformaciones vasculares, neoplasias, discrasias sanguíneas y uso de drogas entre otras. En este estudio abordaremos la que obedece a ruptura de un aneurisma intracraneal, responsable del 75 a 85% de los casos no traumáticos y que representa para el paciente un gran riesgo de complicaciones neurológicas y extraneurológicas.

La incidencia de la hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma es de 10 a 28 casos por 100,000 habitantes y después del evento hemorrágico aproximadamente un 10% de los pacientes fallece antes de llegar al hospital. La principal causa de mortalidad es el resangrado; por ello es importante la cirugía en la etapa aguda. Factores como el traslado en las mejores condiciones posibles y el uso de una buena técnica quirúrgica son trascendentales en la morbilidad y mortalidad de esta entidad.

La forma más común de hemorragia intracraneal por ruptura de aneurisma es la subaracnoidea, pero puede presentarse también hemorragia parenquimatosa

(20-30%), intraventricular (15-25%) o como hematoma subdural (2-5%). La edad de presentación de la ruptura aneurismática oscila entre los 15 y 45 años, aunque existen reportes aislados por arriba o por abajo de esa edad. La ruptura en edades mayores se asocia en un alto porcentaje a desenlaces fatales. Aproximadamente el 50% de los pacientes tiene como pródomos de la ruptura cefaleas recurrentes y la hemorragia puede presentarse después de un esfuerzo o incluso durante el sueño. También se ha mencionado cierto aumento de la frecuencia de la ruptura de aneurisma en primavera y otoño sin que exista una causa definida de esto.

Los factores de riesgo asociados a la ruptura del aneurisma son la hipertensión arterial sistémica, toma de anticonceptivos orales, consumo de cocaína, tabaco; embarazo y parto, tener entre 20 y 45 años y enfermedades asociadas a aneurismas intracraneales como riñón poliquístico, enfermedad de Marfán y síndrome de Elher Danlos.

La mortalidad de hemorragia subaracnoidea aneurismática puede alcanzar hasta el 10% en los primeros 10 días, el 30% de los pacientes quedan con una incapacidad moderada y aún después del clipaje aneurismático un gran porcentaje de pacientes no puede regresar a su calidad de vida anterior. La mortalidad total es del 45%.

Aunque el paciente con hemorragia subaracnoidea conlleva un gran riesgo de complicaciones extraneurológicas como hiponatremia, hiperglucemia, arritmias cardíacas, pulmón neurogénico y requiere de tratamiento en una unidad de



cuidados intensivos, la valoración inicial del neurocirujano para diagnosticar las condiciones clínicas y poder definir si es benéfica una cirugía en etapa aguda puede significar un pronóstico completamente diferente.

Los síntomas principales de la hemorragia subaracnoidea son la cefalea, que se encuentra hasta en el 100% de los casos y es particularmente intensa y de instalación súbita; náusea, vómitos o fotofobia.

Los signos que se pueden observar en la valoración inicial son los meníngeos que pueden incluso desaparecer dentro de las primeras 48 horas. Estos signos son Kernig, Brudzinski, Binda y rigidez de los músculos de la nuca.

Puede encontrarse deterioro del estado de alerta desde grados leves hasta el estado de coma, lo que puede obedecer a aumento brusco de la presión intracraneal, lesión directa por la hemorragia, hidrocefalia, isquemia, crisis convulsivas o bien a disminución del flujo cerebral por la reducción del gasto cardiaco o alteraciones metabólicas o hidroelectrolíticas.

Entre otros signos podemos encontrar hemorragia subhialoidea, intrarretiniana o bien intravítrea., ésta última se conoce como signo de Tearson y puede aparecer hasta en el 25% de los casos., incluso es considerado por algunos autores como patognomónico de hemorragia subaracnoidea.

Aunque el cuadro clínico de la hemorragia subaracnoidea por ruptura de

aneurisma es bastante sugestivo se deben siempre realizar estudios de imagen a fin de corroborar el diagnóstico y clasificar el grado de la hemorragia ya que existen factores predictivos de la evolución de la enfermedad tanto clínicos como imagenológicos.

La tomografía se considera el estudio de elección ya que es capaz de detectar más del 95% de las hemorragias subaracnoideas; y además vierte información importante al neurocirujano como tamaño de los ventrículos, tamaño de las cisternas, estado de la línea media, presencia de infartos cerebrales presencia de hematomas, y en caso de aneurismas múltiples sugiere la localización del aneurisma roto hasta en un 70% de los casos. La presencia de sangre en las cisuras y cisternas se asocia a un mayor grado de vasoespasmo que también representa un alto riesgo de morbimortalidad, por otro lado la presencia de sangre en los ventrículos representa aumento del riesgo de desarrollar hidrocefalia la cual se presenta hasta en un 21% de los casos y finalmente existen casos de hematomas parenquimatosos o subdurales que pueden requerir intervención quirúrgica de urgencia a fin de descomprimir y estos son siempre detectados por la tomografía simple de cráneo.

La tomografía es el estudio que más datos aporta en la etapa aguda de la hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática, sin embargo en caso de que ésta resultase negativa se puede recurrir a estudios como la punción lumbar para la obtención de líquido cefalorraquídeo el cual deberá mostrar eritrocitos por arriba de 100,000 por ml., puede haber hiperproteíorraquia a causa de la degradación

de los productos hemáticos y la concentración de glucosa es generalmente normal.

Con un cuadro clínico sugestivo y un estudio que confirme la hemorragia subaracnoidea, todo paciente debe someterse a angiografía cerebral que detecta el aneurisma roto en un 85% de los casos y además en caso de vasoespasmo detecta también los vasos afectados.

La realización de la cirugía dentro de las primeras 48h está considerada como temprana y tiene argumentos a favor y en contra; el retraso de la cirugía puede aumentar significativamente los riesgos de resangrado, hidrocefalia, vasoespasmo cerebral y de patologías metabólicas e hidroelectrolíticas. Sin embargo existen casos en los que la cirugía deberá postergarse.

## CLASIFICACIONES Y ESCALAS

### Clasificación de Hunt y Hess

<b>Grado</b>	<b>Características</b>
I	Paciente asintomático o con cefalea leve y mínima rigidez de nuca
II	Paciente con cefalea moderada o intensa y con déficit de nervios craneales
III	Cefalea intensa y déficit motor, el estado de conciencia revela somnolencia o confusión
IV	Paciente con estupor
V	Paciente comatoso, al borde la muerte
	Algunos autores recomiendan aumentar un grado más en caso de enfermedad sistémica

## CLASIFICACION DE FISHER

<b>GRADO</b>	<b>HALLAZGOS TOMOGRÁFICOS</b>	<b>RIESGO DE VASOESPASMO</b>
I	Sin evidencia de sangre	Nulo
II	Sangrado menor a 1mm	Leve
III	Sangrado mayor a 1mm	Alto
IV	Sangre intraventricular o parenquimatosa	Leve

## **PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA**

¿Qué valor tiene la cirugía temprana para clipaje de aneurisma roto, en la reducción de la morbilidad y mortalidad de los pacientes con hemorragia subaracnoidea?

## **HIPÓTESIS**

La cirugía temprana para clipaje de aneurisma intracraneal roto brinda una importante reducción de la morbilidad y mortalidad de los pacientes que padecen una hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de aneurisma.

## **OBJETIVO**

Identificar las características clínicas e imagenológicas de los pacientes con hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática, en los que el clipaje temprano de aneurisma reduce la morbi-mortalidad.

## **MATERIAL Y MÉTODO**

Se realizó un estudio retrospectivo, transversal, descriptivo, observacional y abierto. La población objetivo fue la de aquellos pacientes que ingresaron al servicio de neurocirugía del Hospital Juárez de México por el servicio de urgencias

en quienes clínicamente se sospechó hemorragia subaracnoidea no traumática y cuyos estudios de imagen indicaron hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática. Se incluyeron pacientes de todas las edades y de ambos sexos, habitantes del Distrito Federal, área metropolitana y provincia de la República Mexicana; la población accesible fue la de los pacientes que acudieron al servicio de urgencias del Hospital Juárez de México.

Los criterios de inclusión fueron: pacientes que ingresaron al servicio de neurocirugía de marzo del 2002 a febrero del 2006 con diagnóstico de hemorragia subaracnoidea y en quienes se corroboró aneurisma intracraneal roto mediante estudios de imagen. A los pacientes se les propuso el tratamiento quirúrgico mediante el consentimiento informado del Hospital Juárez de México.

Se excluyeron pacientes con hemorragia subaracnoidea traumática, pacientes con hemorragia subaracnoidea secundaria a ruptura de malformación vascular, los pacientes que pidieron alta voluntaria del hospital antes de realizarse la cirugía, pacientes con aneurismas intracraneales no rotos y pacientes con criterios clínicos de muerte cerebral al momento de ingresar al hospital. El tamaño de la muestra fue de 37 pacientes y de ellos, 31 fueron sometidos a cirugía.

Como variables predictoras para candidatos a cirugía se tomó en cuenta la clasificación clínica de Hunt y Hess excluyéndose de cirugía a pacientes con grado V; La clasificación imagenológica utilizada para predecir riesgo de vasoespasmo e hidrocefalia fue la de Fisher y se consideraron candidatos a cirugía todos los

pacientes con aneurisma intracranial roto independientemente de su localización.

Entre las variables de desenlace, se evaluó el Hunt y Hess del postoperatorio inmediato, la evaluación neurológica integral, se realizó Doppler transcraneal para detectar vasoespasmos, se realizaron tomografías de cráneo para descartar hidrocefalia, se cuantificaron los días que se mantuvo al paciente bajo sedación profunda en caso de requerirse, se realizaron exámenes de laboratorio para medición de glóbulos blancos y glóbulos rojos, glucosa, urea, creatinina, sodio y potasio. Como posibles tratamientos quirúrgicos del aneurisma roto se consideraron la colocación de clip vascular con craneotomía o craniectomía como variable quirúrgica.

Entre las variables basales, se incluyeron edad, sexo, Hunt y Hess, clasificación de Fisher, y las horas de evolución transcurridas entre el momento de la hemorragia y la cirugía.



## **DESCRIPCIÓN DEL ESTUDIO**

Todas las evaluaciones se realizaron en las instalaciones del Hospital Juárez de México. Se realizó una valoración inicial de la escala de coma de Glasgow y del Grado de Hunt y Hess, con la tomografía simple de cráneo se otorgó un grado en la escala de Fisher, todas las valoraciones fueron realizadas por los médicos residentes de neurocirugía y supervisadas por uno o más de los adscritos al servicio de neurocirugía. A todos los pacientes incluidos en el estudio se les realizó un Doppler transcraneal y una angiografía cerebral. El doppler transcraneal se realizó en todos los casos por el médico adscrito a especialidades neurológicas y se realizaron de uno a tres estudios de doppler a cada paciente.

Los pacientes fueron sometidos a una panangiografía cerebral bajo efectos de sedación en las instalaciones de radiología del Hospital Juárez de México. Todas las angiografías fueron realizadas por médicos adscritos al servicio de radiología del Hospital Juárez de México.

Tanto los médicos residentes como los médicos adscritos al servicio de neurocirugía realizaron evaluaciones independientes y en consenso de cada paciente a fin de ofrecer o no la posibilidad de cirugía en base a su estado neurológico y condiciones generales.

Los pacientes contaban con una evaluación clínica por un médico de la

unidad de cuidados intensivos a fin de valorar su ingreso a dicha unidad.

Todo paciente que se operó había sido sometido a evaluación clínica completa, tomografía de cráneo, angiografía cerebral que demostraba la presencia de un aneurisma roto y doppler transcraneal en el preoperatorio y en el postoperatorio.

La información se manejó mediante una base de datos electrónica.

Se consideraron alteraciones hemodinámicas la presencia de arritmia cardiaca, pulmón neurogénico, hipotensión o hipertensión arterial sistémica.

Las alteraciones hidroelectrolíticas fueron la hiponatremia o hipernatremia, la hipocalemia, la hipocalcemia y alteraciones de la osmolaridad sérica.

Los trastornos metabólicos fueron la hiper o hipoglucemia y la elevación de los azoados.

El estudio fue retrospectivo y no implicó aleatorización, por lo que se consideró una investigación sin riesgo.

## RESULTADOS

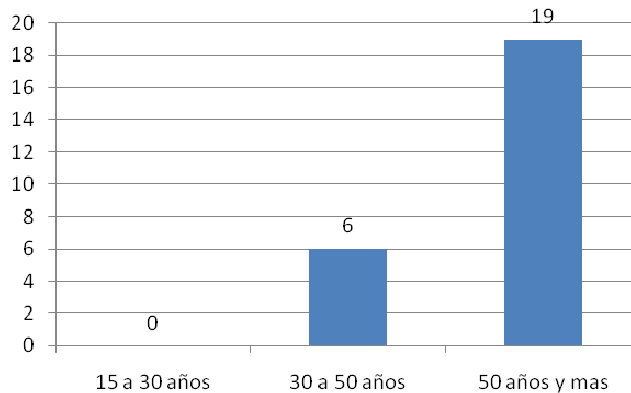
Se evaluaron 37 pacientes con edad de 30 a 70 años. Doce pacientes correspondieron al sexo masculino y veinticinco al femenino.

Las características basales de la muestra se presentan en el cuadro 1.

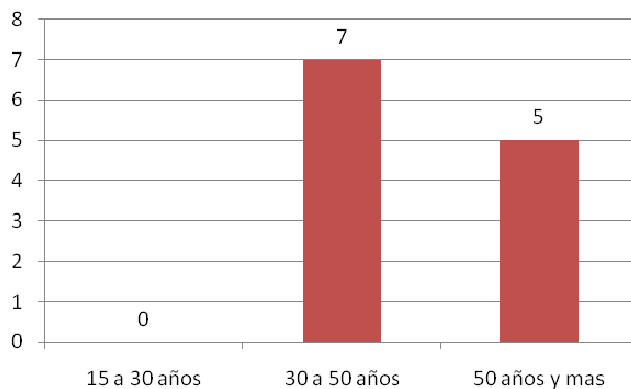
**Cuadro 1. Características de la muestra**

<b>Sexo</b>	<b>15 a 30 años</b>	<b>30 a 50 años</b>	<b>50 años y mas</b>	<b>Total</b>
<b>Femenino</b>	<b>0</b>	<b>6</b>	<b>19</b>	<b>25</b>
<b>Masculino</b>	<b>0</b>	<b>7</b>	<b>5</b>	<b>12</b>
<b>Total</b>	<b>0</b>	<b>13</b>	<b>24</b>	<b>37</b>

## Femenino



## Masculino



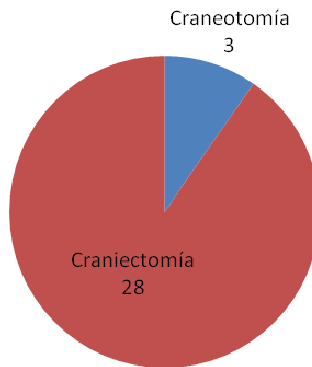
Se realizaron 31 cirugías en total. Sólo cuatro pacientes con Glasgow de 8 o menor fueron operados, veinte con Glasgow de 9-13 y siete con Glasgow de 13-15. La variante quirúrgica fue craneotomía en tres pacientes y craniectomía en 28 pacientes. La decisión por una u otra obedeció a la presencia de hematomas parenquimatosos que condicionaba efecto de masa, edema cerebral severo, hidrocefalia y estado clínico. Los pacientes que fueron sometidos a craneotomía tuvieron una estancia más prolongada en la unidad de cuidados intensivos en

comparación con los pacientes sometidos a craneotomía.

**Cuadro 2. Cirugías realizadas.**

No. de Ptes. operados	Craneotomía	Craniectomía
31	3	28

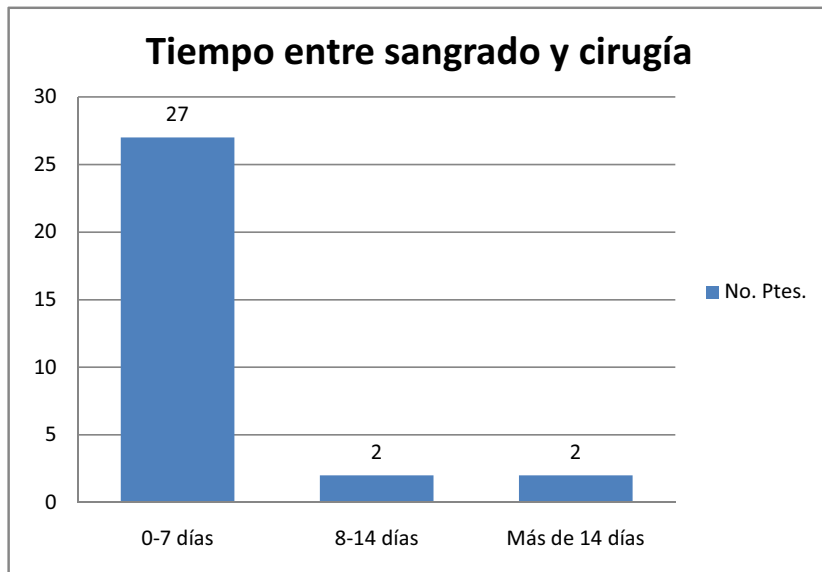
### Cirugías Realizadas



El tiempo transcurrido entre el sangrado y la cirugía fue menor de siete días en 27 pacientes y mayor a 7 días en el resto de la población estudiada; los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos fueron menos en aquellos pacientes en quienes el tiempo transcurrido entre el sangrado y la cirugía fue menor a siete días. También se observó disminución del número de infartos cerebrales en los pacientes con craniectomía aun en presencia de vasoespasmo.

**Cuadro 3. Tiempo de evolución**

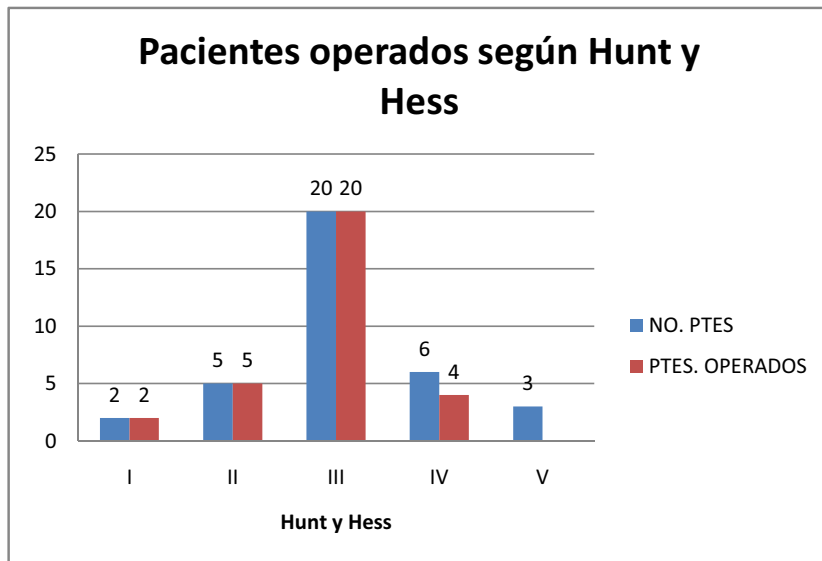
No. ptes	Tiempo entre sangrado y cirugía
27	0-7 días
2	8-14 días
2	Más de 14 días



En cuanto al grado de Hunt y Hess, se operaron 2 pacientes con grado I, 5 con grado II, 20 pacientes con grado III, 4 pacientes con grado IV y ninguno con grado V. De ellos, los de grado I, II y III fueron los que menos días pasaron en uci.

**Cuadro 4. Pacientes operados según Hunt y Hess**

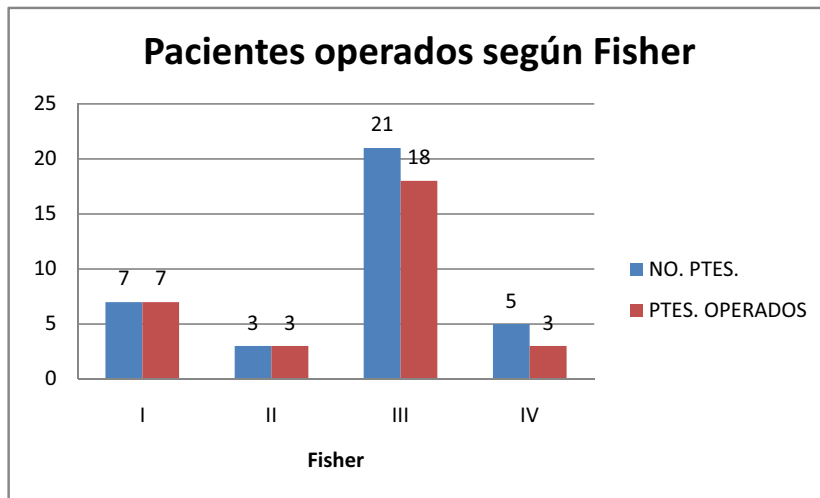
HUNT Y HESS	NO. PTES	PTES. OPERADOS
I	2	2
II	5	5
III	20	20
IV	6	4
V	3	0



Se operaron 7 pacientes con grado I de Fisher, 3 pacientes con grado II, 18 con grado III, y 3 con grado IV. De ellos, los que menos tiempo pasaron en la unidad de cuidados intensivos fueron los grados I, II y IV.

**Cuadro 5. Pacientes operados según Fisher.**

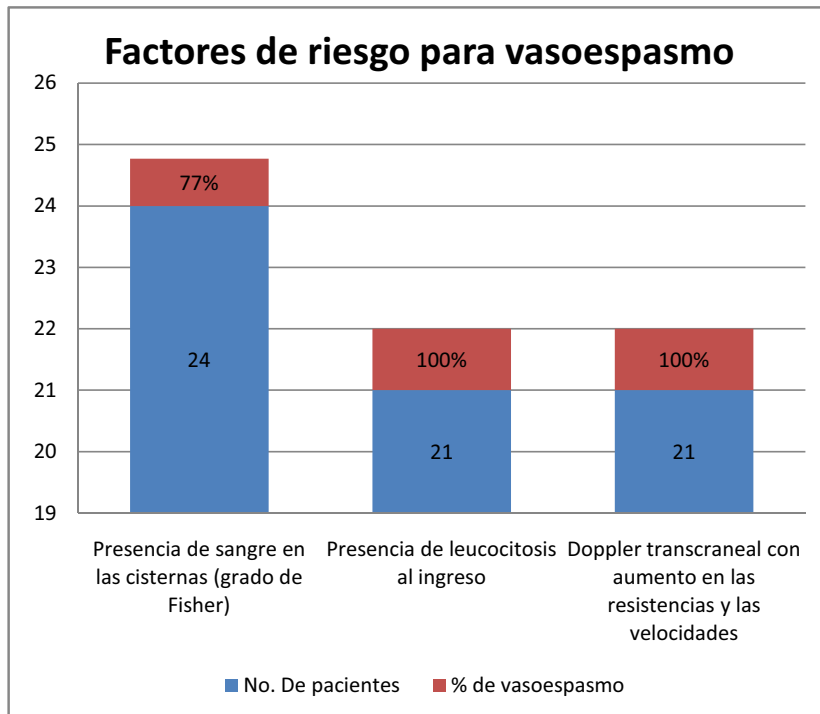
FISHER	NO. PTES.	PTES. OPERADOS
I	7	7
II	3	3
III	21	18
IV	5	3





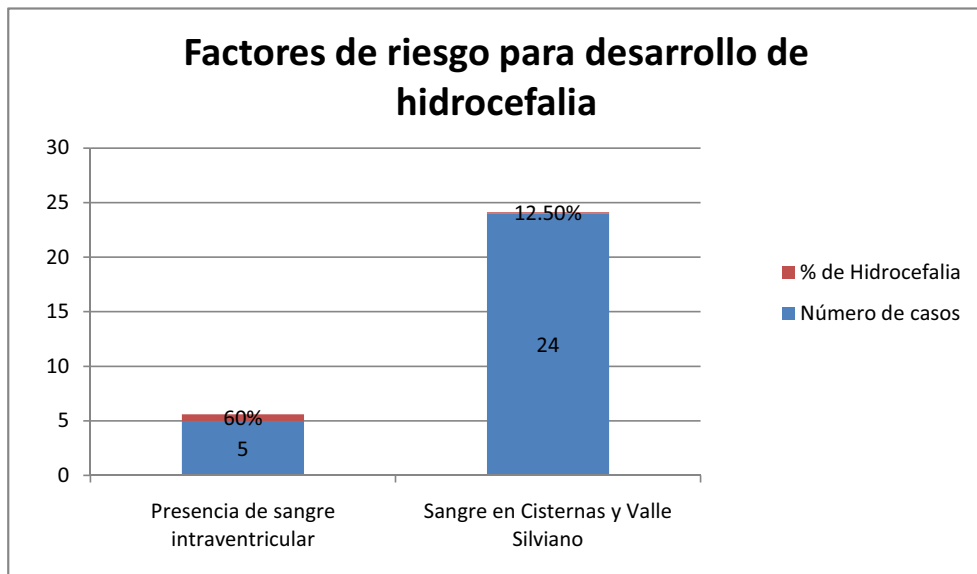
**Cuadro 6. Factores de riesgo para vasoespasmo**

<b>Característica</b>	<b>No. De pacientes</b>	<b>% de vasoespasmo</b>
Presencia de sangre en las cisternas (grado de Fisher)	24	77%
Presencia de leucocitosis al ingreso	21	100%
Doppler transcraneal con aumento en las resistencias y las velocidades	21	100%



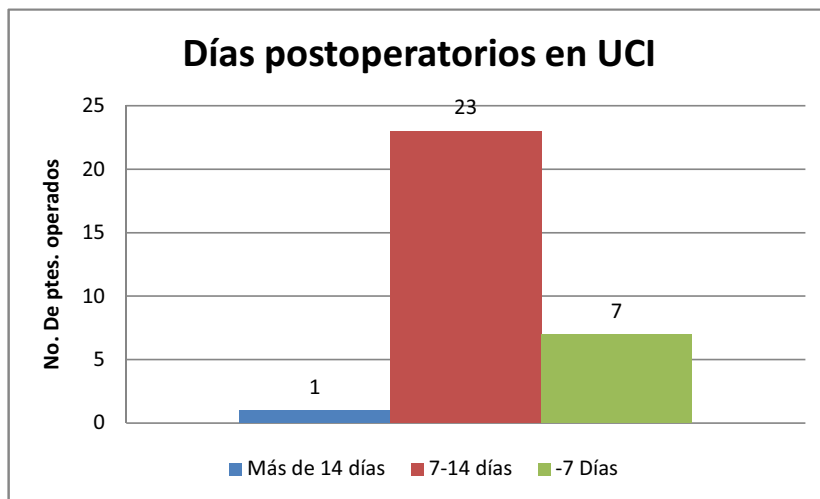
**Cuadro 7. Factores de riesgo para desarrollo de hidrocefalia**

<b>Característica</b>	<b>Número de casos</b>	<b>% de Hidrocefalia</b>
<b>Presencia de sangre intraventricular</b>	<b>5</b>	<b>60% (tres casos)</b>
<b>Sangre en Cisternas y Valle Silvano</b>	<b>24</b>	<b>12.5% (tres casos)</b>



**Cuadro 8. Días postoperatorios en UCI.**

No. De ptes. operados	DIAS UCI
7	-7 Días
23	7-14 días
1	Más de 14 días



La alteración metabólica más común al ingreso fue la hiperglucemia y se relacionó con mayor tiempo de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

La alteración hemodinámica más común al ingreso fue la hipertensión arterial sistémica y no tuvo impacto significativo en los días de estancia en UCI.

La alteración hidroelectrolítica más común observada en nuestra población fue la hiponatremia y estuvo asociada con crisis convulsivas en el postoperatorio. Los pacientes con Grados de Hunt y Hess igual o mayor a III presentaron el mayor índice de complicaciones neurológicas como infartos, edema cerebral severo e hidrocefalia.

Los pacientes con Escala de Fisher III y IV presentaron el mayor índice de complicaciones extraneurológicas.

## CONCLUSIONES

Es sin duda la hemorragia subaracnoidea por ruptura aneurismática una entidad que requiere manejo multidisciplinario, oportuno y una aplicación a conciencia del criterio quirúrgico, todo ello con la finalidad de ofrecer un verdadero impacto en la morbi-mortalidad implícita en este padecimiento. Este estudio demuestra datos relevantes tanto pronósticos como terapéuticos tales como la relación estrecha que hubo entre la presencia de leucocitosis y el aumento de las velocidades de conducción en vasos cerebrales en el desarrollo de vasoespasmo. Así mismo pudimos comprobar un beneficio directo en los días de estancia en terapia intensiva y la presencia de complicaciones neurológicas en los pacientes sometidos a craniectomía en comparación con aquellos sometidos a craneotomía. Fueron la hiponatremia y la hiperglucemia factores determinantes, como complicaciones extraneurológicas, en el aumento de los días de estancia en la unidad de cuidados intensivos.

El 77% de pacientes con hemorragia Fisher III desarrollaron vasoespasmo y el 60% de los pacientes con hemorragia intraventricular desarrollaron hidrocefalia.

## **BIBLIOGRAFIA**

1. Wilkins H, Rengachary S. Neurosurgery. Surgical Anatomy of the Cavernous Sinus. 1996 Vol. II pp1673-1693.
2. Umansky F. et al, The Lateral Wall of Cavernous Sinus, J. Neurosurgery, 1982. 56: 228-234.
3. Carpenter, Neuroanatomía Fundamentos, 4a. edición. Editorial Panamericana. 1994 pp174-178.
4. Al Mefty, Cirugía de los Meningiomas, Editorial Marban, Edición Español , 1999. pp. 175 -184.
5. Greenberg M. Handbook of Neurosurgery, Edit. Greenber Grafics, 4<sup>a</sup> Ed. Vol. 2 pp 56, 365,918-942.
6. Sekhar LN, Janecka ID. Surgery of Craneal Base Tumors, NY. Raven Press 1993 pp. 521 a 604.
7. Hakuba A. Tanaka K. A combined orbitozygomatic infratemporal epidural y subdural approach for lesions involving the entire cavernous sinus. J. Neurosurg, 1989, 71:699-704
8. Inoue T. Rhoton AL jr. Surgical aproachs to the cavernous sinus: a microsurgical study. Neurosurgery 1990, 26:903-932.

9. Parkinson D. A surgical approach to the cavernous portion of carotid artery. Anatomic study and case report. J. Neurosurg 1965 23: 474-483.
10. Sekhar LN. Et.al, Anatomical study of cavernous sinus emphasizing operative approaches and related vascular and neural reconstruction. Neurosurgery, 1987, 21: 806-816.
11. Youmans J.R. Neurological Surgery. 2<sup>nd</sup>. Ed. WB Sanders. Philadelphia 1882.
12. Harris F.S. Rethon AL Jr. Anatomy of cavernous sinus: A Microsurgical study. J. Neurosurg.1976. 45: 169-180.
13. Al Mefty O. et al, Surgery of tumors invading the cavernous sinus. Surg. Neurol. 1988. 30:370-381.
14. van Loveren H.R. et al, The Donlec Technique for Cavernous Sinus Exploration (Cadaveric Prosection) J.Neurosurg.1991. 74: 837-844.
15. Bouthillier A, van Loveren H.R. Segments of the Internal Carotid Artery: A New classification. Neurosurgery.1996. 38: 425-433.