

ARTICULO ORIGINAL – ORIGINAL ARTICLE

Enfermedad Cerebrovascular: Epidemiología, Diagnóstico y Tratamiento. Hospital Vargas de Caracas, Venezuela 2006 – 2007
Univ. Carolina Franco,1 Cecilia Sánchez,1 Lianella Fuenmayor,1
Alberto Brizuela,1 Dr. Aléxis Chirinos.2

(1) Estudiantes de medicina, Escuela de Medicina José María Vargas,
(2) Internista y neurólogo Adjunto del Servicio de Medicina 1 del Hospital Vargas de
Caracas, Universidad Central de Venezuela, Caracas, Venezuela.

**E-mail: cpem@felsocem.info*

Acta Científica Estudiantil 2009; 7(1):41-48.

Recibido 27 Dic 08 – Aceptado 20 Feb 09

Resumen

Introducción: Las enfermedades cerebrovasculares suponen una de las primeras causas de discapacidad y morbilidad a nivel mundial; en los países occidentales constituye la tercera causa de muerte. En Venezuela, representan la quinta causa de mortalidad y se espera que las cifras sigan aumentando. **Objetivo General:** Describir la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en pacientes internados en el Hospital Vargas de Caracas, durante el período 2006 – 2007. **Material y Métodos:** Estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. El universo corresponde a los pacientes atendidos en el Hospital Vargas de Caracas durante el período 2006 - 2007. La muestra está representada por los pacientes con diagnóstico de Enfermedad cerebrovascular. Se revisaron 216 historias clínicas. Las variables fueron tabuladas en sistema computarizado Excel. El análisis de datos se realizó mediante medidas de tendencia central y porcentajes. La representación de los datos se realizó por medio de gráficos y tablas. **Resultados:** Se revisaron 216 historias clínicas; 92 cumplieron con los criterios de inclusión. 52,17% de los pacientes son del sexo femenino; la edad promedio es 65 años; el 85% no mueren a causa de la enfermedad. 89,48% de los pacientes presentaron accidente cerebrovascular; de éstos el 71% son de tipo isquémico localizados en el territorio de la arteria cerebral media derecha. 54,35% de los pacientes padecen de hipertensión arterial no controlada. **Conclusiones:** La enfermedad cerebrovascular más frecuente es el accidente cerebrovascular de tipo isquémico; fuertemente asociado al antecedente de hipertensión arterial; por lo que se recomienda hacer mayor énfasis en su control.

Palabras Clave: Enfermedad cerebrovascular, accidente cerebrovascular, isquemia.
(fuente: DeCS Bireme)

Abstract

Introduction: cerebrovascular diseases are one of the principal causes of disability and morbidity in the world; in western countries they are the third cause of death. In Venezuela, they are the fifth cause of mortality and statistics are expected to increase. **Overall aim:** describe the epidemiology, diagnosis and treatment of cerebrovascular disease in patients of the Hospital Vargas of Caracas from 2006 to 2007. **Material and methods:** descriptive, transversal, retrospective and observational study. The universe is all the patients of the Hospital Vargas of Caracas from 2006 to 2007. The sample is all the patients diagnosed with cerebrovascular disease. We reviewed 430 medical histories. The variables were tabulated on Excel. The data analysis was performed using measures of central tendency and percentages. For data representation, we used graphics and tables. **Results:** we reviewed 216 medical histories; 92 matched with inclusion's criteria. 52,17% were women; average age is 65 years old; 85% of these patient did not die because of this disease.

89,48%% of the patients suffered cerebrovascular disease; 71% of this ischemia was located on the left middle cerebral artery field. 54,35% of the patients suffer from hypertension out of control. Conclusions: cerebrovascular disease is the most common type of ischemic stroke; strongly associated with high blood pressure, so we want to do a greater emphasis on its control.

Key Words: cerebrovascular disease, stroke, ischemia.

(source: *DeCS Bireme*)

Introducción

Las enfermedades cerebrovasculares se definen como procesos patológicos donde hay un área cerebral afectada de forma transitoria o permanente bien sea por causas isquémicas (accidente cerebrovascular isquémico), hemorrágicas (accidente cerebrovascular hemorrágico) o por daño congénito o adquirido en los vasos sanguíneos (aneurismas y malformaciones arteriovenosas cerebrales) (1). Afectan principalmente a personas de edad media y avanzada (2). Constituyen un importante problema de salud pública ya que se encuentra entre la segunda y tercera causa de mortalidad a nivel mundial (2, 3). Además de esto, poco más del 50% de los individuos que sobreviven, presentan múltiples secuelas asociadas que en la mayoría de los casos les impiden continuar con sus actividades previas, por lo que se considera también una causa importante de invalidez.(4)

Los accidentes cerebrovasculares isquémicos y hemorrágicos (ACV) tienen como principales factores de riesgo la Hipertensión Arterial y la Aterosclerosis; pero se asocian además el tabaquismo, la diabetes mellitus, dislipidemias, hipertrofia ventricular izquierda, fibrilación auricular, cardiopatía isquémica.(2, 5, 6) Los factores de riesgo de los aneurismas cerebrales son el tabaquismo, la hipertensión arterial, el alcoholismo y enfermedades genéticas como riñón poliquístico, síndrome de Marfán, enfermedades de colágeno tipo III7. Tanto los ACV como los aneurismas cerebrales se caracterizan por daño focal o global del encéfalo como resultado de un problema vascular, en la mayoría de los casos se presentan de forma aguda y los síntomas presentados son, por lo general trastornos motores, trastorno del lenguaje, trastorno de la conciencia, cefaleas, trastornos sensitivos y trastornos visuales (8).

Las enfermedades cerebrovasculares más frecuentes son los accidentes cerebrovasculares(1). La clasificación clínica más usada para éstos, es aquella donde se toma en cuenta la lesión provocada, que puede ser la obstrucción de un vaso ocasionando isquemia o la ruptura del mismo produciendo hemorragias. El primer caso, es el más frecuente; se clasifica a su vez en ateroembólico, lacunar, embólico, cardiogénico y por causas desconocidas; la obstrucción es, por lo general debido a la presencia de un trombo rojo o blanco.(3) Los ACV isquémicos puede clasificarse además según su evolución como accidente isquémico transitorio (AIT) si los síntomas (disartria, afasia, trastornos motores) se presentan de forma aislada y persisten por menos de 24 horas y no dejan secuelas; déficit neurológico reversible si los síntomas duran más de 24 horas pero desaparecen en 7 – 21 días y no dejan secuelas; ACV establecido si persiste y no se modifica por más de tres semanas y deja secuelas; ACV estable si persiste sin

modificaciones por más de 24 a 72 horas y posteriormente evoluciona a un déficit neurológico reversible o ACV establecido; ACV en evolución cuando la focalidad neurológica aumenta y la sintomatología clínica aumenta en 24 a 48 horas y ACV con tendencia a la mejoría o secuelas mínimas cuando la recuperación es en menos de tres semanas. (9, 10, 11)

Los ACV hemorrágicos se clasifican a su vez en subaracnoideo e intraparenquimatosos. Des éstos los más frecuentes son los intraparenquimatosos, causados principalmente por los aneurismas cerebrales.(1) Clínicamente se caracteriza por cefalea intensa y de aparición brusca, vómitos, convulsiones y alteraciones focales (10).

Los aneurismas cerebrales son por definición una alteración patológica y persistente de la capa de músculo liso de la túnica media de la pared arterial. Pueden ser congénitos o adquiridos y se clasifican en subaracnoideo, intracerebral, intraventricular y subdural. (7)

Tanto los ACV como los aneurismas cerebrales dejan graves secuelas, provocando una limitación de la autonomía de los individuos afectados en el ejercicio de sus actividades diarias, lo que conlleva a la demanda de cuidados y atención generando un considerable gasto sanitario y social a nivel nacional. Por este motivo, es de suma importancia hacer énfasis en los aspectos preventivos; para ello se hacen imprescindibles los estudios epidemiológicos donde se recalquen los factores de riesgos predisponentes (12).

A pesar de que día a día se observan en las salas de nuestros hospitales un gran número de pacientes con estos padecimientos, no existen en Venezuela suficientes estudios donde se establezcan las características más resaltantes de este tipo de patologías. Es por ello que este trabajo tiene como finalidad describir la epidemiología, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cerebrovascular en los pacientes internados en el Hospital Vargas de Caracas, durante el período 2006 – 2007.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, transversal, retrospectivo y observacional. El universo corresponde a los pacientes con Enfermedad Cerebrovascular internados en el Hospital Vargas de Caracas, durante el período 2006 – 2007. La muestra estuvo representada por todos aquellos pacientes que presentaron una enfermedad cerebrovascular durante el período estudiado. Se excluyeron los casos donde la historia clínica estaba extraviada o aquellos que no eran una enfermedad cerebrovascular.

Se realizó un instrumento de recolección de datos donde se plasman las siguientes variables de estudio: edad, sexo, tipo de enfermedad cerebrovascular, causa de hospitalización, síntomas clínicos, enfermedad de base, método diagnóstico, tratamiento usado.

Se solicitaron 216 historias al departamento de archivo del Hospital Vargas de Caracas. Las variables fueron procesadas en el programa Microsoft Excel y el análisis de los datos se realizó a través de porcentajes, medidas de tendencia central y medidas de dispersión estándar. Los resultados fueron representados a través de gráficos y tablas.

Resultados

Se solicitaron al departamento de archivo del Hospital Vargas 216 historias; 92 cumplieron los criterios de inclusión. La edad promedio de los pacientes fue de 65 años. El sexo femenino fue el más afectado, predominando en un 52,17%; mientras que el sexo masculino está representado por un 47,83% (Tabla 1). En el 89,48% de los casos se encontraron ACV. Un 71% de los casos padecía de ACV isquémico, siendo esta la ECV más frecuente; seguido del ACV hemorrágico que constituye el 18,48% de los casos, los aneurismas cerebrales que representan el 6,5%, las malformaciones arteriovenosas cerebrales que son las menos comunes y constituyen el 4,34%. La localización más frecuente para ambos tipos de ACV es el territorio de la arteria cerebral media derecha (TACMD) que corresponde al 44,83%; siendo de 46,38% para los ACV isquémicos y 38,89% para los ACV hemorrágicos. Le sigue en frecuencia de localización el territorio de la arteria cerebral media izquierda (TACMI); con 37,93% (43,48% ACV isquémico y 16,67% ACV hemorrágico); 8,05% en ganglios basales; 6,9% en el circuito posterior y 2,30% localizado en cerebelo para ambos tipos de ACV (Figura 1). En cuanto a las malformaciones AV y los aneurismas, se encontró que los primeros están localizados en su totalidad del lado izquierdo del cerebro mientras que en la segunda patología 83,33% se localiza del lado izquierdo mientras que 16,67% del lado derecho (Figura 1). La enfermedad de base que más se encontró fue la Hipertensión arterial no controlada (54, 35%); le siguen las cardiopatías (34,78%), HTA controlada y dislipidemias (28,26%), tabaquismo crónico (20,65%), Diabetes Mellitus (7,61%) y la enfermedad renal crónica (5,43%). En 78,26% de los casos el paciente presenta dos o más enfermedades de base. Las enfermedades que más se asocian son la hipertensión arterial, las cardiopatías y las dislipidemias (33,85). La cardiopatía predominante es la hipertensiva (35,48%), seguido de la cardiopatía en insuficiencia cardíaca (22,58%), cardiopatía mixta (19,35%), isquémica (3,23%) y un grupo que no está especificado en la historia clínica (19,35%).

En cuanto a la presentación clínica, se observó que los ACV isquémicos se manifestaron con trastornos motores en 46,27% de los casos, con trastornos del lenguaje y de la conciencia en 22,39%. En los ACV hemorrágicos se observó una conducta similar: 41,18% y 23,53% para trastornos motores y del lenguaje respectivamente. En el caso de las MAV, la totalidad de los casos estudiados no refirió sintomatología específica alguna; sino que el diagnóstico constituyó un hallazgo accidental. Los aneurismas en cambio, se presentan con trastornos visuales (42,86%), cefaleas (42,86%) y trastornos de conciencia (14,29%).

En 48,91% de los casos se usó la tomografía axial computarizada de cráneo (TAC) para realizar el diagnóstico, en 23,91% se usó el ecocardiograma, en 13,04% eco doppler carotídeo, en 5,43% se usó electroencefalograma, en 9,78% resonancia magnética, en 6,52% arteriografía y 4,35% de los casos se usó el ecocardiograma transtorácico. En 26,08% de los casos se combinó con otro estudio imagenológico.

El tratamiento de elección para los ACV fueron principalmente los inhibidores de la angiotensina (22,61%), seguido por las estatinas en los casos donde se encontraban dislipidemias (19,13%), los antagonistas de calcio (16,52%)

los diuréticos de Asa (14,78%), los antiplaquetarios (13,91%), los antagonistas Beta (6,09%), ahorradores de K⁺ y Glucósidos cardíacos (3,48% cada uno). Los aneurismas y las MAV tuvieron en su totalidad resolución quirúrgica. Un 85% de los pacientes no murieron a causa de la enfermedad.

Discusión

La edad promedio de la población estudiada fue de 65 años, lo que está en consonancia con varios estudios latinoamericanos, donde se demuestra que este tipo de enfermedad afecta principalmente al adulto mayor (13, 14, 15). En nuestro estudio, predominó el sexo femenino, lo que difiere con lo publicado por Rodríguez A y col, quienes en el 2005 afirmaron que el sexo masculino es el más afectado¹⁶. Sin embargo, en lo reportado por Zúñiga y col, se determinó que la enfermedad es más frecuente en el género femenino (17).

La ECV más frecuente fue el ACV de tipo isquémico. Esto coincide con estudios como el de Rodríguez Rueda en Cuba y Zúñiga en Colombia, donde también la ECV más frecuente es el ACV tipo isquémico (17, 13).

La localización más frecuente para ambos tipos de ACV fue el territorio de la arteria cerebral media derecha, lo que difiere ligeramente con lo publicado por Braga que si bien reporta que la región más afectada para el ACV isquémico es el territorio de la arteria cerebral media, al mismo tiempo afirman que la localización más frecuente del ACV hemorrágico son los ganglios basales.(18)

La hipertensión arterial no controlada fue la enfermedad de base más frecuente, seguido por las cardiopatías, la hipertensión arterial controlada, las dislipidemias, el tabaquismo crónico, la Diabetes Mellitus, y la enfermedad renal crónica. En estudios como el de Rodríguez Rueda y col, La HTA se encuentra como la enfermedad de base más frecuente; siguiéndole la Diabetes Mellitus, y la Cardiopatía isquémica (13). En otras investigaciones revisadas la HTA no controlada sigue siendo la enfermedad de base más frecuente; sin embargo, hay variaciones entre la frecuencia del resto de las patologías registradas como enfermedad de base; encontrándose en algunos estudios la dislipidemia segunda en frecuencia y en otros la cardiopatía isquémica. (19, 20)

Ambos tipos de ACV se manifestaron predominantemente con trastornos motores, al igual que en el estudio de Braga donde esta también fue la manifestación más frecuente. (19)

Las MAV en este estudio se presentaron de forma asintomática, constituyendo un hallazgo accidental; lo que no coincide con la bibliografía revisada donde se indican que las manifestaciones principales de esta entidad clínica son cefalea, crisis epiléptica, déficit motor y síndrome de cráneo hipertensivo (21)

Los aneurismas, por su parte se manifestaron a través de trastornos visuales, cefalea y trastornos de la conciencia. Este hecho está sustentado por Rocca quien además agrega las convulsiones y los trastornos motores como síntoma de enfermedad (7).

El estudio complementario más usado fue la tomografía axial computarizada. En lo realizado por Braga, este procedimiento dio el 74% del diagnóstico mientras que el electrocardiograma no proporcionó resultados

concluyentes, ya que no se practicó en un porcentaje elevado de pacientes al igual que estudios como el ecocardiograma, eco doppler, electroencefalograma y resonancia magnética. En el mismo, estudio el tratamiento de elección fueron los antihipertensivos de forma similar al nuestro donde lo que más se indicó fueron los inhibidores de angiotensina. (18)

85% de los pacientes no murieron a causa de la enfermedad, lo que compatible con el estudio de Braga, ya que en el mismo solo falleció un 25% de los pacientes evaluados.

En conclusión, las enfermedades cerebrovasculares están fuertemente asociadas con enfermedades como hipertensión arterial, Diabetes mellitus, dislipidemias y cardiopatías, por lo que se debe hacer énfasis en su prevención, educando e informando al paciente sobre sus riesgos y complicaciones.

Referencias

1. Acosta Rodríguez L, Mustelier Fernández C, Molero Segrera M, Molero Segrera M. Ictus hemorrágico. Comportamiento Epidemiológico. Revista Cubana de Medicina [Internet]. 2002; 41(1): 7-11. Disponible en: http://www.bvs.sld.cu/revistas/med/vol41_1_02/med02102.htm
2. Incidencia y prevalencia de las Enfermedades Cerebrovasculares [Internet]. La Habana: 2000. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Cerebrovasculares (ECV). Disponible en: <http://aps.sld.cu/bvs/materiales/programa/ecv/epidemiologia.pdf>
3. Tapia J. Enfermedad cerebrovascular y trombofilia. Revista Chilena neurología psiquiatría. [Internet]. 2002; 40(2): 37-45. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-92272002000200004&lng=es&nrm=iso. ISSN 0717-9227.
4. Incidencia y prevalencia de las Enfermedades Cerebrovasculares [Internet]. La Habana: 2000. Ministerio de Salud Pública (MINSAP). Programa Nacional de Prevención y Control de las Enfermedades Cerebrovasculares (ECV). Disponible en: <http://aps.sld.cu/bvs/materiales/programa/ecv/epidemiologia.pdf>
5. Andrade Cruz JO. Factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular, en el Hospital Centro Militar [Internet]. Rev Med Mex Neurol Neurocir Psiquiat. 2002; 35(2): 84-88. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=472&id_seccion=80&id_ejemplar=73&id_revista=15
6. Troccoli H Marcos. Enfermedad Cerebrovascular isquémica prevención clasificación. Revista de Medicina Interna (Internet). 2006 (acceso 18 de julio de 2008); 17 (2); Disponible en: <http://www.infomediconline.com/biblioteca/Revistas/medicina%20interna/int171art1.pdf>
7. Rocca U, Rosell A, Dávila A, Bromley L, Palacios F. Aneurismas Cerebrales. Rev Med Perú Psiquiat. [Internet] 2001; 64(4). Disponible en: http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/neuro_psiquiatria/v64_n4/aneurismas_cerebrales.htm
8. Arboix A, Massons J, Oliveres M, García L, Tifus F. Análisis de 1.000 pacientes consecutivos con enfermedad cerebrovascular aguda. Registro de patología cerebrovascular de La Alianza - Hospital Central de Barcelona [Internet]. Medicina

- Clínica 1991; 101(8). Disponible en: <http://www.sepeap.es/Hemeroteca/EDUKINA/ARTIKULU/VOL101/M1010801.PDF>
9. de Larracochea Jausoro J. Enfermedades cerebrovasculares: concepto y clasificación. 1998. Disponible en: <http://www.sepeap.es/libros/MEDICINE98/Artikulu/m9002.pdf>
 10. Guinot J, Martínez A, Vilar C. Accidentes cerebrovasculares. Guía de actuación clínica en A.P. [Internet]. Disponible en: <http://193.145.164.73/docs/dac/guiasap02avc.pdf>
 11. Wikipedia.org, Enfermedades Cerebrovasculares [Internet]. es.wikipedia.org; 2004 [actualizada el 20 de junio de 2008]. Disponible en: http://es.wikipedia.org/wiki/Enfermedad_cerebrovascular
 12. Ezpeleta D. Apuntes de Neurología. Enfermedad cerebrovascular [libro en internet]. Madrid; 2005. Disponible en: <http://www.infodoctor.org/neuro/cap5.htm>
 13. Rodríguez Rueda Juan Miguel, Polanco Rodríguez Frank, Olivera Bacallao Luis Orlando, Pérez Chávez Juan Lázaro, Fabelo Mora Carlos Jesús, Rodríguez González Iván. Comportamiento de la enfermedad cerebrovascular en un periodo de dos años. Revista Cubana de Medicina Militar (Internet) 2006 octubre – diciembre (acceso 23 de diciembre de 2008); 35 (4). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-65572006000400003&lng=es&nrm=iso&tlng=es
 14. Fernández Cherkásova Lilia, Díaz Zarka Niurka, Guevara Rodríguez Ised María. Estudio de factores de riesgo de la enfermedad cerebrovascular en el Policlínico docente "Dr. Carlos J. Finlay". Revista Cubana de Medicina General Integral (Internet) 2004 (acceso 22 de diciembre de 2008); 20 (1). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol20_1_04/mgi05104.htm
 15. López Hernández Julio Alejandro, Arredondo Arzola Víctor Manuel, Santibáñez Rodríguez Rubén. Mortalidad por enfermedad cerebral vascular en pacientes hospitalizados. Revista Médica (Internet) 200 mayo - junio (acceso 22 de diciembre de 2008); 38 (3): 211 – 217. Disponible en: <http://search.bvsalud.org/regional/resources/lil-302862>.
 16. Rodríguez López Aquiles, Pila Pérez Rafael, Pila Peláez Rafael, Vargas Rodríguez Ángel. Factores Determinantes del pronóstico en el ictus isquémico. Archivo Médico de Camaguey (Internet) 2005 (acceso 22 de diciembre de 2008); 9(2). Disponible en: <http://www.amc.sld.cu/amc/2005/v9n2/973.pdf>
 17. Zúñiga Gonzalo, Pérez Ingrid Viviana, Estrada Jacqueline, Álvarez Jorge, Larrañaba Alba Lucía, Pérez Carolina, et al. Registro de la enfermedad cerebrovascular: frecuencia, tipos de ictus y factores de riesgo asociados. Acta Neurológica Colombiana (Internet) 2004 (acceso 22 de diciembre de 2008); 20 (3): 119 – 126. Disponible en: <http://search.bvsalud.org/regional/resources/lil-424703>.
 18. Braga Patricia, Ibarra Alicia, Rega Isabel, Servente Liliana, Benzano Daniela, Ketzoian Carlos, Pebet Matías. Ataque cerebrovascular: un estudio epidemiológico prospectivo en el Hospital de Clínicas de Montevideo. Revista Médica de Uruguay (Internet) 2001 (acceso 22 de diciembre de 2008); 17: 42 – 54. Disponible en: <http://www.rmu.org.uy/revista/2001v1/art7.pdf>.
 19. Barrios A, Germano S, Callegari S. Accidente cerebrovascular: análisis de la población reclutada durante 20 años. Su relación con factores de riesgo y evolución intrahospitalaria. Prensa Médica Argentina (Internet) 2006 (acceso 22 de diciembre de 2008); 93 (4): 253 – 258. Disponible en: <http://search.bvsalud.org/regional/resources/lil-435065>.

20. Rojas Juan, Zurru María Cristina, Patrucco Liliana, Romano Marina, Riccio Patricia, Cristiano Edgardo. Registro de Enfermedad cerebrovascular isquémica. Medicina (Internet) 2006 (acceso 22 de diciembre de 2008); 66 (6). Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0025-76802006000600008&lng=pt&nrm=iso&tlng=es.
21. Hernández Salazar Manuel, Zarate Méndez Antonio, Ramírez López Luis, Sosa Gallegos Alejandro, Fernández Orozco Armando, Castillo Meza Moisés, et al. Oclusión clínica y angiográfica de las malformaciones arteriovenosas cerebrales de difícil acceso tratadas con radiocirugía a tres años de evolución: estudio definitivo. Archivos de Neurociencias (Internet) 2007 (acceso 22 de diciembre de 2008); 12 (1): 6 – 13. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/arcneu/ane-2007/ane071b.pdf>.

Tabla 1. Distribución de Pacientes según sexo. Hospital Vargas de Caracas, 2006 – 2007.

Masculino	%	Femenino	%	Total
44	47,83	48	52,17	92

Figura 1.

