

Artículo original

Hipotermia posoperatoria en el paciente pediátrico en cirugía electiva

Postoperative hypothermia in the pediatric patient in elective surgery

¹Alejandrina Guadalupe Bojórquez-Arredondo, ²Lucía Álvarez-Bastidas, ³Jesús Marroquín-González.

¹Médico Residente de la especialidad de Anestesiología, Hospital General Regional No. 1 IMSS, Ciudad Obregón Sonora,

²Coordinador Clínico de Educación e Investigación en Salud. Hospital General Regional No. 1 IMSS, Ciudad Obregón Sonora. ³Médico anestesiólogo adscrito al servicio de Anestesiología. Hospital General Regional No. 1 IMSS, Ciudad Obregón Sonora, México.

Fecha de recepción. Septiembre 10,2017

Fecha de publicación. Noviembre 15,2017

a.bojorquez.a@gmail.com lucia.alvarez@imss.gob.mx

Resumen

La Temperatura es uno de los signos vitales que se registra con menor frecuencia en la práctica clínica anestésica, la falta de cultura y en muchos casos de recursos intraoperatorios hacen que la hipotermia pase inadvertida. La hipotermia está asociada a efectos adversos importantes, como retraso en el despertar anestésico, enlentecimiento en el metabolismo de relajantes musculares y regularización, aumento de perdida sanguínea e infecciones intrahospitalarias.

Objetivo: Conocer la incidencia de hipotermia en el paciente pediátrico en cirugía electiva entre 1 y 6 años de edad.

Material y métodos. Se realizó un estudio clínico, observacional, analítico, prospectivo y longitudinal, que evaluó la temperatura de pacientes pediátricos de uno a seis años de edad, a su ingreso a la unidad de cuidados postanestésicos posterior a cirugía electiva. La hipotermia central fue considerada como una temperatura menor a 36°C, y fue medida en tímpano con un termómetro *ThermoScan Pro-6000*. El análisis incluyó medidas de tendencia central y riesgo relativo, se utilizaron los IC 95%. Resultados:

La incidencia de hipotermia fue de 57%. La población

de un año a un año 11 meses obtuvo riesgo relativo de 1.667 con IC 95% que va de (1.078 a 2.578). Un riesgo relativo de 1.222 en los pacientes sometidos a anestesia general con bloqueo epidural, con IC 95% de (0.794 a 1.882). **Conclusiones:** Recomendamos monitorizar de manera obligatoria a todos los niños que ingresan a cirugía y a la unidad de cuidados postanestésicos.

Palabras clave: Hipotermia. Periodo Posoperatorio. Paciente pediátrico.

Abstract

Temperature is one of the vital signs that occurs less frequently in anesthetic practice, lack of culture and in many cases of intraoperative resources make hypothermia pass unnoticed. Hypothermia is associated with significant adverse effects, as delay in the awakening of anesthetic, slowing the metabolism of relaxing muscle and regularization, increased blood loss and nosocomial infections.

Objective: To know the incidence of hypothermia in the pediatric patient in elective surgery between 1 and 6

years of age. **Material and methods.** A clinical, observational, analytical, prospective and longitudinal study that evaluated the temperature of pediatric patients of one to six years old as they entered after elective surgery care postanesthesia unit. Central hypothermia was considered to be a temperature lower than 36° C, and was measured at eardrum with a thermometer, *ThermoScan Pro-6000*. The analysis included measures of central tendency and relative risk, 95% CIS were used. **Results:** The incidence of hypothermia was 57%. The population from one year to one year and 11 months obtained relative risk of 1.667 within 95% CI going (1.078 to 2.578). A relative risk of 1,222 in the patients undergoing general anesthesia with epidural blockage, with CI 95% (0.794-1882). **Conclusions:** We recommend monitoring, in an obligatory manner, all children admitted to surgery and the postanesthetic care unit. Key words: hypothermia. Postoperative period. Pediatric patient.

Keyword. Hypothermia. Postoperative Period. Pediatric Patient.

Introducción

Una definición fisiológica de hipotermia es el descenso de la temperatura central mayor a un desvío estándar por debajo de la media, en condiciones basales y en un entorno térmico neutro. La hipotermia, definida como la temperatura corporal central por debajo de 36°C, se clasifica en 3 niveles; leve de 32 a 35°C, moderada de 28-32°C y severa por debajo de 28°C. La información térmica proviene de células sensitivas térmicas localizadas en todo el cuerpo que alcanzan el sistema de control central a través de las fibras A-delta (señales de frío) y de fibras C (señales de calor), la mayoría de la información térmica asciende por los tractos espino-talámicos del asta dorsal de la medula espinal (1).

Para mantener el balance de la temperatura, se llevan a cabo mecanismos de generación y pérdida de calor (radiación, convección, conducción, evaporación). Una forma de termogénesis es sin escalofríos, que es el

aumento de la producción metabólica de calor a partir de tejido adiposo pardo, especialmente útil en los niños. Por otra parte el tipo con escalofríos se lleva a cabo por la presencia de temblores involuntarios de la musculatura y que en condiciones normales de un adulto, aumentan la producción de calor en un 50-100%.

Durante la anestesia, la hipotermia en los pacientes puede ser por: a) La redistribución del calor a partir del compartimiento central hacia la periferia. b) La pérdida de los mecanismos de termorregulación. c)

Que haya un balance calórico negativo y la pérdida exceda la producción metabólica, sobre todo en la primera hora de la cirugía. d) Por la exposición del paciente desnudo a una sala fría. e) Por la administración de líquidos fríos por la vía intravenosa. La ausencia de normotermia se ha relacionado con un marcado aumento de la morbilidad perioperatoria y, por consiguiente, de la estancia intrahospitalaria y de los costes por lo que sería un estándar su monitorización y mantenimiento en la normalidad, como recomienda el *National Institute for Clinical Excellence* (NICE)⁷ del Reino Unido. Son pocas las recomendaciones que se han dado en relación a la temperatura. Las guías del Colegio Americano de Cardiología de 2007 sobre el cuidado y la evaluación cardiovascular perioperatorios para cirugía no cardíaca recomiendan, como clase 1 (nivel B), el mantenimiento de la normotermia perioperatoria.

La guía de la *Sociedad Americana de Anestesiólogos* (ASA), se refiere a la temperatura en forma escueta: La temperatura debe ser periódicamente valorada durante la recuperación anestésica.

Con el propósito de prevenir y disminuir la hipotermia transoperatoria se han implementado múltiples manejos, dentro de los cuales se incluye el calentamiento con mantas térmicas y colchones de agua o con aire caliente forzado, se ha concluido que la mejor manera de mantener la normotermia en el paciente durante el transoperatorio es la prevención.

Sin embargo para determinar si es necesario o no estos métodos de precalentamiento en nuestra región, primero es necesario saber con qué incidencia se presenta la hipotermia posoperatoria en la población. El objetivo general fue conocer la incidencia de hipotermia postoperatoria en el paciente pediátrico de 1 a 6 años de edad en cirugía electiva, y como objetivos específicos determinar en qué grupo de edad ocurre con mayor incidencia la hipotermia posoperatoria y a qué tipo de técnica anestésica, general, regional, o combinación de ambas se asoció más frecuentemente (2).

Material y métodos

Previa autorización del comité local, se llevó a cabo un estudio clínico, observacional, analítico, prospectivo y longitudinal, para evaluar la temperatura central de pacientes pediátricos de uno a seis años de edad y que ingresaron a la unidad de cuidados post anestésicos posterior a recibir una anestesia general balanceada o bloqueo neuroaxial. La hipotermia central fue considerada como una temperatura menor a 36°C, y fue medida en tímpano con un termómetro ThermoScan Pro-6000.

Se estudiaron 70 niños que cumplieron con los criterios de inclusión. Se registró en un formato diseñado por los investigadores la edad, género, procedimiento quirúrgico electivo realizado, signos vitales (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, temperatura y saturación parcial de O₂ por pulso oximetría), estado físico por la escala de Aldrete modificada, temperatura (al momento del ingreso a recuperación, 20 minutos, 60 minutos posteriores). Criterios de inclusión: Pacientes pediátricos postoperados de forma electiva. Ambos sexos. Edad, entre uno y seis años de edad. Protocolo quirúrgico completo. Consentimiento informado firmado. ASA: I y II. Criterios de exclusión. Negativa por parte de los padres participar en el estudio. Pacientes ASA III, IV y V. Pacientes menores de un año de edad. Mayores de seis años. Pacientes obesos. Se eliminaron aquellos Pacientes que egresaron

de quirófano con dispositivo infraglótico de aporte de oxígeno (cánula de traqueotomía, cánula traqueal). Pacientes que presenten complicaciones anestésicas o quirúrgicas. Paciente que egresan de quirófano con pase directo a unidad de cuidados intensiva. Paciente que fallece durante el procedimiento quirúrgico anestésico. El análisis incluyó medidas de tendencia central y riesgo relativo, se utilizaron IC de 95%.

Resultados:

En la (tabla 1) se muestran los datos demográficos del estudio. La incidencia de hipotermia en general fue de 43% en los masculinos y de 57% en los femeninos. Los pacientes que recibieron anestesia general fueron 30 (54.5%) y 10 (66.6%) recibieron anestesia mixta. (Tabla 1). La hipotermia se presentó en aquellos niños que recibieron anestesia general más anestesia epidural, también llamada anestesia mixta, (66.6%)

Tabla 1: Datos demográficos de los pacientes

Variable	Hipotermia
Edad (en años)	2.28
Peso (kg)	13.2
Sexo	
Masculino	30 (43%)
Femenino	40 (57%)
Anestesia general	30 (54.5%)
Anestesia Mixta	10 (66.6%) (RR) 1.222 (0.794 1.882)
Distribución por grupos etarios	
De 1 -1 año con 11 meses	25 (35.9%) (RR) 1.667 (1.078-2.578)
De 2- 2 años con 11 mes	5 (7.1%)
De 3- 3 años con 11 meses	5 (7.1%)
De 4- 4 años con 11 meses	0 (0%)
De 5- 5 años con 11 meses	5 (7.1%)



Discusión

La anestesia y la cirugía causan un significativo impacto sobre el balance térmico corporal a causa de la alteración de los mecanismos de termorregulación normales y por la pérdida de calor causada durante la cirugía (exposición a un ambiente con bajas temperaturas en la sala de operaciones, soluciones frías de lavado intraoperatorias y de infusiones intravenosa). La temperatura corporal central se mantiene normalmente dentro de estrechos límites de seguridad y es un requisito fundamental para la vida, principalmente en organismos homeotermicos y requiere de complejos mecanismos de retroalimentación para su completo funcionamiento.

La hipotermia es la complicación perioperatoria más frecuente que ocurre durante la cirugía, más del 80% de los pacientes procedentes de quirófano egresan con hipotermia.

Los extremos de la vida son los dos grupos más afectados por esta complicación. La hipotermia constituye un factor de riesgo para mortalidad perioperatoria infantil. La hipotermia moderada afecta muchos procesos intracelulares, los cuales están directamente relacionados con el efecto protector.

Estos eventos adversos generalmente ocurren cuando la temperatura corporal baja de los 35°C. Dichas alteraciones van acompañadas del aumento de la morbilidad y alteraciones a múltiples niveles como, alteraciones cardíacas, depresión respiratoria, mayor estancia hospitalaria, infecciones, despertar anestésico prolongado, aumento del sangrado, balance negativo de nitrógeno y aumento del catabolismo, trombocitopenia, hiperglicemia debida a una disminución de la acción de la insulina, y a un aumento en la resistencia de la insulina, aumento en los niveles de lactato y aumento en las transaminasas como la amilasa, existe un aumento del gasto urinario (4).

El metabolismo hepático se reduce entre 5 y 7% por cada grado celcius de hipotermia debajo de 36°C.

Liu y colaboradores observaron que el metabolismo de los halogenados como el isoflurano, disminuyó en los niños un 5,1% por cada grado Celsius menor de temperatura al valor normal. Además, los valores mínimos de concentración alveolar de isoflurano disminuyeron de $1,69 \pm 0,14\%$ a $1,22 \pm 0\%$ a 37°C y 31°C, respectivamente (28).

El flujo cerebral también disminuye pero este es a menudo secundario a la disminución del metabolismo corporal por lo tanto disminuye el edema cerebral. La hipotermia inhibe la acción de los neutrófilos y de los macrófagos, suprime la respuesta inflamatoria e inhibe la liberación de citosinas pro inflamatorias por lo que las infecciones intrahospitalarias son más frecuentes en situaciones de hipotermia (5). (Tabla 2).

Tabla 2. Alteraciones clínicas más frecuentes por hipotermia

Escalofrío	Aumento de la actividad muscular, aumento del consumo de oxígeno y del metabolismo corporal
Metabolismo de las drogas	Metabolismo alterado de varios medicamentos
Alteraciones cardiovasculares	Prolongación del intervalo P-R y del Q-T, ensanchamiento del QRS. Arritmias, taquicardia y fibrilación auricular, etc.
Infección	Inhibe la liberación de varias sustancias proinflamatorias. Inhibe la función de neutrófilos y macrófagos
Coagulopatía	Incrementa el tiempo de sangrado, incrementa el tiempo de trombocitopenia APTT/CT
Electrolitos	Hipokalemia, hipomagnesemia, e hipercalemia durante el recalentamiento.
Resistencia a la insulina	Hiperglicemia

Tomado de: Lakshmanan R, Sadaka F, Palagiri A. Therapeutic hypothermia: Adverse events, recognition, prevention and treatment strategies.

La incidencia de hipotermia en el presente estudio fue de (57%), cifra que resultó más bajas según la reportada por estudios similares (59.3%). Significa que más del 50% de los pacientes que ingresan a quirófano no tienen buen control de la temperatura y por lo tanto egresan del quirófano hipotérmicos (6). En Uruguay por ejemplo la incidencia de hipotermia es de 67%, según lo reportado en un hospital universitario (7).



La hipotermia moderada se ha relacionado con algunos cambios hemodinámicos, por ejemplo se ha visto con cambios a la función miocárdica, como disminución de la frecuencia cardíaca principalmente en el paciente sedado. La presencia de arritmias depende de la severidad de la hipotermia y es más común observarla con temperaturas menores a 28 grados. También incrementa la contractilidad del corazón por lo que mejora la función sistólica, sin embargo esto deberá de ocurrir sin la presencia de algún anestésico general inhalado y generalmente en estado de vigilia o bajo una sedación ligera, por lo que no es fácil medirlo bajo anestesia general y sin sedación alguna.

Es probable que una de las variables que tiene mucho que ver con la hipotermia, es la técnica anestésica empleada, y el tipo de procedimiento anestésico (13). La anestesia regional produce una disminución de la temperatura central entre 0,15° y 0,06°C, por cada metámera bloqueada y en 0,3°C por cada fracción de diez años de edad del paciente (8,9). La hipotermia secundaria a la anestesia regional es causada por una combinación de factores, por una pérdida tenemos la pérdida regional térmica de las sensaciones de la parte anestesiada, de la perdida de la vasoconstricción farmacológica, a la falta de escalofrío y a un incremento en la redistribución del calor principalmente en la parte anestesiada. Los sedantes también contribuyen a la perdida de calor (10,11).

Durante la primera hora de anestesia regional, la temperatura corporal disminuye 89%, durante las dos horas subsecuentes de anestesia epidural, la temperatura corporal disminuye 62%. A las tres horas disminuye 80% (12).

Los pacientes que presentaron más hipotermia fueron aquellos que recibieron anestesia general con anestesia epidural, también llamada anestesia mixta, (66.6%) probablemente por el efecto sumatorio de fármacos

tanto a nivel periférico como a nivel central. Todos los agentes anestésicos ya sea inhalados o intravenosos son capaces de inhibir la termorregulación, tanto a nivel central como periférico en una forma lineal o no lineal y a menudo son dosis dependientes (13,14).

El estudio de Jordis J y colaboradores refiere que la anestesia epidural con anestesia general producen mayor hipotermia que la técnica de anestesia general sola (15). Como es de esperarse entre más pequeño sea el niño, la posibilidad de presentar hipotermia es mayor, en este estudio el grupo de niños más pequeños, fue el grupo con mayor incidencia de hipotermia, esto es normal y lógico. Recordemos que el recién nacido y lactante tienen una superficie corporal mayor que la del adulto, significa que el área de superficie corporal es de aproximadamente 0.07 ($0.2m^2/3.0\text{ kg}$) contra 0.023 en el adulto ($1.27\text{-}m^2/75\text{ kg}$), es decir se trata de tres veces mayor el área corporal, por donde se pierde calor (piel). Las formas más frecuentes de pérdida del calor son los sistemas de evaporación, radiación, convección y conducción, pero principalmente radiación y convección.

El riesgo relativo o RR de 1.667 (IC 95%) nos habla de que la hipotermia en este grupo de edad, es de una vez y media mayor la posibilidad de presentar hipotermia perioperatoria, en relación a otros grupos de niños mayores, Es bien conocido que sus características anatómicas y fisiológicas propias hacen al menor de un año más susceptible (16).

Una limitante del presente estudio es que no se siguió a los pacientes para analizar cuáles de ellos presentaron alguna complicación relacionada con infección de la herida quirúrgica, ya que sabemos que la hipotermia inhibe la quimiotaxis y la fagocitosis de los granulocitos, e incluye inhibición de anticuerpos mediados por células T. La hipotermia daña la función inmunológica e inhibe la liberación de varis sustancias pro-inflamatorias.

La hipotermia produce una disminución en la presión parcial de oxígeno tisular y deterioro de la función inmunitaria, factores que favorecen la infección de la herida en el posoperatorio.

La incidencia de infección de la herida operatoria tiene relación directa con la tensión de oxígeno a nivel subcutáneo en los bordes de la incisión como lo demuestran los estudios de Hopfy y colaboradores (17).

En humanos, Kurz, Sessler y colaboradores y luego Mellings y colaboradores, demostraron que una disminución de la temperatura central de solo 1.9 °C aumenta la incidencia de infección de la herida operatoria de 6% a 19% en cirugía de colon así como también en cirugías limpias (18-24).

Tampoco se registró si la estancia en la unidad de cuidados intensivos se prolongó más tiempo en relación a los pacientes normotérmicos. Ya que la hipotermia moderada produce en más de dos veces el tiempo de estancia en la recuperación del TOF de cuatro. Los pacientes hipotérmicos pueden presentar falla respiratoria al momento de recalentar al paciente, en donde el relajante muscular vuelve a circular por la sangre, produciéndose más del 20% de accidentes debido a esta causa (25,26).

El vecuronio se prolongaba más del doble de su tiempo de relajación en los pacientes con hipotermia central de 2°C. Este efecto es consecuencia de una alteración farmacocinética, mientras que la farmacodinamia de esta droga permanece sin cambios durante la hipotermia leve. Situaciones similares ocurren con otros fármacos (27).

La hipotermia perioperatoria es una complicación frecuente y habitualmente subestimada en el paciente pediátrico quirúrgico, que determina un aumento significativo de efectos adversos. Esto contribuye al aumento de la morbilidad posoperatoria y hospitalaria. Conclusiones. Debido a la alta incidencia de hipotermia en este hospital y conociendo los efectos que produce dicha complicación, recomendamos de manera

obligatoria monitorizar la temperatura en quirófano con la finalidad de evitar que estos pacientes lleguen hipotérmicos a las salas de recuperación anestésica, especialmente en aquellos pacientes altamente susceptibles.

Referencias

1. Kurz A, Sessler DI, Lenhardt R. Study of Wound Infections and Temperature Group: Perioperative normothermia to reduce the incidence of surgical-wound infections and shorten hospitalization. *N Engl J Med.* 1996;334(19):1209-15.
2. Fleisher LA, Beckman JA, Brown KA, Calkins H, Chaikof E, Fleischmann KE, et al. ACC/AHA 2007. Guidelines on perioperative cardiovascular evaluation and care for noncardiac surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2007;50:1707-1732.
3. William Baptista W, Rando K. Hipotermia perioperatoria. *Anestesia Analgesia Reanimación* 2013;23(2):25-38.
4. Medina-Galvis HA, Medina-Muñoz H. Hipotermia y anestesia. *Rev Colomb Anestesiol* 1996;24(2):179-186.
5. Castillo-Monzón CG, Candia-Arana CA. Manejo de la temperatura en el perioperatorio y frecuencia de hipotermia inadvertida en un hospital general. *Rev Colomb Anestesiol* 2013;41:97-103.
6. Crisóstomo-Pineda MM, Hernández-Pérez AL, Ordóñez-Espinosa G, Riera-Kinkel C. La hipotermia y sus efectos durante la anestesia en niños. *Rev Mex Ped.* 2011;78(4): 131-138.
7. Gutiérrez S, Baptista W. Hipotermia postoperatoria inadvertida en el Hospital de Clínicas "Dr. Manuel Quintela". *Anest Analg Reanim* 2006;21(2):4-8.
8. Sessler DI. Temperature monitoring and perioperative thermoregulation. *Anesthesiology.* 2008;109(2): 318-338.
9. Kim JS, Ikeda T, Sessler DI, et al. Epidural anesthesia reduces the gain and maximum intensity of shivering. *Anesthesiology.* 1998;88: 851-857.

10. Kurz A, Sessler DI, Annadata R, et al. Midazolam minimally impairs thermoregulatory control. *Anesth Analg.* 1995;81:393–398.
11. Leslie K, Sessler DI, Bjorksten AR, et al. Propofol causes a dosedependent decrease in the thermoregulatory threshold for vasoconstriction but has little effect on sweating. *Anesthesiology.* 1994;81:353–360.
12. Matsukawa T, Sessler DI, Christensen R, et al. Heat flow and distribution during epidural anesthesia. *Anesthesiology.* 1995;83:961–967.
13. Saito T. A comparison of the body temperature during sevoflurane anesthesia and isoflurane anesthesia. *Ann N Y Acad Sci.* 1997;813:786–788.
14. Liu M, Hu X, Liu J. The effect of hypothermia on isoflu-rane MAC in children. *Anesthesiology.* 2001;94:429–432.
15. Joris J, Ozaki M, Sessler DI, et al. Epidural anesthesia impairs both central and peripheral thermoregulatory control during general anesthesia. *Anesthesiology.* 1994;80:268–277.
16. Fernández-Meré LA, Álvarez-Blanco M. Manejo de la hipotermia perioperatoria. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2012;59:379-389.
17. Hopf HV, Hunt TK, West JM. Wound tissue oxygen tension predicts the risk of wound infection in surgical patients. *Arch Surg.* 1997;132(9):997-1004.
18. Sessler DI, Olofsson CI, Rubinstein EH. The thermoregulatory threshold in humans during nitrous oxide-fentanyl anesthesia. *Anesthesiology.* 1988;69(3):357-64.
19. Melling AC, Ali B, Scott EM, Leaper DJ. Effects of preoperative warming on the incidence of wound infection after clean surgery: a randomised controlled trial. *Lancet.* 2001;358(4):876-880.
20. Campos-Suárez JM, Zaballos-Bustingorri JM. Hipotermia intraoperatoria no terapéutica: causas, complicaciones, prevención y tratamiento (I parte). *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2003;50:135-144.
21. Beilin B, Shavit Y, Razumovsky J, et al. Effects of mild perioperative hypothermia on cellular immune responses. *Anesthesiology.* 1998;89:1133–1140.
22. Biggar WD, Bohn DJ, G. Kent G, et al. Neutrophil migration in vitro and in vivo during hypothermia. *Infect Immun.* 1984;46: 857–859.
23. Bardosi L, Tekeres M. Impaired metabolic activity of phagocytic cells after anaesthesia and surgery. *Br J Anaesth.* 1985;57:520–523.
24. Van Oss CJ, Absalom DR, Moore LL, et al. Effect of temperature on the chemotaxis, phagocytic engulfment, digestion and O₂ consumption of human polymorphonuclear leukocytes. *J Reticuloendothel Soc.* 1980;27:561–565.
25. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, et al. Mild intraoperative hypo - thermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1991;74:815–819.
26. Lenhardt R, Marker E, Goll V, et al. Mild intraoperative hypothermia prolongs postanesthetic recovery. *Anesthesiology.* 1997;87: 1318–1323.
27. Heier T, Caldwell JE, Sessler DI, Miller RD. Mild intraoperative hypothermia increases duration of action and spontaneous recovery of vecuronium blockade during nitrous oxide-isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1991;74(5):815-819.
28. Liu MHX, Liu J. The effect of hypothermia on isoflurane MAC in children. *Anesthesiology,* 2001; 94:429–432.