

## EL EMPLEO LOCAL DEL ACETATO DE HIDROCORTISONA ASOCIADO CON NEOMICINA EN LAS FOSAS NASALES

Dr. M. MAÑÓS GONZALBO

La presente nota clínica trata de exponer los resultados obtenidos con el uso tópico de hidrocortisona asociada con neomicina, en las fosas nasales, en forma de instilaciones. Se ha escogido este modo de aplicación por ser el más comúnmente empleado y de más fácil manejo para los enfermos que deben seguir el tratamiento en plan ambulatorio.

Se ha trabajado con enfermos afectos: unos de rinitis agudas banales, otros con un cuadro sindrómico, vasomotor y otros, finalmente, con una sintomatología predominantemente secretoria.

Los resultados obtenidos, detallados más adelante, son francamente alentadores, representando su empleo un poderoso refuerzo en el arsenal terapéutico de preparados medicamentosos que comúnmente se emplean en el tratamiento de las afecciones rinosinusales, contribuyendo a la curación a veces y otras a una mejoría digna de considerarse en la medicación de estos procesos.

Los corticoides en las fosas na-

sales fueron empleados en el tratamiento de enfermedades alérgicas por BORDLEY, J. E.,<sup>6</sup> DILL, J. L.<sup>8</sup> y BOLSTEAD, D. S.,<sup>5</sup> GELFAND, M. L.,<sup>13</sup> LONDON, M.<sup>18</sup> y ALEXANDER, F. W.,<sup>1</sup> WALL, J. W.,<sup>32</sup> y SHURE, N.,<sup>26</sup> los cuales utilizaban preparados con cortisona, obteniendo unos autores buenos resultados, mientras que otros los conseguían indiferentes, variando la forma de aplicación desde las gotas, rociados, hasta los aerosoles en los casos de asma bronquial.

SMITH, T. T.,<sup>28</sup> consigue mejores resultados con el empleo de la hidrocortisona, en los procesos alérgicos nasales. SILCOX, L. E.,<sup>27</sup> la emplea, además de en casos alérgicos, en enfermos de rinitis aguda, con excelentes resultados. En una serie de enfermos, la usa asociada a diversos antibióticos, entre los cuales utiliza la neomicina, siendo todavía mejores los beneficios obtenidos en la terapéutica de estos pacientes.

La aplicación tópica de los corticoides en las fosas nasales, fué debida al éxito que alcanzó esta

modalidad de medicación en afecciones oculares y dérmicas de etiología alérgica, como se desprende de los trabajos de STEFFENSEN, E. H., <sup>29</sup> DUKE-ELDER, S., <sup>10</sup> WOODS, A. C., <sup>34</sup> SULLIVAN, R. D., <sup>30</sup> GOLDMAN, L. <sup>14</sup> y PRESTON, R. H., <sup>20</sup> SULZBERGER, M. B., <sup>31</sup> en los que exponen los éxitos alcanzados especialmente con la hidrocortisona, no observando intolerancias ni resistencias a los tratamientos, salvo casos muy especiales.

Asimismo HOLLANDER, J. L., <sup>16</sup> DUFF, I. F., <sup>9</sup> mediante el empleo intraarticular de corticoides, consiguen buenas respuestas antiflogísticas en procesos reumáticos, siendo las mejores aquellas que corresponden a casos en los que se usó hidrocortisona.

BOLAND, E. W., <sup>4</sup> considera a la hidrocortisona de superior acción terapéutica que la cortisona, como se desprende de los trabajos antes citados, siendo para SELYA, H., <sup>25</sup> HOLLANDER, J. L., <sup>16</sup> y otros autores el corticoide de mayor acción desensibilizante y de superior capacidad antiflogística.

La hidrocortisona es obtenida en forma de alcohol y acetato, no obstante ser más activa en igualdad de dosis la primera, se emplea más corrientemente el acetato.

Los trastornos córtico-adrenales descritos por SALASSA, R. M., <sup>23</sup> que se presentan en algunos enfermos tratados con sustancias corticoides, no comparecen en la aplicación local debido a la poca cantidad

de hormona que se utiliza en este tipo de administración.

No obstante, debe tenerse en cuenta la posibilidad de una reacción alérgica a estos preparados, citada por SMITH, T. T. <sup>28</sup>

Se le considera una acción inhibitoria sobre los fenómenos reaccionales que tienen lugar en un órgano o tejido, en la reacción de adaptación ante un estímulo o agresión.

A la vez le son conocidas propiedades reductoras de las respuestas de los elementos integrantes en el tejido conectivo, que junto con una disminución de la permeabilidad vascular le confiere un poder frenador de los procesos inflamatorios.

Asimismo tiene una acción sobre el catabolismo proteico, sobre el metabolismo acuoso y electrolítico, mientras también actúa sobre los elementos citológicos de la sangre, dando lugar a neutrofilia, linfopenia y eosinopenia.

Ahora bien, en la inflamación, existe una fase alterativa seguida de otra exudativa en la cual interviene una vasodilatación previamente, favorecida por el exceso de K, la liberación de sustancias histamínicas y pérdida de resistencia del conectivo, para venir luego un aumento de la permeabilidad vascular con trasudación, exudación e infiltración, compareciendo edema, para luego dar paso seguidamente a la fase reparativa, en la que interviene primordialmente el tejido conjuntivo.

En las respuestas alérgicas entran en juego los fenómenos reaccionales tisulares correspondientes a la acción antígeno-anticuerpo, a la vez que dicha acción da lugar a la llamada reacción de alarma de Selya, con la respuesta tensional local en el órgano o tejido correspondiente.

La alteración fundamental tisular en la alergia es el edema, debido a que existe una alteración en el tejido conectivo, tanto en los elementos celulares como en la substancia intercelular, la cual tiene tendencia a alcanzar un estado de mayor fluidez, observándose también una mayor permeabilidad vascular, ya por acción directa sobre el endotelio, ya por alteración del conectivo perivascular, ya por liberación de substancias histamínicas, las cuales, desequilibrando el sistema adreno-colinérgico, dan lugar a un predominio de este último que la favorece. Todo ello da lugar a un aumento en la cantidad de líquido en el tejido, es decir, al edema.

Por lo tanto, la hidrocortisona que tiene una acción antes expuesta, inhibitoria sobre los fenómenos reaccionales en la reacción de adaptación y sobre el conectivo y permeabilidad vascular, a la vez que interviene en el metabolismo acuoso, electrolítico y proteico, es la antítesis misma de la respuesta inflamatoria y alérgica, por lo cual, al menos en teoría, confirmada por la clínica, su acción terapéutica ha

de resultar eficaz en esta clase de afecciones.

Clínicamente se ha observado que las modificaciones vasculares y del conectivo en la inflamación tienen tendencia a normalizarse con el uso de la hidrocortisona, como asimismo en las afecciones alérgicas, no experimentando modificación la reacción antígeno-anticuerpo para FEINBERG, S. M.,<sup>12</sup> DANNENBERG, T. B.,<sup>7</sup> y MALKIEL, S.,<sup>19</sup> quienes consideran esta acción como inespecífica.

Asimismo GROBB, D.,<sup>15</sup> WINKERWERDER, W. L.,<sup>33</sup> y SCHOENRICHE, H.,<sup>24</sup> no aprecian modificación en la liberación de substancias histamínicas en los tejidos afectados, en pacientes sometidos al tratamiento con hidrocortisona, pero en cambio encuentran modificación de la reacción tisular ante las mismas, disminuyendo estas respuestas. La aplicación local de hidrocortisona es considerada por SMITH, T. T.,<sup>28</sup> como favorecedora de la actuación de los preparados antihistamínicos.

Por otra parte, el empleo tópico se justifica por la acción prolongada sobre el tejido, ya por fijación también alargada sobre el mismo, ya por sensibilización tisular a la acción antiflogística de la hidrocortisona, según observaciones experimentales de SELYA, H.<sup>25</sup>

La aplicación local disminuye el proceso inflamatorio, considerándose que dicha acción antiflogística radica a nivel del tejido lesionado.

Expuestas las acciones terapéuticas de la hidrocortisona, las afecciones en las cuales puede actuar, teniendo en cuenta que estamos hablando de aplicación local en las fosas nasales, justificado dicho uso tópico, vamos a ver por qué su empleo puede ser útil en los procesos inflamatorios y alérgicos de la mucosa nasal.

La mucosa de las fosas nasales tiene un funcionalismo complejo estudiado por PROETZ, A. W.,<sup>21</sup> en el cual intervienen el pH, lisozima, función ciliar, mecanismo neurovascular y lecho linfático, los cuales actúan en una perfecta eurritmia, que es alterada ante cualquier insulto de la índole que fuere.

La respuesta tisular es para AZOY, A.,<sup>2</sup> el fenómeno más destacado en la patología rinosinusal. En dicha respuesta interviene de modo fundamental el lecho linfático, el cual reacciona ante la agresión, dando lugar a un edema por la trasudación a través de los vasos, cuya permeabilidad ha sufrido un aumento, a la vez que se produce un deficiente drenaje del sistema linfático para ROBISON, J. M.<sup>22</sup>

En esta alteración también interviene el sistema neurovascular, muy prodigado en esta región, constituyendo por ello una zona de gran actividad reflexógena, vasomotora y secretoria, actuando en las modificaciones que experimentan los capilares y la función secretoria, siendo el punto de partida de reacciones reflejas locales:

crisis vasomotoras, bien descritas por BAAGOE, K. J.,<sup>3</sup> e incluso a distancia, como en el caso del asma bronquial.

AZOY, A.<sup>2</sup> considera en la patología rinosinusal una tendencia variable para cada seno, hacia un tipo especial de lesiones, siendo el etmoides y a la vez la mucosa nasal correspondiente a la mesoestructura donde predomina el edema y es precisamente esta zona de donde parten los estímulos que ponen en marcha las reacciones alérgicas, ya localizadas a esta región o a distancia.

Siendo la fosa nasal asiento de numerosos gérmenes que están en estado saprofito, pero susceptibles en un momento dado de dar lugar a un proceso infeccioso, ya primordial ya concomitante al principal, hemos usado una asociación con la neomicina, antibiótico que tiene una inmejorable acción local. SILCOX, L. E.<sup>27</sup> utilizó la hidrocortisona con antibióticos entre los cuales se hallaba la neomicina.

Por consiguiente, en las fosas nasales nos encontramos con una mucosa capaz de sufrir procesos flogísticos, pero con una zona sobre todo, capaz de tener gran actividad reaccional, dirigiendo las respuestas alérgicas correspondientes ya locales, ya lejanas y por ello es susceptible de experimentar la disminución o yugulación de dichas respuestas con el empleo de la asociación de la hidrocortisona y neomicina y si consideramos que en

su aplicación «in situ» la acción antiflogística tiene asiento en el tejido afectado, su empleo puede reportarnos grandes beneficios.

No obstante, en la aplicación local en las fosas nasales siempre serán imperfectos todos los medios de suministrar los fármacos, ya sea en instilaciones, vaporizaciones, nebulizaciones, rociados, pomadas e incluso inyecciones. Ello es debido a que la mucosa de las fosas nasales está en íntima conexión con la mucosa sinusal, de la que es continuación, siendo muchas veces las modificaciones de la primera fiel reflejo de las alteraciones sinusales, por lo cual ocurre que ante un fenómeno patológico no existe permeabilidad de los conductos y orificios de drenaje, no pudiendo por ello actuar las sustancias medicamentosas, que ya en estado normal de la mucosa sería difícil llegara hasta los senos por la estrechez de los mismos drenajes.

Esto justifica el que a pesar del uso tópico de la hidrocortisona en las fosas nasales, no se abandonen los tratamientos generales correspondientes, según el caso lo exija, constituyendo esta aplicación local un poderoso refuerzo de dicha terapéutica.

Hemos empleado la hidrocortisona y la neomicina en aplicación local en un conjunto de 25 pacientes clasificados en tres grupos: uno de rinitis agudas banales, otro con rinitis vasomotoras y otro con

sintomatología francamente secretoria.

En el grupo de sintomatología vasomotora los pacientes aquejaban los típicos signos de la rinitis vasomotora descrita por BAAGOE, K. J.,<sup>3</sup> es decir, crisis de estornudos, hidrorrea y obstrucción nasal importante primordialmente, además muchos enfermos presentaban cefaleas y al examen radiológico de senos paranasales demostraba una variable participación de los etmoides de discreta valoración clínica. De un conjunto de 12 enfermos han experimentado notable mejoría 9, siendo en los otros 3 casos escasa la modificación del cuadro sintomático. De los 9 casos que han mejorado, 4 aquejaban crisis vasomotoras de gran intensidad, las cuales han cedido a las pocas horas de su empleo, cortando de esta forma la agudeza de su presentación, debiéndose persistir en el tratamiento para llegar a la desaparición o casi anulación de dichas respuestas vasomotoras. De los otros 5 casos en los que las crisis eran más discretas, los resultados son buenos, variando las intensidades de mejoría.

Del grupo de sintomatología secretoria, 6 casos han sido estudiados, que presentaban obstrucción nasal, cefaleas, aparte de la secreción y algunos de ellos parestesias faríngeas. Aquí los resultados son muy variables, pues junto con discretas mejorías en tres casos, en otros tres las respuestas a la tera-

péutica han sido casi nulas, siendo lo que experimenta más mejoría la obstrucción nasal. También la participación etmoidal en estos casos, era de poca valoración clínica y fué estudiada radiográficamente.

Por último, quedan 7 casos de rinitis agudas, observándose mejorías en todos ellos, especialmente de la obstrucción nasal, remitiendo rápidamente la sintomatología en 5 casos.

El preparado utilizado ha sido una solución de acetato de hidrocortisona al 0,5 %, a la cual se agregó sulfato de neomicina, para ampliar el campo de acción en aquellos casos en que interviene una acción infectiva de un modo primordial o sobreañadida y además, por ser considerado como el antibiótico de mejor acción en la forma de aplicación local, en opinión de LIVINGOOD.<sup>17</sup> Esta asociación, tal como se ha indicado antes, también fué empleada con éxito por SILCOX, L. E.<sup>27</sup>

El pH de la solución es ligeramente ácido, para así favorecer la normalización del funcionalismo de la mucosa nasal, en la cual la primera alteración, para FABRICANT, N. D.<sup>11</sup> la constituye una alcalinización del pH.

Se ha empleado como medio de aplicación la instilación por ser fácilmente aceptado por los pacientes y permite así que puedan repetirse las aplicaciones por ellos mismos las veces que se desee sin precisar control técnico alguno. La

cantidad usada ha sido de tres, cuatro gotas en cada fosa nasal, cuatro o cinco veces al día.

No se han presentado reacciones importantes; sólo algunos enfermos aquejaron escozor en las primeras aplicaciones, siendo únicamente en un solo caso abandonado el tratamiento por el enfermo, debido a la intensidad de las molestias.

Se han observado mejorías rápidas en las crisis vasomotoras intensas correspondientes a agudizaciones del proceso alérgico, siendo los efectos menos espectaculares, pero también eficaces, en aquellos casos en los que las crisis eran más discretas.

No se ha abandonado el empleo de los antihistamínicos y modificadores del neurovegetativo, habiendo notado que favorecían los efectos de estos preparados, tanto en intensidad como en rapidez el uso tópico de la hidrocortisona, como ya observó también SMITH, T. T.<sup>28</sup>

La disminución del fenómeno obstructivo en las rinitis agudas se presenta rápidamente junto con una disminución de la fenomenología de estornudos y rinorrea, a condición de que su uso sea precoz.

Teniendo en cuenta que están en boga en el tratamiento de estas rinitis agudas los preparados antihistamínicos y que la acción de éstos parece ser reforzada con el uso local de la hidrocortisona, hace suponer que el empleo combinado

permitirá una curación rápida de este proceso, no grave, pero sí muy molesto, por la dificultad de curación unas veces y otras por ser causa de múltiples afecciones respiratorias y otorrinolaringológicas.

De lo observado en nuestros casos se desprende que el uso tópico del acetato de hidrocortisona y neomicina en las fosas nasales actúa sobre los procesos alérgicos rinossinusales, resolviendo o mejorando sensiblemente las crisis vasomotoras, especialmente si su empleo va combinado con el de antihistamínicos o preparados desensibilizantes, constituyendo a la vez un poderoso auxilio para aquellos casos en que por su sintomatología clínica y radiológica exija otras actuaciones médicas o quirúrgicas.

Asimismo constituye la indica-

ción precisa para los casos con crisis menos intensas.

En los procesos agudos banales rinógenos puede tener efectos inhibitorios sobre dicha afección, siendo de gran interés la observación de los resultados que puedan conseguirse siguiendo aquí la asociación con los ya repetidos antihistamínicos.

Finalmente, en los procesos secretorios rinógenos constituye una aportación más al conjunto de medicaciones de que disponemos para combatir a los mismos.

En resumen: el uso tópico del acetato de hidrocortisona asociado a la neomicina, en las fosas nasales, resulta verdaderamente útil, tanto en los procesos flogóticos como en los enfermos con fenomenología alérgica.

#### BIBLIOGRAFIA

1. ALEXANDER, F. W. and LONDON, M. <sup>18</sup>: «Topical Application of Cortisone in Intractable Bronchial Asthma», *J. Allergy* 22: 518 (Nov) 1951.
2. AZOY, A.: «Complicaciones Sinusales en los Procesos Dentarios», *Anales Españoles de Odontostomatología* (Febrero), 1943.
3. BAAGOE, K. J.: «Rinitis Vasomotor», Cit en K. Hansen: *Tratado de Alergia*. Edit. Labor, 395-410, 1946.
4. BOLAND, E. W. «Clinical Use of Cortisone, Hydrocortisone and Corticotropin», *J.A.M.A.*, 150: 1281 (Nov), 1952.
5. BOLSTEAD, D. S. and DILL, J. L. <sup>8</sup>: «Observations on the Local Use of Cortisone in the Nose in Allergic Rhinitis», *Laryngoscope* 61:415-422 (May) 1951.
6. BORDLEY, J. E.: *Observations on Changes Taking Place in the Upper Respiratory Tract of Pauper ACTH and Cortisone Therapy*. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 87 : 415-424 (Nov.) 1950.
7. DANNENBERG, T. B., MALKIEL, S. <sup>19</sup> and FEINBERG, S. M. <sup>12</sup>: «ACTH and Cortisone in Allergic Manifestations Therapeutic Results and Studies on Immunological and Tissue Reactivity», *J. Allergy* 22: 195 (May), 1951.
8. DILL, J. L. and BOLSTEAD, D. S. <sup>5</sup>: «Observations on the Local Use of Cortisone in the Nose in Allergic Rhinitis», *Laryngoscope* 61 : 415-422 (May) 1951.
9. DUFF, I. F. and Others: «Evidence of Direct Action of Adrenocortical Steroids on Connective Tissue: Effects on Systematic Administration of ACTH and Cortisone and Compound F on Joint Fluid in Rheumatoid Arthritis», *J. Lab. & Clin. Med.* 38: 805 (Nov), 1951.
10. DUKE-ELDER, S.: «Clinical Value of Cortisone and ACTH in Ocular Disease»: *Preliminary Assessment for Medical Research Council*, *Brit. J. Ophth.* 35: 637 (Nov) 1951.
11. FABRICANT, N. D.: «Significance of the pH of Nasal Secretions in situ», *Arch. of Otolaryng.* 34: 150-163 (July), 1941. «Significance of the pH of Nasal Se-

- cretions in situ» (Further Studies), Arch. of Otolaryng. 34: 297-306 (Aug) 1941.
12. FEINBERG, S. M., DANNENBERG, T. B.<sup>7</sup> and MALKIEL, S.<sup>19</sup>: «ACTH and Cortisonein Allergic Manifestations: Therapeutic Results and Studies on Immunological and Tissue Reactivity», J. Allergy 22: 195 (May), 1951.
  13. GELFAND, M. L.: «Administration of Cortisone by the Aerosol Method in the Treatment of Bronchial Asthma», New England J. Med. 245: 293 (Aug) 1951.
  14. GOLDMAN, L. and PRESTON, R. H.<sup>20</sup>: «Local Tissue Reactions to Cortisone and Hydrocortisone (Compound F) in Man», A.M.A. Arch. Dermat. & Syph. 67: 163 (Feb) 1953.
  15. GROBB, D., WINKERWERDER, W. L.<sup>33</sup> and SCHOENRICH, E. H.<sup>24</sup>: «Effect of Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) Administration of Skin, Conjunctival and Nasal Mucous Membrane Reactivity to Histamine and Antigens in Man», Bull. John Hopkins Hosp. 90: 301 (April), 1952.
  16. HOLLANDER, J. L. and Others: «Hydrocortisone and Cortisone injected into Arthritic Joints: Comparative Effects of and Use of Hydrocortisone as a Local Antiarthritic Agent», J.A.M.A., 147: 1629 (Dec), 1951.
  17. LIVINGOOD and Others: J.A.M.A., 148: 334, 1952.
  18. LONDON, M. and ALEXANDER, F. W.<sup>1</sup>: «Topical Application of Cortisone in Intractable Bronchial Asthma», J. Allergy 22: 518 (Nov) 1951.
  19. MALKIEL, S., FEINBERG, S. M.<sup>12</sup> and DANNENBERG, T. B.<sup>27</sup>: «ACTH and Cortisone in Allergic Manifestations: Therapeutic Results and Studies on Immunological and Tissue Reactivity», J. Allergy 22: 195 (May), 1951.
  20. PRESTON, R. H. and GOLDMAN, L.<sup>14</sup>: «Local Tissue Reactions to Cortisone and Hydrocortisone (Compound F) in Man», A.M.A. Arch. Dermat. & Syph. 67: 163 (Feb) 1953.
  21. PROETZ, A. W.: «Applied Physiology of the Nose», Annals Publishing Co., St Louis (Second Printing), 1943.
  22. ROBISON, J. M.: «Lymphangitis of the retropharyngeal Lymphatic System», Arch. of Otolaryng. 40: 385-395 (Nov) 1944.
  23. SALASSA, R. M. and Others: «Postoperative Adrenal Cortical Insufficiency Following Treatment with Cortisone», J.A.M.A., 152: 1.509 (Aug.), 1953.
  24. SCHOENRICH, E. H., GROBB, D.<sup>15</sup>, and WINKERWERDER, W. L.<sup>33</sup>: «Effect of Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) Administration on Skin, Conjunctival and Nasal Mucous Membrane Reactivity to Histamine and Antigens in Man», Bull. Johns Hopkins Hosp. 90: 301 (April), 1952.
  25. SELYA, H.: «Mechanism Through Which Hydrocortisone Affects the Resistance of Tissues to Injury», J.A.M.A. 152: 1207 (July), 1953.  
«The Diseases of Adaptation Intrductory Remarks: Recent Progress in Hormone Research edited by G. Pincus, New-York, Academic Press, Inc., 1953, Vol 8, pp 117-143.
  26. SHURE, N. and WALL, J. W.<sup>32</sup>: «Intranasal Cortisone», A. M. A. Arch. Otolaryng. 56: 172 (Aug.), 1952.
  27. SILCOX, L. E.: «The Intranasal Use of Hydrocortisone Alcohol», A.M.A. Arch Otolaryng. 60: 431-439 (Oct) 1954.
  28. SMITH, T. T.: «Local Use of Hydrocortisone Acetate in the Nose», A.M.A. Arch. Otolaryng. 60: 24-36 (July) 1954.
  29. STEFFENSEN, E. H.: Corticotropin, Cortisone, and Hydrocortisone in Treatment of Ocular Disease», J. A. M. A., 150: 1.660 (Dec.), 1952.
  30. SULLIVAN, R. D. and others: «Local Injections of Hydrocortisone into Skin Lesions of Sarcoidosis», J.A.M.A. 152: 308 (May) 1953.
  31. SZLZBERGER, M. B. and others: «The Effect of Topically Applied Compound F in Selected Dermatoses», J. Invest. Dermat. 19: 101, 1952.  
«Hydrocortisone (Compound F) Acetate Ointment in Dermatological Therapy», J.A.M.A. 151: 468 (Feb) 1953.
  32. WALL, J. W. and SHURE, N.<sup>26</sup>: «Intranasal Cortisone», A. M. A. Arch. Otolaryng. 56: 172 (Aug) 1952.
  33. WINKERWERDER, W. L., SCHOENRICH, E. H.<sup>24</sup>, and GROBB, D.<sup>15</sup>: «Effect of Adrenocorticotropic Hormone (ACTH) Administration on Skin, Conjunctival and Nasal Mucous Membrane Reactivity to Histamine and Antigens in Man», Bull. Johns Hopkins Hosp. 90: 301 (April), 1952.
  34. WOODS, A. C.: «Uses and Limitations of ACTH and Cortisone in Ophthalmology», Brit. J. Ophth. 36: 401 (Aug) 1952.