

January 2013

Presencia de obstrucción recurrente de las vías aéreas en un grupo de caballos criollos colombianos con signología respiratoria

Cristian Alejandro Castillo Franz

Corporación Universitaria Lasallista, cricastillo@lasallistadocentes.edu.co

Ana Patricia Suárez Ortega

Universidad de Buenos Aires, anasuor@hotmail.com

Juliana Mira Hernández

Corporación Universitaria Lasallista, jumira@lasallista.edu.co

Follow this and additional works at: <https://ciencia.lasalle.edu.co/mv>

Citación recomendada

Castillo Franz CA, Suárez Ortega AP y Mira Hernández J. Presencia de obstrucción recurrente de las vías aéreas en un grupo de caballos criollos colombianos con signología respiratoria. *Rev Med Vet.* 2013;(26): 37-45. doi: <https://doi.org/10.19052/mv.2502>

This Article is brought to you for free and open access by the Revistas Unisalle at Ciencia Unisalle. It has been accepted for inclusion in Revista de Medicina Veterinaria by an authorized editor of Ciencia Unisalle. For more information, please contact ciencia@lasalle.edu.co.

Presencia de obstrucción recurrente de las vías aéreas en un grupo de caballos criollos colombianos con signología respiratoria*

Cristian Alejandro Castillo Franz¹ / Juliana Mira Hernández² / Ana Patricia Suárez Ortega³

* Aproximación a la prevalencia de obstrucción recurrente de las vías aéreas en caballos criollos colombianos con signología respiratoria, diagnosticados mediante lavado broncoalveolar, en el Valle de Aburrá. Investigación realizada entre los meses de mayo del 2010 a noviembre del 2011 en el Valle de Aburrá, Antioquia, Colombia. Proyecto financiado por la Vicerrectoría de Investigación de la Corporación Universitaria Lasallista en la modalidad de mediana cuantía, convocatoria 2010.

1 Médico veterinario, licenciado en Ciencias Veterinarias, MSc. Docente de tiempo completo de Medicina Veterinaria, Corporación Universitaria Lasallista, Antioquia, Colombia.
✉ cricastillo@lasallistadocentes.edu.co

2 Médica veterinaria. Docente de cátedra de Medicina Veterinaria, Corporación Universitaria Lasallista. Clínica de equinos, Clínica Veterinaria Lasallista Hermano Octavio Martínez López, Fsc., Antioquia, Colombia.
✉ jumira@lasallista.edu.co

3 Médica veterinaria. Estudiante de Maestría en Endocrinología, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
✉ anasuor@hotmail.com

Cómo citar este artículo: Castillo Franz CA, Mira Hernández J, Suárez Ortega AN. Presencia de obstrucción recurrente de las vías aéreas en un grupo de caballos criollos colombianos con signología respiratoria. Rev Med Vet. 2013;(26):37-45.

Resumen

El objetivo de este estudio es determinar la presencia de obstrucción recurrente de las vías aéreas (ORVA) mediante un lavado broncoalveolar (LBA) en un grupo de veinte equinos criollos colombianos con signología respiratoria. A cada animal se le realizó un examen clínico para corroborar la alteración respiratoria y poder realizar posteriormente el LBA. Los resultados obtenidos muestran que un 65 % de los animales del estudio resultó positivo a ORVA, teniendo como base la clínica y los resultados del LBA, y que del total de animales positivos un 61,5 % presentó esta afección en forma severa. También se encontró una asociación entre la cantidad de neutrófilos en relación con la coloración del líquido del LBA y una relación inversa entre la citología celular de macrófagos y neutrófilos. Se concluye que el caballo criollo colombiano, al igual que otras razas equinas, presenta ORVA, en algunos casos de forma severa, relacionados con factores predisponentes como alojamiento y estabulación.

Palabras clave: obstrucción recurrente de las vías aéreas, lavado broncoalveolar, equino.

Presence of Recurrent Airway Obstruction in a Group of Colombian Native Horses with Respiratory Symptoms

Abstract

The purpose of this study was to determine the presence of recurrent airway obstruction (RAO) through bronchoalveolar lavage (BAL) in a group of twenty Colombian native horses with respiratory symptoms. Each animal underwent a clinical examination in order to corroborate the respiratory disturbance and later perform the BAL. The results obtained showed that 65% of the animals under study tested positive for RAO, based on the clinical and BAL results, and that, among the total number of animals that tested positive, 61.5% suffered a severe form of such condition. We also found an association between the number of neutrophils and the color of the BAL fluid, and an inverse relationship between cell cytology of macrophages and neutrophils. It is concluded that the Colombian native horse, like other horse breeds, suffers from RAO, sometimes severely, related to predisposing factors such as accommodation and stabling.

Keywords: Recurrent airway obstruction, bronchoalveolar lavage, equine.

Presença de obstrução recorrente das vias aéreas em um grupo de cavalos *criollos* colombianos com signologia respiratória

Resumo

O objetivo deste estudo foi determinar a presença de obstrução recorrente das vias aéreas (ORVA) mediante um lavado bronco alveolar (LBA) em um grupo de vinte equinos *criollos* colombianos com signologia respiratória. Com cada animal foi realizado um exame clínico para corroborar a alteração respiratória e poder realizar posteriormente o LBA. Os resultados obtidos mostram que o 65 % dos animais do estudo teve um resultado positivo a ORVA, tendo como base a clínica e os resultados do LBA e que do total de animais positivos 61,5 % apresentou esta afecção em forma severa. Também se encontrou uma associação entre a quantidade de neutrófilos em relação com a coloração do líquido do LBA e uma relação inversa entre a citologia celular de macrófagos e neutrófilos. Conclui-se que o cavalo *criollo* colombiano, igualmente a outras raças equinas, apresenta ORVA, e em alguns casos de forma severa, relacionados com fatores predisponentes como alojamento e estabulação.

Palavras chave: obstrução recorrente das vias aéreas, lavagem bronco alveolar, equino.

INTRODUCCIÓN

La obstrucción recurrente de las vías aéreas (ORVA) es una de las enfermedades respiratorias alérgicas más comunes del equino. La domesticación del caballo llevó a que fuera expuesto a ambientes pobremente ventilados que han llevado a daños en su sistema respiratorio (1, 2).

ORVA se define como una enfermedad reversible, inflamatoria y obstructiva del sistema respiratorio debido a una exposición a agentes inductores. Estudios recientes han demostrado una predisposición genética para que el desarrollo de ORVA sea moderado o severo (1, 3, 4). Los caballos estabulados tienen un riesgo aumentado de desarrollar este síndrome respiratorio crónico, recurrente y debilitante (5). Normalmente es una enfermedad de caballos adultos mayores de siete años (6).

Recientemente se ha sugerido que ORVA puede resultar de una inflamación específica a la inhalación de agentes pro-inflamatorios como moho, endotoxinas, partículas y gases nocivos que están

presentes en el medio ambiente donde se encuentra el caballo (5). Entre los agentes que inducen este cuadro están las esporas de varios hongos como son *Aspergillus fumigatus*, *Faenia rectivirgula* y *Thermoactinomyces vulgaris*. Los ácaros del polvo *Tyrophagus putrescentiae*, *Cheyletus eruditus*, *Acarus farris* y *Ryzoglyphus* sp. se alimentan de esporas de hongos y las eliminan por la materia fecal, actuando así los ácaros como inductores de alergia o por la liberación de esporas en sus heces (7).

Después de la exposición al agente se inicia la llegada de neutrófilos a las vías aéreas, acompañada de una obstrucción que es consecuencia de broncoespasmos, acúmulo de secreciones mucosas y el engrosamiento de la pared. Este último debido a la hipertrofia del músculo liso, el cual es hiperreactivo a los mediadores de la inflamación y neurotransmisores como la acetilcolina (8-10).

Hay evidencia de la participación de endotoxinas e inmunidad innata, reacciones de hipersensibilidad, respuesta inmunológica por linfocitos T helper 2, mastocitos y susceptibilidad genética (6, 11).

La respuesta alérgica es causada por la inmunoglobulina E y linfocitos T helper 2. Se encuentran diversos tipos de células en el lumen de las vías aéreas (macrófagos, linfocitos y neutrófilos) (12).

Dentro de los signos clínicos los caballos pueden mostrar tos con elevada intensidad (especialmente en actividad) con descarga nasal mucopurulenta; normalmente no suelen presentar fiebre y muestran un incrementado esfuerzo espiratorio (13). La frecuencia respiratoria puede estar normal o aumentada (12). La línea de esfuerzo o del huélfago es causada por la hipertrofia de los músculos oblicuos y rectos abdominales externos, puede haber pérdida de peso, intolerancia al ejercicio y renuencia a moverse. A la auscultación torácica se evidencian sibilancias y crepitaciones, y a nivel traqueal pueden existir estertores (12).

El diagnóstico se basa en los signos clínicos y en la anamnesis (manejos del ambiente como ser estabulados en sitios con mucho polvo y ser alimentados con heno). La evaluación citológica de las secreciones broncoalveolares a través de los lavados revela un alto porcentaje de neutrófilos no degenerados (normalmente superior al 20 %); las bacterias intra o extracelulares son raras, pero el polen y las hifas de hongos pueden ser visibles (12). También se cuenta con otros métodos diagnósticos como biopsias pulmonares transtorácicas o transbronquiales pero son menos útiles que el lavado broncoalveolar (LBA) (14).

Una terapia efectiva requiere la reducción de la inflamación, manejando el ambiente, el uso de agentes antiinflamatorios, particularmente corticosteroides (15). Los broncodilatadores son usados por corto tiempo y alivian la obstrucción aérea. Generalmente los caballos mejoran cuando se quitan de la fuente del polvo, por ejemplo al llevarlos a pasturas, pero teniendo en cuenta que el cuadro se pue-

de agravar si se devuelven al origen del polvo (16, 17). La inhalación terapéutica de corticosteroides se hace más segura y efectiva para el tratamiento de ORVA (18, 19). El pronóstico de la enfermedad dependerá del buen manejo ambiental y alimentario del equino, pues son los factores predisponentes para la enfermedad y los que exacerbaban su presentación (12).

Muchos de los signos clínicos compatibles con ORVA se presentan con bastante frecuencia en los caballos de estudio, y al no tener del todo claro la etiología precisa, se realizó entonces un tratamiento sintomático de ellos. Esto trajo como consecuencia no saber una aproximación de la frecuencia de esta afección en el caballo criollo colombiano con signología respiratoria, diagnosticado mediante LBA.

De esta manera se podrán diferenciar los cuadros de origen alérgico o infeccioso, ya que el tratamiento y evolución son distintos en ambos, lo cual de alguna u otra manera se ve reflejado en el aspecto económico del propietario y del valor comercial del animal por su mejor desempeño.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se utilizaron veinte equinos criollos colombianos distribuidos en el Valle de Aburrá, con signología respiratoria sospechosa de ORVA y mayores de cinco años de edad. Para el caso de la signología respiratoria se tuvo en cuenta el motivo de consulta de los propietarios, montadores o colegas de campo, donde se incluían: baja del rendimiento del animal, tos crónica, secreciones respiratorias, cansancio rápido, línea del huélfago, movimientos anómalos del ano del animal en la respiración, sumado a las condiciones de alojamiento. Inicialmente se realizó un examen físico para confirmar la presencia de un proceso respiratorio y luego se procedió a realizar el LBA.

Con una correcta sujeción, se sedó el animal con xilazina (0,8 mg/kg IV) y cinco minutos después con butorfanol (0,01 mg/kg IV). Pasados diez minutos se procedió a introducir la sonda de LBA (sonda Bivona) vía nasotraqueal hasta un bronquio de tercera o cuarta generación; punto en el cual se insuflaba el balón de fijación de la sonda para mantenerla en posición. Se infundieron aproximadamente 150 ml de solución salina fisiológica a 37 °C usando jeringas de 50 ml a través de la válvula de tres vías de la sonda, para ser recuperados aproximadamente unos 50 ml. La muestra fue depositada en tubos con EDTA y enviada a un laboratorio clínico veterinario con personal capacitado en lecturas de lavado broncoalveolar para su análisis físico y citológico. Este laboratorio presta sus servicios a la institución y cuenta con varios docentes del Programa de Medicina Veterinaria.

Los resultados obtenidos fueron analizados de acuerdo con el tipo de variables (cualitativas o cuantitativas), usando como factor dependiente los neutrófilos. Para los análisis se usó el *software* computacional STATGRAPHICS Centurion.

RESULTADOS

De los veinte caballos criollos colombianos muestreados en esta investigación, un 65 % de los animales con signología clínica respiratoria tuvo características citológicas en el LBA que los hace ser considerados positivos a ORVA, al tener una neutrofilia superior al 20 %; el 35 % restante, a pesar de presentar la signología clínica respiratoria, la citología del LBA los hace sospechosos de otro tipo de alteración (enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, viral o bacteriana) (figura 1).

A las variables cualitativas (color, transparencia y moco) de los LBA se les realizó un análisis de varianza por medio de un ANOVA multifactorial,

usando como variable dependiente a los neutrófilos y como factores a las variables cualitativas. De esta manera se descompuso la variabilidad de los neutrófilos en contribución debida a los factores para buscar cuál de ellos tenía un efecto estadísticamente significativo, así como la significancia entre los factores. Para el caso de la transparencia y el color no existieron diferencias estadísticamente significativas, ya que los valores p fueron de 0,0813 y 0,3249 respectivamente. Sin embargo, para el caso del color, el valor de p fue de 0,042 ($p \leq 0,05$ con un nivel de confianza del 95 %) teniendo un efecto estadísticamente significativo sobre los neutrófilos (figura 2).

A las variables cuantitativas (neutrófilos, linfocitos, macrófagos, macrófagos activados, eosinófilos y mastocitos) se les realizó una regresión multivariada para resumir varias columnas de datos cuantitativos; se calcularon correlaciones, covarianzas y correlaciones parciales. De los resultados obtenidos, la única variable que tuvo una diferencia estadísticamente significativa en relación con los neutrófilos fue la de los macrófagos, con un p de 0,0001 ($p \leq 0,05$ con un nivel de confianza del 95 %). Para las mismas variables el coeficiente de correlación fue de $-0,778$, indicando una relación moderadamente fuerte entre las variables. La figura 3 indica que hay una correlación negativa moderadamente fuerte entre ambas variables.

DISCUSIÓN

En equinos sanos la mayor población de células en un LBA consiste en macrófagos alveolares, linfocitos, células cebadas, pocos neutrófilos y eosinófilos. La inflamación es un elemento clave de la patogenia de las enfermedades pulmonares crónicas (20). Durante una exacerbación de ORVA la citología del LBA se caracteriza por un significativo aumento de neutrófilos y, en menor grado, de

Figura 1. Distribución relativa de neutrófilos en LBA de veinte equinos criollos colombianos con signología respiratoria compatible con ORVA

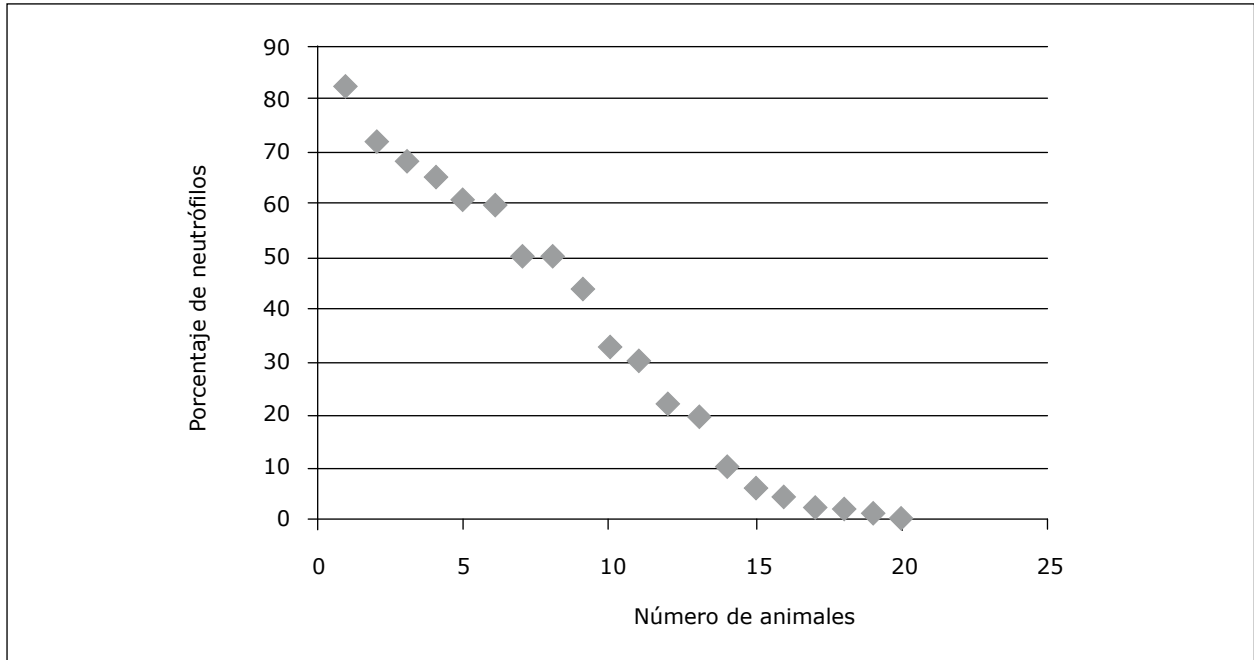
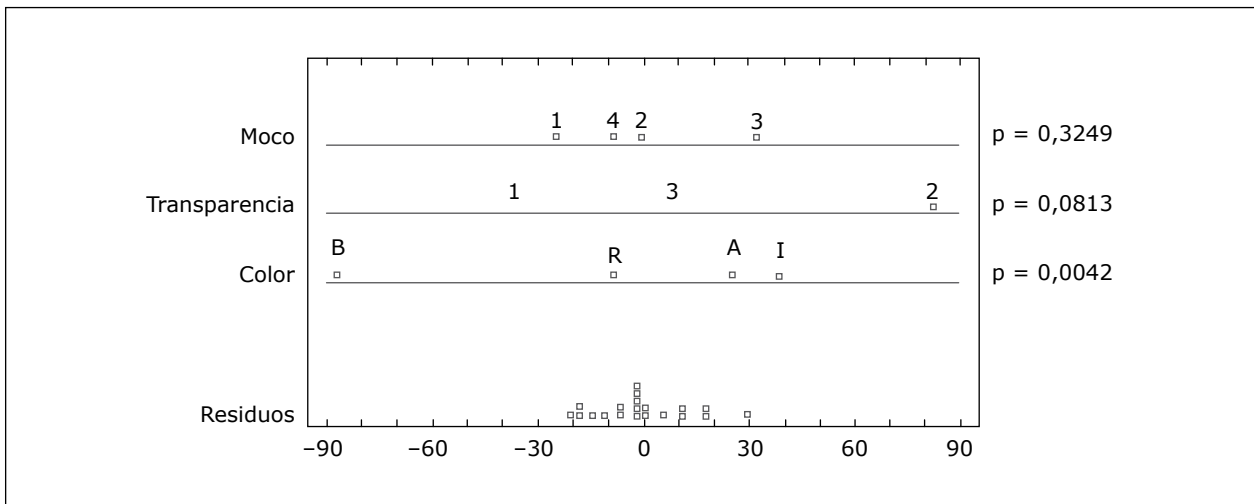
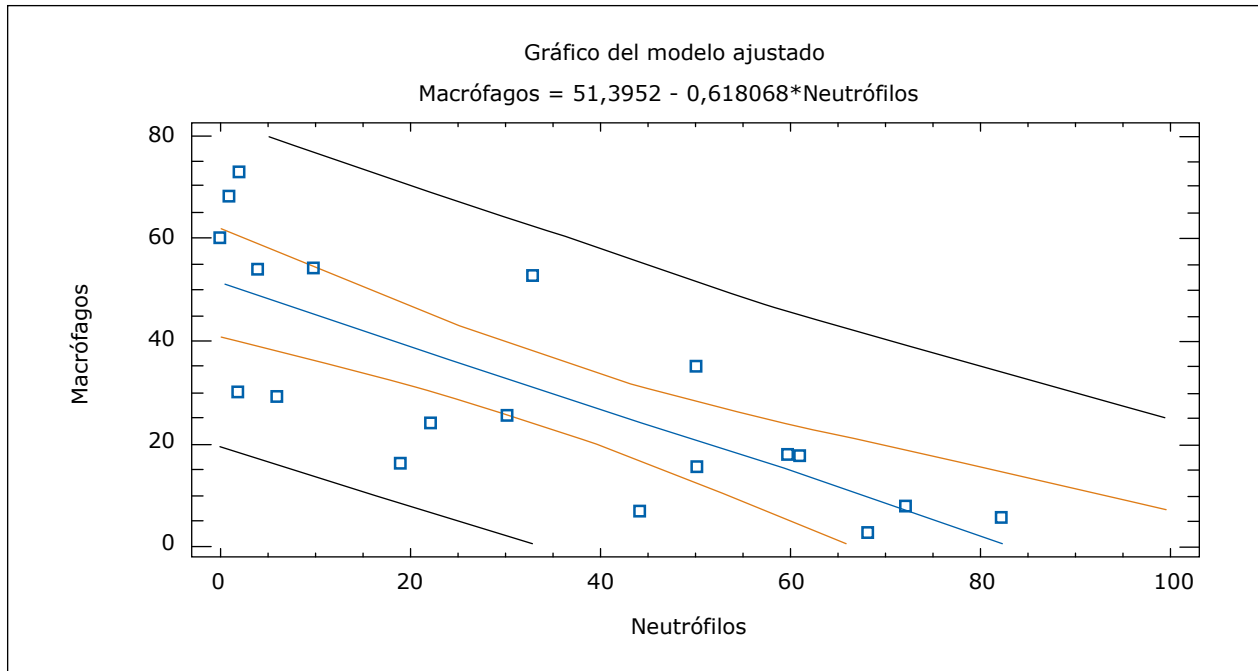


Figura 2. Análisis de varianza de variables cualitativas (moco, transparencia y color) sobre los neutrófilos en LBA de veinte equinos criollos colombianos con signología respiratoria sospechosa de ORVA en el Valle de Aburrá



* Moco: 1 ausente, 2 escaso, 3 moderado, 4 abundante. Transparencia: 1 transparente, 2 levemente turbio, 3 turbio. Color: B: blanco; R: rojizo; A: amarillo; I: incoloro.

Figura 3. Regresión lineal simple de variable independiente (neutrófilos) sobre una variable dependiente (macrófagos)

eosinófilos y mastocitos (7). Un porcentaje incrementado de neutrófilos generalmente superior al 25 % en el LBA es indicativo de la afección (21). Estudios realizados en otras razas equinas usan un porcentaje relativo superior al 20 % como indicativo de ORVA (22, 23). Un incremento superior al 50 % indica animales severamente afectados, y ese valor incluso a veces puede llegar a ser superior al 90 % (24, 25).

En esta investigación se usó como límite inferior una neutrofilia relativa en el LBA del 20 %, y se encontró un 65 % de los animales en tal condición; equinos que presentaron tanto la signología respiratoria como las características citológicas en el LBA. Esto es bastante importante de tener en cuenta, ya que quiere decir que del total de patologías respiratorias que se presentan en los equinos utilizados en este estudio, más de la mitad padecen ORVA. Hecho que debe tenerse en cuenta en terreno donde no es costumbre realizar un LBA a

los caballos cuando presentan alteraciones respiratorias, por lo tanto son mal diagnosticados y tratados, y se obtienen resultados poco satisfactorios, lo cual obviamente empeora aún más la condición respiratoria del animal.

Del total de animales afectados por ORVA un 61,5 % fue considerado como severamente afectado, teniendo en cuenta la clínica y citología del LBA. Esto es distinto a lo encontrado en otras investigaciones donde el porcentaje principal de animales afectados por esta patología es leve (22). Esta diferencia posiblemente se deba a lo ya explicado de la poca utilización del LBA como ayuda diagnóstica, sumado a que muchas veces las condiciones de estabulación no son las más adecuadas y que se consulta al profesional veterinario cuando el cuadro ya está demasiado avanzado en gravedad. Esto también es un punto importante de tener en cuenta, respecto a que un porcentaje alto de equinos utilizados en esta investigación tenía ORVA.

De ellos, más de la mitad ya tenía signos severos. Esta situación se puede prevenir fácilmente realizando los correctos métodos diagnósticos y mejorando las condiciones de mantenimiento de los animales.

Un 35 % del total de animales utilizados en el estudio presentó recuentos de neutrófilos tan bajas que no son de interés para llegar a ser considerados como afectados por ORVA, pudiendo quizás padecer algún otro tipo de afección respiratoria (enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, viral o bacteriana o problemas mecánicos obstructivos de vías aéreas superiores), teniendo en cuenta que las características citológicas del lavado broncoalveolar de estos animales eran consideradas normales al estar la celularidad dentro de los rangos con valores de neutrófilos que nunca superaban el 5 %. Esto abre nuevas posibilidades investigativas para saber qué agentes pueden ser los más importantes involucrados en este caso, pero que están fuera del objetivo de esta investigación.

El color del LBA normal es claro o ligeramente turbio con una capa de surfactante en su superficie (26). Los resultados obtenidos en este estudio demostraron una diferencia estadísticamente significativa entre los neutrófilos y el color, lo que quiere decir que al aumentar la cantidad de neutrófilos en un LBA habrá un cambio en la coloración, dejando esta de ser clara y siendo posiblemente blanquecina.

Respecto al análisis de las variables cuantitativas como neutrófilos y macrófagos, la correlación dio como resultado que al existir un mayor porcentaje de macrófagos en el LBA existía una disminución en el porcentaje de neutrófilos, lo cual se corrobora con la literatura para el caso de animales que no tienen ORVA (7, 24, 26).

El caballo criollo colombiano puede llegar a desarrollar ORVA debido a las condiciones en que es

mantenido un porcentaje importante de estos animales, siendo esta investigación la primera fase de futuros proyectos a desarrollar respecto a patologías del sistema respiratorio equino.

CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos permiten concluir que un 65 % de los caballos criollos colombianos con signología respiratoria muestreados en esta investigación presenta características citológicas en el LBA para ser considerado positivo a ORVA. De este porcentaje un 61,5 % presentó esta afección en forma severa.

También se concluye que hay una relación directa entre la coloración del líquido del LBA y el porcentaje de neutrófilos presentes, y una relación inversa en la citología del LBA entre los porcentajes de macrófagos y neutrófilos.

Es importante seguir profundizando esta patología en equinos de nuestro medio, en las distintas regiones del país, buscando a su vez cuáles podrían ser los agentes involucrados en la presentación del cuadro con el tipo de respuesta inmunológica del animal, para así establecer mejores medidas preventivas y terapéuticas.

AGRADECIMIENTOS

A la Vicerrectoría de Investigación de la Corporación Universitaria Lasallista, por la financiación y el apoyo constante. Al Programa de Medicina Veterinaria de la Corporación Universitaria Lasallista por su apoyo y colaboración. A la Asociación de Criadores de Caballos Criollos Colombianos de Silla (Asdesilla) por facilitar animales y ser un aporte constante en la prestación de animales para nuestras investigaciones. A las Pesebreras del Valle de Aburrá por facilitar animales, y al Laboratorio Clí-

nico Veterinario Bioanalysis, por el procesamiento de las muestras.

REFERENCIAS

1. Pirie S. Allergic respiratory disease: where are we now? Documento procedente de European Veterinary Conference Voorjaarsdagen; 2008, Países Bajos.
2. Kutasi O. et al. The role of the owner in the diagnosis and prognosis of RAO. Documento procedente de Meeting of the Italian Association of Equine Veterinarians; 2007, Italia.
3. Marti E, Ohnesorge B. Genetic Basis of Respiratory Disorders. Documento procedente de Equine Respiratory Diseases; 2002, Estados Unidos de América.
4. Lekeux P. et al. Gene transcription and oxidant injury in heaves. Documento procedente de Second World Equine Airways Symposium; 2001, Escocia.
5. Lavoie JP. Heaves in horses: allergy or non-specific response to environmental antigens? Documento procedente del Congreso de Medicina y de Cirugía equina; 2009, Italia.
6. Robinson E. COPD, Heaves, RAO, IAD: Understanding the phenotypes of equine airway disease. Documento procedente de Southern European veterinary conference; 2008, Barcelona, España.
7. Morán G, Araya O, Folch H. Obstrucción recurrente de las vías aéreas en el caballo. Arch. Med. Vet. 2006;38(3):207-217.
8. Lugo, J. et al. Airway inflammation, Mucus Cell metaplasia, and mucus secretions in horses with Heaves. Documento procedente de 50th Annual convention of the American association of equine practitioners; 2004, Estados Unidos de América.
9. Brazil T. The role of neutrophils in equine heaves. Documento procedente de Second World equine Airways Symposium; 2001, Escocia
10. Lavoie J, Martin, J. Lung remodeling in the horse with heaves. Documento procedente de 5th Third World equine airways symposium; 2005, Estados Unidos de América.
11. Lindén A. IL-17 and Neutrophil Mobilization in lungs. Documento procedente de World Equine Airways Symposium; 2009, Suiza.
12. Ainsworth D. Review of recurrent airway obstruction (RAO, Heaves): Diagnosis and treatment options. Documento procedente de AAEP Focus on upper and lower Respiratory diseases; 2010, Estados Unidos de América.
13. Robinson E. COPD, RAO, Heaves, IAD: Sorting out the phenotypes of chronic airway disease in the horse. Documento procedente de 57th Annual Meeting of the American College of Veterinary Pathologists & 41st Annual Meeting of the American Society for Veterinary Clinical Pathology; 2006, Tucson, Arizona.
14. Schumacher J, Moll H. Lung Biopsy. A Manual of equine Diagnostic Procedures. Estados Unidos de América: Teton New Media; 2011.
15. Robinson E. et al. Why is oral prednisone ineffective for treatment of heaves. Documento procedente de Annual convention of the AAEP; 2000, Estados Unidos de América.
16. Jackson C. et al. Prednisone - Is it really effective in the treatment of chronic obstructive pulmonary diseases? Documento procedente de Annual convention of the AAEP; 1999, Estados Unidos de América.
17. Robinson E. Evidence-based medicine applied to heaves. Documento procedente de Second World equine Airways Symposium; 2001, Escocia.
18. Rush B. Aerosolized Drugs. Documento procedente de The North American Veterinary Conference; 2006, Estados Unidos de América.
19. Viel L. et al. Therapeutic efficacy of Inhaled fluticasone propionate in Horse with chronic obstructive pulmonary disease. Documento procedente de Annual convention of the AAEP; 1999, Estados Unidos de América.
20. Cesarini C. Inflamación pulmonar crónica en el caballo: Obstrucción recurrente de las vías aéreas. Equinus 2009;(23):8-20.
21. Lavoie JP. Blackwell's five-minute veterinary consult EQUINE (2^a ed). s. l.: Editorial Office, 2008.

22. Morán G, Araya O, Folch. Características citológicas del lavado broncoalveolar y respuesta inmune frente al *Aspergillus fumigatus* en caballos Chilotés con obstrucción recurrente de las vías aéreas. Arch. Med. Vet. 2009;41:183-8.
23. Couëtil L. Inflammatory airway disease of horses. J Vet Intern Med. 2007;(21):356-361.
24. Robinson E. Recurrent Airway obstruction (Heaves). Documento procedente de Equine Respiratory Diseases; 2001, Estados Unidos de América.
25. Robinson E. Pathogenesis and Management of airway disease. Documento procedente de Annual convention of the AAEP; 1997, Estados Unidos de América.
26. Schumacher J, Moll H. Collection of lower Airway Secretions. A Manual of equine Diagnostic Procedures. Estados Unidos de América: Teton New Media; 2011.

