

Efecto analgésico postoperatorio de la morfina intraarticular en la artroscopia de rodilla

J. Calmet⁽¹⁾, A. Vicente⁽¹⁾, S. Boada⁽²⁾, B. Solsona⁽²⁾, J. Giné⁽¹⁾

⁽¹⁾Servicio de Cirugía Ortopédica y Traumatología.

⁽²⁾Servicio de Anestesia y Reanimación.

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII.
Universitat Rovira y Virgili. Tarragona.

Correspondencia:

Dr. J. Calmet

Hospital Universitari de Tarragona Joan XXIII

c/ Mallafre Guasch, 4

43007 Tarragona

E-mail: jcalmet@galenics.com

Se ha realizado un estudio prospectivo para determinar el efecto analgésico de la morfina intraarticular en el postoperatorio de la meniscectomía parcial por artroscopia, practicada en régimen de cirugía mayor ambulatoria. Los pacientes del grupo 1 (n = 20) recibieron 1 mg de morfina intraarticular diluida en 30 cc de suero fisiológico, mientras que los pacientes del grupo 2 (n = 20) recibieron 30 cc de suero fisiológico intraarticular y constituyeron el grupo control. Se ha evaluado el tiempo de analgesia postoperatorio y el nivel de dolor al cabo de 1, 2, 3, 12 y 24 horas tras la intervención, y la necesidad de analgésicos durante las primeras 24 horas. Se concluye que la administración de 1 mg de morfina intraarticular no confiere efectos analgésicos superiores al placebo tras la meniscectomía parcial por artroscopia.

Palabras clave: Meniscectomía, artroscopia, morfina intraarticular, cirugía mayor ambulatoria.

Postoperative analgesic effect of intraarticular morphine in knee arthroscopy. A prospective study was designed and performed in order to assess the postoperative analgesic effect of intraarticular morphine during arthroscopic outpatient partial meniscectomy. Group 1 patients (n = 20) received postoperative injection of intraarticular morphine, 1 mg diluted in 30 cc saline. Group 2 patients (n = 20) received only 30 cc saline and were considered the control group. Several parameters were evaluated, including the postoperative analgesic effect, the level of postoperative pain 1, 2, 3, 12 and 24 hours after, and need for supplemental pain medication during the first 24 hours. We conclude that the intraarticular injection of 1 mg of morphine during outpatient partial meniscectomy adds no significant postoperative analgesia other than that related to the placebo effect.

Key words: Meniscectomy, arthroscopy, intraarticular morphine, outpatient surgery.



El empleo de técnicas de cirugía artroscópica en régimen de cirugía mayor ambulatoria obliga a buscar un tratamiento analgésico postoperatorio eficaz y seguro. La :

instilación de anestésicos locales intraarticulares se ha realizado de forma habitual en el tratamiento del dolor postoperatorio y, aunque algunos estudios han confirmado su eficacia⁽¹⁻⁴⁾,

otros lo ponen en duda⁽⁵⁻⁸⁾. Katz y cols.⁽⁹⁾ han estudiado la farmacocinética de la bupivacaína después de su instilación intraarticular en la rodilla, y han determinado que una dosis de 30 ml de bupivacaína al 0,5% es segura y no da lugar a concentraciones plasmáticas tóxicas. Sin embargo, han ido apareciendo descripciones de posibles efectos secundarios de la bupivacaína, algunos de ellos potencialmente graves como: parestesias bucales y periorales, habla dificultosa, convulsiones^(10,11), alteraciones de la presión arterial y de la frecuencia cardíaca, arritmias ventriculares^(12,13) incluso parada cardíaca⁽¹⁴⁾ y reacciones de hipersensibilidad y urticaria⁽¹⁵⁾. A finales de la década de los 80 y primeros de los 90, Stein y cols.⁽¹⁶⁾ y Stein⁽¹⁷⁾ demostraron la presencia de receptores para opiáceos en las terminaciones nerviosas aferentes del tejido sinovial inflamado. Desde entonces, diversos estudios han obtenido resultados contradictorios con el uso de morfina intraarticular en el postoperatorio de la artroscopia de rodilla⁽¹⁸⁻³²⁾. El objetivo de este estudio prospectivo a doble ciego ha sido determinar la eficacia analgésica y seguridad en el empleo de 1 mg de morfina intraarticular, frente al placebo en una serie homogénea de pacientes a los que se practicó la misma intervención quirúrgica en régimen de cirugía mayor ambulatoria.

MATERIAL Y MÉTODO

El objetivo del estudio es la valoración de la eficacia analgésica de la morfina administrada por vía intraarticular frente al placebo en pacientes a los que se practica una meniscectomía parcial por artroscopia en régimen de cirugía mayor ambulatoria.

Para ello, se ha diseñado un estudio prospectivo, randomizado y evaluado a doble ciego, que ha contado con la autorización del comité de investigación y ensayos clínicos de nuestra institución, en el que se han incluido 40 pacientes consecutivos con el diagnóstico de rotura del menisco, y a los que se había indicado tratamiento quirúrgico mediante artroscopia. Los criterios de exclusión han sido: tratamiento crónico con antiinflamatorios no esteroideos, opiáceos, corticoides o antidepresivos tricíclicos, contraindicación para la administración de opiáceos, alteraciones psíquicas severas, pacientes poco colaboradores o negativa a participar en el estudio, pacientes de alto riesgo quirúrgico ASA IV.

Durante la práctica del estudio preoperatorio estándar, se ha informado al paciente de las características del estudio y se ha obtenido su consentimiento informado, asimismo se le ha entrenado en el uso de la escala visual analógica. Cada paciente ha sido asignado al grupo de tratamiento con morfina o al grupo placebo de forma aleatoria, y sin su conocimiento ni del médico que ha evaluado los resultados.

Técnica anestésica. *Premedicación remota:* diazepam 5-10 mg vo. y ranitidina 150 mg v.o. *Premedicación inmediata:* diazepam 5 mg sublingual 1 hora antes de la intervención, ranitidina 50 mg e.v. y Primperan 10 mg e.v. *Preinducción:* midazolam 1-2 mg e.v. *Inducción endovenosa:* atropina 0,01 mg/kg, alfentanil 10 mg/kg, propofol 2 mg/kg, rocuronio 0,5 mg/kg. *Mantenimiento:* propofol 10-8-6 mg/kg, alfentanil 10 mg/kg antes de la incisión y un bolus de 10 mg/kg a criterio del anestesiólogo en función de la presencia de alteraciones hemodinámicas, dosis de refuerzo de rocuronio de 0,15 mg/kg. Al finalizar la intervención, reversión del bloqueo neuromuscular con neostigmina 0,05 mg/kg y atropina 0,01 mg/kg. *Vía aérea:* preoxigenación con mascarilla facial durante la inducción para conseguir SpO₂ del 100% e inserción de mascarilla laríngea para mantenimiento de la vía aérea. *Ventilación:* ventilación volumen-controlada con parámetros ventilatorios para mantener normocapnia y presiones de vías aéreas máximas inferiores a 20 cm de H₂O. *Fluidoterapia:* solución poliiónica glucosada 2 ml/kg/horas de ayuno y solución de Lactato de Ringer 2 ml/kg/hora.

Técnica quirúrgica. Una vez que el paciente está anestesiado se procede a la colocación del manguito neumático, se prepara el campo en condiciones estériles y se practica una artroscopia diagnóstica reglada a través de un portal anterolateral y anteromedial. Se practica la meniscectomía parcial. Se administra 1 mg de morfina diluida en 30 mg de suero fisiológico o 30 mg de suero fisiológico, según el grupo al que ha sido asignado, una vez se han suturado los portales para evitar su extravasación. Se aplica un vendaje compresivo y se retira el manguito de isquemia.

La pauta de analgesia postoperatoria se inicia cuando el paciente lo solicita o cuando el valor de EVA es superior a 5 con paracetamol 650 mg v.o. cada 6 horas y tramadol 50 mg v.o. como dosis de rescate.

Se han evaluado los datos demográficos y clínicos: sexo, edad, peso, tiempo anestésico,

tiempo quirúrgico, consumo de mórnicos intraoperatorios; valores de EVA postoperatorios cada hora durante las 3 horas de estancia en la unidad de reanimación, tiempo transcurrido desde la administración intraarticular del fármaco y la administración de la primera dosis de paracetamol, valores de EVA en el domicilio a las 12 y 24 horas de la intervención, consumo de analgésicos por vía oral en el domicilio, así como los posibles efectos indeseables como náuseas, vómitos, prurito, estreñimiento, gastralgias y reacciones de hipersensibilidad.

Las variables cuantitativas se han analizado mediante la prueba de la *t* de Student, mientras que las variables categóricas han sido analizadas mediante la prueba de la χ^2 . El nivel de significación estadística se ha establecido para una $p < 0,05$. Para ello se ha utilizado el paquete de programas estadísticos BMDP (Dixon, WJ, Ed. BDMP Statistical Software. Vol 1, 2. Berkeley, University of California Press, 1988), I SPSS (SPSS 6.1 Base system user's guide. Chicago: SPSS Inc, 1994).

RESULTADOS

Los resultados de los datos demográficos y clínicos se detallan en la **Tabla I**. No hay diferencias estadísticamente significativas entre los pacientes del grupo control y los tratados con morfina intraarticular en cuanto a sexo, edad, peso, tiempo de anestesia, tiempo quirúrgico y administración de opiáceos durante el procedimiento quirúrgico. Los resultados de la eficacia analgésica en los dos grupos se detallan en la **Tabla II**. No se han observado diferencias estadísticamente significativas entre el tiempo de analgesia y las valoraciones de la escala analógica de dolor a 1, 2, 3, 6 y 12 horas tras la intervención. Siete pacientes del grupo tratado con morfina y 5 pacientes del grupo placebo precisaron tratamiento analgésico suplementario en la unidad de reanimación, mientras que 12 del grupo tratado con morfina y 6 del grupo placebo precisaron tomar analgésicos en su domicilio en las 24 horas siguientes al tratamiento quirúrgico. No se han observado efectos indeseables relacionados con el tratamiento analgésico efectuado.

DISCUSIÓN

La meniscectomía parcial asistida por artroscopia es uno de los procedimientos que se realizan

con mayor frecuencia en cirugía ortopédica. En los últimos años, con el desarrollo de las unidades de cirugía mayor ambulatoria, la inmensa mayoría de estas intervenciones se realizan por este procedimiento. Uno de los aspectos más importantes a tener en cuenta es el de proveer al paciente, que va a pasar en su domicilio las horas inmediatas al tratamiento quirúrgico, un tratamiento analgésico eficaz y seguro. Es muy difícil valorar el nivel de dolor postoperatorio. El método más comúnmente aceptado es la escala de valoración analgésica y la necesidad de tomar analgésicos adicionales como rescate^(4,18,20,21,33). La instilación de anestésicos locales intraarticulares al terminar la intervención, como método analgésico, ha sido uno de los métodos más ampliamente utilizados⁽¹⁻⁴⁾. Chirwa y cols.⁽⁷⁾, en un estudio de la eficacia de la bupivacaína frente al placebo, concluyeron que el anestésico local intraarticular era efectivo para calmar el dolor durante un período corto de aproximadamente 2 horas, y que los pacientes necesitaban analgesia suplementaria. Milligan y cols.⁽⁶⁾ no encontraron diferencias estadísticamente significativas en cuanto al dolor postoperatorio entre los pacientes que recibieron 50 mg o 100 mg de bupivacaína o suero fisiológico. Henderson y cols.⁽⁵⁾ no encontraron diferencias entre los pacientes tratados con 75 mg de bupivacaína y los tratados con suero fisiológico, y lo atribuían al rápido aclaramiento de la bupivacaína de la rodilla o a dolor residual en el portal de artroscopia. Por otro lado, se han descrito algunos efectos secundarios del empleo de la bupivacaína que, aunque son poco frecuentes, son potencialmente graves: reacciones de hipersensibilidad y urticaria, 15 alteraciones neurológicas que van desde las parestesias periorales a las convulsiones^(10,11) y alteraciones de la presión arterial y frecuencia cardíaca^(12,13). Albright⁽¹⁴⁾, en 1979, recogía al menos 10 casos de parada cardíaca atribuidas al empleo de la bupivacaína epidural en la inducción del parto.

La utilización de opiáceos por vía sistémica tiene un limitado uso en pacientes no hospitalizados por los posibles efectos secundarios sobre el sistema nervioso central. Sin embargo, Stein y cols.⁽¹⁶⁾ demostraron la presencia de receptores para opiáceos en los tejidos periféricos inflamados, que Levine y cols.⁽³⁴⁾ confirmaron en el animal de experimentación y abrieron el camino a su aplicación local como tratamiento analgésico. Stein y cols.⁽¹⁹⁾ compararon el efecto analgésico de los opiáceos intraarticulares o adminis-

Tabla I

DATOS DEMOGRÁFICOS EN INTRAOPERATIVOS DE LA SERIE EXPRESADOS MEDIANTE LA MEDIA ARITMÉTICA \pm LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR

	Grupo placebo	Grupo morfina	Nivel de significación
Edad (en años)	41,6 \pm 8,7	36,6 \pm 12,7	0,43
Peso (en kg)	81,5 \pm 14,1	77,6 \pm 13,3	0,24
Tiempo de anestesia (en minutos)	60,6 \pm 12,4	58,7 \pm 18,9	0,5
Tiempo quirúrgico (en minutos)	37,1 \pm 10,7	34,1 \pm 19,2	0,75
Fentanilo intraoperatorio (en microgramos)	0,51 \pm 0,18	0,57 \pm 0,32	0,16

Tabla II

DATOS DE LOS RESULTADOS DE LA EFICACIA ANALGÉSICA EXPRESADOS MEDIANTE LA MEDIA ARITMÉTICA \pm LA DESVIACIÓN ESTÁNDAR

	Grupo placebo	Grupo morfina	Nivel de significación
Tiempo de analgesia (en minutos)	203,8 \pm 130,7	187,5 \pm 154,5	0,34
EVA 1	2,3 \pm 1,9	2,5 \pm 2,5	0,93
EVA 2	2,2 \pm 1,9	2,3 \pm 2,6	0,74
EVA 3	2,9 \pm 2,2	2,4 \pm 2,5	0,35
EVA 12	2,3 \pm 2,3	3,3 \pm 2,7	0,28
EVA 24	1,5 \pm 1,7	2,4 \pm 2,3	0,31

trados por vía endovenosa concluyendo que la inyección de 1 mg de morfina diluido en 40 mg de suero fisiológico tenía un efecto superior y, además, este efecto podía ser bloqueado por la administración de naloxona intraarticular. Raja y cols.⁽²⁶⁾ compararon el efecto de la morfina frente a la bupivacaína y no encontraron ningún beneficio en el uso de la morfina intraarticular.

Ruwe y cols.⁽⁴⁾ compararon el efecto analgésico de 1 mg de morfina, bupivacaína y la asociación de morfina y bupivacaína en el postoperatorio de 124 artroscopias de rodilla por diversos diagnósticos. Concluyeron que la morfina inyectada en la articulación no tenía ningún efecto analgésico después de la artroscopia, es más, los pacientes que recibieron morfina o placebo tuvieron más dolor que los que recibieron bupivacaína. Observaron que los pacientes que tenían una puntuación de EVA preoperatorio mayor, tenían también un EVA postoperatorio superior y concluyeron que el factor crítico en la percepción de dolor postoperatorio era la percepción de dolor preoperatorio. Sin embargo, otros estudios han obtenido buenos resultados analgésicos con el

empleo de morfina sola o asociada con bupivacaína⁽²¹⁻²⁴⁾.

Kalso y cols.⁽³⁰⁾, en una revisión sistemática de todos los ensayos clínicos controlados randomizados, concluyeron que la morfina tiene cierto efecto en la reducción del dolor post-operatorio y en la disminución del consumo de analgésicos. Joshi y cols.⁽¹⁸⁾ obtuvieron buenos resultados con el empleo de 5 mg de morfina. Jaureguito y cols.⁽²⁰⁾, en un estudio en que comparaban el efecto analgésico de 4 mg de morfina con la bupivacaína, concluyeron que el efecto de la morfina era dependiente de la dosis, y explicaban los buenos resultados de la morfina por el empleo de dosis 4 veces superiores a la habitual.

Richardson y cols.⁽²²⁾ compararon el efecto analgésico de 1 mg de morfina con 5 mg. Concluyeron que la dosis de 5 mg ofrecía analgesia inmediata y duradera. Observaron que algunos pacientes presentaban náuseas y vómitos, pero concluyeron que esta reacción era idiosincrásica y no dependía de la dosis. En el estudio que presentamos, la administración de 1 mg de morfina no ha conferido mejores niveles de analgesia que el placebo, incluso los resultados tendían

a ser peores en el grupo de pacientes tratados con morfina. Es posible que dosis hasta 5 veces superiores a las recomendadas hasta el momento puedan tener un efecto analgésico suficiente.

Sin embargo, habría que demostrar que son suficientemente seguras, teniendo en cuenta que el paciente va a estar las siguientes horas a la intervención en un ambiente no hospitalario.

BIBLIOGRAFÍA

1. Smith, I.; Hemerlrijk, J.V.; White, P.F.; Shivley, R.: Effects of local anesthesia on recovery after outpatient arthroscopy. *Anesth Analg*, 1991; 73: 536-539.
2. Heard, S.O.; Edwards, W.T.; Ferrari, D.; et al.: Analgesic effect of intraarticular bupivacaine or morphine after arthroscopy knee surgery: a randomized, prospective, double blind study. *Anesth Analg*, 1992; 74: 822-826.
3. Kaeding, C.C.; Hill, J.A.; Katz, J.; Benson, L.: Bupivacaine use after knee arthroscopy: pharmacokinetics and pain control study. *Arthroscopy*, 1990; 6: 33-39.
4. Ruwe, P.A.; Klein, I.; Shields, C.L.: The effect of intraarticular injection of morphine and bupivacaine on postarthroscopic pain control. *Am J Sports Med*, 1995; 23: 59-64.
5. Henderson, R.C.; Campion, E.R.; De Massi, R.A.: Postarthroscopy analgesia with bupivacaine. *Am J Sports Med*, 1990; 18: 614- 617.
6. Milligan, D.A.; Mowbray, M.J.; Mulrooney, L.: Intraarticular bupivacaine for pain relief after arthroscopy surgery of the knee joint in daycase patients. *Anesthesia*, 1988; 43: 563-564.
7. Chirwa, S.S.; Mac Leod, B.A.; Day, B.: Intraarticular bupivacaine (marcaine) after arthroscopic meniscectomy. *Arthroscopy*, 1989; 5: 33-35.
8. Hughes, D.C.: Intra-articular bupivacaine for pain relief in arthroscopic surgery. *Anesthesia*, 1985; 40: 821.
9. Katz, J.; Kaeding, C.S.; Hill, J.R.: The pharmacokinetics of bupivacaine when injected intraarticularly after knee arthroscopy. *Anesth Analg*, 1988; 67: 872- 875.
10. Willis, J.: Adverse reactions with bupivacaine. *FDA Drug Bull*, 1983; 13: 23.
11. Hasselstrom, L.; Morgensen, T.: Toxic reaction of bupivacaine at low plasma concentration. *Anesthesiology*, 1984; 61: 99-100.
12. Solanki, D.R.; Enneking, F.K.; Ivey, F.M.; Scarborough, M.; Johnston, R.V.: Serum bupivacaine concentrations after intraarticular injection for pain relief after knee arthroscopy. *Arthroscopy*, 1992; 8: 44-47.
13. Wasudev, G.; Smith, B.E.; Limbird, T.J.: Blood levels of bupivacaine after arthroscopy of the knee joint. *Arthroscopy*, 1990; 6: 40-42.
14. Albright, G.A.: Cardiac arrest following regional anesthesia with etidocaine or bupivacaine. *J Anesth*, 1979; 51: 285-287.
15. Craft, D.V.; Good, R.P.: Delayed hypersensitivity reaction of the knee after injection of arthroscopy portals with bupivacaine (marcaine). *Arthroscopy*, 1994; 10: 305- 308.
16. Stein, C.; Millan, M.J.; Yassouridis, A.; Herz, A.: Antinociceptive effect of m- and k- agonists in inflammation are enhanced by a peripheral opioid receptor specific mechanism. *Eur J Pharmacol*, 1988; 155: 255-264.
17. Stein, C.; Hassan, A.; Lehrberger, K.; Glefing, J.; Yassouridis, A.: Local analgesic effect of endogenous opioid peptides. *Lancet*, 1993; 342: 321-324.
18. Joshi, G.P.; Mc Carroll, S.M.; Cooney, C.M.; Blunnie, W.P.; O'Brien, T.M.; Lawrence, A.J.: Intra-articular morphine for pain relief after knee arthroscopy. *J Bone Joint Surg*, 1992; 74-B: 749-751.
19. Stein, C.; Comisel, K.; Haimerl, E.; Yassouridis, A.; Lehrberger, K.; Herz, A.; Peter, K.: Analgesic effect of intraarticular morphine after arthroscopic knee surgery. *New Engl J Med*, 1991; 325: 1123-1126.
20. Jaureguito, J.W.; Wilcox, J.F.; Cohn, S.J.; Thisted, R.A.; Reider, B.: A comparison of intraarticular morphine and bupivacaine for pain control after outpatient knee arthroscopy. A prospective, randomized, double-blinded study. *Am J Sports Med*, 1995; 23: 350- 353.
21. Boden, B.P.; Fassler, S.; Cooper, S.; Marchetto, P.A.; Moyer, R.A.: Analgesic effect or intraarticular morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine after arthroscopic knee surgery. *Arthroscopy*, 1994; 10: 104-107.
22. Richardson, M.D.; Bjorksten, A.R.; Hart, J.A.L.; Orth, F.A.; McCullough, K.: The efficacy of intra-articular morphine for postoperative knee arthroscopy analgesia. *Arthroscopy*, 1997; 13: 584-589.
23. Uysalel, A.; Keçik, Y.; Kirdemir, P.; Sayin, M.; Binnet, M.: Comparison of intraarticular bupivacaine with the addition of morphine or fentanyl for analgesia after arthroscopic surgery. *Arthroscopy*, 1995; 11: 660-663.
24. Karlsson, J.; Rydgren, B.; Eriksson, B.; Järvholm, U.; Lundin, O.; Swärd, L.; Hedner, T.: Postoperative analgesic effects of intra-articular bupivacaine and morphine after arthroscopic cruciate ligament surgery. *Knee Surg Sports Traumatol Arthroscopy*, 1995; 3: 55-59.
25. Khoury, G.F.; Chen, A.C.N.; Garland, D.E.; et al.: Intraarticular

- morphine, bupivacaine, and morphine/bupivacaine for pain control after knee videoarthroscopy. *Anesthesiology*, 1992; 77: 263-266.
26. Raja, S.N.; Dickstein, R.E.; Johnson, C.A.: Comparison of postoperative analgesic effects of intraarticular bupivacaine and morphine following arthroscopic knee surgery. *Anesthesiology*, 1992; 77: 1143-1147.
27. Allen, G.C.; Amand, M.A.; Lui, A.C.P.; et al.: Postarthroscopy analgesia with intraarticular bupivacaine/ morphine. *Anesthesiology*, 1993; 79: 475-480.
28. Dalsgaard, J.; Felsby, S.; Juelsgaard, P.; Froekjaer, J.: Low-dose intraarticular morphine analgesia in day case knee arthroscopy: a randomized double-blinded prospective study. *Pain*, 1994; 56: 151-154.
29. Bjornsoon, A.; Gupta, A.; Vegfors, M.; y cols.: Intraarticular morphine for postoperative analgesia following knee arthroscopy. *Reg Anesth*, 1994; 19: 104-108.
30. Kalso, E.; Tramer, R.M.; Carroll, D.; McQuay, H.J.: Pain relief from intra-articular morphine after knee surgery: a qualitative systematic review. *Pain*, 1997; 71: 127-134.
31. Söderlund, A.; Westman, L.; Esmark, H.; y cols.: Analgesia following arthroscopy-a comparison of intrarticular morphine, pethidine and fentanyl. *Acta Anesthesiol Scand*, 1997; 41: 6- 11.
32. Gentili, M.; Guhel, A.; Bonnet, F.: Peripheral analgesic effect of intraarticular clonidine. *Br J Anaesth*, 1997; 79: 660-661.
33. Ates, Y.; Kinik, H.; Binnet, M.S.; Ates, Y.; Canakçi, N.; Keçik, Y.: Comparison of prilocaine and bupivacaine for post-arthroscopy analgesia: A placebo-controlled double blind trial. *Arthroscopy*, 1994; 10: 108-109.
34. Levine, J.D.; Taiwo, Y.O.: Involvement of the muopiate receptor in peripheral analgesia. *Neuroscience*, 1989; 32: 571-575.