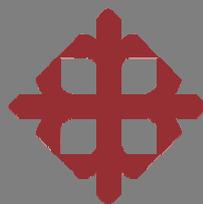


2014



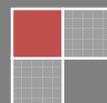
UNIVERSIDAD CATÒLICA SANTIAGO DE
GUAYAQUIL
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
CARRERA DE MEDICINA

**INCIDENCIA DE NEUMONÍA ASOCIADA A VENTILACIÓN
MECÁNICA Y SU RELACIÓN CON LA TASA DE
MORTALIDAD CONCOMITANTE EN LOS PACIENTES DE
ETIOLOGÍA TRAUMÁTICA VS. PACIENTES DE
ETIOLOGÍA NO TRAUMÁTICA HOSPITALIZADOS EN LA
UNIDAD DE CUIDADOS INTENSIVOS DEL HOSPITAL
TEODORO MALDONADO CARBO DESDE ENERO 2011 A
ENERO 2012**

**HUMBERTO CAMPOVERDE BRAVO
AUTOR**

**DR. ROBERTO BRIONES
TUTOR**

GUAYAQUIL- ECUADOR



Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica y su relación con la tasa de mortalidad concomitante en los pacientes de etiología traumática vs. Pacientes de etiología no traumática hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2011 a Enero 2012

RESUMEN

Introducción: Las infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior son una causa común de morbilidad y mortalidad en los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos que reciben ventilación mecánica.

La VAP está asociada con una mortalidad alta (rango, 20%–50%) y los costos se estiman hasta \$40,000 por cada episodio, lo que resalta la importancia y la necesidad de prevención y mejores resultados. En la actualidad, la incidencia de VAP en las unidades de Cuidados Intensivos se considera una medida de calidad. **Métodos:** Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional descriptivo se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años de edad que hayan sido ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, con un lapso > 48 horas en ventilación mecánica.

Se excluyeron pacientes embarazadas, infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, y pacientes con neutropenia o pacientes con patologías mixtas. **Resultados:** La muestra fue dividida en dos grupos de acuerdo a la etiología de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos: Grupo 1, etiología traumática y Grupo 2, etiología no traumática. El Grupo 1, de etiología traumática, tuvo mayor morbilidad de VAP (14 vs. 9; p 0.01); sin embargo la mortalidad por la misma, fue más baja comparándola con el Grupo 2 (2 vs. 5; p 0.03). Se analizó también el número de días en el que se desarrolló la patología. En el Grupo 1, se desarrolló con mayor rapidez que en el Grupo 2 (8.6 vs. 11.4; p < 0.01). **Conclusión:** Los pacientes que ingresan a UCI por patologías traumáticas son una población de pacientes distinta de los no traumáticos y por ende se los debe manejar y tratar de una manera diferente en el caso de la neumonía asociada a ventilación mecánica.

Palabras clave: neumonía, ventilación mecánica, trauma

Incidence of ventilator associated pneumonia and its relationship to concomitant mortality rate in patients with traumatic etiology vs. non-traumatic etiology patients hospitalized in the Intensive Care Unit of the Teodoro Maldonado Carbo Hospital from January 2011 to January 2012

ABSTRACT

Introduction: Nosocomial lower respiratory tract infections are a common cause of morbidity and mortality in patients in intensive care units receiving mechanical ventilation. Ventilator associated pneumonia (VAP) is associated with high mortality (range, 20% -50%) and the costs are estimated up to \$ 40,000 per episode, which highlights the importance and the need for prevention and better results. Today, the incidence of VAP in intensive care units is considered a measure of quality. **Methods:** A descriptive observational study was conducted on patients over age 16 who have been admitted to the Intensive Care Unit for a period >48 hours on mechanical ventilation. Exclusion criteria were pregnancy, patients infected with human immunodeficiency virus, and patients.

With neutropenia or with mixed pathologies. **Results:** The sample was divided into two groups according to the etiology of admission to the Intensive Care Unit. Group 1 traumatic etiology, and Group 2 non-traumatic etiology. Group 1, had higher morbidity (14 vs 9; P 0.01); however mortality was lower comparing it with Group 2 (2 vs 5; p 0.03). The number of days in which the disease developed was also analyzed. In Group 1, developed more rapidly than in Group 2 (8.6 vs 11.4, P <0.01). **Conclusion:** Patients admitted to ICU for traumatic pathologies are a different patient population of non-traumatic and therefore it must be handled and treated differently in the case of ventilator-associated pneumonia.

Keywords: pneumonia, mechanical ventilation, trauma

Incidencia de neumonía asociada a ventilación mecánica y su relación con la tasa de mortalidad concomitante en los pacientes de etiología traumática vs. Pacientes de etiología no traumática hospitalizados en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2011 a Enero 2012

Introducción

Las infecciones nosocomiales del tracto respiratorio inferior son una causa común de morbilidad y mortalidad en los pacientes en Unidades de Cuidados Intensivos que reciben ventilación mecánica¹.

Las infecciones del tracto respiratorio inferior en pacientes intubados incluyen la traqueobronquitis asociada a ventilación mecánica (VAT) y la neumonía asociada a ventilación mecánica (VAP).

La intubación con ventilación mecánica aumenta el riesgo de neumonía de 6 a 20 veces^{2,3}. Por definición, ambas la VAT y VAP ocurren 48 horas después de la intubación^{2,4}. La VAP está asociada con una mortalidad alta (rango, 20%–50%) y los costos se estiman hasta \$40,000 por cada episodio, lo que resalta la importancia y la necesidad de prevención y mejores resultados^{2,3,5}.

La VAP afecta de manera diferente a poblaciones de pacientes con características peculiares. Los pacientes ingresados por etiologías traumáticas, estudios recientes sostienen que conllevan altas tasas de morbilidad por VAP por sus largas estadías en UCI y prolongado uso de la ventilación mecánica, pero que sin embargo presentan tasas de mortalidad debido a VAP mucho menores que los pacientes no traumáticos⁶⁻⁸.

En la actualidad, la incidencia de VAP en las unidades de Cuidados Intensivos se considera una medida de calidad⁹⁻¹¹. Por lo tanto, es de suma importancia conocer la calidad de nuestros servicios y al mismo tiempo estudiar qué factores desencadenan y empeoran la patología, que condiciones empeoran o

mejoran el pronóstico del paciente. En este estudio, el objetivo primario es comparar la incidencia y las tasas de mortalidad por neumonía asociada a ventilación mecánica en pacientes traumáticos vs. no traumáticos.

Materiales y Métodos

Se llevó a cabo un estudio de tipo observacional, descriptivo, retrospectivo en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Dr. Teodoro Maldonado Carbo desde Enero 2011 a Enero 2012 en el que se incluyeron todos los pacientes mayores de 16 años de edad que hayan sido ingresados en la Unidad de Cuidados Intensivos, con un lapso > 48 horas en ventilación mecánica. Se excluyeron pacientes embarazadas, infectados con el virus de inmunodeficiencia humana, y pacientes con neutropenia (definida como conteo menor de 1000 neutrófilos/uL) o pacientes con patologías mixtas (por ejemplo, pacientes con IRC+ trauma cráneoencefálico).

Se incluyeron todos los pacientes que cumplan con los criterios de inclusión/exclusión en el período de tiempo antes mencionado, y el método de muestreo no aleatorio. La muestra será dividida según la etiología del ingreso del paciente en dos grandes grupos: traumáticos vs. no traumáticos.

El diagnóstico de VAP fue obtenido a partir del reporte del mismo en las historias clínicas del paciente; dicho diagnóstico fue realizado en base a evidencia bioquímica, clínica y microbiológica.

Las características cualitativas de los pacientes fueron descritas mediante el frecuencias simples, y porcentajes, las variables cuantitativas fueron reportadas como promedios y desviación estándar. Para las variables cualitativas se obtuvo el valor p mediante la prueba de chi cuadrado y para las variables cuantitativas se utilizó la prueba T-student; para la proporción acumulativa de supervivencia se utilizó el método de Kaplan Meier y log-rank test para determinar si existían diferencias entre dichas proporciones. Para el análisis respectivo de las variables, se creó una base de datos en Microsoft Excel y el análisis estadístico en el programa MedCalc 12.7.5.

Resultados

La muestra total fue de 90 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión. De los pacientes incluidos, el 72.2% eran pacientes de sexo masculino (Figura 1), con un promedio de edad de 50.8 años. La muestra fue dividida en dos grupos de acuerdo a la etiología de su ingreso a la Unidad de Cuidados Intensivos: Grupo 1, etiología traumática y Grupo 2, etiología no traumática. En el Grupo 1, encontramos 36 pacientes, mientras que en el Grupo 2, 54 pacientes. En la tabla 1, están representadas las características basales de ambos grupos en estudio.

Tabla 1. Características basales de la población en estudio

El promedio de edad entre ambos grupos varió de manera significativa, observando en el Grupo 1 un promedio más bajo (40.7 vs. 57.5; $p < 0.001$). Ninguna otra característica basal recolectada mostró

	Grupo 1 N=36	Grupo 2 N=54	Valor p
Edad	40.7 ± 14.3	57.5 ± 20	<0.001
Sexo M	27 (75)	35 (64.8)	0.30
IMC^a	26.6 ± 4.6	26.9 ± 5.1	0.71
Antecedentes/Hábitos			
DM II^b	7 (19.4)	15 (27.7)	0.36
HTA^c	8 (22.2)	17 (31.4)	0.33
IRC^d	2 (5.5)	10 (18.5)	0.07
Cáncer	2 (5.5)	5 (9.2)	0.52
Otros	7 (19.4)	8 (14.8)	0.56
Tabaquismo	15 (41.6)	17 (31.4)	0.32
Alcohol	14 (38.8)	13 (24.1)	0.13
Drogas	3 (8.3)	5 (9.2)	0.87

^aIMC=Índice de masa corporal

^bDM II = Diabetes Mellitus tipo 2

^cHTA = Hipertension Arterial

^dIRC = Insuficiencia Renal Cronica

diferencias entre ambos grupos.

En la figura 2, se observa la distribución de las frecuencias según los grupos etarios donde en el Grupo 1 la mayoría de los pacientes se encuentran en los rangos de 26 – 35 y 36 – 45 años; mientras que en el Grupo 2 se encuentran entre los 56 – 65 y mayores de 65 años.

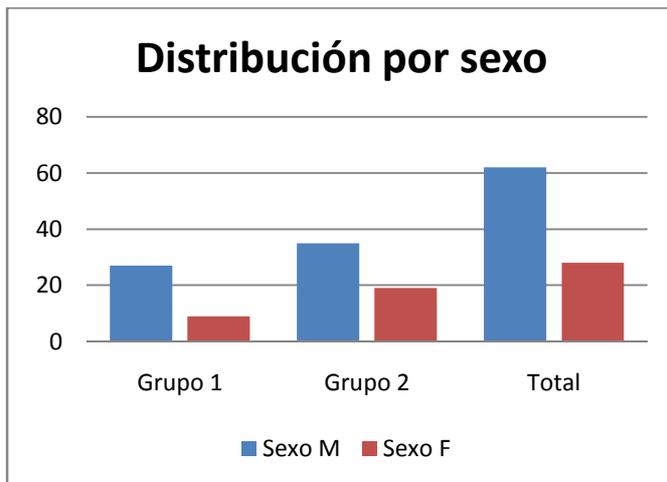


Figura 1. Distribución de frecuencias por sexo

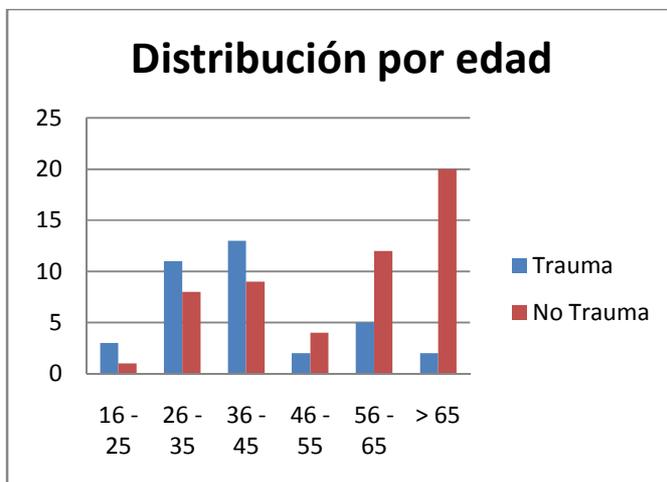


Figura 2. Distribución de frecuencias por grupos etarios

En la tabla 2 se muestra el número de pacientes que desarrollaron VAP en cada grupo y de ellos, cuales fallecieron por tal causa. El Grupo1, de etiología traumática, presentó una mayor cantidad de pacientes que contrajeron VAP(14 vs. 9; p 0.01); sin embargo la mortalidad por la misma, fue considerablemente más baja comparándola con el Grupo 2 (2 vs. 5; p 0.03). Se analizó también el número de días en el que se

desarrolló la patología. En el Grupo 1, se desarrolló con mayor rapidez que en el Grupo 2 (8.6 vs. 11.4; $p < 0.01$).

Con los resultados obtenidos, la incidencia de VAP en la Unidad de Cuidados Intensivos en un período de un año (Enero 2011 – Enero 2012) que fue de 0.25; la incidencia de VAP en el grupo traumático o grupo 1 fue de 0.38 y la del grupo no traumático 0.16.

Tabla 2. Resultados de acuerdo a los grupos asignados.

	Grupo 1 N=36	Grupo 2 N=54	Valor p
No. De pctes que desarrollaron VAP	14 (33.3)	9 (14.8)	0.01
Mortalidad por VAP ^a	2 (14.2)	5 (55.5)	0.03
No. Dias Dx VAP ^b	8.6 ± 2.4	11.4 ± 3	<0.01

^a Variable toma como universo el total de pacientes que desarrollaron VAP

^b Número de días en el que se desarrollo VAP

Respecto a la mortalidad entre los pacientes que desarrollaron VAP, según el análisis de Kaplan Meier, los pacientes del grupo 1 tienen una probabilidad de supervivencia acumulativa del 0.55 en un periodo de 25 días; mientras que en el grupo 2 desciende de manera drástica a 0.18. La diferencias entre las probabilidades obtuvo un valor p 0.0536 calculada por el log-rank test (Figura 2).

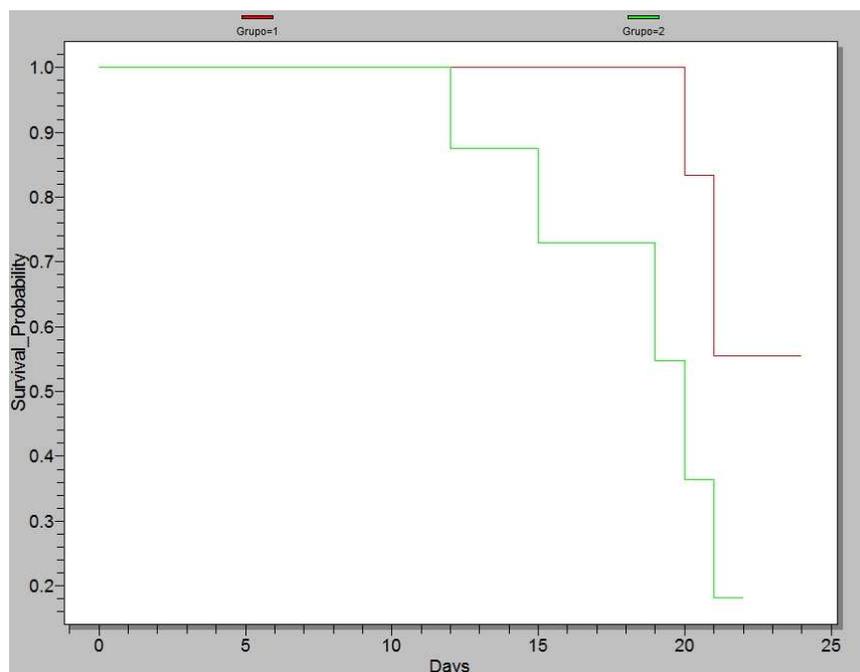


Figura 2. Análisis de Kaplan Meier. Grupo 1 la probabilidad de supervivencia disminuye al 55%; mientras que en el Grupo 2 disminuye al 18%, p 0.0536 calculado por log-rank test.

Discusión

La alta incidencia de VAP en pacientes traumáticos ya ha sido descrita por otras series, pero su verdadero impacto en la mortalidad es aún cuestión de debate^{7,8,12,13}. Según los resultados de este estudio, los pacientes ingresados a UCI por etiología traumática presentan con mayor frecuencia neumonía asociada a ventilación mecánica; sin embargo, las tasas de mortalidad en este tipo de pacientes son más bajas comparadas con el grupo de pacientes de etiologías no traumáticas. Dentro de las características basales se encontró también que el grupo de trauma fue significativamente más joven (40.7 vs. 57.5; $p < 0.001$). Magret et al¹⁴ en un estudio similar, concluyeron que después del ajuste de distintas variables los episodios de VAP en pacientes traumáticos están asociados con una menor mortalidad comparados con los pacientes no traumáticos (42.6% vs. 17.2%, $p < 0.001$, odds ratio [OR] = 3.55, 95%CI = 2.14–5.88).

Encontraron además que los pacientes traumáticos eran más jóvenes que los no traumáticos (45.3 ± 19.4 vs. 61.1 ± 16.7 , $p < 0.0001$) y la etiología microbiológica de la enfermedad varió entre ambos grupos; factores que pudieron ser responsables de la diferencia en las tasas de mortalidad. Cook et al¹⁵ reportaron que cuando se compararon dos grupos de pacientes críticos, traumáticos vs. no traumáticos, la VAP se presentó con más frecuencia en pacientes con trauma (17.8% vs. 3.4%, $p < 0.001$); la tasa de mortalidad por VAP fue más alta en los pacientes no traumáticos (31.4% vs. 11%, $p = 0.002$); la neumonía ocurrió además en etapas más tempranas entre los pacientes traumáticos (8.9 días vs. 14.1 días, $p < 0.001$). El trauma, representó un Odds ratio de 3.9 (IC 2.4–6.3, $p < 0.001$) para el desarrollo de VAP. En un meta-análisis reportaron que la mortalidad total atribuible de VAP fue del 13%, las tasas de mortalidad más altas en los pacientes quirúrgicos y con puntuaciones intermedias de APACHE y SAPS (APACHE 20–29; SAPS 2 35–58); y que la mortalidad atribuible fue cercana a cero en pacientes traumáticos¹⁶.

La alta morbilidad de los pacientes del Grupo 1 puede radicar en la fisiopatología que acompaña una enfermedad de origen traumático. En general, los pacientes con patologías traumáticas que los lleva a ingreso a UCI tienen mal manejo de las secreciones de las vías aéreas y los reflejos y mecanismos de protección de la misma están comprometidos. En el caso particular de los pacientes con trauma craneoencefálico, la disminución del estado de conciencia es el principal factor para la broncoaspiración^{17,18}. Este tipo de pacientes tienen una respuesta inflamatoria sistémica aumentada, especialmente en la fase de anti-inflamatoria compensadora, que se caracteriza por una resistencia disminuida a la infección¹⁹.

Con respecto a los resultados de la mortalidad, existen posibles explicaciones tanto demográficas como microbiológicas. La edad es uno de los factores considerados para el buen pronóstico de los pacientes traumáticos con VAP. En promedio, son más jóvenes que los pacientes no traumáticos y esto conlleva además, una disminución de comorbilidades que se desarrollan con la edad avanzada.

Las características microbiológicas entre ambos grupos de pacientes se cree también son diferentes. La mayoría de los episodios de VAP en pacientes traumáticos son por patógenos no resistentes²⁰. En un estudio se encontró que el patógeno principal en el grupo de trauma fue *A. Baumannii*, mientras que en el no traumático fueron *el S. aureus* y la *P. aeruginosa*¹⁴. Con estos hallazgos es importante reconocer que la etiología traumática de los pacientes puede y debe influir en las decisiones terapéuticas tomadas por los intensivistas al momento de seleccionar el tratamiento antimicrobiano empírico²¹⁻²³. Además, se debe conocer la epidemiología local de cada hospital puesto que varía de un lugar a otro e incluso de un área a otra dentro del mismo recinto hospitalario^{24,25}.

Existen varias limitaciones en este estudio. El tamaño de la muestra fue pequeño lo que pudo haber introducido un sesgo en los resultados. No fueron recolectadas variables importantes como el número de días que tardó la neumonía en desarrollarse posterior al inicio de la ventilación mecánica, organismo causal de la neumonía, puntajes de severidad, por falta de información en las historias clínicas. Por último, muchos de los antecedentes patológicos fueron reportados por los familiares mas no confirmados mediante exámenes clínicos o bioquímicos.

Conclusión

Los pacientes que ingresan a UCI por patologías traumáticas son una población de pacientes distinta de los no traumáticos y por ende se los debe manejar y tratar de una manera diferente en el caso de la neumonía asociada a ventilación mecánica. A partir de este estudio, más investigaciones se deben realizar para dilucidar los patógenos más comunes en nuestro medio y de ahí partir a realizar protocolos de tratamiento empírico para este tipo de pacientes.

Referencias Bibliograficas

1. Craven, D. E., Chroneou, A., Zias, N., & Hjalmarson, K. I. (2009). Ventilator-Associated Tracheobronchitis: The Impact of Targeted Antibiotic Therapy on Patient Outcomes. *CHEST Journal*, 135(2), 521-528.
2. Niederman MS, Craven DE, Bonten MJ (2005). American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America (ATS/IDSA). Guideline for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*; 171:388–416.
3. Chastre J, Fagon JY (2002). Ventilator-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med*; 165:867–903.
4. Nseir, S., Favory, R., Jozefowicz, E., Decamps, F., Dewavrin, F., Brunin, G., ...& Durocher, A. (2008). Antimicrobial treatment for ventilator-associated tracheobronchitis: a randomized, controlled, multicenter study. *Critical Care*, 12(3), R62.
5. Rello, J., Ollendorf, D. A., Oster, G., Vera-Llonch, M., Bellm, L., Redman, R., & Kollef, M. H. (2002). Epidemiology and outcomes of ventilator-associated pneumonia in a large US database. *CHEST Journal*, 122(6), 2115-2121.
6. Cook, D. J., Walter, S. D., Cook, R. J., Griffith, L. E., Guyatt, G. H., Leasa, D., ... & Brun-Buisson, C. (1998). Incidence of and risk factors for ventilator-associated pneumonia in critically ill patients. *Annals of internal medicine*, 129(6), 433-440.
7. Baker, A. M., Meredith, J. W., & Haponik, E. F. (1996). Pneumonia in intubated trauma patients. Microbiology and outcomes. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 153(1), 343-349.

8. de Santana, J. S., dos Reis, H. F. C., Almeida, M. L. O., da Silva, M. F., & de Seixas Rocha, M. (2011). Incidência de Pneumonia Associada a Ventilacao Mecanica em Pacientes com TCE Submetidos a Craniotomia. *Revista Pesquisa em Fisioterapia (RPF)*, 1(2).
9. Klompas, M., & Platt, R. (2007). Ventilator-associated pneumonia—the wrong quality measure for benchmarking. *Annals of Internal Medicine*, 147(11), 803-805.
10. Berwick, D. M., Calkins, D. R., McCannon, C. J., & Hackbarth, A. D. (2006). The 100 000 lives campaign. *JAMA: the journal of the American Medical Association*, 295(3), 324-327.
11. Bonello, R. S., Fletcher, C. E., Becker, W. K., Clutter, K. L., Arjes, S. L., Cook, J. J., & Petzel, R. A. (2008). An intensive care unit quality improvement collaborative in nine Department of Veterans Affairs hospitals: reducing ventilator-associated pneumonia and catheter-related bloodstream infection rates. *Joint Commission Journal on Quality and Patient Safety*, 34(11), 639-645.
12. Magnotti, L. J., Croce, M. A., & Fabian, T. C. (2004). Is ventilator-associated pneumonia in trauma patients an epiphenomenon or a cause of death?. *Surgical Infections*, 5(3), 237-242.
13. Cavalcanti, M., Ferrer, M., Ferrer, R., Morforte, R., Garnacho, A., & Torres, A. (2006). Risk and prognostic factors of ventilator-associated pneumonia in trauma patients. *Critical care medicine*, 34(4), 1067-1072.
14. Magret, M., Amaya-Villar, R., Garnacho, J., Lisboa, T., Diaz, E., DeWaele, J., ... & Rello, J. (2010). Ventilator-associated pneumonia in trauma patients is associated with lower mortality: results from EU-VAP study. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 69(4), 849-854.
15. Cook, A., Norwood, S., & Berne, J. (2010). Ventilator-associated pneumonia is more common and of less consequence in trauma patients compared with other critically ill patients. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 69(5), 1083-1091.
16. Melsen, W. G., Rovers, M. M., Groenwold, R. H., Bergmans, D. C., Camus, C., Bauer, T. T., ... & Bonten, M. J. (2013). Attributable mortality of ventilator-associated pneumonia: a meta-analysis of individual patient data from randomised prevention studies. *The Lancet infectious diseases*.

17. Oliveira-Abreu, M., & de Almeida, M. L. (2009). Manuseio da ventilação mecânica no trauma cranioencefálico: hiperventilação e pressão positiva expiratória final. *Rev Bras TerIntensiva*, 21(1), 72-79.
18. Saback, L. M. P., Almeida, M. L. D., & Andrade, W. (2007). Trauma cranioencefálico e síndrome do desconforto respiratório agudo: como ventilar? Avaliação da prática clínica; Traumatic brain injury and acute respiratory distress syndrome: how to ventilate? Evaluation of clinical practice. *Rev. bras. ter. intensiva*, 19(1), 44-52.
19. Mannick, J. A., Rodrick, M. L., & Lederer, J. A. (2001). The immunologic response to injury. *Journal of the American College of Surgeons*, 193(3), 237-244.
20. Agbaht, K., Lisboa, T., Pobo, A., Rodriguez, A., Sandiumenge, A., Diaz, E., & Rello, J. (2007). Management of ventilator-associated pneumonia in a multidisciplinary intensive care unit: does trauma make a difference? *Intensive care medicine*, 33(8), 1387-1395.
21. Kollef, M. H., & Ward, S. (1998). The influence of mini-BAL cultures on patient outcomes implications for the antibiotic management of ventilator-associated pneumonia. *CHEST Journal*, 113(2), 412-420.
22. Garnacho-Montero, J., Ortiz-Leyba, C., Fernández-Hinojosa, E., Aldabó-Pallás, T., Cayuela, A., Marquez-Vácaro, J. A., ...& Jimenez-Jimenez, F. J. (2005). Acinetobacterbaumannii ventilator-associated pneumonia: epidemiological and clinical findings. *Intensive care medicine*, 31(5), 649-655.
23. Mueller, E. W., Hanes, S. D., Croce, M. A., Wood, G. C., Boucher, B. A., & Fabian, T. C. (2005). Effect from multiple episodes of inadequate empiric antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia on morbidity and mortality among critically ill trauma patients. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 58(1), 94-101.

24. Rello, J., Sa-Borges, M., Correa, H., Leal, S. R., & Baraibar, J. (1999). Variations in etiology of ventilator-associated pneumonia across four treatment sites: implications for antimicrobial prescribing practices. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 160(2), 608-613.
25. Namias, N., Samiiian, L., Nino, D., Shirazi, E., O'Neill, K., Kett, D. H., ...& Cohn, S. M. (2000). Incidence and susceptibility of pathogenic bacteria vary between intensive care units within a single hospital: implications for empiric antibiotic strategies. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 49(4), 638-646.