

Modificadores Químicos en la Terapéutica Periodontal Regenerativa. Acido Cítrico. Tetraciclina.

Dra. Cristina Roletto*

* Profesor adjunto
Cátedra de Periodoncia
Facultad de Odontología
U.N.L.P.

Resumen

Esta revisión bibliográfica trata sobre el rol del Acido cítrico y la Tetraciclina (uso local) como parte de la terapia periodontal regenerativa. Se detallan las características morfológicas de las superficies radiculares tratadas, la concentración, modos de empleo, sustantividad y acción antimicrobiana de las drogas y, por último la utilización de las mismas en combinación con otras técnicas regenerativas.

Palabras Claves:

ácido cítrico / usos terapéuticos, tetraciclina, grabado ácido, superficie radicular, raspaje y alisado radicular, regeneración tisular guiada.

El objetivo del tratamiento periodontal es la regeneración predecible del periodonto en áreas afectadas previamente por enfermedad periodontal.

Uno de los factores que inhiben esa regeneración es la tendencia del epitelio de migrar entre el tejido conectivo y la superficie radicular expuesta impidiendo la adhesión de una nueva inserción.

Melcher, en 1976, postuló que las células que repueblan la superficie radicular luego de la cirugía determinan la naturaleza de la adhesión que se formará. Quedó demostrado que esta repoblación debe partir desde el ligamento periodontal que es el que tiene

la capacidad genética de formarse a si mismo, al nuevo hueso y cemento. Basados en este principio, Gotlow et al., concibieron la técnica de regeneración tisular guiada la cual inhibe el contacto del tejido gingival y epitelial con la superficie radicular en las primeras semanas de la cicatrización, otorgándole el tiempo suficiente al ligamento periodontal para desarrollar su propiedad progenitora.

Otro factor que interfiere en la regeneración son los cambios físicos y químicos de la superficie radicular expuesta en la enfermedad periodontal. Distintos estudios documentaron la destrucción del sistema de adhesión de las fibras, dando por resultado una raíz desnuda y contaminada (Selvig, 1969; Shackelford, 1971; Eide et al., 1983, 1985). Otros estudios demostraron que la superficie radicular expuesta es tóxica para el crecimiento celular ya que se encuentran

adsorbidas a ella endotoxinas bacterianas y que se mantienen en muchos casos luego de la instrumentación periodontal (Olson et al., 1985; Aleo et al. 1972, 1975).

La superficie radicular se trató con muchas sustancias para lograr una superficie fisiológicamente aceptable para la regeneración de nueva inserción de tejido conectivo. Ejemplos de ello son:

- a.- Acido clorhídrico (Register, 1973)
- b.- Acido cítrico (Register, 1975)
- c.- Acido fosfórico (Passonezi, 1979)
- d.- Acido tetraacético (Boyko et al., 1980)
- e.- Tetraciclina (Wikesjö et al., 1986)
- f.- Fluoruro estañoso (Wikesjö et al., 1991)

El propósito de esta revisión es analizar los trabajos publicados acerca del uso de ácido cítrico y tetraciclina durante 1993.

Características Morfológicas de las Superficies Grabadas

Por más de 90 años colocaron varios tipos de sustancias sobre la superficie dentaria en un intento de modificar la

estructura enferma, especialmente, ensanchando los tubos dentinarios dentro de los cuales el tejido conectivo cicatrizal pudo entrar, siempre y cuando el cemento sea removido primeramente por alisado radicular. La desmineralización parcial de la dentina radicular con ácido cítrico parece aumentar la adhesión de células mesenquimáticas por mecanismos biomecánicos.

La desmineralización de la superficie radicular con ácido cítrico o con tetraciclina también aumenta la adhesión a la dentina de la matriz glicoproteica de fibronectina, la que favorece la adhesión y crecimiento de fibroblastos a la misma. (Terranova, 1986). Además, *in vitro*, se encontró un efecto antimicrobiano sobre la placa (Daly C. G., 1982) y con respecto a la tetraciclina, conserva la actividad microbiana por un tiempo ya que permanece adherida a la superficie dentaria y liberada lentamente. (Baker et al. 1983; Denirel et al. 1991) Otros estudios demostraron, además, que la tetraciclina puede inhibir la formación de la colagenasa tisular. (Golub et al. 1984).

Lafferty, T. et al. (1993) compararon, por microscopía electrónica, la desmineralización de la dentina radicular luego de eliminado el cemento y tratada con ácido cítrico y tetraciclina. Para ello, tomaron 30 dientes unirradiculares recién extraídos, con periodon-

titis avanzada. Se les realizó un minucioso raspaje y alisado radicular con instrumental de mano o rotatorio. Cada diente fue seccionado longitudinalmente para que una sección del mismo sirviera como control. Al grupo de trabajo se lo dividió en dos y se expuso a cada uno a las soluciones ácidas durante 5 minutos, al control se lo trató con una solución salina. Luego, todas las superficies fueron enjuagadas con agua destilada y más tarde preparadas para ser examinadas con el microscopio electrónico.

Obtuvieron como resultados, que en todas las superficies expuestas al ácido y a la tetraciclina hubo remoción de la capa de barro, apertura de los tubos dentinarios y exposición de fibras colágenas.

Los resultados confirman que las características de las superficies radiculares son similares cuando se acondicionan con ácido cítrico o tetraciclina. Los tubos y la dentina intertubular se vieron afectados, en algún grado, por cada solución ácida brindando una imagen diferente a la que presenta la superficie cuando es raspada. (Baker et al. 1983; Wikesjö, 1986). Sin embargo, estudios recientes usando ácido cítrico de pH=1 o tetraciclina de pH=3.2 por 5 minutos, encontraron que en esta concentración la tetraciclina la dentina peritubular en un menor grado que el ácido cítrico, por lo tanto

se sugiere concentraciones de tetraciclina mayores para llegar a los resultados obtenidos con el ácido. Salvando este tópico, las características superficiales producidas por los dos agentes demineralizantes no tienen diferencias significativas, por lo que la elección de alguno de ellos para su uso clínico se debería basar en otras propiedades.

Un tema importante para ser tenido en cuenta, es el uso de cápsulas de tetraciclina de administración oral ya que tienen una cantidad de excipientes que no han sido evaluados, por lo tanto, se aconseja no usar esta forma de presentación.

Sustantividad y Acción Antimicrobiana de la Tetraciclina

Diferentes estudios con tetraciclina demostraron que tiene una importante actividad antimicrobiana en la placa subgingival (Listgarten et al. 1978; Slots et al., 1979; Lindhe et al. 1983; Walker et al. 1985) mejorando los resultados clínicos (Lindhe et al., 1983), mostrando una gran sustentividad a la superficie dentaria. Luego de la adsorción es liberada lentamente (Baker et al. 1983).

La tetraciclina fue llevada al surco gingival de diferentes formas:

α.- Por medio de fibras huecas,

OSCAR H. PUEL

ARTICULOS DENTALES

Calle 13 N° 344 - Tel. 3-0784 y 4-8030

La Plata

esto fue estudiado por Goodson et al. (1983; 1985), quienes encontraron concentraciones altas de droga en el fluido crevicular durante los 10 días que estuvo presente la fibra en la bolsa.

- b.- Usando una resina acrílica con un sistema de liberación lenta de tetraciclina. (Addy y Langeroudi, 1984).
- c.- Minabe et al. 1989 utilizó una película de colágeno reabsorbible.
- d.- Okuda et al., 1990; Goulding et al., 1991 usaron un polímero reabsorbible.

Por todo lo anteriormente dicho, es una idea muy atractiva utilizar la irrigación de tetraciclina como coadyuvante de tratamientos de raspaje y alisado radicular como así también en las diferentes modalidades quirúrgicas.

Christersson, L. et al (1993) diseñaron un trabajo para:

- a.- Determinar la adhesión de la tetraciclina a la superficie radicular y su consiguiente liberación.
- b.- Los efectos clínicos de la irrigación luego del raspaje y alisado radicular.

Para esto tomaron 15 pacientes (8 hombres y 7 mujeres), con edades entre 25 y 46 años, con periodontitis severa, con bolsas de 5 o más milímetros.

Experimento 1: sustantividad y postliberación.

Procedimientos clínicos: se tomaron 4 pacientes y cada uno de ellos recibieron un tratamiento sobre un par de dientes unirradiculares, en uno raspaje y alisado más irrigación y en el otro irrigación sola. Se irrigó con 10 a 15 ml de 100 mg/ml de tetraciclina durante 5 minutos. Se obtuvieron muestras con filtros estériles del contenido del surco a los 15 minutos por 2 horas y luego a las 6, 24, 48 horas y 1, 2, 3 semanas.

Procedimientos de laboratorio. Se determinaron las concentraciones de tetraciclina en cada muestra por un sistema computarizado y las zonas de inhibición de crecimiento bacteriano producidas por la droga.

Experimento 2: efectos clínicos

11 pacientes recibieron terapia básica durante 7 semanas. Luego fueron irrigados los del grupo de trabajo con 10 a 15 ml de tetraciclina con una concentración de 100 mg/ml por 5 minutos. Los dientes control fueron irrigados con una solución salina al 0.9 %. Se registraron índice de placa y gingival, profundidad de bolsa y nivel de inserción en el tiempo cero, a los 3 y 6 meses posteriores a la irrigación.

Los resultados obtenidos en el experimento 1 no muestran diferencias significativas en la sustentividad en aquellos dientes instrumentados con respecto a los irrigados solamente. En el experimento 2 no se vieron cambios significativos en el índice de placa; en el gingival si los hubo a los 3 meses pero no a los 6. La profundidad de bolsa disminuyó en los 2 grupos, pero si se los compara estáticamente no encontramos diferencia entre los 2. Además se ganó inserción.

La presente investigación muestra que la solución de tetraciclina es sustantiva a la dentina luego de una irrigación por 5 minutos a una concentración de 100 mg/ml. Estos resultados indican que la superficie radicular puede actuar como depósito de liberación lenta de tetraciclina y los parámetros clínicos obtenidos avalan estos resultados e indican su posible utilidad.

Las ventajas de la aplicación local de los agentes antimicrobianos son claras:

- a.- Disminuye el dosaje de

droga con respecto a la administración sistémica.

- b.- La infección puede ser tratada directamente desde la luz de la bolsa.

Las tetraciclinas actúan como bacteriostáticos por inhibición de la síntesis proteica. La superficie radicular tratada con tetraciclina como se ha dicho anteriormente, se presenta como un sustrato mejorado para los componentes del tejido conjuntivo, vital para la cicatrización de la interfase entre tejidos duros y blandos.

Es importante discutir sobre los no buenos resultados obtenidos con la irrigación local de tetraciclina en el tratamiento de la periodontitis juvenil localizada (Mandel et al, 1986), que se debería a la propiedad invasiva del Actinomyces comitans a los tejidos periodontales (Christersson et al., 1987). El Aa está presente en la periodontitis del adulto (Zambon et al., 1983) y en especial, en alta proporción en pacientes con periodontitis refractaria (van Winkelhoff et al., 1989).

La sustentividad y actividad antimicrobiana de la tetraciclina fueron determinadas junto con el gluconato de clorhexidina, por Stabholz et al., 1993 quienes usaron 51 dientes unirradiculares los cuales fueron raspados y alisados. Se dividieron en 4 grupos de 12 y en 3 subgrupos de 4 que fueron colocados en tetraciclina (10 o 50 mg/ml) o en gluconato de clorhexidina (0.12 o 0.2 %). Cada subgrupo fue expuesto en su respectiva droga 1, 3 o 5 minutos, tomándose este intervalo ya que sería similar a los usados en irrigación. 3 raíces fueron sumergidas en 0.9 % de solución salina (control).

Las raíces del grupo de trabajo luego fueron sumergidas en una solución salina tridestilada con pH=7.4 (medio de desorción) e incubadas durante 22 días. La desorción

fue transferida a otro frasco cada 24 hs. durante los días totales del experimento. Esta desorción fue analizada por exámenes microbiológicos.

Los resultados obtenidos parecen demostrar que la concentración de la droga parece ser fundamental ya que los 50 mg/ml exhibieron una actividad antimicrobiana más allá de los 14 días, mientras que 10 Mg/ml tuvo acción por 4 días solamente. El objeto de usar altas concentraciones de tetraciclina está basado en que hay una corta exposición durante la irrigación.

La sustantividad de la clorhexidina en cualquiera de sus concentraciones es de 24 hs. El tiempo de exposición no parecería influenciar la actividad antimicrobiana ni la retención radicular. Por lo tanto la preferencia de la clorhexidina como antibacteriano en el control de la placa supragingival no sería la misma, por lo menos en las concentraciones testeadas, para el control subgingival.

Los autores piensan que se necesitan más estudios para aplicar en forma rutinaria la irrigación con tetraciclina.

Concentración y Tiempo de Aplicación del Acido Cítrico

Register et al, 1975 fueron los primeros en sugerir que una solución de ácido cítrico de pH=1.0 colocado sobre la superficie radicular durante 2 o 3 minutos aumentaba los procesos de cicatrización, con restauración de cemento y fibras colágenas funcionales.

Algunos investigadores no encontraron efectos beneficiosos en la desmineralización radicular con respecto a la regeneración periodontal (Stahl et al, 1977; Nyman et al, 1981; Gottlow et al, 1984; Inbot et al, 1985; Wilson et al, 1987).

incrementos en la nueva inserción (Cole et al., 1980; Poison et al., 1982, 1986, 1987, 1989).

Una característica de muchas de esas investigaciones ha sido una metodología defectuosa con variaciones en el tiempo de aplicación, la técnica empleada, la concentración y el pH de la solución.

Sterrett, J. D., et al. (1993) realizaron un trabajo para determinar la concentración del ácido cítrico para la desmineralización óptima y encontrar el efecto del tiempo de aplicación sobre la proporción de la desmineralización.

Para lograrlo tomaron 15 molares de bovinos recién extraídos, a los cuales rasparon y alisaron. Se prepararon 3 depresiones en cada superficie donde fueron pipeteadas durante 1 minuto, las siguientes soluciones de ácido:

a-	0% pH	=	5.81
b-	10% pH	=	1.95
c-	20% pH	=	1.77
d-	25% pH	=	1.62
e-	30% pH	=	1.55
f-	35% pH	=	1.46
g-	40% pH	=	1.37
h-	65% pH	=	1.01

Para absorber la solución y disolver el calcio, se usaron torundas de algodón, las cuales fueron colocadas en una solución acuosa, para luego determinar la cantidad de calcio presente en la misma. Se obtuvo el mayor valor de calcio en 1 minuto de aplicación con una solución de ácido cítrico al 30% con pH= 1.55. A los 2 y 3 minutos el mayor valor fue obtenido por la solución al 25% con pH=1.62.

Los resultados demostraron que la desmineralización óptima fue con soluciones de 25 a 30% de ácido en 1, 2 y 3 minutos teniendo la desmineralización, también dependencia con el tiempo.

Los mismos autores están

investigando diferentes técnicas de aplicación con estas concentraciones, cuyos resultados se darán a conocer próximamente.

La Utilización del Acido Cítrico y la Tetraciclina en combinación con otras Técnicas Regenerativas

Acido cítrico y colgajo reposicionado coronariamente

Para tratar las lesiones de furcación grado 2 se han utilizado, en los últimos años, diferentes técnicas:

- a- El uso de injertos óseos y cerámicos (Kenney et al., 1988; Peltzman et al. 1988; Lekovic et al., 1990; Aneregg et al., 1991; Pepelassi et al., 1991).
- b- La utilización de membranas oclusivas solas o con diferentes materiales de injerto (Gottlow et al., 1986; Becker et al., 1988; Pontoriero et al., 1988; Lekovic et al., 1989, 1990; Caffesse et al., 1990; Anderegg et al., 1991).
- c- Colgajo reposicionado coronariamente (Gantes et al., 1988; Garrett et al., 1990).

Fuentes, Paul, et al. (1993) presentaron un trabajo para evaluar el efecto del acondicionamiento radicular con ácido cítrico en combinación con el colgajo reposicionado coronariamente (C.R.C.).

Se trataron 27 defectos de furcación grado 2, 13 con C.R.C. y 14 con C.R.C. más el uso de ácido cítrico durante 3 minutos. El control de la cicatrización y de placa fue chequeada a las 4-6 semanas y luego a los 3, 6 y 9 meses. Las medidas finales incluyendo una reentrada quirúrgica fueron tomadas a los 12 meses. Se consideraron los siguientes parámetros:

- a- Cambios en los tejidos blandos determinados por profundidad de bolsa, nivel de inserción y localización del margen gingival.
- b- Cambios en los tejidos duros determinados en la cirugía inicial y en la reentré.

Al año, los cambios de los tejidos blandos y duros, para los 2 tratamientos comparados con los basales, indicaron una tendencia hacia resultados mejores con el uso de ácido cítrico que en el grupo control, pero ninguna de sellos fue significativo.

Los autores reconocen que el uso de ácido cítrico no aporta ningún beneficio clínico como terapia adjunta al tratamiento regenerativo de las lesiones de furcación grado 2.

Tetraciclina y Regeneración Tisular guiada (membrana)

La regeneración tisular guiada (R.T.G.) ensaya aumentar la regeneración periodontal vía diferenciar la respuesta del tejido y excluir ciertas células del proceso de cicatrización. (Dowel et al., 1991). Las membranas se usaron exitosamente en el tratamiento de una variedad de defectos óseos (Becker, W., et al., 1988), furcaciones grado 2 y 3 (Anderegg, C. et al., 1991; Pontoriero et al., 1989), dehiscencias radiculares (Tinti et al., 1992) y más recientemente en el tratamiento de defectos en implantes (Goldman et al., 1992).

Los defectos de furcación han respondido favorablemente al uso de membranas, pero los resultados no siempre son coincidentes. Algunas de estas discrepancias pueden atribuirse a los diferentes criterios de selección como a la variación en las medidas clínicas. Sin embargo, otros factores locales pueden modificar la respuesta, por lo tanto puede ser necesaria

una terapia antiinfecciosa. Sobre este particular, se refieren los trabajos de Parashis, A, 1993 y Machtei, E, 1993.

El primero de ellos, evaluó el uso de tetraciclina como condicionante radicular con membrana. Se tomaron 18 primeros y segundos molares de 6 pacientes con periodontitis moderada. Se los instruyó en higiene oral y se les efectuó un minucioso raspaje y alisado radicular. Se tomaron los parámetros clínicos: índice de placa y gingival, profundidad de bolsa y nivel de inserción horizontal y vertical. Se realizó colgajo y a uno de los molares del par se lo irrigó y restregó con tetraciclina 100 mg/ml durante 5 minutos. Los sitios control fueron irrigados con solución salina. Ambos recibieron una membrana Gore-Tex. Se citaron semanalmente por 2 semanas y luego mensualmente hasta terminar el estudio. En ese momento se reevaluaron los casos y se vio que todos los sitios sanaron sin ninguna complicación. Hubo reducción de todos los indicadores clínicos en los 2 grupos, sin diferencias significativas.

Como puede deducirse de los resultados, la tetraciclina no trae ningún efecto adicional al uso de membrana.

Machte, E. et al. evaluaron la utilización de membrana más el uso de tetraciclina localmente y por vía sistémica.

Tomaron 18 pacientes con el primero o segundo molar con lesiones de furcación en ambos cuadrantes. Se consideró: índice de placa y gingival, profundidad de bolsa, nivel de inserción vertical y horizontal. Se tomaron muestras microbiológicas basales y cada 3 meses en 12 meses, la membrana fue objeto de análisis bacteriano una vez retirada.

Todos los pacientes recibieron terapia básica y colgajo. Al grupo de trabajo se lo irrigó con tetraciclina 100 mg/ml durante

5 minutos, al grupo control con solución salina al 0,9%. Se colocó membrana y se suturó. Todos los pacientes fueron medicados con tetraciclina 250 mg por 14 días ibuprofeno: 3 comprimidos por 400 mg por día durante una semana. La membrana fue removida en 4-6 semanas.

Al finalizar el estudio se observó mejoría en el total de los parámetros clínicos en ambos grupos. Los sitios que recibieron irrigación con tetraciclina curaron en forma similar a los que se irrigaron con solución salina. La profundidad de bolsa se redujo en mayor proporción, en las que inicialmente eran más profundas, esto nos indica, que las condiciones iniciales nos da la idea de la respuesta positiva del sitio.

El estudio microbiológico demostró al año, solamente 4 pacientes con niveles detectables de *A.a*, *P. gingivalis* y *B. forsythus*, con lo cual se piensa en el éxito de la terapia antiinfecciosa. *A.a* se detectó en 5 sitios cuando fue retirada la membrana y se acompañó de niveles bajos de mejoría.

La hipótesis que membrana más tetraciclina podría adicionar una mejor respuesta no fue probado en este estudio. Una explicación probable de este fenómeno puede ser que ambas modalidades se sostienen sobre mecanismos similares de regeneración, así el uso combinado da por resultado que una de mejor que la otra pero no son sinérgicos.

Acido Cítrico, Tetraciclina y Regeneración Tisular Guiada (membranas)

Dyer, B., Caffesse, R. et al. 1993 evaluaron en perros los dos condicionantes por separado con membrana.

Se tomaron 8 perros Beagle, se efectuó control de placa raspaje y alisado. Se dividió la

boca en cuadrantes y se trató de la siguiente manera:

- a- un cuadrante con membrana y ácido cítrico con pH= 1.0 por 3 minutos.
- b- un cuadrante con membrana y tetraciclina con una concentración de 100 mg/ml con pH= 1.7 durante 5 minutos.
- c- un cuadrante con membrana (control)

A las 6 semanas se retiró la membrana. A los 4 meses se sacrificaron los perros, sus maxilares disecados, cortados en bloques por dientes y luego desmineralizados. Se evaluó histológicamente la presencia de reabsorción radicular y/o anquilosis, formación ósea, deposición de cemento, la dirección de las fibras periodontales y el grado de inflamación tisular. Se hizo una evaluación histométrica cuyos resultados fueron evaluados con análisis de una sola

variable.

La curación se produjo sin incidentes notables. Las observaciones clínicas e histológicas no revelaron ninguna reacción negativa de los tejidos blandos y duros a la acción del ácido o la tetraciclina.

La membrana muestra una cicatrización similar, cualquiera de los condicionantes. La regeneración ósea fue mayor en los sitios con membrana sola. Los condicionantes radiculares no aumentaron el proceso de la regeneración tisular guiada.

Como conclusiones de este estudio tenemos que:

- a- La regeneración tisular guiada resulta en nueva inserción.
- b- La biomodificación de la raíz no aumenta los resultados logrados con regeneración tisular guiada.

CONCLUSIONES:

- 1- El ácido cítrico y la tetraciclina modifican en forma semejante la morfología de la superficie radicular.
- 2- La tetraciclina es sustantiva a la dentina cuando se aplica en una concentración de 100 mg/ml durante 5 minutos, esa sustantividad la mantiene por más de 14 días, a diferencia de la clorhexidina que tiene sustantividad por 24 hs.
- 3- La desmineralización óptima conseguida con ácido cítrico fue a una concentración entre el 25 y 30% aplicada durante 1 a 3 minutos.
- 4- El ácido cítrico y la tetraciclina usados con otros métodos regenerativos no mejoran los resultados obtenidos con estos últimos solos.

Bibliografía

- 1) Chisterson L. A., Norderyd O. M., Puchalsky C. S., Topical application of tetracycline - HCl in human periodontitis. *J. Clin. Periodontol* 1993; 20: 88-95
- 2) Dyer B. L., Caffesse R. G., Nasjleti, and Morrison E. C., Guided tissue regeneration with dentin biomodification. *J. Periodontol.* 1993, 64: 1052-1060.
- 3) Fuentes P., Garrett S., Nilvéus R., and Egelberg J. Treatment of periodontal furcation defects. Coronally positioned flap with or without citric acid root conditioning in class II defects. *J. Clin. Periodontol.* 1993; 20: 425-430.
- 4) Lafferty T., Gher M., Gray J. Comparative SEM study on the effect of acid etching with tetracycline HCl or citric acid on instrumented periodontally-involved human root surfaces. *J. Periodontol.* 1993; 64: 669-693.
- 5) Machtei E. E., Dunford R. G., et al. guide tissue regeneration and antiinfective therapy in the treatment of class II furcation defects. *J. Periodontol.* 1993; 64: 968-973.
- 6) Parashis A., Mitsis F. clinical evaluation of the effect of tetracycline root preparation on guide tissue regeneration in the treatment of class II furcation defects. *J. Periodontol.* 1993; 64: 133-136.
- 7) Stabhotz A. et al. Antimicrobial properties of human dentin impregnated with tetracycline HCl or clorhexidine. *J. Clin. Periodontol.* 1993; 20: 557-562.
- 8) Sterrett J. D., Bankey T. Murphy H. J. Dentin demineralization. The effects of acid concentration and application time. *J. Clin. Periodontol.* 1993; 20: 366-370.