

# Convección *versus* difusión: ¿ha llegado el momento del cambio?

F. Maduell

Servicio de Nefrología y Trasplante Renal. Hospital Clínic. Barcelona

Nefrología 2009;29(6):589-593.

## INTRODUCCIÓN

Aunque desde los inicios de la diálisis se conocen perfectamente los conceptos físico-químicos de la difusión y la convección, la diálisis se ha realizado durante las primeras cuatro décadas esencialmente a expensas de la difusión. Esta modalidad de diálisis, la hemodiálisis (HD), ha permitido asegurar la supervivencia a nivel mundial a varios millones de pacientes afectados de insuficiencia renal avanzada y cubrir las crecientes necesidades que se han generado en los más de 50 años en los que se consideró la diálisis como un tratamiento renal sustitutivo crónico.

El retraso en la incorporación de las técnicas convectivas como tratamiento sistemático obedece a razones de desarrollo tecnológico y económico. Las modalidades de hemofiltración (HF) o de hemodiafiltración (HDF) precisan el empleo de dializadores de alta permeabilidad y, a la vez, se debe disponer de monitores con control volumétrico y doble bomba. El líquido de sustitución supuso un sobrecoste adicional, motivo principal por el que se abandonó la HF (volúmenes de reposición superiores a 20 litros), y fue una limitación esencial en las técnicas iniciales de HDF con volúmenes que oscilaban entre 3 y 10 litros. Finalmente, en la década de 1990, la introducción de técnicas de HDF «on-line» en las que se utiliza el propio líquido de diálisis como solución de reposición ha significado una verdadera revolución en las unidades de HD, y se han necesitado más de 10 años para renovar y actualizar los tratamientos de agua, disponer de monitores específicos, e incorporar filtros de seguridad para asegurar la calidad de este líquido de reposición (líquido de diálisis ultrapuro).

La HD puede considerarse una terapia sustitutiva renal que garantiza resultados razonables a corto plazo. Sin embargo, los resultados clínicos a largo plazo podrían mejorarse. La

desnutrición y la inflamación son comunes, el control de la hiperfosforemia, la hipertensión y la insuficiencia cardíaca son pobres, la rehabilitación y la calidad de vida son subóptimas y las tasas de hospitalización y de mortalidad son altas. La causa más común de mortalidad en pacientes en HD de forma crónica es la enfermedad cardiovascular, que es la causa atribuida de muerte en aproximadamente el 50% de los pacientes. En otras palabras, el paciente dializado en estas condiciones mantiene el denominado síndrome residual<sup>1</sup>, que incluye mayor susceptibilidad a presentar infecciones, disminución del consumo de oxígeno durante el ejercicio, trastornos del sueño o de la capacidad de concentración, depresión, menor capacidad de resistencia y un riesgo aumentado de presentar complicaciones cardiovasculares. El síndrome residual se ha atribuido a una incompleta depuración de solutos potencialmente dializables y a la acumulación de solutos de gran peso molecular que son difíciles de eliminar mediante diálisis convencional. La HDF con elevado líquido de reposición proporciona una manera óptima de eliminar sustancias urémicas con un amplio rango de peso molecular, desde pequeños solutos a proteínas de bajo peso molecular<sup>2,3</sup>.

## ¿POR QUÉ DEBEMOS INCORPORAR LA CONVECCIÓN E IMPLANTAR DE FORMA SISTEMÁTICA LA HEMODIAFILTRACIÓN?

La HDF se puede indicar en todos los pacientes en hemodiálisis, ya que no existen contraindicaciones. Las técnicas de HDF con gran volumen de convección constituyen un avance hacia un tratamiento renal sustitutivo lo más parecido al riñón nativo. Estas técnicas ofrecen una depuración mayor de sustancias urémicas de tamaño molecular en un rango más amplio, requieren el uso de membranas biocompatibles y de líquido de diálisis ultrapuro, lo que se ha relacionado con ventajas clínicas adicionales. Recientes estudios observacionales de gran tamaño ajustados para factores demográficos y de comorbilidad han demostrado una asociación con un riesgo más bajo de mortalidad para HDF con más de 15 litros de líquido de reposición<sup>4,5</sup>.

**Correspondencia:** Francisco Maduell Canals  
Servicio de Nefrología y Trasplante Renal.  
Hospital Clínic. Barcelona.  
fmaduell@clinic.ub.es

## controversias en nefrología

A continuación se comentan los posibles beneficios clínicos que pueden aportar las técnicas convectivas: mejor control de la hiperfosforemia, desnutrición e inflamación, anemia, complicaciones infecciosas, dolor articular, amiloidosis asociada con la diálisis, tolerancia intradiálisis, insomnio, irritabilidad, síndrome de piernas inquietas, polineuropatía y prurito.

### Hiperfosforemia

La HDF mejora la eliminación de fósforo y se podría considerar una opción para el tratamiento de la hiperfosforemia<sup>6</sup>. Varios autores<sup>7,8</sup> han publicado que la HDF en línea consigue una mayor depuración del fósforo que la HD convencional. Sin embargo, no hay que olvidar que lo más importante es conseguir el control prediálisis del fósforo y, aunque dos estudios<sup>9,10</sup> han observado una disminución del 8%, otros estudios no refieren cambios<sup>11</sup>.

### Desnutrición e inflamación

La anorexia en pacientes urémicos se ha relacionado con la acumulación de sustancias urémicas. En ratas urémicas, Anderstam, et al<sup>12</sup> aislaron e identificaron toxinas en el rango de 1.000-5.000 Da en el plasma urémico que suprimían el apetito de forma dosis-dependiente. La administración de leptina, 16.000 Da, en monos, disminuía la ingestión de comida e incrementaba el gasto de energía, por lo que al acumularse en los pacientes en diálisis podría tener un efecto supresor del apetito<sup>13</sup>. Las técnicas convectivas permiten depurar mucho mejor estas toxinas de mayor tamaño. Estudios prospectivos y cruzados en los que se comparan HD con HDF «on-line» han comunicado una reducción de marcadores de inflamación y daño endotelial con las técnicas convectivas<sup>14,15</sup>.

### Anemia

La HDF en línea puede mejorar la respuesta a la eritropoyetina como resultado de la depuración de moléculas medias y de gran tamaño que pueden inhibir la eritropoyesis. Bonforte, et al<sup>16</sup> demostraron una mejoría en la anemia de 32 pacientes con altos volúmenes de convección. Osawa, et al<sup>17</sup> pudieron disminuir las dosis de eritropoyetina en pacientes con *push/pull* HDF. Maduell et al.<sup>11</sup> comprobaron una corrección de la anemia en 37 pacientes con dosis más bajas de eritropoyetina cuando fueron cambiados de HDF convencional (4 l) a hemodiafiltración en línea (24 l). Ward et al.<sup>18</sup> y Wizemann, et al<sup>19</sup> no pudieron confirmar estas observaciones en 24 y 23 pacientes, respectivamente, tratados con HDF en línea comparados con 21 pacientes tratados con HD de alto flujo y 21 pacientes tratados con HD de bajo flujo.

### Complicaciones infecciosas

Los pacientes urémicos tienen un riesgo significativo de complicaciones infecciosas. De hecho, estas complicaciones son la primera causa de la hospitalización y la segunda causa de la muerte en pacientes de HD. Varias proteínas inhibitoras de los granulocitos están presentes en los pacientes urémicos, y pueden contribuir a la alta incidencia de complicaciones infecciosas. Las proteínas inhibitoras de degranulación I (DIP I) y las proteínas inhibitoras de los granulocitos (GIP II) inhiben *in vitro* la captación de glucosa y la quimiotaxis de leucocitos polimorfonucleares. El factor D del complemento disminuye el aclaramiento de inmunocomplejos e inhibe la degranulación de los granulocitos. Todas estas toxinas urémicas se eliminan mejor con HDF con alto volumen convectivo<sup>18,20</sup>.

### Dolor articular

Maeda, et al<sup>21</sup> observaron un aumento significativo en la amplitud del movimiento del brazo y una mejoría del dolor de la articulación del hombro en 30 pacientes después de que el tratamiento sustitutivo renal se cambiara de HD a *push/pull* HDF (30 l de volumen convectivo). Las observaciones clínicas de Kim et al.<sup>22</sup> apoyan la hipótesis de que las sustancias relacionadas con el dolor articular pueden tener un tamaño molecular mayor que la beta-2-microglobulina. Estos autores investigaron la relación entre la mejoría del dolor articular y el patrón de depuración de proteínas de menor peso molecular, observando índices más altos de depuración de alfa-1-microglobulina y alfa-1-glicoproteína ácida con HDF en línea que con HD de alto flujo. Sato et al.<sup>23</sup> también observaron una disminución del dolor articular y mejoras significativas en la amplitud de los movimientos de aducción y abducción de las extremidades superiores cuando cambiaron a 6 pacientes que recibían hemodiálisis a HDF en línea.

### Amiloidosis relacionada con la diálisis

En los pacientes tratados con diálisis durante más de 5 años aparece de forma progresiva una amiloidosis, fundamentalmente osteoarticular, por depósito de fibrillas de beta-2-microglobulina. Usando datos del registro japonés de pacientes en diálisis, Nakai, et al<sup>24</sup> investigaron en 1.196 pacientes qué modalidad de tratamiento sustitutivo renal era más eficaz para el tratamiento de la amiloidosis relacionada con la diálisis. Tomando como valor de referencia la HD de bajo flujo el riesgo de presentar síndrome del túnel carpiano se reducía un 51% para los pacientes que utilizaban HD de alto flujo, mientras que en el caso de hemodiafiltración en línea fue de un 99%.

### Tolerancia intradiálisis

Los tratamientos convectivos se caracterizan por proporcionar una mayor estabilidad cardiovascular, reduciendo la hi-

potensión intradiálisis incluso en pacientes de alto riesgo cardiovascular<sup>25</sup>. Donauer et al.<sup>26</sup> describieron una disminución de los efectos secundarios derivados de la hipotensión durante el tratamiento con HDF en línea y HD con baja temperatura. En algunos pacientes con hipotensión grave, hemos observado (datos no publicados) una mejoría en la presión arterial prediálisis con tratamientos altamente convectivos.

### Complicaciones neurológicas

El insomnio, la irritabilidad, el síndrome de piernas inquietas, la polineuropatía o el prurito pueden deberse a la acumulación de moléculas de mediano o de gran tamaño. La HDF con alto volumen de sustitución mejora estos síntomas debido a una mejor depuración<sup>27,28</sup>.

### ¿LA HEMODIAFILTRACIÓN MEJORA LA SUPERVIVENCIA?

En 2005, Rabindranath, et al<sup>29</sup> realizaron un metaanálisis sobre HD, HDF y acetate free biofiltration (AFB) en el que no encontraron diferencias significativas. Sin embargo, aunque se trate de una revisión sistemática, este trabajo no supone la realidad del problema, ya que se incluyen al final tan sólo 19 estudios con un total de 588 pacientes. Del total de pacientes, 205 (35%) corresponden al estudio de Locatelli publicado en 1996 con un seguimiento corto en el que se comparaba HD de bajo flujo frente a HD de alto flujo (utilicen o no técnicas de HDF). Si se contabilizan los pacientes que recibieron HDF con más de 15 litros de volumen de reposición, se aprecia que el número es inferior a 50. Comparar a 588 pacientes en los que se mezclaron técnicas de HD de bajo flujo, HD de alto flujo, HDF con menos de 15 litros de reposición (algunos con AFB) y HDF con más de 15 litros, sin diferenciar el modo de infusión (predilucional o posdilucional), no parece apropiado desde el punto de vista metodológico. Tampoco parece adecuado el período de seguimiento, que osciló entre una sesión y un año en el 84% de los estudios.

Ya hemos comentado que existen dos estudios observacionales de gran tamaño multicéntricos, ajustados para factores de confusión demográficos y de comorbilidad, mostrando una reducción del 35% de mortalidad para los pacientes que recibían hemodiafiltración con más de 15 litros de líquido de reposición<sup>4,5</sup>. Al ser estudios retrospectivos y no aleatorizados pueden no ofrecer el grado de evidencia necesario para asegurar que este tratamiento es superior a la HD. Más recientemente, el estudio observacional prospectivo RISCVID<sup>30</sup> mostraba también, en los pacientes que recibían HDF «on-line», una reducción de la mortalidad respecto a los pacientes que recibían HDF con bolsas de reposición y más significativo respecto a los que recibían HD.

Santoro et al.<sup>31</sup> han publicado recientemente un estudio aleatorizado en el que referían que los pacientes que recibieron HDF tenían

una mejor supervivencia que el grupo de HD. La principal limitación de este estudio fue el número total de pacientes (n = 64) y que se realizó en un solo centro.

En la actualidad existen varios estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados en curso que podrán ayudarnos a analizar si las técnicas convectivas son superiores a la HD. Sin embargo, hay que tener en consideración que cada uno de ellos tiene un diseño diferente y se comentan a continuación:

1. Estudio multicéntrico italiano<sup>32</sup>. El objetivo era incluir a 246 pacientes, un 50% en HD de bajo flujo, un 25% en HDF «on-line» con infusión predilucional y un 25% en HF predilucional. Se ha planteado un período de seguimiento superior a 2 años.
2. The Duch Convective Transport Study (Estudio CONTRAST)<sup>33</sup>. Publicado en 2005 se pretende incluir a 800 pacientes, un 50% en HD de bajo flujo y el otro 50% en HDF «on-line» con infusión posdilucional. El período de seguimiento será de 3 años y el objetivo primario es la supervivencia.
3. Estudio multicéntrico francés<sup>34</sup>. El objetivo fue incluir a 600 pacientes mayores de 65 años, el 50% en HD de alto flujo y el otro 50% en HDF «on-line» con infusión posdilucional. El período de seguimiento será de 2 años y el objetivo primario es la tolerancia intradiálisis.
4. Estudio multicéntrico catalán de supervivencia de la HDF «on-line» (Estudio ESHOL). Estudio todavía no publicado en el que ya se han incluido más de 900 pacientes, un 50% en HD de alto flujo y el otro 50% en HDF «on-line» con infusión posdilucional. Con un período de seguimiento de 3 años, el objetivo primario es la supervivencia.

### ¿HA LLEGADO EL MOMENTO DEL CAMBIO DE LAS TÉCNICAS SÓLO DIFUSIVAS A LAS CONVECTIVAS?

Por todo lo expuesto en esta revisión se puede concluir que sí es el momento adecuado de cambiar a las técnicas convectivas. En primer lugar, porque el desarrollo tecnológico conseguido tanto en el tratamiento del agua como en los avances en los monitores y la generalización del uso de dializadores sintéticos de alto flujo hace realmente factible esta generalización. De hecho, existen ya monitores de última generación, denominados sistemas terapéuticos, que están diseñados para trabajar siempre en modalidades convectivas utilizando el propio líquido de diálisis como solución de reposición. En segundo lugar, porque hemos enumerado los posibles beneficios clínicos que pueden aportar estos tratamientos, sin encontrar en la literatura ninguna publicación que muestre efectos no deseados, aunque estamos a la espera de los resultados de estudios multicéntricos que aporten una mayor evidencia científica.

## CONCEPTOS CLAVE

1. Las técnicas convectivas con elevado líquido de reposición proporcionan una manera óptima de eliminar las toxinas urémicas y constituyen, en la actualidad, el tratamiento renal sustitutivo lo más parecido al riñón nativo.
2. El retraso en la incorporación de las técnicas convectivas como un tratamiento rutinario ha sido motivado por razones de desarrollo tecnológico y económico.
3. La introducción de técnicas de HDF «on-line» ha significado una verdadera revolución en las Unidades de hemodiálisis y han sido necesarios más de 10 años para renovar los tratamientos de agua y disponer de monitores específicos.
4. Los beneficios clínicos que puede aportar las técnicas convectivas son sobre el control del fósforo, desnutrición, inflamación, anemia, dolor articular, amiloidosis asociada a diálisis, tolerancia intradiálisis, insomnio, irritabilidad, síndrome de piernas inquietas, polineuropatía y prurito.
5. Estudios observacionales de gran tamaño multicéntricos, ajustados para factores de confusión demográficos y de comorbilidad, han mostrado una reducción del 35% de mortalidad para los pacientes que recibían hemodiafiltración con más de 15 litros de líquido de reposición.
6. Están en curso cuatro estudios multicéntricos, prospectivos y aleatorizados, con diferencias en el diseño, que podrían aportar con suficiente evidencia científica la superioridad de las técnicas convectivas.
7. Se puede concluir que es el momento adecuado para el cambio a las técnicas convectivas. El desarrollo tecnológico conseguido en el tratamiento del agua y los monitores, junto con la generalización del uso de dializadores de alto flujo y los posibles beneficios clínicos hacen realmente recomendable este cambio.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Depner TA. Uraemic toxicity: urea and beyond. *Semin Dial* 2001;14:246-51.
2. Clark WR, Gao D. Low-molecular weight proteins in end-stage renal disease: potential toxicity and dialytic removal mechanism. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(Suppl 1):S41-S47.
3. Henderson LW, Clark WR, Cheung AK. Quantification of middle molecular weight solute removal in dialysis. *Semin Dial* 2001;14:294-9.
4. Canaud B, Bragg-Gresham JL, Marshall MR, Desmeules S, Gillespie BW, Depner T, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis: European results from the DOPPS. *Kidney Int* 2006;69:2087-93.
5. Jirka T, Cesare S, Di Benedetto, Chang MP, Ponce P, Richards N, et al. Mortality risk for patients receiving hemodiafiltration versus hemodialysis. *Kidney Int* 2006;70:1524.
6. Zehnder C, Gutzwiller JP, Renggli K. Hemodiafiltration-a new treatment option for hyperphosphatemia in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;52:152-9.
7. Lornoy W, De Meester JD, Becaus I, Billioux JM, Van Malderen PA, Van Pottelberge M. Impact of convective flow on phosphorus removal in maintenance hemodialysis patients. *J Ren Nutr* 2006;16:47-53.
8. Minutolo R, Bellizzi V, Cioffi M, Iodice C, Giannattasio P, Andreucci M, et al. Postdialytic rebound of serum phosphorus: Pathogenetic and clinical insights. *J Am Soc Nephrol* 2002;13:1046-54.
9. Valsaki L, Major L, Berta K, Karatson A, Misz M, Pethoe F, et al. Decrease of serum phosphate with on-line haemofiltration. Berlin: Book of abstracts World Congress of Nephrology; Abstract M608. 2003.
10. De Cristofaro V, Pedrini LA, Casino F, Campolo A, Borzumati M, Prencipe MA, et al. High efficiency on-line haemofiltration improves control of secondary hiperparathyroidism. A multicentre randomized cross-over study. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21(Suppl 4):250.
11. Maduell F, Pozo C, García H, Sánchez L, Hernández-Jaras J, Albergo D, et al. Change from conventional haemodiafiltration to on-line haemodiafiltration. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:1202-7.
12. Anderstam B, Mamoun A, Södersten P, Berström J. Middle-sized molecule fractions isolated from uremic ultrafiltrate and normal urine inhibit ingestive behavior in the rat. *J Am Soc Nephrol* 1996;7:2453-60.
13. Merabet E, Dagogo-Jack S, Coyne DW, Klein S, Santiago JV, Hmiel SP, et al. Increased plasma leptin concentrations in end stage renal disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:847-50.
14. Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Carretero D, Berdud I, Ramírez R, et al. On-line hemodiafiltration reduces the proinflammatory CD14+ CD16+ monocyte-derived dendritic cells: a prospective, cross-over study. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:2315-21.
15. Ramírez R, Carracedo J, Merino A, Noguerras S, Álvarez-Lara MA, Rodríguez M, et al. Microinflammation induces endothelial damage in hemodialysis patients: the role of convective transport. *Kidney Int* 2007;72:108-13.
16. Bonforte G, Grillo P, Zerbi S, Surian M. Improvement of anemia in hemodialysis patients treated by hemodiafiltration with high-volu-

- me on-line prepared substitution fluid. *Blood Purif* 2002;20:357-63.
17. Osawa S, Sakuraba N, Yamamoto H, Hisajima S. Clinical evaluation of HDF: Especially effects on EPO administration in HDF patients. *Clin Pharmacol Ther* 1997;7:1159-62.
  18. Ward RA, Schmidt B, Hullin J, Hillebrand GF, Samtleben W. A comparison of on-line hemodiafiltration and high-flux hemodialysis: A prospective clinical study. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:2344-50.
  19. Wizemann V, Lotz C, Techert F, Uthoff S. On-line haemodiafiltration versus low-flux hemodialysis. A prospective randomized study. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 1):S43-S48.
  20. Haag-Weber M, Cohen G, Hörl WH. Clinical significance of granulocyte-inhibiting proteins. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 1):15-6.
  21. Maeda K, Kobayakawa H, Fujita Y, Takai I, Morita H, Emoto Y, et al. Effectiveness of push/pull hemodiafiltration using large-pore membrane for shoulder joint pain in long-term dialysis patients. *Artif Organs* 1990;14:321-7.
  22. Kim ST, Yamamoto C, Asabe H, Sato T, Takamiya T. Online haemodiafiltration: Effective removal of high molecular weight toxins and improvement in clinical manifestations of chronic haemodialysis patients. *Nephrology* 1996;2(Suppl 1):S183-S186.
  23. Sato T, Koga N. Centralized on-line hemodiafiltration system purified dialysate as substitution fluid. *Artif Organs* 1998;22:285-90.
  24. Nakai S, Iseki K, Tabei K, Kubo K, Masakane I, Fushimi K, et al. Outcomes of hemodiafiltration based on Japanese Dialysis patient registry. *Am J Kidney Dis* 2001;38(4, Suppl 1):S212-S216.
  25. Mion M, Kerr PG, Argiles A, Canaud B, Flavier JL, Mion CM. Hemodiafiltration in high-cardiovascular-risk patients. *Nephrol Dial Transplant* 1992;7:453-5.
  26. Donauer J, Schweiger C, Rumberger B, Krumme B, Böhler J. Reduction of hypotensive side effects during online-haemodiafiltration and low temperature haemodialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18:1616-22.
  27. Mucsi I, Molnar MZ, Ambrus C, Szeifert L, Kovacs AZ, Zoller R, et al. Restless legs syndrome, insomnia and quality of life in patients on maintenance dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:571-7.
  28. Zakrzewska-Pniewska B, Jedras M. Is pruritus in chronic uremia patients related to peripheral somatic and autonomic neuropathy? Study by R-R interval variation test (RRIV) and by sympathetic skin response (SSR). *Neurophysiol Clin* 2001;31:181-93.
  29. Rabindranath KS, Strippoli GF, Daly C, Roderick PJ, Wallace S, MacLeod AM. Comparison of hemodialysis, hemofiltration, and acetate-free biofiltration for ESRD: systematic review. *Am J Kidney Dis* 2005;45:437-47.
  30. Panichi V, Rizza GM, Paoletti S, Bigazzi R, Aloisi M, Barsotti G, et al; RISCAVID Study Group. Chronic inflammation and mortality in haemodialysis: effect of different replacement therapies. Results from the RISCAVID study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:2337-43.
  31. Santoro A, Mancini E, Bolzani R, Boggi R, Cagnoli L, Francioso A, et al. The effect of on-line high flux hemofiltration versus low-flux hemodialysis on mortality in chronic kidney failure: a small randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2008;52:507-18.
  32. Bolasco P, Altieri P, Andrulli S, Basile C, Di Filippo S, Feriani M, et al. Convection versus diffusion in dialysis: an Italian prospective multicentre study. *Nephrol Dial Transplant* 2003;18(Suppl 7):vii50-54.
  33. Penne EL, Blankestijn PJ, Bots ML, Van den Dorpel MA, Grooteman MP, Nubé MJ, Ter Wee PM; CONTRAST Group. Resolving controversies regarding hemodiafiltration versus hemodialysis: The Duch convective transport study. *Semin Dial* 2005;18:47-51.
  34. Canaud B, Morena M, Leray-Moragues H, Chalabi L, Cristol JP. Overview of clinical studies in hemodiafiltration: What do we need now? *Hemodial Int* 2006;10:S5-S12.