

# Comparación de la efectividad del bloqueo perineal de los nervios pudendos como método anestésico en la biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido

Venegas-Ocampo PJJ,<sup>1</sup> Castillo-De Lira HH,<sup>1</sup> Robles-Scott MA,<sup>1</sup> Landa-Soler M,<sup>2</sup> López-Mariscal MC,<sup>3</sup> Mendoza-Peña F,<sup>4</sup> Velázquez-Macías R.<sup>5</sup>

## RESUMEN

**Introducción:** El nervio pudendo es el encargado de la estimulación aferente de la región anorrectal. El conocimiento de la anatomía del nervio pudendo es esencial para poder aplicar su bloqueo. La biopsia transrectal de próstata es el procedimiento más común para detectar el cáncer y numerosos investigadores han cifrado que entre 10% a 40% de los pacientes no tienen ningún dolor al realizarse el examen, sin embargo, una gran cantidad de estudios han determinado que los pacientes hallan este procedimiento sumamente doloroso, por lo que se considera necesario hallar un método satisfactorio para el control del dolor en dicho procedimiento que la mayoría de los centros de referencia urológica en nuestro país realizan de forma ambulatoria.

**Métodos:** Se realizaron en nuestro servicio 60 biopsias transrectales de próstata, guiadas por ultrasonido a pacientes consecutivos, con antígeno prostático específico (APE) mayor de 4 ng/mL, o tacto rectal de próstata sospechoso; del primero de febrero al 30 de mayo de 2009; se incluyeron 56 pacientes en este estudio con

## ABSTRACT

**Introduction:** The pudendal nerve is responsible for afferent stimulation of the anorectal region. Knowledge of pudendal nerve anatomy is essential for pudendal nerve block. Transrectal prostate biopsy is the most common procedure used in cancer detection and numerous researchers have reported that from 10-40% of patients experience no pain when it is performed. However, a large number of studies have shown that patients find this procedure extremely painful. In Mexico transrectal biopsy is performed as an outpatient procedure in the majority of urological centers and finding a satisfactory method of pain control for these patients is considered necessary.

**Methods:** A total of 60 transrectal ultrasound-guided prostate biopsies were carried out on consecutive patients with prostate specific antigen (PSA) above 4 ng/mL, or suspicious digital rectal examination (DRE). From February first to May thirtieth of 2009, 56 patients were included in the present study based on inclusion criteria. They were randomly distributed into two groups of 29 (n = 29) and 27 (n = 27) patients. The anesthesia method used in the group

1Médicos Residentes de la Especialidad de Urología.

2Profesor Titular del Curso de Urología.

3Asesora de Investigación Adscrita a la Coordinación de Enseñanza.

4Jefe del Servicio de Urología.

5Médico Adscrito al Servicio de Urología.

Hospital Regional Licenciado Adolfo López Mateos del ISSSTE, México, Distrito Federal.

Correspondencia: Dr. Pablo J. J. Venegas Ocampo. Av. Universidad 1321 Colonia Florida; Delegación Álvaro Obregón, Distrito Federal. Teléfonos: 5322 2300 y 5322 2600, extensiones: 89273 y 89186. Correo electrónico: pablovenegas2007@yahoo.com.mx

base en los criterios de inclusión y se distribuyeron aleatoriamente en dos grupos de 29 ( $n = 29$ ) y 27 ( $n = 27$ ). A los pacientes del primer grupo se les aplicó como método anestésico único el bloqueo bilateral de los nervios pudendos por vía perineal. Al otro grupo se le aplicó anestesia tópica rectal, combinada con analgesia por la vía oral, con base en paracetamol, todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con quinolona. Se aplicó a cada paciente una escala visual análoga del dolor del 0 al 10 inmediatamente después de la biopsia para efectuar posteriormente la comparativa de las diferentes etapas de la biopsia (introducción del transductor transrectal y punciones prostáticas durante la biopsia) así como la evaluación del propio bloqueo del pudendo.

**Resultados:** La edad promedio del primer grupo fue de  $66.93 \pm 7.85$  años y para el segundo fue de  $67.33 \pm 8.94$  años, el nivel de APE de  $20.43 \pm 35.79$  ng/mL y de  $11.29 \pm 5.07$  ng/mL respectivamente, asimismo con un volumen prostático de  $54.77 \pm 21.82$  para los pacientes con bloqueo de pudendos y de  $47.07 \pm 18.45$  en el grupo con analgesia vía oral y anestesia tópica rectal, el número de cilindros en promedio fue de 12 para ambos grupos. El dolor al introducir el transductor del ultrasonido en los pacientes del primer grupo fue de  $1.21 \pm 1.47$ , en el grupo dos se encontró de  $3.48 \pm 1.89$  ( $p \leq 0.001$ ). Las punciones prostáticas para el grupo anestesiado con bloqueo de los pudendos refirieron en promedio  $1.93 \pm 1.39$  y para el segundo grupo de estudio fue de  $3.78 \pm 1.28$  ( $p \leq 0.001$ ). La molestia sentida por los pacientes durante el bloqueo de los pudendos, de  $1.00 \pm 0.96$  con un rango de 0-3.

**Conclusiones:** El bloqueo bilateral de los nervios pudendos demostró ser en este estudio y en este grupo de pacientes un método eficaz, rápido y confiable para ser realizado por el urólogo en los pacientes ambulatorios sometidos a BTRP, permitiendo realizar el procedimiento con tranquilidad para el médico y el paciente.

**Palabras clave:** Bloqueo bilateral perineal de los pudendos, anestesia, nervio pudendo, biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido, cáncer de próstata, México.

*of 29 patients was bilateral block of the pudendal nerves through perineal approach. Topical rectal anesthesia was applied to the group of 27 patients combined with oral analgesia with paracetamol. All patients were given a prophylactic quinolone antibiotic. Patients completed a visual analogue pain scale from 0 to 10 immediately after biopsy so that later comparison of the different biopsy stages (transrectal transducer introduction and needle punctures of the prostate during biopsy) could be made and the pudendal nerve block could be evaluated.*

**Results:** Mean age was  $66.93 \pm 7.85$  years, PSA level was  $20.43 \pm 35.79$  ng/mL and prostate volume was  $54.77 \pm 21.82$  in the pudendal nerve block group. Mean age was  $67.33 \pm 8.94$  years, PSA level was  $11.29 \pm 5.07$  ng/mL and prostate volume was  $47.07 \pm 18.45$  in the topical rectal anesthesia and oral analgesic group. Mean number of core samples was 12 in both groups. Pain upon ultrasound transducer introduction was  $1.21 \pm 1.47$  in the pudendal nerve block group and  $3.48 \pm 1.89$  in the topical rectal anesthesia and oral analgesic group ( $P \leq 0.001$ ). Mean pain from needle puncture of the prostate was  $1.93 \pm 1.39$  in the pudendal nerve block group and  $3.78 \pm 1.28$  in the topical rectal anesthesia and oral analgesic group ( $P \leq 0.001$ ). Discomfort felt by patients during pudendal nerve block was  $1.00 \pm 0.96$  with a 0-3 range.

**Conclusions:** In the group of patients studied, bilateral pudendal nerve block was shown to be an effective, quick and reliable method to be carried out by the urologist in outpatient transrectal prostate biopsy allowing the procedure to be carried out with ease for both the patient and the physician.

**Key words:** transperineal pudendal nerve block, anesthesia, pudendal nerve, transrectal ultrasound-guided prostate biopsy, prostate cancer, Mexico.

## ■ INTRODUCCIÓN

El conocimiento de la anatomía del nervio pudendo es esencial para poder bloquearlo anestésicamente. Este nervio está formado por las ramas anteriores del segundo, tercero y cuarto nervio sacro que emergen del foramen sacro anterior. Acompañado en su trayecto por la arteria pudenda interna, el nervio pudendo sale de la pelvis a través del gran canal ciático, en posición

posterior al ligamento sacroespinoso y adjunto a la espinia ciática; posteriormente gira y viaja a través del canal de Alcock, que es la fascia de túnel, formada por la duplicación de los músculos internos obturadores, bajo el plano del músculo elevador del ano en la pared lateral de la fosa isquiorectal.<sup>1</sup>

La biopsia transrectal de próstata (BTRP) es un procedimiento para detectar el cáncer más común en los

varones. Numerosos investigadores han cifrado que entre 10% a 40% de los casos no manifiestan algún dolor al realizarse el examen; sin embargo, una gran cantidad de estudios han evidenciado que los pacientes consideran este procedimiento sumamente doloroso. Con base en ello, es necesario encontrar un método para aliviar las molestias. El dolor más importante se ha identificado cuando se inserta el transductor transrectal y al momento de realizar las punciones por estimulación de los nervios periprostáticos. El nervio pudendo es el responsable de la estimulación aferente de la región anorectal.<sup>2</sup> Además, no se ha llegado a una conclusión definitiva sobre cuál es el mejor método, dado que algunos han preferido el bloqueo periprostático,<sup>3</sup> sin embargo, este no es efectivo para el manejo del dolor de la inserción del transductor transrectal.<sup>4</sup> En un estudio se comprobó que la aplicación de lidocaína transrectal, combinada con dimetil sulfoxido, es sumamente eficaz en el manejo del dolor en comparación con la infiltración periprostática.<sup>5</sup> La analgesia por la vía oral está ampliamente descrita, y se han realizado estudios sobre su efectividad con tramadol en un estudio realizado en 77 pacientes.<sup>6</sup>

Existiendo técnicas diferentes de anestesia en el caso de paciente con problemas anorectales,<sup>7</sup> también se ha investigado la percepción *per se* del dolor de los pacientes, previo a la toma de la biopsia, con objeto de predecir que pacientes sentirán más dolor durante el procedimiento.<sup>8</sup>

El objetivo de este estudio es comparar la efectividad del bloqueo bilateral perineal de los pudendos *versus* una técnica clásica y aplicada en muchos centros hospitalarios de nuestro país: analgesia vía oral más la aplicación de lidocaína a 10% tópica rectal en el procedimiento ambulatorio de la BTRP guiada por ultrasonido (USG) (referencia verbal). Además, se identificó la mejor de las dos técnicas mencionadas, sin incrementar la morbilidad del procedimiento y se determinó la utilidad del bloqueo bilateral de los pudendos, constatándose la tranquilidad que permite al paciente y al médico para la realización adecuada del estudio.

## ■ MÉTODOS

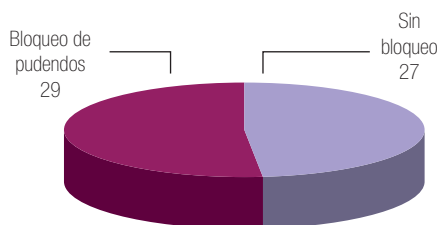
Se realizó un estudio prospectivo, experimental, transversal, comparativo, abierto, biomédico, aplicado a la clínica.

*Individuos e intervenciones:* Se efectuaron biopsias transrectales de próstata guiadas por ultrasonido a 60 pacientes consecutivos del primero de febrero al 30 de mayo de 2009, que tuvieran como indicación para la realización de biopsia prostática elevación de antígeno prostático específico (APE) igual o mayor de 4 ng/mL o la presencia de un tacto rectal (TR) sospechoso para cáncer de próstata, previo consentimiento informado

para el estudio de cada individuo. Los pacientes con alergia a lidocaína, coagulopatías, prostatitis y que no cooperaran en la evaluación del procedimiento fueron excluidos; cuatro fueron excluidos. Se procedió a distribuirlos de forma aleatoria en dos grupos: Quienes recibieron el bloqueo; 31 casos, de los cuales, dos fueron excluidos por imposibilidad para recabar los datos requeridos ( $n = 29$ ). Se les aplicó 5 mL de lidocaína simple a 2%, mediante inyección perineal, para bloquear los nervios pudendos en forma bilateral. El otro consistió de 29 pacientes que no recibieron bloqueo; dos casos fueron eliminados del estudio por la necesidad de cambiar de método anestésico ( $n = 27$ ). A los restantes, se le aplicó anestesia tópica rectal con lidocaína a 10%, combinada con analgesia vía oral con base en paracetamol tres veces al día durante cinco días, comenzando el día del estudio. Todos los pacientes recibieron profilaxis antibiótica con ciprofloxacino 500 mg BID un día previo y cinco días posteriores al estudio; se aplicó a cada paciente una escala visual análoga (EVA) del dolor para ser llenada por el paciente inmediatamente después del procedimiento, que consistía de una línea de 10 cm escalada del 0 al 10 para efectuar posteriormente la comparativa en diversos momentos del estudio, como el momento en el que se introduce el transductor y el momento de las punciones para la biopsia, así como el bloqueo del nervio pudendo.

*Material:* Se utilizó una pistola automática tipo magnum para toma de biopsias transrectales de próstata Bard®, agujas para toma de biopsia transrectal tipo *trucut* 18 gauge por 20 cm con longitud del segmento de muestra de 1.9 cm con un equipo de ultrasonido Esaote X vision My lab 50® con transductor endocavitario de 6.5 MHz, con guía para biopsia transrectal de próstata y aguja con punta de chiba de 22 gauge.

*Técnica:* Con el paciente en posición de litotomía y previa preparación de la piel con solución antiséptica, se procedió a palpar ambas espinas isquiáticas, infiltrando la piel en este punto con 2 mL de lidocaína bilateral, marcando el sitio de punción. Después, por medio de tacto rectal, se palpó la tuberosidad isquiática izquierda y se procedió a puncionar de manera percutánea perineal con la aguja de chiba justo por debajo de las espinas isquiáticas en el punto donde se infiltró de manera superficial previamente, con una dirección cefálica y discretamente anterior al paciente se introdujeron cuatro a seis centímetros de la aguja con el control de la profundidad mediante la punta del dedo índice en el recto hasta sentir el movimiento de la aguja y la compresión del tejido. Se corrobora la posición de la aguja con un discreto movimiento de la misma, evitando siempre la perforación del recto. En este punto, se infiltraron 5 mL de lidocaína simple a 2%, se realizó mismo procedimiento de forma contralateral. Al término de este paso, se cambió al paciente de posición a la



Fuente: Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

**Imagen 1.** Distribución de pacientes en los grupos.

**Tabla 2.** Distribución de variables por grupos.

	Grupo	N	Media	Desviación estándar
<b>Edad</b>	Bloqueo de pudendos	29	66.93	7.851
	Sin bloqueo	27	67.33	8.949
<b>APE</b>	Bloqueo de pudendos	29	20.43	35.790
	Sin bloqueo	27	11.29	5.077
<b>Volumen</b>	Bloqueo de pudendos	29	54.77	21.821
	Sin bloqueo	27	47.07	18.445
<b>Cilindros</b>	Bloqueo de pudendos	29	12.03	.186
	Sin bloqueo	27	11.78	1.155

Fuente: Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

de decúbito lateral izquierdo y se mantuvo una pausa de cinco minutos como mínimo o hasta que el paciente manifestó la anestesia cutánea en la región perineal y relajación del esfínter anal, indicación de que el bloqueo ha sido satisfactorio. Se dispuso entonces al inicio del procedimiento, flexionando las rodillas hacia el pecho.

**Análisis estadístico:** Se tomaron como variables de estudio en ambos grupos, edad, nivel de APE, número de cilindros tomados y volumen prostático, utilizando para estas variables continuas la *t* de Student, las variables ordinales se evaluaron mediante la U de Mann-Whitney y las nominales con una prueba exacta de Fisher, asimismo se obtuvieron medias y desviaciones estándar (DE), y la prueba *t* para evaluar la equidad de variables. Se consideró un resultado de  $p < 0.05$ , como significativo.

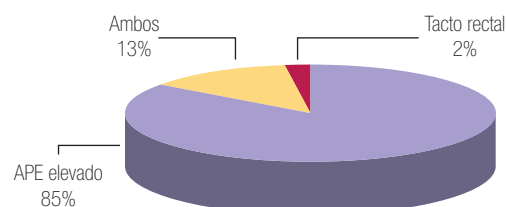
## ■ RESULTADOS

Durante los meses de febrero a mayo de 2009 se realizó BTRP guiada por USG a 60 pacientes consecutivos, los

**Tabla 1.** Prueba de Levene para evaluar equidad de variables.

Variable	F	P
<b>Edad</b>	0.146	0.704
<b>APE</b>	6.426	0.014
<b>Volumen prostático</b>	1.716	0.196
<b>Cilindros</b>	3.227	0.078

Fuente: Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.



Fuente: Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

**Imagen 2.** Distribución porcentual de la indicación para la BTPR guiada por USG

cuales se enrolaron en este estudio distribuyéndose de forma aleatoria en dos grupos, el primer grupo constituido por 31 menos dos que fueron excluidos por imposibilidad de recabar la información ( $n = 29$ ). La BTRP se les realizó utilizando como método anestésico único el bloqueo bilateral de los pudendos; al segundo grupo, 29 casos, de los que se eliminó a dos, porque se les aplicó un diferente método anestésico ( $n = 27$ ). A este grupo se les proporcionó analgesia vía oral con paracetamol y anestesia tópica rectal con lidocaína a 10% (**Imagen 1**).

No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos para la edad ( $p = 0.704$ ), volumen prostático ( $p = 0.196$ ) y cilindros tomados durante la biopsia ( $p = 0.078$ ). Se evidenció diferencia estadística con respecto al APE ( $p = 0.014$ ); sin embargo se considera que ello, no afecta el objetivo del estudio (**Tabla 1**).

La **Tabla 2** contiene los datos y su DE en cuanto a la edad, APE, volumen prostático y el número de cilindros obtenidos.

Con respecto a la indicación para la biopsia transrectal de próstata guiada por ultrasonido, se encontró con mayor frecuencia, la elevación bioquímica del APE en 85.7% de los pacientes con 12.5% para la combinación de elevación de APE y tacto rectal positivo y de 1.8% para el tacto rectal positivo (**Imagen 2**).



**Tabla 3.** Comparación de la inserción del transductor entre los grupos mediante la evaluación de la EVA del dolor.

Grupo		N	Mínimo	Máximo	Promedio	DE
Bloqueo de pudendos	Inserción del transductor	29	0	5	1.21	1.47
Sin bloqueo	Inserción del transductor	27	0	7	3.48	1.88

Fuente: Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

En la evaluación del dolor al introducir el transductor del ultrasonido en los pacientes del primer grupo, se obtuvo una media en la EVA del dolor de  $1.21 \pm 1.47$  con un rango de cero a cinco, mientras que en el grupo dos se encontró una media de  $3.48 \pm 1.89$  con un rango de cero a siete en la escala visual análoga del dolor, con valor de  $p \leq 0.001$  (Tabla 3).

Los valores obtenidos al realizar las punciones prostáticas para la obtención de los cilindros se obtuvo para el grupo anestesiado con bloqueo de los pudendos una media de  $1.93 \pm 1.39$  con un rango de cero a cinco y para el segundo grupo de estudio fue de  $3.78 \pm 1.28$  con un rango de uno a siete, el valor de  $p \leq 0.001$  (Tabla 4).

En el grupo uno, se midió el dolor sentido por los pacientes durante el bloqueo de los pudendos, obteniéndose un resultado muy satisfactorio de  $1.00 \pm 0.96$  con un rango de cero a tres.

Podemos darnos una idea del procedimiento completo al comparar los dos métodos anestésicos en la Imagen 3.

## ■ DISCUSIÓN

En varios centros hospitalarios de nuestro país, se aplica el bloqueo periprostático (referencia verbal), sin embargo, esta técnica tiene el inconveniente de no anestesiarse la región perineal lo que se puede traducir para algunos pacientes en un dolor importante a la inserción transrectal del transductor,<sup>2-5</sup> el bloqueo perineal unilateral del nervio pudendo se ha puesto a prueba en un estudio,<sup>2</sup> sin embargo, se tuvieron valores en la EVA del dolor más elevados que el presente estudio en el momento de la

inserción del transductor obteniendo valores similares para las punciones y el procedimiento del bloqueo.

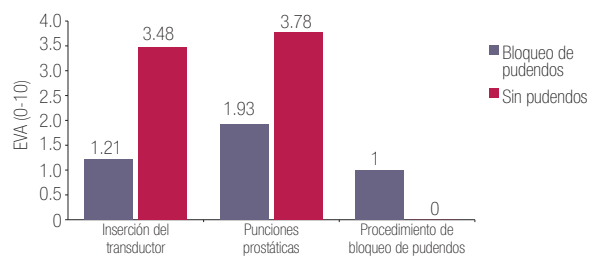
En una investigación realizada mediante la comparación de los diferentes métodos anestésicos durante la BTRP, se concluyó que el dimetilsulfóxido combinado con lidocaína intrarrectal, con espera de 10 minutos, es el mejor método anestésico para el procedimiento;<sup>5</sup> nuestros resultados son similares a dicho método, por lo que habrá que realizar comparaciones entre estos dos tipos de anestesia incluyendo su costo, tiempo y eficacia para determinar la ventaja de uno sobre otro, dado que el bloqueo de los pudendos no fue sometido a la consideración de dicho estudio. Diversas formas de contrarrestar la molestia a la inserción del transductor se han investigado incluyendo la anestesia perianal y pericapsular, esto sólo fue analizado en pacientes con problemas anales refiriendo esta técnica como una posibilidad para el control del dolor en estos sujetos.<sup>7</sup>

Encontramos que el bloqueo bilateral de los pudendos es un procedimiento sencillo de aprender y con posibilidad de ser practicado por el urólogo. Se requiere de dos a cuatro procedimientos para realizarlo con confianza. Durante nuestro estudio no se presentó ninguna reacción grave en nuestros pacientes, ninguno requirió acudir al servicio de urgencias y no se refirieron eventualidades en citas posteriores, se llegó a reportar en dos pacientes incontinencia fecal leve y transitoria (menos de una hora) y en ocho se presentó goteo postmiccional, urgencia y sensación de vaciamiento vesical incompleto aunque no se pudo determinar si fue secundario a la BTRP o al bloqueo *per se* y se refirió como una molestia leve. En general, los pacientes toleraron bien el procedimiento, se mostraron tranquilos durante la

**Tabla 4.** Comparación de la EVA del dolor durante las punciones en la biopsia transrectal de próstata entre los dos grupos.

Grupo		N	Mínimo	Máximo	Promedio	DE
Bloqueo de pudendos	Punciones prostáticas	29	0	5	1.93	1.39
Sin bloqueo	Punciones prostáticas	27	1	7	3.78	1.28

Fuente: Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.



Fuente: Servicio de Urología, Hospital Regional Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE.

**Imagen 3.** Comparación de la EVA del dolor en las diferentes etapas estudiadas durante la BTRP guiada por USG.

biopsia, con posibilidad para el médico de valorar bien el sitio de las punciones sin movimientos bruscos de los pacientes, los recursos utilizados no variaron mucho de los utilizados normalmente para cualquier otro procedimiento anestésico.

### ■ CONCLUSIONES

En nuestro estudio identificamos al bloqueo bilateral perineal de los nervios pudendos como un método seguro, eficaz y fácil de aprender para el urólogo que realiza BTRP guiadas por ultrasonido en pacientes ambulatorios. Se obtuvieron resultados anestésicos satisfactorios

sobretudo a la inserción del transductor por vía transrectal lo que permite tranquilidad para el médico y el paciente al realizar el procedimiento. Consideramos que esta técnica podrá someterse a estudios futuros comparativos con otras técnicas anestésicas más utilizadas y con aquellas consideradas como de mejor resultado anestésico hasta el momento, así también valorar su efectividad al aplicarse a pacientes con problemas anales o en aquellos pacientes que cuenten con indicación para realizar BTRP por saturación guiada por USG.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Rofaeel A, Peng P, Louis I, et al. Feasibility of real-time ultrasound for pudendal nerve block in patients with chronic perineal pain. *Reg Anesth Pain Med* 2008;33(2):139-145.
2. Adsan O, Inal G, Ozdo an L. Unilateral pudendal nerve blockade for relief of all pain during transrectal ultrasound-guided biopsy of the prostate: A randomized double-blind, placebo-controlled study. *Urology* 2004;64(3):528-531.
3. Irer B, Gulcu A, Aslan G. Diclofenac suppository administration in conjunction with lidocaine gel during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: prospective, randomized, placebo-controlled study. *Urology* 2005;66(4):799-802.
4. Akan H, Yildiz Ö, Dalva I. Comparison of two periprostatic nerve blockade techniques for transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: bilateral basal injection and single apical injection. *Urology* 2009;73(1):23-26.
5. Kravchick S, Peled R, Ben-Dor D. Comparison of different local anesthesia techniques during TRUS-guided biopsies: a prospective pilot study. *Urology* 2005;65(1):109-113.
6. Hirsh I, Kaploun A, Faris G. Tramadol improves patients' tolerance of transrectal ultrasound-guided prostate biopsy. *Urology* 2007;69(3):491-494.
7. Kravchik S, Yoffe B, Cytron S. Modified perianal/pericapsular anesthesia for transrectal biopsy of prostate in patients with anal rectal problems. *Urology* 2007;69(1):139-141.
8. Soyupek S, Bozlu M, Armagan A, Özorak A, Perk H. Does experimental pain assessment before biopsy predict for pain during transrectal ultrasound-guided prostate biopsy? *Urology* 2007;70:681-684.