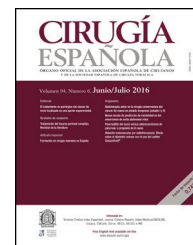




CIRUGÍA ESPAÑOLA

www.elsevier.es/cirugia



Original

Estudio observacional prospectivo unicéntrico sobre el efecto de la prehabilitación trimodal en cirugía colorrectal



L. Mora López^{a,*}, A. Pallisera Llovera^a, X. Serra-Aracil^a, S. Serra Pla^a, V. Lucas Guerrero^a, P. Rebas^d, C. Tremps Domínguez^b, G. Pujol Caballé^b, R. Martínez Castela^b, L. Subirana Giménez^b, J. Martínez Cabañero^b, C. del Pino Zurita^c, C. Agudo Arcos^c, F.G. Carol Boeris^b y S. Navarro Soto^e

^a Unidad de Coloproctología, Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, España

^b Servicio de Anestesia y Reanimación, Hospital Universitari Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, España

^c Enfermería Grupo Rehabilitación, Hospital Universitari Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, España

^d Unidad de Esofagogastroesofágica, Servicio de Cirugía, Hospital Universitari Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, España

^e Servicio de Cirugía General y del Aparato Digestivo, Hospital Universitari Parc Tauli, Sabadell, Barcelona, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 10 de enero de 2020

Aceptado el 16 de marzo de 2020

On-line el 17 de mayo de 2020

Palabras clave:

Prehabilitación trimodal

Cirugía cáncer colorrectal

Morbilidad

Comprehensive Complication Index

Estancia hospitalaria

Efecto adverso

RESUMEN

Introducción: Se ha diseñado un protocolo de prehabilitación trimodal con el objetivo de valorar si contribuye a disminuir la morbilidad postoperatoria, valorar el efecto de la prehabilitación en la estancia hospitalaria global y analizar la evolución de la capacidad funcional antes y después de cirugía.

Métodos: Estudio observacional unicéntrico con pacientes con cáncer colorrectal intervenidos quirúrgicamente con intención curativa después de un protocolo de prehabilitación trimodal. Se recoge morbilidad postoperatoria según el Comprehensive Complication Index y estancia hospitalaria, y se compara con una matriz histórica. También se recoge capacidad funcional antes y después de la aplicación del protocolo de prehabilitación.

Resultados: En comparación con la población histórica se consigue disminuir el Comprehensive Complication Index global de forma estadísticamente significativa de 13,2 a 11,5. Desglosando por tipo de morbilidad, todas disminuyen en porcentaje sin conseguir significación (infección espacio quirúrgico del 11,7 al 8,4%; infección nosocomial del 15,8 al 10%, y morbilidad médica del 8,6 al 4,2%). La estancia hospitalaria global pasa de 6 a 4 días y el porcentaje de pacientes que se preparan en casa disminuye de forma estadísticamente significativa en ambos casos.

Conclusiones: La prehabilitación trimodal puede contribuir a disminuir la morbilidad postoperatoria y la estancia hospitalaria global de los pacientes intervenidos de neoplasia colorrectal.

© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autora para correspondencia.

Correo electrónico: mora.lopez.laura@gmail.com (L. Mora López).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2020.03.023>

0009-739X/© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

A single-center prospective observational study on the effect of trimodal prehabilitation in colorectal surgery

ABSTRACT

Keywords:

Trimodal prehabilitation
Colorectal cancer surgery
Morbidity
Comprehensive complication index
Hospital stay
Adverse effect

Introduction: A trimodal prehabilitation protocol was designed with the aim to evaluate whether it contributes to reducing postoperative morbidity, to evaluate the effect of prehabilitation on overall hospital stay, and to analyze the evolution of functional capacity before and after surgery.

Methods: A single-center observational study of patients with colorectal cancer who underwent surgery with curative intent after a trimodal prehabilitation protocol. We collected data for postoperative morbidity according to the Comprehensive Complication Index and hospital stay, which were compared with a historical matrix. Functional capacity data were also collected before and after the application of the prehabilitation protocol.

Results: Compared to the historical population, the overall Comprehensive Complication Index was reduced from 13.2 to 11.5, which was statistically significant. Analyzed by morbidity type, all decreased in percentage, although without achieving significance (surgical site infection from 11.7% to 8.4%, nosocomial infection 15.8 to 10% and medical morbidity 8.6% to 4.2%). The overall hospital stay went from 6 to 4 days, and the decrease in the percentage of patients who prepared at home was statistically significant in both cases.

Conclusions: Trimodal prehabilitation can contribute to lowering the postoperative morbidity and overall hospital stay of patients undergoing colorectal cancer surgery.

© 2020 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

A pesar de los avances en las técnicas quirúrgicas y anestésicas en la cirugía colorrectal, la morbilidad de estos procedimientos continúa siendo significativa¹. La aplicación de los programas de «Enhanced Recovery After Surgery» (ERAS)² consigue aplicar medidas intraoperatorias y postoperatorias que permiten disminuir las complicaciones postoperatorias y de forma secundaria también disminuir la estancia hospitalaria³. Todo ello hace que los esfuerzos por mejorar se centren en la fase de preparación al acto quirúrgico de los pacientes.

Aparece el término «capacidad funcional» como aquel estado nutricional, físico y emocional que una persona tiene para afrontar una situación de estrés, como puede ser un procedimiento quirúrgico⁴. Se cree que si se mejora la capacidad funcional preoperatoria se puede disminuir la morbilidad postoperatoria y mejorar también la recuperación de los pacientes.

Aparecen programas trimodales para preparar a los pacientes a afrontar su patología a 3 niveles: nutricional, emocional y físico. A estos programas se les define como prehabilitación y está demostrado su efecto positivo en otros centros y patologías⁴⁻⁷.

Nuestro objetivo es valorar el efecto de la prehabilitación en la estancia hospitalaria global y analizar la evolución de la capacidad funcional antes y después de cirugía postoperatoria en pacientes diagnosticados de cáncer colorrectal que han de ser sometidos a cirugía en nuestro centro después de la aplicación de un programa de prehabilitación trimodal. Creemos que la aplicación de un protocolo de prehabilitación puede disminuir la morbilidad postoperatoria, ya que

mejora la capacidad funcional (física, nutricional y emocional) y de manera secundaria disminuye la estancia hospitalaria de los pacientes sometidos a cirugía por cáncer colorrectal.

Métodos

Son candidatos al estudio todos los pacientes diagnosticados de neoplasia colorrectal que tras ser comentados en el Comité de Cáncer colorrectal son tributarios de cirugía curativa.

Criterios de inclusión y exclusión:

Criterios de inclusión:

- Neoplasia colorrectal
- Intención curativa
- Cirugía programada
- Consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- Rechazo a ser incluidos en el estudio
- Intención paliativa
- Cirugía urgente
- Patología basal que imposibilite realizar el protocolo

Intervención: El estudio comienza en la consulta del cirujano general en donde al paciente se le explica su diagnóstico y la necesidad de intervención quirúrgica. Se le introduce la existencia del protocolo de prehabilitación y se cita en la consulta específica. En esta consulta se le vuelve a explicar el protocolo de estudio y, una vez firmado el consentimiento informado, se le incluye en el mismo (fig. 1).

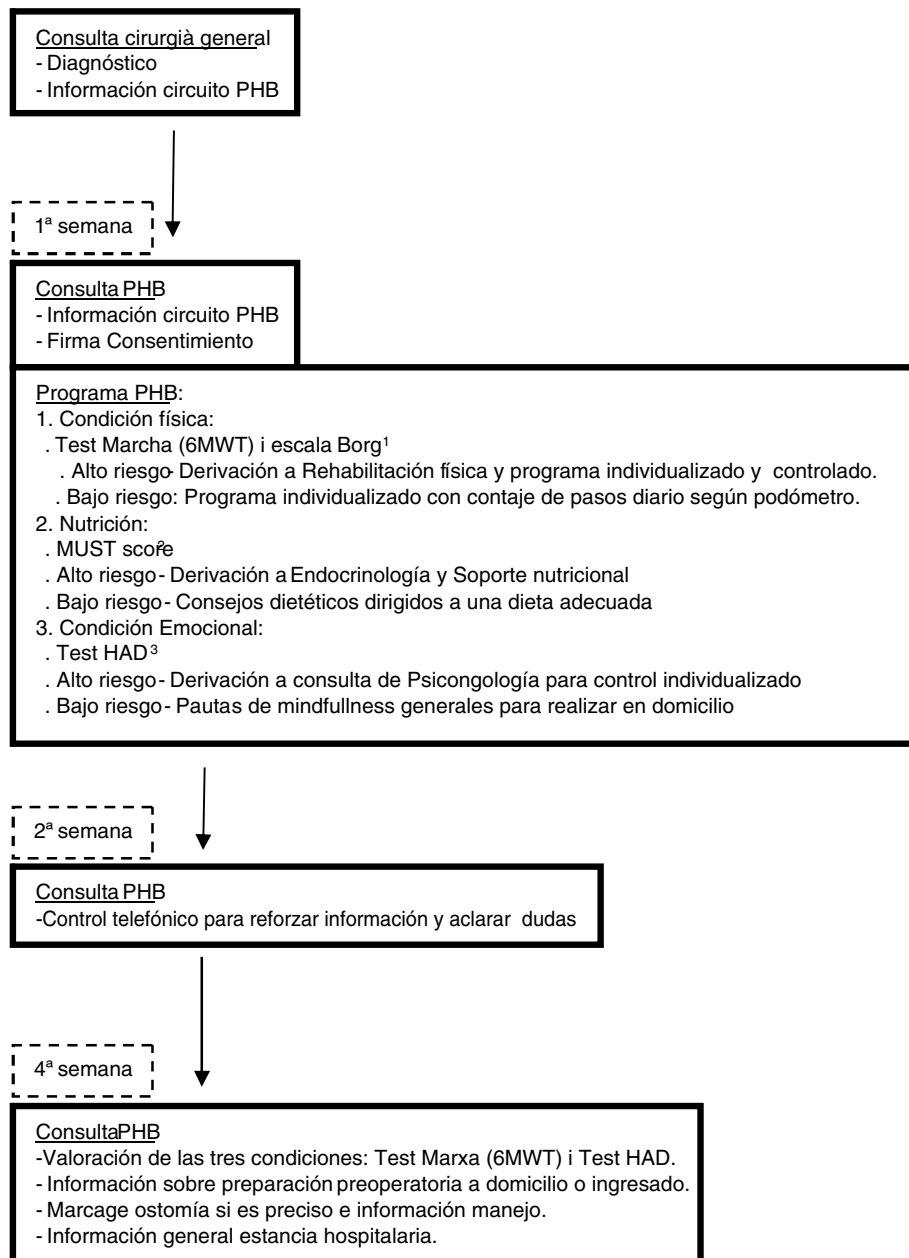


Figura 1 – Circuito de prehabilitación.

El protocolo se inicia con una primera visita en la que se realiza una valoración preoperatoria básica a la que se le añade la realización del test Malnutrition Universal Screening Tool (MUST) para valorar estado nutricional, el test de HADS que valora el grado de depresión y ansiedad del paciente, y el test de la Marcha, en el que, mediante la fórmula del consumo de oxígeno, se calcula el número de pasos que debería hacer cada día (10.000 pasos; entre 10.000, y 7.000 pasos y 7.000 pasos) y se le da un podómetro. También se le proporciona un libro donde puede encontrar consejos sobre batidos hiperproteicos y ejercicios que se pueden realizar en el domicilio y un link sobre mindfulness. Al final de este libro el paciente

tiene un espacio para apuntar los pasos diarios, lo que come y las dudas que tenga.

A la semana siguiente se realiza consulta telefónica donde se refuerza la explicación de la primera visita y se le aclaran las dudas que pueda tener.

Una semana antes de la intervención, se vuelve a ver al paciente en la consulta y se le vuelve a realizar el test Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) y el test de la Marcha para comprobar si ha habido cambios respecto a los primeros. También se le explica cómo debe ser la preparación preoperatoria, se realiza marcaje de ostomías y aclaración de dudas respecto a la técnica quirúrgica y a su estancia hospitalaria.

Después de mínimo 4 semanas de prehabilitación trimodal, el paciente es sometido al procedimiento quirúrgico que le corresponda. El curso postoperatorio sigue las normas de recuperación intensificada del programa ERAS que está recogido en unas guías de control intrahospitalario que se llevan utilizando en nuestro centro desde el año 2014.

Para el análisis de los resultados se recogen las siguientes variables en una base de datos tipo ACCESS:

- a) *Variable principal*: Comprehensive Complication Index (CCI). Fórmula que recoge, con diferente peso específico, toda la morbilidad del paciente durante el ingreso hospitalario⁸. La morbilidad se recoge según la clasificación de Dindo-Clavien⁹.
- b) *Variables secundarias*:
 1. Demográficas: edad, sexo, American Society of Anesthesiology (ASA).
 2. Medida capacidad funcional: Six Minutes Walking Test (6MWT, reserva fisiológica)^{10,11}, test MUST (necesidad de suplementos nutricionales)¹² y el test HADS (grado de ansiedad y depresión)¹³. Necesidad de control por: fisioterapia, nutricionista, psicooncólogo.
 3. Quirúrgicas: procedimiento, estancia hospitalaria preoperatoria, estancia hospitalaria postoperatoria, morbilidad.

Endpoints del estudio: Se considera como grupo control los pacientes intervenidos de neoplasia colorrectal en nuestro centro a partir de 2014. Estas variables se consiguen de la base de datos que se recoge de forma rutinaria en nuestro centro desde 2005¹⁴. Definimos los años 2014-2017 como grupo control porque son las fechas en las que se consideran establecidas las técnicas laparoscópicas en el 80-90% de los pacientes y además se sigue la guía ERAS².

El paciente es su propio control para valorar el efecto del protocolo de prehabilitación trimodal.

Tamaño muestral: Para demostrar la efectividad de los pacientes utilizamos el CCI que usa valores de 0 a 100. En nuestra población de pacientes tratados de neoplasia colorrectal desde 2014, la media de CCI es de 22 y la desviación estándar es de 18.

Proponemos una reducción del 30% de complicaciones postoperatorias con un mínimo de magnitud del efecto detectado de 8, con un error alfa de 0,05 y un error beta de 0,002. Para ello son necesarios 79 pacientes para detectar diferencias clínicas.

Análisis estadístico

Se realiza usando el programa SPSS versión 21.

Análisis descriptivo: La descripción de las variables cuantitativas se realiza mediante medias y desviación estándar, cuando la distribución se considera normal; en caso contrario, mediante mediana, rango intercuartílico y rango.

Las variables categóricas se describen en números absolutos y porcentajes.

Análisis bivariante: El análisis de las variables cuantitativas, para grupos apareados, se realiza mediante el test de t-Student

para datos apareados, si reúnen las condiciones para su aplicación. Si no, se utiliza el test no paramétrico de Wilcoxon.

Las variables del test de HADS son consideradas como variables categóricas. Se analizan según el test de McNemar.

Para las variables cuantitativas no pareadas se utiliza el test de Chi-cuadrado.

Se consideran significativas cuando se consigue una $p < 0,05$.

El protocolo ha sido aprobado por el Comité de Ética de nuestro centro y se ha inscrito en el Clinical Trial gov. database (ID: NCT: 03543514). Todos los pacientes firman un consentimiento informado antes de entrar en el estudio.

Resultados

Desde marzo-2018 a marzo-2019 se diagnosticaron 170 pacientes con cáncer colorrectal tributarios a cirugía. Ciento treintatres han seguido el programa de prehabilitación. En el momento del análisis, 14 pacientes están pendientes de intervención, incluimos en el análisis solo a 119 pacientes. Los motivos de exclusión se pueden ver en el diagrama de flujo (fig. 2).

Antes de empezar el análisis se realiza una comparación entre la población histórica y la población a estudio (tabla 1).

Resultados morbilidad: El CCI global en el grupo de pacientes prehabilitados (11,5) es menor que el del grupo histórico (13,2), con diferencias estadísticamente significativas ($p = 0,04$). El CCI de los pacientes complicados es menor en el grupo de prehabilitados (20,3) respecto al histórico (21,4) sin ser diferencias estadísticamente significativas.

Análisis morbilidad: Los efectos adversos (EA) quirúrgicos no varían cuando se comparan los 2 grupos. En el resto de morbilidad se observa una disminución en el grupo de prehabilitados, sin conseguir significación estadística (tabla 2).

Separamos los grupos en función del ASA (tabla 3). En todos existen diferencias entre el grupo histórico y el prehabilitado a favor de este último. Estas diferencias solo son estadísticamente significativas en el grupo ASA II en el grupo de EA nosocomial y EA médicos, y en el ASA IV en los EA nosocomiales.

Capacidad funcional:

- Estado fisiológico: han tenido indicación de derivación a fisioterapia 20 pacientes. Encontramos diferencias con mejora en el segundo test respecto al primero. ($p = 0,96$).
- Estado nutricional: el test de MUST demuestra que la mayoría de los pacientes están bien nutridos. Solo necesitan control por nutrición 2 de los 119 pacientes.
- Estado psicológico: según el test de HADS, el grado de ansiedad y depresión disminuye en comparación con el test inicial (ansiedad: $p = 0,14$; depresión: $p = 0,73$). El recurso de psicología no se inicia hasta 5 meses antes de finalizar el estudio y solo se han derivado 4 de los 19 pacientes que lo necesitaban.

Estancia hospitalaria: La estancia hospitalaria global se reduce ($p = 0,000$) con una mediana de 6 días a 4 días a favor del grupo de pacientes prehabilitados.

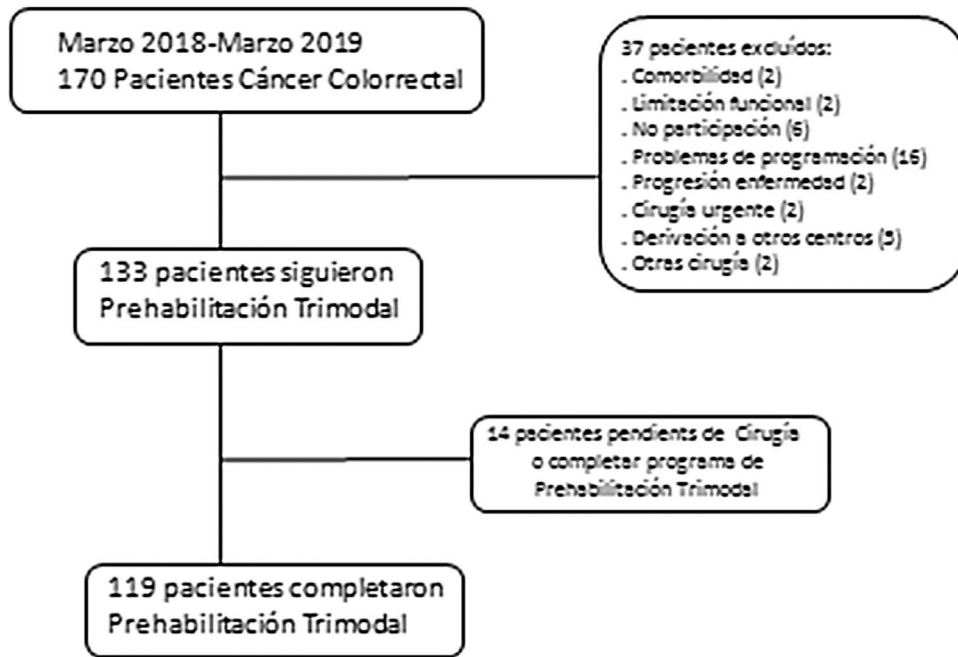


Figura 2 – Diagrama de flujo en pacientes sometidos a protocolo de prehabilitación trimodal.

Tabla 1 – Características de la población prehabilitada y comparación con la población histórica

	Prehabilitación	Histórica	p
Número pacientes	119	530	
Edad, media (DE)	70 (9,64)	69 (32,13)	0,38
Sexo (H/M)	36/83	199/331	0,14
Procedimiento			
Laparoscopia (%)	83%	87%	0,185
Otras colectomías ^a	5	13	
Colon derecho	37	167	
Colon izquierdo	36	206	
Recto	41	144	
ASA			0,11
I	1	26	
II	72	285	
III	39	198	
IV	7	21	

^a Hemicolectomía derecha ampliada, colectomía subtotal/total.

El grupo de pacientes que realiza la preparación preoperatoria en su domicilio aumenta ($p = 0,0001$) en el grupo de pacientes prehabilitados.

Discusión

La prehabilitación es el conjunto de cuidados que se inicia desde el diagnóstico de cáncer. Incluye evaluaciones físicas y psicológicas que determinan una línea funcional basal, identifica los déficits y proporciona intervenciones que mejoren la salud física y psicológica para reducir la incidencia o severidad de futuros deterioros¹⁵. Estos procesos suponen un cambio a nivel de los profesionales, que deben preocuparse por el paciente una vez diagnosticada su patología y conseguir mejorar, además de sus comorbilidades, su capacidad funcional. Y también por parte de los pacientes, que pasan a ser una parte activa del proceso de preparación al tratamiento de su enfermedad.

Tabla 2 – Resultados de la morbilidad de la población prehabilitada y comparación con la población histórica

	Prehabilitación	Histórica	p
Número pacientes	119	530	
CCI global	11,5	13,2	0,04
CCI complicados ^a	20,3	21,4	0,46
Infección espacio quirúrgico	10 (8,4%)	62 (11,7%)	0,3
Infección nosocomial	12 (10%)	84 (15,8%)	0,1
EA médicos	5 (4,2%)	46 (8,6%)	0,1
EA quirúrgicos	24 (20,1%)	105 (19,8%)	0,9
Estancia hospitalaria			
Global, mediana (rango)	4 días (3-44)	6 días (3-120)	0,0000
Preparación preoperatoria hospitalizados	22/119 (18,4%)	198/530 (37,3%)	0,0001

EA: efecto adverso.
^a CCI complicados: media del CCI de los pacientes que han sufrido alguna complicación.

Tabla 3 – Análisis de los resultados de morbilidad en función del grupo ASA

	I		II		III		IV	
	Phb (1)	Hist (27)	Phb (72)	Hist (295)	Phb (40)	Hist (210)	Phb (7)	Hist (23)
Infección espacio quirúrgico	0	0	5	32	5	31	0	3
	0%	0%	6.9%	10.8%	12.5%	14.7%	0%	13%
Infección nosocomial	0	0	5*	44*	7	39	0*	7*
	0%	0%	6.9%	14.9%	17.5%	18.5%	0%	30.4%
EA médico	0	1	1*	22*	3	23	1	5
	0%	3.7%	1.4%	7.4%	7.5%	10.9%	14.2%	21.7%
EA quirúrgico	0	2	14	44	9	52	1	8
	0%	7.4%	19.4%	14.9%	2.2%	24.7%	14.2%	34.7%
CCI global	6.14	13.5	11.1	12.1	13.6	14.9	5.2	11.9
CCI complicados	19.7	21.7	20	20.3	21.9	23.2	10.5	19

* p > 0.005.

Estos protocolos suponen la realización de circuitos multidisciplinares donde colaboran profesionales de diferentes servicios. Estos profesionales deben entender cuál es la finalidad de su contribución y han de estar bien coordinados. Por otro lado, también es necesaria la colaboración de las direcciones de los hospitales, dado que son necesarios unos recursos que han de ser aprobados. Tal como vemos en nuestro caso, existen partes del protocolo que no han podido ser aplicadas en su totalidad.

A pesar de los déficits, hemos conseguido unos resultados alentadores que nos permiten seguir con el protocolo y defender su mejora y la implementación en otras patologías. Se ha conseguido disminuir el CCI global de forma estadísticamente significativa del grupo sometido a prehabilitación. También se puede ver que los porcentajes de EA nosocomiales, de espacio quirúrgico y médicos disminuyen en el grupo de pacientes prehabilitados, aunque sin conseguir diferencias estadísticamente significativas. Estamos hablando en todo momento de diferencias estadísticamente significativas, pero si damos un sentido clínico a los resultados podemos observar que la morbilidad de cualquier tipo es menor en el grupo de los pacientes prehabilitados.

Según los estudios evaluados, la prehabilitación presenta mejores resultados en los pacientes ASA III¹¹. En nuestro grupo, encontramos diferencias estadísticamente significativas en los EA médicos y de infección nosocomial en los pacientes ASA II y los EA de infección nosocomial de los ASA IV. Esto puede deberse, en cuanto a los ASA II, al tipo de prehabilitación realizado o a que el grupo de pacientes ASA IV es muy pequeño.

Donde sí se consiguen diferencias estadísticamente significativas es en la disminución de la estancia hospitalaria, tanto pre- como postoperatoria, de los pacientes prehabilitados. Pasamos de una mediana de 6 días de estancia postoperatoria del grupo histórico a 4 días en el grupo de prehabilitados. También disminuyen los pacientes que ingresan para prepararse antes de la cirugía. Esto puede deberse a que los pacientes son vistos más veces, y por ello, se les puede explicar mejor y están más seguros de realizar la preparación en domicilio. Esta disminución en la estancia hospitalaria supone una reducción de costes importante.

Limitaciones del estudio: se trata de un estudio piloto. Comparamos la población con un grupo histórico. Cuando se

realizan estas comparaciones sabemos que existe una limitación en los resultados obtenidos, por ello hemos intentado disminuirla al máximo con el análisis de las características demográficas y de procedimientos quirúrgicos de los pacientes y también explicando que el porcentaje de laparoscopia y el protocolo de control intrahospitalario es el mismo en los 2 grupos. No hemos podido realizar un protocolo completo. A pesar de todo, hemos demostrado que los pacientes no disminuyen su capacidad física durante el periodo desde del diagnóstico de la enfermedad a la cirugía; y que la tasa de complicaciones mediante el CCI es menor y de forma estadísticamente significativa en los pacientes prehabilitados. Todo ello consigue disminuir la estancia hospitalaria global de los prehabilitados, con el ahorro que ello conlleva.

Como conclusión podemos decir que la prehabilitación trimodal puede contribuir a disminuir la morbilidad postoperatoria y la estancia hospitalaria global de los pacientes intervenidos de neoplasia colorrectal. Supone un cambio en la preparación preoperatoria de los pacientes. Futuros estudios demostrarán que la prehabilitación tiene un efecto beneficioso en el manejo no solo preoperatorio, sino en cualquier tratamiento de los pacientes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Zingmond D, Maggard M, O'Connell J, Liu J, Etzioni D, Ko C. What predicts serious complications in colorectal cancer resection? *Am J Surg.* 2003;69:969-74.
- Gustafsson UO, Scott MJ, Schwenk W, Demartines N, Roulin D, Francis N, et al. Guidelines for perioperative care in elective colonic surgery: Enhanced Recovery After Surgery (ERAS®) Society recommendations. *Clin Nutr.* 2012;31:783-800.
- Spanjersberg WR, Reuring J, Keus F, van Laarhoven CJ. Fast-track surgery versus conventional recovery strategies for colorectal surgery. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011. CD007635.

4. Burden ST, Hill J, Shaffer JL, Todd C. Nutritional status of preoperative colorectal cancer patients. *J Hum Nutr Diet.* 2010;23:402-7.
5. Li C, Carli F, Lee L, Charlebois P, Stein B, Liberman AS, et al. Impact of a trimodal prehabilitation program on functional recovery after colorectal cancer surgery: A pilot study. *Surg Endosc.* 2013;27:1072-82.
6. Barberan-Garcia A, Ubré M, Roca J, Lacy AM, Burgos F, Risco R, et al. Personalised prehabilitation in high-risk patients undergoing elective major abdominal surgery: A randomized blinded controlled trial. *Ann Surg.* 2018;267:50-6.
7. León-Pizarro C, Gich I, Barthe E, Roviroso A, Farrús B, Casas F, et al. A randomized trial of the effect of training in relaxation and guided imagery techniques in improving psychological and quality-of-life indices for gynecologic and breast brachytherapy patients. *Psychooncology.* 2007;16:971-9.
8. Slankamenac K, Nederlof N, Pessaux P, de Jonge J, Wijnhoven BP, Breitenstein S, et al. The comprehensive complication index: a novel and more sensitive endpoint for assessing outcome and reducing sample size in randomized controlled trials. *Ann Surg.* 2014;260:757-62.
9. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A. Classification of surgical complications. A new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey. *Ann Surg.* 2004;240:205-13.
10. Enright PL. The six-minute walk test. *Resp Care.* 2003;48:783-5.
11. ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:111-7.
12. Stratton RJ, Hackston A, Longmore D, Dixon R, Price S, Stroud M, et al. Malnutrition in hospital outpatients and inpatients: Prevalence, concurrent validity and ease of use of the 'malnutrition universal screening tool' ('MUST') for adults. *Br J Nutr.* 2004;92:799-808.
13. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, de Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry.* 2003;25:277-83.
14. Rebasa P, Mora L, Luna A, Montmany S, Vallverdú H, Navarro S. Continuous monitoring of adverse events: Influence on the quality of care and the incidence of errors in general surgery. *World J Surg.* 2009;33:191-8.
15. Scheede-Bergdahl C, Minnella EM, Carli F. Multi-modal prehabilitation: addressing the why, when, what, how, who and where next? *Anaesthesia.* 2019;74 Suppl 1:20-6.