



FACTORES PRONÓSTICOS DE MORTALIDAD ASOCIADOS A LAS PANCREATITIS AGUDAS INTERVENIDAS QUIRÚRGICAMENTE EN CAMAGÜEY

Wilson A. Pérez Nicolaes¹, Gretel Álvarez Escalante², Dr. Miguel E. García Rodríguez³, Dr. Yosmel Posada Cabrera⁴

¹Estudiante de 5^{to} año de Medicina. Alumno ayudante de Cirugía General. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey "Dr. Carlos J. Finlay". Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech"

²Estudiante de 6^{to} año de Medicina. Alumno ayudante de Medicina Interna. Universidad de Ciencias Médicas de Camagüey "Dr. Carlos J. Finlay". Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech"

³Especialista de II grado en Cirugía General. Doctor en Ciencias Médicas. Profesor titular. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Tutor de la investigación

⁴Residente de 3^{er} año en Cirugía General. Hospital Universitario "Manuel Ascunce Domenech". Tutor de la investigación

Recibido: 5 de marzo de 2015

Aceptado: 26 de marzo de 2015

RESUMEN

Introducción: Los métodos quirúrgicos para el tratamiento de las pancreatitis son variados, sin embargo sigue siendo un tema controvertido definir el mejor. **Objetivo:** Identificar los factores pronósticos de mortalidad asociados a las pancreatitis agudas intervenidas quirúrgicamente en Camagüey, entre enero de 2003 y febrero de 2013. **Diseño metodológico:** Se realizó un estudio observacional, descriptivo, transversal. El universo estuvo constituido por 41 pacientes. Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. Los datos se presentaron en tablas y gráficos. **Resultados:** La media de edad fue de 55,80 años, mientras que las medias de leucograma y la amilasa sérica fueron de 11,83 x10⁹/L y 513,10U/L respectivamente. De los 21 pacientes que recibieron laparotomía exploratoria con toilette y drenaje de la cavidad 9 fallecieron (OR=4,2) y 5 de los 7 pacientes que presentaron como causa el alcoholismo son del sexo masculino (OR= 9,6) **Conclusiones** El factor pronóstico de mortalidad encontrado en los pacientes estudiados fue la laparotomía exploratoria con toilette y drenaje de la cavidad como técnica quirúrgica.

Palabras clave: páncreas; pancreatitis; mortalidad.

ABSTRACT

Introduction: There are many surgical methods for the treatment of acute pancreatitis, though still controversial to define the best. **Objective:** To identify predictors of mortality associated with acute pancreatitis surgically intervened in Camagüey, between January 2003 and February 2013. **Material**

and Methods: An observational, descriptive, cross-sectional study. The universe consisted of 41 patients. Descriptive and inferential statistics were used. Data were presented in tables and graphs.

Results: Mean age was 55.80 years, while the averages of leukogram and serum amylase were $11.83 \times 10^9/L$ and 513.10 U/L respectively. Of the 21 patients who received exploratory laparotomy with toilet and drainage cavity 9 died (OR=4.2) and 5 of the 7 patients who presented as caused by alcoholism are males (OR=9.6). **Conclusions:** The predictor factor of mortality found in the patients studied was the exploratory laparotomy with toilet and drain the cavity as surgical technique.

Key words: pancreas; pancreatitis; mortality.

INTRODUCCIÓN

La pancreatitis aguda (PA) es un conjunto de enfermedades inflamatorias del páncreas que comprenden diversos grados de inflamación hasta la necrosis glandular y periglandular de magnitud variable, que se relacionan a diferentes etiologías, y se caracterizan por cambios estructurales que pueden llegar a ser irreversibles con pérdida permanente de la función endocrina y exocrina del páncreas^{1,2}.

La mayoría de los pacientes con PA manifiestan cuadros clínicos leves (80-85%), con mortalidad menor del 2% o del 30% cuando es grave. La incidencia por cada 100 000 personas de la PA asciende de 10 a 46 casos por año. Es 3 veces más frecuente en personas de raza negra, y en cuanto al sexo, más frecuente en hombres cuando la causa está relacionada con el alcohol y en mujeres cuando está relacionada con afecciones de la vía biliar. Pese a que sólo el 20% de los casos cumple con los criterios de gravedad, el 95% de los fallecidos por pancreatitis proviene de este subgrupo. La mortalidad por PA tiene 2 picos: mortalidad precoz (dentro de los primeros 6 días desde el ingreso) y mortalidad tardía (después de ese plazo)³.

Basados en la clínica y en los estudios de laboratorio, puede valorarse el pronóstico de un ataque de PA. Los 11 criterios propuestos por Ranson en 1974, parecen ser el método más efectivo para la evaluación de estos pacientes.

A partir de 1992 el cuidado de los pacientes con pancreatitis ha evolucionado, dejando atrás el tratamiento quirúrgico y con una tendencia al tratamiento

conservador y atención médica muy intensa que contempla a la cirugía en determinadas situaciones. Sin embargo, el tratamiento quirúrgico está indicado en ciertas ocasiones con el propósito de delimitar la intensidad de la inflamación pancreática, interrumpir la patogénesis de las complicaciones y tratar las complicaciones específicas.

Debido a la alta mortalidad, muchos cirujanos han abandonado el tratamiento quirúrgico convencional porque se requieren operaciones múltiples para remover todo el material necrótico pancreático y peripancreático, obteniéndose frecuentemente resultados desalentadores.

Teniendo en cuenta el estado actual de la enfermedad, su repercusión, los escasos estudios existente en la provincia Camagüey, los autores de la siguiente investigación se proponen responder la siguiente pregunta científica: ¿Cuáles son los factores pronósticos de mortalidad asociados a las pancreatitis agudas intervenidas quirúrgicamente en Camagüey, entre enero de 2003 y febrero de 2013?

OBJETIVO

Identificar los factores pronósticos de mortalidad asociados a las pancreatitis agudas intervenidas quirúrgicamente en Camagüey, entre enero de 2003 y febrero de 2013.

DISEÑO METODOLÓGICO

Tipo de estudio

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal con el objetivo de identificar los factores pronósticos de mortalidad asociados a las pancreatitis agudas intervenidas quirúrgicamente en el Hospital "Manuel Ascunce Domenech" de Camagüey, entre enero de 2003 y febrero de 2013.

Universo de estudio

Todos los pacientes egresados con el diagnóstico posoperatorio de pancreatitis aguda en el lugar y período señalados, que ascendieron a un total de 41 pacientes.

Se trabajó con todo el universo por lo que no fue necesaria la utilización de muestra. El universo de estudio se seleccionó según los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico posoperatorio de pancreatitis agudas en el municipio Camagüey, entre enero de 2003 y febrero de 2013.

Criterios de exclusión

Todos los pacientes con historias clínicas no disponibles durante el período de revisión, o documentación incompleta para la realización del estudio.

Variables del estudio

Edad, sexo, antecedentes patológicos personales, etiología, leucograma, glucemia, amilasa sérica, técnica quirúrgica, complicaciones posoperatorias, estado al egreso, causa de muerte, estadía hospitalaria, tiempo quirúrgico, estadía preoperatoria.

Procedimientos e instrumentos de recolección de datos

Los datos obtenidos de las Historias Clínicas, Informes Operatorios y Certificados de Defunción (Fuente secundaria de información), fueron recogidos en un formulario (Fuente primaria de la información) elaborado por los autores.

Procesamiento estadístico

El análisis de la información se realizó con el Sistema Estadístico SPSS (versión 19.0). Se utilizó estadística descriptiva e inferencial. Se utilizaron estadígrafos descriptivos como la media, la distribución de frecuencia absoluta (FA) y relativa (FR) así como el porcentaje (%). Se aplicó la prueba de Chi² (X²) para las variables cualitativas, la prueba de comparación de medias para muestras independientes así como el Odds Ratio para la estimación del riesgo de las variables, siendo reflejado solo los resultados significativos. Se empleó un intervalo de confianza (IC) de 95% y un nivel de significación de 0.05. Los datos se presentaron en forma de tablas y gráficos donde se plasmaron con la mayor claridad posible los resultados obtenidos.

Aspectos éticos

En la investigación se consideraron los principios éticos básicos: el respeto a las personas, la beneficencia, la no maleficencia y el de justicia. Se evaluaron las

historias clínicas para la recogida de datos bajo el precepto de la confidencialidad y la garantía del mantenimiento de la información recopilada en completo anonimato.

RESULTADOS

Tabla No.1. Caracterización de los pacientes con pancreatitis agudas intervenidos quirúrgicamente de acuerdo a las medias: edad, leucograma, glucemia y amilasa sérica. Camagüey, enero de 2003-febrero de 2013.

Variables	Número (No)	Mínimo	Máximo	Media	Desviación típica
Edad (años)	41	33	87	55,80	12,76
Leucograma ($\times 10^9/L$)	41	7,40	26,72	11,83	3,34
Glucemia (mmol/L)	41	1,30	16,65	6,66	3,05
Amilasa sérica (U/L)	41	30	30,88	513,10	692,96

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 1 se observa que la media de edad fue 55,80 años; mientras que las medias de leucograma, la glucemia y la amilasa sérica fueron de $11,83 \times 10^9/L$, 6,66 mmol /L y 513,10U/L respectivamente.

Tabla No. 2. Distribución de los pacientes de acuerdo a los antecedentes patológicos personales (APP) en relación con el estado al egreso. Camagüey, enero de 2003-febrero de 2013.

APP	Estado al egreso					
	Fallecido		Vivo		Total	
	N	%	N	%	N	%
Litiasis vesicular	3	20	12	80	15	36,6
DM	7	58,3	5	41,7	12	29,3
Tabaquismo	6	54,5	5	45,5	11	26,8
Alcoholismo	3	42,9	4	57,14	7	17,1
Anticonvulsivantes	3	75	1	25	4	9,8

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 2 se aprecia que de los 12 pacientes que presentaron DM como de APP, 7 fallecieron (58,3%) y de los 11 fumadores, 6 fallecieron (54,5%), sin embargo no se encontró asociación estadística entre estas variables.

Tabla No. 3. Distribución de los pacientes de acuerdo a la etiología según el sexo. Camagüey, enero de 2003-febrero de 2013.

Etiología	Sexo		Total	%	OR	IC al 95%	P	X ²
	Masculino	Femenino						
Litiasis vesicular	6	21	27	65,9	-	-	-	-
Alcoholismo	5	2	7	17,1	7,5	1,25 a 44,88	0,02	5,9
Post CPRE	1	5	6	14,6	-	-	-	-
Idiopática	2	1	3	7,3	-	-	-	-
Medicamentosa	0	2	2	4,9	-	-	-	-
Traumática	1	1	2	4,9	-	-	-	-

Fuente: Historias clínicas

En la Tabla 3 se observa que el 65,9% de los pacientes estudiados presentaron como etiología la litiasis vesicular, de ellos 21 son del sexo femenino a la vez que 5 de los 7 pacientes que presentaron como causa el alcoholismo son del sexo masculino (OR= 9,6; IC al 95%= 1,53 a 60,62; P= 0,007; X² = 7,24).

Tabla No. 4. Distribución de los pacientes de acuerdo a la técnica quirúrgica en relación con el estado al egreso. Camagüey, enero de 2003-febrero de 2013.

Técnica quirúrgica	Estado al egreso		Total	%
	Fallecido	Vivo		
Laparotomía exploratoria con toilette y drenaje de la cavidad	9	12	21	51,2
Colecistectomía + Coledocotomía + Coledocolitotomía + Coledocostomía por sonda en T con toilette y drenaje de la cavidad	1	8	9	22,0

Pancrectomía distal con toilette y drenaje de la cavidad	1	2	3	7,3
Necrectomía con toilette y drenaje de la cavidad	0	3	3	7,3
Esplenectomía con toilette y drenaje de la cavidad	1	0	1	2,4
Colecistectomía + Coledocotomía + Colangiografía con toilette y drenaje de la cavidad	-	1	1	2,4
Colecistectomía + Coledocoduodenostomía	0	1	1	2,4
Gastroyeyunostomía latero-lateral + Yeyunoyeyunostomía latero-lateral	0	1	1	2,4
CPRE + esfinterotomía	0	1	1	2,4
Total	12	29	41	100

Fuente: Historias clínicas.

De los 21 pacientes que recibieron laparotomía exploratoria con toilette y drenaje de la cavidad 9 fallecieron (OR=4,2; IC=0,94 a 19,04; P= 0,050; $X^2 = 3,84$).

Tabla No. 5. Distribución de los pacientes de acuerdo a las complicaciones posoperatorias en relación con el estado al egreso. Camagüey, enero de 2003-febrero de 2013.

Complicaciones Postoperatorias	Estado al egreso		Total	%
	Fallecido	Vivo		
Acidosis metabólica	9	5	14	34,1
Sepsis graves	7	2	9	22,0
Absceso intraabdominal	5	3	8	19,5
IRA	6	1	7	17,1
ITU	5	2	7	17,1

NN	4	2	6	14,6
Descompensación diabética	5	1	6	14,6
Hipoglicemia	3	1	4	9,8
Insuficiencia hepática	2	0	2	4,9

Fuente: Historias clínicas.

En la tabla 8 se observa que 23 pacientes, para un 56,1%, presentaron complicaciones posoperatorias, de ellos, 12 fallecieron. De los pacientes que tuvieron acidosis metabólica, que ascendieron a un total de 14, para un 34,15%, 9 fallecieron, sin embargo no se encontró asociación estadística entre estas variables.

Tabla No.6. Distribución de los pacientes fallecidos intervenidos quirúrgicamente de acuerdo a las causas de muerte en Camagüey, entre enero de 2003 y febrero de 2013.

Causas de muerte (No=12)	Frecuencia	Porcentaje
Fallo múltiple de órganos	5	41,7
Shock séptico	5	41,7
Tromboembolismo pulmonar	1	8,3
Desequilibrio hidroelectrolítico	1	8,3
Total	12	100

Fuente: Historias clínicas.

En el 41,7 % de los pacientes la causa de muerte fue el fallo múltiple de órganos, igual cifra refleja el shock séptico.

DISCUSIÓN

La media de edad de los pacientes en estudio estuvo ubicada en el décimo quinquenio de vida. Además, se observó que los valores promediados en los exámenes complementarios: leucograma, glucemia y amilasa sérica fueron elevados. Estos resultados coinciden con los obtenidos por Baudin et al.⁴ en un

servicio de Cirugía e Imaginología en Francia, en el cual se plantea que la media fue de 58.5 años, mientras que la media del leucograma y la amilasa sérica se encontraban en $12,5 \times 10^9/L$ y 788,23 U/L, respectivamente.

En un trabajo realizado por Okan y colaboradores⁵ en un servicio de Cirugía de Estambul, Turquía, se reportó que de los 136 pacientes incluidos en el estudio, 35 fallecieron, de ellos el 77,5% y el 67,4% presentaban como APP la DM y la HTA respectivamente. Estos resultados son superiores a los del presente trabajo, donde sólo el 29,3% de los pacientes padecían de diabetes.

La diabetes es una enfermedad que actualmente se expande rápidamente, y es un factor de riesgo mayor de morbimortalidad de las enfermedades pancreáticas. La elevada morbimortalidad en pacientes diabéticos se vincula en parte con la existencia de una alta incidencia de comorbilidades que incluyen la enfermedad coronaria cardíaca, la hipertensión y la insuficiencia renal, además del efecto de la hiperglucemia en el resultado clínico. La hiperglucemia aguda conduce a una vasodilatación patológica que provoca hipoperfusión tisular, incrementa la permeabilidad vascular y la activación de leucocitos y plaquetas, además conduce a estrés oxidativo y a disfunción endotelial⁶⁻⁹.

La litiasis vesicular fue la principal causa en los pacientes estudiados del sexo femenino, sin embargo los que presentaron como etiología el alcoholismo tuvieron aproximadamente diez veces mayor de probabilidad de ser del sexo masculino.

Cerca del 90% de los casos están relacionados con afecciones de la vía biliar o con la ingesta de alcohol, la frecuencia relativa de esas dos principales causas de pancreatitis es variable y depende del tipo de población estudiada. En los grandes países urbanos como en los Estados Unidos, el abuso del alcohol, con una razón de 3:1 del hombre con respecto a la mujer, es la principal causa de pancreatitis, en otras zonas y en muchas regiones de Europa y Asia la litiasis vesicular es la causa predominante, que se presenta en el 87,5 % de los casos en el sexo femenino¹⁰.

El alcohol es un desconocido estimulante de la secreción ácida del estómago y la acidificación del duodeno consiguiente es un estímulo para la liberación de secretina que a su vez aumenta la secreción exocrina del agua y el bicarbonato pancreático. También es sabido que el alcohol aumenta la resistencia del esfínter de Oddi a nivel

de la ampolla de Vater, con lo que se produce, al menos de forma teórica, una obstrucción parcial del flujo pancreático en la fase de hipersecreción¹⁰.

La laparotomía exploratoria con toilette y drenaje de la cavidad fue el procedimiento quirúrgico más realizado, demostrándose que estos pacientes tienen aproximadamente cuatro veces mayor probabilidad de fallecer.

En un estudio realizado por Bausch y colaboradores¹¹ se informó que de los 32 pacientes con necrosis pancreática la laparotomía con toilette y drenaje de la cavidad fue realizada en el 49% de los casos y de ellos el 80% fallecieron, informándose que con este proceder quirúrgico se obtuvo una probabilidad tres veces mayor de fallecer, lo cual concuerda con lo encontrado en nuestro estudio.

El valor terapéutico de la laparotomía exploratoria con toilette y drenaje de la cavidad se ha discutido, aunque parece disminuir la incidencia de infección no reduce la mortalidad. Se ha supuesto que la mejoría se debería a la eliminación del líquido peritoneal que evitaría la acción de las enzimas digestivas y los productos tóxicos liberados, disminuyendo así las complicaciones asociadas a la pancreatitis; hay mejoría sustancial en la fisiología respiratoria y cardiocirculatoria, con reducción de la mortalidad temprana (relacionado con el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica) pero no con la mortalidad tardía (relacionada con complicaciones sépticas). En conclusión, este proceder sigue siendo un tema controvertido en cuanto a su utilidad, si bien existe una tendencia a aceptar que resultaría beneficioso durante la etapa del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS)¹².

La acidosis metabólica fue la principal complicación encontrada, observándose en casi un 35%. Otras complicaciones significativas fueron la sepsis graves, la Insuficiencia Renal Aguda, y la descompensación.

Estudios realizados por Sánchez y colaboradores¹³ en el Servicio de Cirugía General, Hospital General de Cuernavaca, México no coinciden resultados, al informarse que de los 67 pacientes intervenidos quirúrgicamente con pancreatitis 25 presentaron complicaciones y de ellos, el fallo orgánico se observó en el 42,5% de los complicados, lo que representó 3 veces mayor probabilidad de fallecer. La

insuficiencia renal, de severidad variable, se presenta en los primeros días y la tasa de mortalidad es de hasta un 50%.

Con respecto a la mortalidad asociada a las pancreatitis principalmente agudas, se reconocen dos grupos claramente diferentes según el momento en el que ésta se produce. El primer grupo, que representa el 60% de los fallecidos mundialmente, está constituido por aquellos pacientes en los que la muerte ocurre dentro de la primera semana de iniciado el cuadro, habitualmente como consecuencia del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica con disfunción multiorgánica. El segundo grupo está constituido por pacientes en los que la necrosis infectada conduce a una sepsis persistente derivando en muerte tardía a pesar de ser mediado intervención quirúrgica. Con los avances en el tratamiento posquirúrgico de sostén, la proporción de pacientes que mueren en la primera semana está decreciendo, por lo que en muchos países la necrosis infectada es ahora la principal causa de muerte en la pancreatitis aguda, a pesar de ser intervenidas¹⁴.

En un estudio presentado por los doctores Zerem et al.¹⁵ de 1989 a 2009 en la Universidad clínica central, Tuzla, Bosnia and Herzegovina Tulia en Amsterdam, Holanda, se reportó que de los 86 pacientes con intervenciones pancreáticas, 9 fallecieron, siendo la principal causa el fallo múltiple de órganos al constituir el 55,6%. Estos resultados se relacionan con los presentados donde se encontraron como principales causas de muerte el fallo múltiple de órganos y el shock séptico.

La intervenciones pancreáticas continúan siendo un reto para los servicios de cirugía general de Camagüey, mediante el presente estudio se demostró que existen antecedentes patológicos personales, etiologías, técnicas quirúrgicas y complicaciones posoperatorias que son factores pronósticos de mortalidad asociados a las pancreatitis agudas intervenidas quirúrgicamente; y que mediante su prevención y corrección puede elevarse la eficacia y la calidad en los servicios prestados a los pacientes, así como disminuir el índice de mortalidad de los mismos.

CONCLUSIONES

El factor pronóstico de mortalidad encontrado en los pacientes estudiados fue la laparotomía exploratoria con toilette y drenaje de la cavidad como técnica quirúrgica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Vázquez E, Moreno F, Labrada E, Vázquez YE. Tratamiento quirúrgico de la pancreatitis aguda con técnica de Puestow modificada. *Rev Cubana Pediatr.* 2014; 86(2). 258-263. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75312014000200015&Ing=es.0
2. Orellana P. Pancreatitis aguda: revisión de las nuevas guías del 2013. *Med. leg. Costa Rica.* 2014; 31(1).
3. Hochman D, Louie B, Bailey R. Determination of patient quality of life following severe acute pancreatitis. *Can J Surg.* 2006; 49(2):101-6.
4. Baudin G, Chassang M, Gelsi E, Novellas S, Bernardin G, Hébuterne X, et al. CT-guided percutaneous catheter drainage of acute infectious necrotizing pancreatitis: assessment of effectiveness and safety. *American Journal of Roentgenology.* 2012; 199(1):192-99.
5. Okan I, Bas G, Sahin M, Alimoglu O, Eryilmaz R, Ozkan OV, et al. Diagnostic value of MRCP in biliary pancreatitis: result of long-term follow-up. *Acta Chirurgica Belgica.* 2012; 112(5):359-64.
6. Monteiro S, Monteiro P, Gonçalves F, Freitas M, Providência LA. Hyperglycaemia at admission in acute pancreatic: prognostic value in diabetics and non-diabetics. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.* 2010; 17(2):155-9.
7. Frisch A, Chandra P, Smiley D, Peng L, Rizzo M, Gatcliffe C. Prevalence and clinical outcome of hyperglycemia in the perioperative period in noncardiac surgery. *Diabetes Care.* 2010; 33(8):1783-8.
8. Hoeks S, Flu WJ, van Kuijk JP, Bax J, Poldermans D. Cardiovascular risk assessment of the diabetic patient undergoing major noncardiac surgery. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab.* 2009; 23(3):361-73.
9. Guarner L, Monder Abu-Suboh J D, Olsina J. Tratamiento del dolor en la pancreatitis crónica. *Gastroenterol Hepatol.* 2009; 32:109-15.
10. Frossard JL, Steer ML, Pastor CM. Acute pancreatitis. *Lancet.* 2008; 371:143-52.
11. Bausch D, Wellner U, Kahl S, Kuesters S, Richter-Schrag HJ, Utzolino S. Minimally invasive operations for acute necrotizing pancreatitis: comparison of minimally invasive retroperitoneal necrosectomy with endoscopic transgastric necrosectomy. *Surgery.* 2012; 152 (3): S128-S134.
12. Corbello JL. Pancreatitis Aguda Grave. *Revista Sociedad de Medicina Interna de Buenos Aires;* 1998(2).
13. Sánchez R, Chapa O, Vega GR. Intervenciones pancreáticas en mayores de 18 años. rslozada@correo.unam.mx. 2009; 25:195-210.
14. Slavin J, Neoptolemos JP. Antibiotic prophylaxis in severe acute pancreatitis-what are the facts? *Langenbeck's Arch Surg.* 2001; 386(2): 155-9.
15. Zerem E, Imamović G, Sušić A, Haračić B. Step-up approach to infected pancreatitis: a 20-year experience of percutaneous drainage in a single centre. *Digestive and Liver Disease.* 2011; 43(6): 478-83.