



Revista Colombiana de Anestesiología

Colombian Journal of Anesthesiology

www.revcolanest.com.co



Investigación científica y tecnológica

Incidencia de complicaciones neurológicas y cefalea pospunción dural luego de anestesia regional en la práctica obstétrica: un estudio retrospectivo de 2399 pacientes



Domingos Dias Cicarelli*, Elke Frerichs y Fábio Ely Martins Benseñor

Anestesiólogo, División de Anestesiología, Hospital Universitário, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 30 de noviembre de 2012

Aceptado el 17 de septiembre de 2013

On-line el 12 de diciembre de 2013

Palabras clave:

Anestesia obstétrica
Anestesia de conducción
Analgésia
Anestesia epidural
Bloqueo nervioso

R E S U M E N

Introducción y objetivos: La anestesia regional brinda una excelente anestesia y analgesia en pacientes obstétricas, pero existe el potencial de complicaciones tales como la cefalea pospunción dural y lesión neurológica permanente o transitoria. El presente estudio pretende describir la incidencia de la cefalea pospunción dural y daño neurológico en la población obstétrica de un hospital universitario que fue tratada con bloqueo neuroaxial, en comparación con la literatura mundial e identificar los factores de riesgo.

Material y métodos: Se hizo una cohorte retrospectiva incluyendo los datos recolectados a partir de los registros de consultas posanestesia durante el año 2010. El análisis central se hizo en función de las quejas de déficit neurológico periférico y cefaleas reportadas por los pacientes, el tipo de anestesia y el procedimiento quirúrgico realizado. Se aplicó un análisis de regresión múltiple para investigar la relación entre el inicio de parestesias de las extremidades inferiores y el tiempo en que permanecieron estas pacientes en posición ginecológica y otras variables.

Resultados: Se evaluaron en total 2399 pacientes embarazadas tratadas con bloqueo neuroaxial. Las complicaciones neurológicas que se presentaron en estas pacientes se dividieron en parestesias de las extremidades inferiores (0,3%), irritación radicular transitoria (0,1%) y cefalea pospunción dural (3%). Las pacientes que permanecieron más de 60 min en posición ginecológica mostraron un índice de probabilidades (odds ratio) de evolución con parestesia de las extremidades inferiores de 1,75, y las pacientes que estuvieron más de 120 min mostraron un índice de probabilidades de 2,1, pero sin significación estadística.

Conclusiones: Las pacientes que se sometieron a bloqueo neuroaxial y se colocaron en posición ginecológica tenían mayores probabilidades de evolucionar con parestesias de las extremidades inferiores por el tiempo que permanecieron en esta posición.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia: Av. Prof. Lineu Prestes, 2565 - Butantã, São Paulo.

Correo electrónico: dcicarelli@uol.com.br (D. Dias Cicarelli).

Incidence of neurological complications and post-dural puncture headache after regional anesthesia in obstetric practice: A retrospective study of 2399 patients

ABSTRACT

Keywords:

Anesthesia, Obstetrical
Anesthesia, Conduction
Analgesia
Anesthesia, Epidural
Nerve Block

Introduction and objectives: Regional anesthesia provides excellent anesthesia and analgesia in obstetric patients, but has potential for complications such as post-dural puncture headache and permanent or transient nerve damage. This study aimed to describe the incidence of post-dural puncture headache and nerve damage in the obstetric population of a university hospital that was submitted to neuraxial blockades, comparing with the world literature, and identify risk factors.

Materials and methods: A retrospective cohort was performed including data collected in the records of post-anesthetic consults conducted during the year 2010. The main analysis was performed on the complaints of peripheral neurological deficits and headaches reported by patients, type of anesthesia and performed surgical procedures. A multiple regression analysis was performed to investigate the association between the onset of lower limb paresthesias and the length of stay of these patients in the gynecological position and other variables.

Results: A total of 2399 pregnant patients who had undergone neuraxial blockade were evaluated. Neurologic complications that occurred in these patients were divided into lower limb paresthesias (0.3%), transient radicular irritation (0.1%), and post-dural puncture headache (3%). The patients who stayed more than 60 min in gynecological position showed an odds ratio of evolution with lower limb paresthesias of 1.75 and patients who stayed more than 120 min showed an odds ratio of 2.1, but without statistical significance.

Conclusions: Patients submitted to neuraxial blockades and placed in gynecological position were more likely to evolve with lower limb paresthesias related to duration of this position.

© 2012 Sociedad Colombiana de Anestesiología y Reanimación. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción y objetivos

Los bloqueos neuroaxiales (anestesia raquídea, epidural y combinada raquídea-epidural [ARE]) se asocian a una menor morbilidad en comparación con la anestesia general¹⁻⁵. Estas ventajas son más pertinentes cuando se incluyen pacientes obstétricas. Los cambios en la fisiología materna durante el embarazo hacen que los bloqueos neuroaxiales sean una técnica más efectiva que la anestesia general⁶⁻¹⁰. Sin embargo, algunas complicaciones, incluyendo lesiones neurológicas, pueden ser muy angustiosas para pacientes y familias^{11,12}. Las principales complicaciones neurológicas asociadas a los bloqueos neuroaxiales, especialmente la anestesia raquídea, epidural o ARE, son: cefalea pospunción dural (CPPD), daño neurológico y complicaciones cardiovasculares tales como hipotensión, bradicardia o paro cardíaco¹³⁻⁴⁰. La incidencia de complicaciones neurológicas ocasionadas por bloqueos neuroaxiales no se conoce. Esta información es esencial para adaptar las técnicas anestésicas a nuestros pacientes, mejorando así la calidad de la anestesia administrada y prevenir posibles complicaciones.

El presente estudio está diseñado para describir la incidencia de CPPD y otras complicaciones neurológicas en pacientes obstétricas en un hospital universitario, quienes recibieron anestesia regional, y compararla con la incidencia reportada en la literatura mundial^{1,6,13,15,17}, así como observar las relaciones entre complicaciones neurológicas y factores de riesgo identificables.

Material y métodos

Luego de la aprobación por parte del Comité de Ética de Investigación en nuestro hospital, que obvió el consentimiento informado, se hizo una cohorte retrospectiva con los registros de los datos de las consultas posanestesia que habían tenido lugar durante el año 2010. Estos datos se refieren a todos los síntomas reportados por las pacientes obstétricas sometidas a bloqueo neuroaxial el primer día después de la anestesia y su posterior evolución y tratamiento. Estas pacientes se sometieron a cesárea, uso de fórceps o tuvieron parto vaginal. Las pacientes que recibieron anestesia local o general se excluyeron de este análisis. El análisis central se hizo sobre las quejas de déficit neurológico periférico o cefaleas reportadas por las pacientes, el tipo de anestesia y el procedimiento quirúrgico realizado. Se calculó la incidencia de estas complicaciones y se comparó con la incidencia descrita en la literatura, así como los tratamientos descritos en nuestro servicio y su eficiencia. La asociación de déficit neurológico periférico y el tiempo transcurrido en posición ginecológica de estas pacientes u otras variables se investigaron mediante un análisis de regresión múltiple.

Resultados

Evaluamos 2399 pacientes embarazadas que recibieron bloqueo neuroaxial, el primer día del posoperatorio. En la

Tabla 1 – Edad, condición física (ASA), tipo de procedimiento quirúrgico y técnica anestésica

Edad (años) (Mín, Máx. Me, Medias +/- DE)	15	47	26	25,8 ± 6,2
Estado físico	ASA I	ASA II	ASA III	ASA IV
Frecuencia (%)	1871 (78)	528 (22)	0	0
Procedimiento	Cesárea	Fórceps	Parto normal	Total
Número de pacientes	1.032	371	996	2399
Técnica de anestesia	Raquídea	Epidural	ARE	Total
Número de pacientes	1846	7	546	2399

ARE: anestesia combinada raquídea-epidural.

Fuente: autores.

tabla 1 se describe la edad promedio y la condición física de las pacientes. Las pacientes analizadas se sometieron a anestesia epidural, anestesia raquídea y ARE. Los procedimientos se dividieron en cesárea, parto vaginal y uso de fórceps (tabla 1).

Las complicaciones neurológicas en estas pacientes se dividieron en parestesias de las extremidades inferiores, irritación radicular transitoria, cefaleas (CPPD y otras causas), y se describen en la tabla 2.

La frecuencia de CPPD se calculó tomando en consideración la totalidad de anestesia raquídea (CPPDAR) y también se calculó la frecuencia de CPPD después de ARE y de anestesia epidural (CPPDEPI).

En el período posoperatorio evaluamos a 38 pacientes con molestias de dolor de cabeza. De estas, 6 pacientes presentaban otras causas de cefalea, como migraña¹³, 2 pacientes con anemia y una paciente con sinusitis.

También se investigó la relación entre el inicio de la parestesia en las extremidades inferiores y el tiempo de permanencia en posición ginecológica. Entre las pacientes que permanecieron más de 60 min en posición ginecológica, cuando se compararon contra las pacientes que permanecieron un menor tiempo en esa posición, encontramos una relación de probabilidad (odds ratio) de la evolución con parestesias de las extremidades inferiores de 1,75 (OR: 1,75; IC 95%: 0,34 a 9,04). Entre las pacientes que se quedaron más de 120 min en posición ginecológica, cuando se compararon con las que permanecieron menos de 120 min, encontramos una relación de probabilidad de evolución a parestesias de las extremidades inferiores de 2,1 (OR: 2,1; IC 95%: 0,21 a 21,26). Otras variables, tales como la edad, el estado físico, el tipo de anestesia (raquídea, epidural o ARE) y el tipo de parto (fórceps, parto normal), no se relacionaron con parestesias de las extremidades inferiores.

Discusión

La incidencia de CPPD luego de anestesia raquídea (CPPDAR) en nuestro estudio fue de 1,2% (22 pacientes), de las cuales 19

(86%) se trataron con analgésicos y solo 3 pacientes (14%) desarrollaron cefalea refractaria a tratamiento clínico, luego de lo cual se sometieron a terapia de parche hemático. Esta frecuencia es más alta que la incidencia reportada de 0,4% en la literatura mundial³⁹. La incidencia de CPPD luego de anestesia epidural o anestesia combinada raquídea-epidural (CPPDEPI) fue de 1,8% (10 pacientes). De estas, 7 pacientes (70%) respondieron a tratamiento médico con analgésicos y esteroides, y 3 pacientes (30%) recibieron terapia de parche hemático. La incidencia de CPPDEPI en la literatura se estima alrededor de 0,35%⁴¹, reportando una eficacia del 96 al 98% del parche hemático⁴¹⁻⁴⁵. Todas nuestras pacientes que se sometieron a parche hemático tuvieron resolución de sus síntomas.

La población de pacientes estudiadas mostró una incidencia de complicaciones neurológicas de 0,4% (2 pacientes con irritación radicular transitoria y 7 pacientes con parestesias de las extremidades inferiores). En la literatura revisada encontramos una incidencia de complicaciones neurológicas del 0,7%¹⁹ al 0,01%¹. Los datos más recientes, publicados por Navarro Vargas et al.²⁶, describieron una incidencia de complicaciones neurológicas luego de anestesia raquídea que varió del 0,005 al 0,13%. Por lo tanto, observamos una incidencia de complicaciones neurológicas en nuestro estudio, en comparación con otros estudios, pero con una tendencia hacia una mayor incidencia. Es necesario tomar en consideración que estas incidencias pueden variar de acuerdo con las distintas complicaciones neurológicas: parestesias, déficit motor. En nuestro análisis incluimos 3 tipos de bloqueos (raquídeo, epidural y combinado). Los estudios revisados hasta el momento han incluido complicaciones neurológicas de la anestesia raquídea o epidural, pero no combinada (ARE)¹. Este hecho se debe a que estos estudios se hicieron entre 1995 y 1998, época en la cual no era una práctica el uso de ARE en pacientes obstétricas⁴⁶⁻⁴⁹. Adicionalmente, nuestro servicio tiene residentes de primer año de anestesiología que son quienes realizan la mayoría de estos bloqueos (bajo la supervisión de los médicos tratantes), y los datos de los estudios no se analizaron para evaluar la presencia o ausencia de experticia médica en tales servicios⁵⁰. Los médicos residentes

Tabla 2 – Complicaciones neurológicas observadas y su frecuencia en la población estudiada

Complicaciones neurológicas	Parestesia de las extremidades inferiores	IRT	CPPDAR	CPPDARE
Número de pacientes (frecuencia)	7 (0,3%)	2 (0,1%)	22 (1,2%)	10 (1,8%)

CPPD: cefalea pospunción dural; CPPDAR: CPPD después de anestesia raquídea; CPPDEPI: CPPD después de anestesia raquídea o anestesia combinada raquídea-epidural; IRT: irritación radicular transitoria.

Fuente: autores.

tienen mayores dificultades para realizar los bloqueos neuroaxiales, y se hace una búsqueda activa para identificar complicaciones en la consulta posanestesia; en consecuencia, es muy raro que una paciente con complicaciones neurológicas posanestesia no sea diagnosticada en nuestro servicio⁵⁰.

Entre las 2399 pacientes analizadas, 7 desarrollaron parestesias, una paciente dolor del nervio ciático y 6 pacientes neuropatía femoral (todas con remisión espontánea después de tratamiento farmacológico). Todas las pacientes que desarrollaron parestesia de las extremidades inferiores se sometieron a bloqueos neuroaxiales y luego se colocaron en posición ginecológica. Este hecho nos hizo asociar la aparición de parestesia con la posición de estas pacientes y no con el bloqueo neuroaxial realizado. En nuestro análisis encontramos que el riesgo de parestesia es mayor cuanto más largo es el tiempo en posición ginecológica, pero sin significación estadística. Dicha falta de significación podría deberse a la baja prevalencia de parestesias, lo cual hizo necesario analizar a un mayor número de pacientes.

Nuestro estudio tuvo otra limitación: dado que el período de seguimiento de los pacientes fue un día después del procedimiento anestésico, no se detectaron las complicaciones neurológicas o la CPPD que se presentaron después del segundo día.

Las pacientes obstétricas sometidas a bloqueos neuroaxiales y colocadas en posición ginecológica tienen mayores probabilidades de evolucionar hacia parestesias de las extremidades inferiores relacionadas con el tiempo en que permanecieron en dicha posición.

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos

Nuestros agradecimiento a la dra. Nora Elizabeth Rojas Álvarez y el dr. German Collazos, quienes nos ayudaron con la traducción al español.

REFERENCIAS

1. Brull R, McCartney CJL, Chan VWS, el-Beheiry H. Neurological complications after regional anesthesia: Contemporary estimates of risk. *Anesth Analg*. 2007;104:965-74.
2. Beattie WS, Badner NH, Choi P. Epidural analgesia reduces postoperative myocardial infarction: A meta-analysis. *Anesth Analg*. 2001;93:853-8.
3. Rodgers A, Walker N, Schug S, McKee A, Kehlet H, van Zundert A, et al. Reduction of postoperative mortality and morbidity with epidural and spinal anaesthesia: Results from overview of randomized trials. *BMJ*. 2000;321:1493.
4. Urwin SC, Parker MJ, Griffiths R. General versus regional anaesthesia for hip fracture surgery: A meta-analysis of randomized trials. *Br J Anaesth*. 2000;84:450-5.
5. Wu CL, Hurlley RW, Anderson GF, Herbert R, Rowlingson AJ, Fleisher LA. Effect of postoperative epidural analgesia on morbidity and mortality following surgery in medicare patients. *Reg Anesth Pain Med*. 2004;29:525-33.
6. Loubert C, Hinova A, Fernando R. Update on modern neuraxial analgesia in labour: A review of the literature of the last 5 years. *Anaesth*. 2011;66:191-217.
7. Blanshard HJ, Cook TM. Use of combined spinal-epidural by obstetric anaesthetists. *Anaesth*. 2004;59:922-3.
8. Rawal N. Combined spinal-epidural anaesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18:518-21.
9. Preston R. The role of combined spinal epidural analgesia for labour: Is there still a question? *Can J Anesth*. 2007;54:9-14.
10. Cortes CA, Sanchez CA, Oliveira AS, Sanchez FM. Labor analgesia: A comparative study between combined spinal-epidural anesthesia versus continuous epidural anesthesia. *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57:39-51.
11. Abrão KC, Francisco RPV, Miyadahira S, Cicarelli DD, Zugaib M. Elevation of uterine basal tone and fetal heart rate abnormalities after labor analgesia: A randomized controlled trial. *Obstet Gynecol*. 2009;113:41-7.
12. Cicarelli DD, Silva RV, Frerichs E, Pagnocca ML. Combined spinal-epidural for labor analgesia: Does the addition of sufentanil to the local anesthetic influence Apgar scores of the newborn? *Rev Bras Anestesiol*. 2007;57:272-9.
13. Jadon A. Complications of regional and general anaesthesia in obstetric practice. *Indian J Anaesth*. 2010;54:415-20.
14. Cooper G, McClure J. Maternal deaths from anesthesia. An extract from Why Mothers Die 2000-2002, the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom: Chapter 9: Anaesthesia. *Br J Anaesth*. 2005;94:417-23.
15. Choi PT, Galinski SE, Takeuchi L, Lucas S, Tamayo C, Jadad AR. PDPH is a common complication of neuraxial blockade in parturients: A meta-analysis of obstetrical studies. *Can J Anaesth*. 2003;50:460-9.
16. American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. Practice guidelines for obstetric anesthesia: An updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Obstetric Anesthesia. *Anesthesiol*. 2007;106:843-63.
17. Tanaka PP, Tanaka MAA. Sintomas neurológicos transitórios após raqui-anestesia. *Rev Bras Anestesiol*. 2004;54:108-13.
18. Auroy Y, Benhamou D, Barques L, Ecoffey C, Falissard B, Mercier FJ, et al. Major complications of regional anesthesia in France: The SOS regional anesthesia hotline service. *Anaesthesiol*. 2002;97:1274-80.
19. Ganem EM, Castiglia YMM, Vianna PTG. Complicações neurológicas determinadas pela anestesia subaracnóidea. *Rev Bras Anestesiol*. 2002;52:471-80.
20. Reynolds F. Damage to the conus medullaris following spinal anaesthesia. *Anaesthesia*. 2001;56:235-47.
21. Puolakka R, Haasio J, Pitkanen M, Kallio M, Rosenberg PH. Technical aspects and postoperative sequelae of spinal and epidural anesthesia: A prospective study of 3230 orthopedic patients. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:488-97.
22. Imbelloni LE, Sobral MGC, Carneiro ANG. Cefaléia pós-raqui-anestesia e o desenho das agulhas. *Rev Bras Anestesiol*. 2001;51:43-52.
23. Horlocker TT, Wedel DJ. Neurologic complications of spinal and epidural anesthesia. *Reg Anesth Pain Med*. 2000;25:83-98.
24. Mendes FF, Luft A, Gomes LC. Déficit neurológico após bloqueio espinhal. Relato de caso. *Rev Bras Anestesiol*. 1999;49:38-9.

25. Barbosa JS, Rabello RP, Saraiva RA, Vieira ZEG, Rossi AMC. Lesão de nervo periférico nem sempre é complicação da anestesia regional. *Rev Bras Anesthesiol.* 1992;42:239-42.
26. Navarro Vargas JRN, Luquetta Berrio JAL, Tejada López ET. Lesión nerviosa periférica secundaria a anestesia regional subaracnoidea en paciente ginecoblástica. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2009;37:71-8.
27. Wlody D. Complications of regional anesthesia in obstetrics. *Clin Obstet Gynecol.* 2003;46:667-78.
28. Greensmith JE. Complications of regional anesthesia. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2006;19:531-7.
29. Turnbull D, Shepherd B. Post-dural puncture headache: Pathogenesis, prevention and treatment. *Br J Anaesth.* 2003;91:718-29.
30. Lorri AL, Karen LP. Injuries associated with regional anesthesia in the 1980s and 1990s: A closed claims analysis. *Anesthesiol.* 2004;101:143-52.
31. Quintero IF, Candamil A, Mantilla JHM, Medina H, Cadena FA. Intracranial hypotension syndrome: A post dural puncture headache? *Rev Colomb Anesthesiol.* 2013;41:57-60.
32. Grande PO. Mechanisms behind postspinal headache and brain stem compression following lumbar dural puncture — a physiological approach. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49:619-26.
33. Diaz JH. Epidemiology and outcome of postdural headache management in spontaneous intracranial hypotension. *Reg Anesth Pain Med.* 2001;26:293-6.
34. Gonzalez CEM, Enriquez LE, Cruz CA. Arachnoiditis following spinal anesthesia for cesarean section. *Rev Colomb Anesthesiol.* 2012;40:150-2.
35. Moen V, Irestedt L. Neurological complications following central neuraxial blockades in obstetrics. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:275-80.
36. Aldrete JA. Neurologic deficits and arachnoiditis following neuroaxial anesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47: 3-12.
37. Rice I, Wee MY, Thomson K. Obstetric epidurals and chronic adhesive arachnoiditis. *Br J Anaesth.* 2004;92:109-20.
38. Wong CA, Scavone BM, Dugan S, Smith JC, Prather H, Ganchiff JN, et al. Incidence of postpartum lumbosacral spine and lower extremity nerve injuries. *Obstet Gynecol.* 2003;101:279-88.
39. Villar GCP, Roas C, Cappelli EL, Rosa MCR. Incidência de cefaléia pós-raquianestesia em pacientes obstétricas com o uso de agulha Whitacre calibre 27G. Experiência com 4570 casos. *Rev Bras Anesthesiol.* 1999;49:110-2.
40. Ben-David B, Rawa R. Complications of neuraxial blockade. *Anesthesiol Clin North America.* 2002;20:669-93.
41. Neves JFNP, Vieira VLR, Saldanha RM, Vieira FAD, Neto MC, Magalhães MG, et al. Uso da hidrocortisona no tratamento e na prevenção da cefaléia pós-punção da dura-máter. Relato de casos. *Rev Bras Anesthesiol.* 2005;55:343-9.
42. Davignon KR, Dennehy KC. Update on postdural puncture headache. *Int Anesthesiol Clin.* 2002;40:89-102.
43. Safa-Tisseront V, Thormann F, Malassine P, Henry M, Riou B, Coriat P, et al. Effectiveness of epidural blood patch in the management of post-dural puncture headache. *Anesthesiol.* 2001;95:334-9.
44. Cousins MJ, Brazier D, Cook R. Intracranial hypotension caused by cervical cerebrospinal fluid leak: Treatment with epidural blood patch. *Anesth Analg.* 2004;98:1794-7.
45. Cicarelli DD, Stábile Jr SL, Guimarães CM, Nishida MM. Cefaléia pós-punção de duramáter em paciente HIV positivo: qual o melhor tratamento. *Rev Bras Anesthesiol.* 2000;50:306-8.
46. Kleinman W. Obstetric anesthesia. En: Morgan Jr GE, Mikhail MS, Murray MJ, editores. *Clinical Anesthesiology.* 3rd ed. New York: McGraw-Hill Companies Inc.; 2002. p. 819.
47. Santos AC, O'Gorman DA, Finster M. Obstetrical Anesthesia, Chapter 43. En: Barach PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. *Clinical Anesthesia.* 4th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p. 1141.
48. Hall BA, Chantigian RC. Obstetric Physiology and Anesthesia, Chapter 8. En: Hall BA, Chantigian RC, editores. *Anesthesia, a Comprehensive Review.* 4th ed. Missouri: Mosby Elsevier; 2010. p. 208.
49. Martins CEC, Cangiani LM, editores. *Tratado de Anestesiologia.* 7th ed. São Paulo: Atheneu; 2011. p. 2283.
50. Rodrigues FR, Brandão MJN. Anestesia regional para cesariana em gestantes obesas: estudo retrospectivo. *Rev Bras Anesthesiol.* 2011;61:13-20.