



Recibido: 13-02-2023
Aceptado: 30-10-2023

Índice de analgesia y nocicepción durante el mantenimiento anestésico en cirugía laparoscópica pediátrica

Analgesia and nociception index during anesthetic maintenance in pediatric laparoscopic surgery

Dra. Marisa Josefina Guerrero-Pesina,* Dra. Brenda Janette de la Mora-de Loa,[‡]
Dra. Juana Gabriela Barrera-Cervantes,* Dra. Cleotilde Mateo-Morales,*
Dr. Fausto de la Cruz-Benito*

Citar como: Guerrero-Pesina MJ, de la Mora-de Loa BJ, Barrera-Cervantes JG, Mateo-Morales C, de la Cruz-Benito F. Índice de analgesia y nocicepción durante el mantenimiento anestésico en cirugía laparoscópica pediátrica. Rev Mex Anestesiol. 2024; 47 (2): 76-80. <https://dx.doi.org/10.35366/115312>

Palabras clave:

índice de analgesia y nocicepción, laparoscopia pediátrica, anestesia pediátrica.

Keywords:

analgesia and nociception index, pediatric laparoscopy, pediatric anesthesia.

* Anestesiólogo Pediatra. Unidad Médica de Alta Especialidad (UMAE), Hospital de Pediatría «Dr. Silvestre Frenk Freund», Centro Médico Nacional Siglo XXI.
[‡] Anestesióloga Pediatra. Centenario Hospital Miguel Hidalgo, Aguascalientes. ORCID: 0009-0006-5533-2442

Correspondencia:

Dra. Brenda Janette de la Mora de Loa
E-mail: bjdelamora@gmail.com



RESUMEN. Introducción: habitualmente el monitoreo analgésico está basado en parámetros hemodinámicos. Estas variables son insuficientes para garantizar una adecuada anestesia. La evaluación nociceptiva durante la cirugía es esencial para mejorar la recuperación postoperatoria. **Objetivo:** describir el comportamiento del índice de analgesia y nocicepción (ANI) durante el mantenimiento anestésico en pacientes pediátricos sometidos a cirugía laparoscópica. **Material y métodos:** serie de casos de pacientes pediátricos programados para cirugía laparoscópica con monitorización ANI. Se analizaron distintas variables en cinco momentos diferentes de la cirugía. **Resultados:** se incluyeron 24 pacientes. Se observaron cambios significativos de ANI al inicio de la cirugía 58.5 ± 6.0 , al neumoperitoneo 57.4 ± 6.4 y en la emersión 70.9 ± 6.3 , mientras que la presión arterial media (PAM) incrementó en la emersión 74.2 ± 5.1 y la frecuencia cardíaca (FC) disminuyó al inicio de neumoperitoneo 96.3 ± 8.2 y al término de éste. La dosis de fentanilo presentó diferencias significativas al término de neumoperitoneo 0.003 ± 0.0007 y emersión 0.002 ± 0.0007 . **Conclusiones:** no existe relación entre las variables hemodinámicas y el valor ANI, sugiriendo que dicho índice parece más sensible que la FC y la PAM para moderar la estimulación nociceptiva en pacientes pediátricos sometidos a cirugía laparoscópica.

ABSTRACT. Introduction: analgesic monitoring is usually based on hemodynamic parameters. These variables are insufficient to guarantee adequate anesthesia. Nociceptive assessment during surgery is essential to improve postoperative recovery. **Objective:** to describe the behavior of the analgesia and nociception index (ANI) during anesthetic maintenance in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery. **Material and methods:** case series of pediatric patients scheduled for laparoscopic surgery using an ANI monitor. Different variables were analyzed at 5 different moments of surgery. **Results:** 24 patients were included. Significant changes were observed in ANI at the beginning of surgery 58.5 ± 6.0 , at the pneumoperitoneum 57.4 ± 6.4 and at emersion 70.9 ± 6.3 , while the mean arterial pressure (MAP) increased at emersion 74.2 ± 5.1 and heart rate (HR) decreased at the beginning of the pneumoperitoneum 96.3 ± 8.2 and at its end. The fentanyl dose presented significant differences at the end of pneumoperitoneum 0.003 ± 0.0007 and emersion 0.002 ± 0.0007 . **Conclusions:** There is no relationship between the hemodynamic variables and the ANI value, suggesting that this index seems more sensitive than HR and MAP to moderate nociceptive stimulation in pediatric patients undergoing laparoscopic surgery.

Abreviaturas:

ANI = índice de analgesia y nocicepción (*Analgesia Nociception Index*).
FC = frecuencia cardíaca.
PAM = presión arterial media.
SNA = sistema nervioso autónomo.

INTRODUCCIÓN

El dolor es un síndrome complejo que causa angustia emocional y física, lo cual produce un impacto fisiológico adverso en varios órganos y sistemas, afectando la recuperación de

los pacientes^(1,2). Durante la última década, se han realizado grandes esfuerzos para encontrar formas adecuadas de medir la nocicepción inducida quirúrgicamente⁽²⁻⁴⁾. De forma rutinaria, se utilizan respuestas fisiológicas para evaluar la supresión de las vías nociceptivas, como el movimiento, la taquicardia, el lagrimeo o la sudoración. No obstante, estos signos aparecen relativamente tarde y no son sensibles ni específicos^(5,6). Recientemente, se han introducido varias técnicas de monitoreo para cuantificar la actividad del sistema nervioso autónomo (SNA) y proporcionar una posible guía analgésica⁽⁷⁻⁹⁾. El índice de analgesia y nocicepción (ANI) es una herramienta de evaluación de la nocicepción aguda y el dolor. En pacientes inconscientes (bajo anestesia general), los valores meta se sitúan entre 50 y 70. Un ANI inferior a 50 corresponde a actividad nociceptiva y predice una respuesta hemodinámica; mientras que un ANI superior a 70 lleva a concluir que se ha administrado una dosis excesiva de opioides^(10,11). Existe aún poca información relacionada con el beneficio del uso de ANI en pediatría.

El objetivo de nuestro estudio es describir el comportamiento del ANI durante el mantenimiento anestésico de pacientes pediátricos sometidos a cirugía laparoscópica, así como establecer su relación con constantes hemodinámicas y dosis de opioides utilizadas.

MATERIAL Y MÉTODOS

Previo aprobación del Comité local de Ética e Investigación en Salud del Hospital de Pediatría del Centro Médico Nacional (CMN) Siglo XXI, se llevó a cabo un estudio de serie de casos descriptivo (observacional, retrospectivo, longitudinal, homodémico) donde se incluyeron pacientes de uno u otro sexo, con edad entre tres y 16 años, sometidos a cirugía laparoscópica electiva de primera vez bajo anestesia general que hayan utilizado el monitor ANI (*MDoloris Medical Systems, Loos, Francia*) en el período comprendido del 01 de mayo al 31 de agosto de 2022. Entre los criterios de inclusión estuvieron estado físico ASA I a III⁽¹²⁾, contar con hoja de registro anestésico. Dentro de los criterios de exclusión se consideraron pacientes con inestabilidad hemodinámica que hayan requerido apoyo inotrópico y/o vasopresor. Se eliminaron los casos con complicaciones transoperatorias. Posteriormente, se obtuvo el registro anestésico del expediente clínico para analizar el comportamiento del ANI durante el mantenimiento anestésico. Los parámetros evaluados fueron: el valor de ANI, presión arterial media (PAM), frecuencia cardíaca (FC) y concentración plasmática de fentanilo, esto en los tiempos: basal, inicio de cirugía, insuflación, término de neumoperitoneo y emersión.

El análisis estadístico se llevó a cabo mediante medidas de tendencia central y dispersión, de acuerdo con la escala de medición de las variables. Para las cualitativas, frecuencias simples y porcentaje, mientras que para las cuantitativas media

Tabla 1: Características demográficas. N = 24.

Edad, años*	6.5 [1-15]
Masculino, n (%)	14 (58.3)
Peso, kg*	23.0 [10-41]

* Los datos indican la mediana y el [rango].

o mediana, y desviación estándar o intervalo intercuartílico, de acuerdo con el tipo de distribución, normal o libre, respectivamente. Para las variables de respuesta se realizó el análisis de varianza de medidas repetidas con el paquete estadístico SPSS versión 25.0.

RESULTADOS

Durante el período establecido, se realizaron 30 procedimientos laparoscópicos con monitorización ANI, de los cuales seis no fueron incluidos debido a falta de datos en hoja de registro anestésico. Se analizaron un total de 24 pacientes, 12 operados de funduplicatura, ocho de reimplante ureteral y cuatro para apendicectomía. No se eliminaron pacientes en seguimiento o análisis.

De los 24 pacientes estudiados, 10 (41.7%) fueron femeninos y 14 (58.3%) masculinos (*Tabla 1*). La distribución del estado físico fue: siete (29.2%)⁽⁹⁾ casos con clasificación ASA I, 12 (50%) con ASA II y cinco (20.8%) con ASA III. De acuerdo al análisis de varianza de medidas repetidas para la variable de ANI, se encontraron cambios estadísticamente significativos ($p < 0.05$) en tres de los cinco tiempos evaluados que incluyeron: la medición basal (previo a la intervención), al inicio de cirugía, al comienzo del neumoperitoneo y a la emersión anestésica (*Tabla 2*).

Respecto a la dosis de fentanilo perfundido por vía endovenosa durante el mantenimiento anestésico con la monitorización ANI, se observaron diferencias significativas entre la medición tiempo 1 = inicio de cirugía con el tiempo 3 = término de neumoperitoneo y tiempo 4 = emersión (*Tabla 3*). El análisis de las variables hemodinámicas reportó cambios estadísticamente significativos entre la medición basal y la de emersión con un incremento de PAM, mientras que para FC existe un descenso de la medición basal al inicio de neumoperitoneo y al término de éste (*Figuras 1 y 2*).

DISCUSIÓN

Es una práctica habitual que los anestesiólogos se basen en variables hemodinámicas para evaluar la eficacia analgésica durante un procedimiento quirúrgico; sin embargo, estos valores dependen no sólo de la idoneidad de la analgesia durante la cirugía⁽⁷⁾. Recientemente se han introducido va-

rias tecnologías de monitoreo para cuantificar el equilibrio de nocicepción/antinocicepción y proporcionar una posible guía de analgesia⁽⁵⁾. El ANI es una medida normalizada del componente parasimpático del sistema nervioso autónomo (SNA). Mediante el registro del electrocardiograma se analiza el tiempo transcurrido entre cada onda R del electrocardiograma y, a partir de un análisis espectral, clasifica la señal RR en un componente de baja frecuencia (0.04-0.15 Hz) influenciado principalmente por la actividad simpática y otro componente de alta frecuencia (> 0.15 Hz) dirigido por el sistema parasimpático. El índice es resultado de análisis matemáticos que se realizan durante 64 segundos, actualizándose cada segundo. ANI se expresa en porcentaje de 0-100. Este índice muestra la actividad del sistema nervioso parasimpático en relación con el tono del SNA del paciente⁽⁹⁾, en donde un valor de 0 corresponde a una nocicepción máxima y por lo tanto a una actividad simpática agresiva. Mientras que un valor de 100 corresponde a una máxima analgesia y, por lo tanto, a una elevada actividad parasimpática. Los valores meta en paciente anestesiado se sitúan entre 50 y 70. Un ANI inferior a 50 corresponde a actividad nociceptiva y predice una respuesta hemodinámica en los próximos minutos; mientras que un ANI superior a 70 lleva a concluir que se ha administrado una dosis excesiva de

opioides⁽⁹⁾. En pacientes conscientes, el ANI indica el dolor agudo y el nivel de estrés. Los valores meta se comprenden entre 50 y 100; mientras el ANI se acerca al 100, mayor es el bienestar del paciente despierto^(10,11,13).

Varios estudios han evaluado el ANI para identificar la nocicepción durante la fase intraoperatoria y su capacidad para anticipar cambios hemodinámicos⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Boselli y colaboradores demostraron que una disminución del ANI $\geq 19\%$ en un minuto tiene una alta probabilidad para predecir aumento en la FC y/o la presión arterial sistólica > 20% en los próximos cinco minutos^(17,18).

La principal ventaja de un monitor de nocicepción es la titulación de opioides para evitar dosis excesivas, con la resultante hiperalgesia entre otras complicaciones inducidas por estos fármacos, y por otro lado la infradosificación, con el consiguiente dolor postoperatorio⁽¹⁹⁾. El ANI arroja valores más reactivos y precisos para ayudar a lograr estos objetivos^(9,20).

Aunque existe aún poca información relacionada con el beneficio del uso del ANI en niños, se ha determinado que este dispositivo tiene valor diagnóstico para la detección de estímulos quirúrgicos en pediatría⁽²¹⁻²³⁾. El proceso de mielinización del sistema nervioso periférico (SNP) comienza en la quinceava semana de gestación; al alcanzar los tres años de edad, el histograma de fibras es ya muy similar al del adulto.

Tabla 2: Análisis de varianza de índice de analgesia y nocicepción, PAM y frecuencia cardíaca.

Tiempo y (momento de evaluación)	ANI			PAM (mmHg)			FC (lpm)		
	Media \pm DE	Diferencia de medias	p*	Media \pm DE	Diferencia de medias	p	Media \pm DE	Diferencia de medias	p
1 (basal)	70.9 \pm 6.3	—	—	74.2 \pm 5.1	—	—	96.3 \pm 8.2	—	—
2 (inicio de cirugía)	58.5 \pm 6.0	12.4 [‡]	0.000	72.4 \pm 4.9	1.8 [‡]	0.024	93.1 \pm 5.1	3.1	0.024
3 (inicio de insuflación)	57.4 \pm 6.4	13.5 [‡]	0.000	75.0 \pm 5.0	-0.8 [‡]	0.893	89.67 \pm 4.7	6.6	0.000
4 (desinsuflación)	70.42 \pm 6.3	0.54	1.000	74.2 \pm 4.9	-0.04 [‡]	1.000	87.1 \pm 4.9	9.1	0.000
5 (emersión)	76.5 \pm 5.8	-5.6 [‡]	0.001	77.5 \pm 4.6	-3.2 [‡]	0.000	94.29 \pm 6.3	2.0	0.932

ANI = índice de analgesia y nocicepción. PAM = presión arterial media. FC = frecuencia cardíaca. DE = desviación estándar.
 * Ajuste para varias comparaciones: Bonferroni.
 ‡ La diferencia de medias se realiza dividiendo el valor basal entre el valor medido durante los diferentes momentos de la cirugía y es significativa en el nivel 0.05.

Tabla 3: Análisis de varianza de la concentración plasmática (Cp) fentanilo.

Variable	Cp fentanilo		
	Media \pm DE $\mu\text{g/mL}$	Diferencia de medias* $\mu\text{g/mL}$	p
Tiempo 1 (inicio de cirugía)/tiempo 2 (inicio de insuflación)	0.004 \pm 0.0008 / 0.004 \pm 0.0008	0	1
Tiempo 1 (inicio de cirugía)/3 (desinsuflación)	0.004 \pm 0.0008 / 0.003 \pm 0.0007	0.001	0.000
Tiempo 1 (inicio de cirugía)/tiempo 4 (emersión)	0.004 \pm 0.0008 / 0.002 \pm 0.0007	0.002	0.000

DE = desviación estándar.

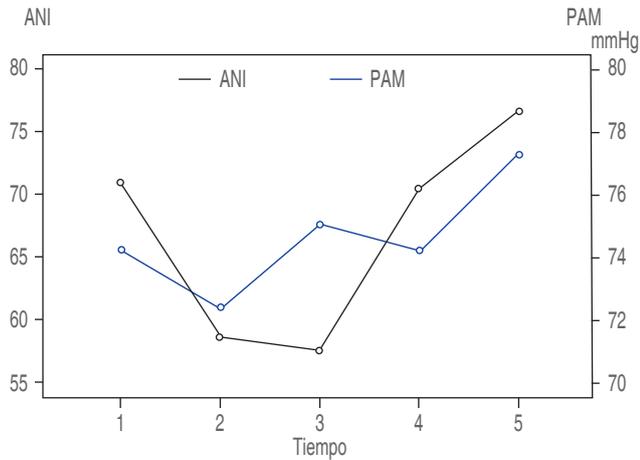


Figura 1: Evaluación temporal de los valores medios de índice de analgesia y nocicepción (ANI), y presión arterial media (PAM).

1 = basal. 2 = inicio de cirugía. 3 = insuflación. 4 = desinsuflación. 5 = emersión.

Razón por la que se considera apropiado utilizar la monitorización ANI a partir de este grupo de edad⁽²⁴⁾.

En el presente estudio analizamos la medición del ANI en un entorno de nocicepción en procedimientos pediátricos (cirugía laparoscópica bajo anestesia general balanceada). No encontramos problemas técnicos, lo que sugiere que el uso del monitor ANI en este entorno puede ser utilizada con facilidad. Los resultados muestran que momentos críticos durante los procedimientos laparoscópicos conllevan cambios hemodinámicos importantes que se han relacionado con actividad nociceptiva. Se observa que, el ANI disminuyó a 58 al inicio de la cirugía y bajó a 51 posterior a la insuflación del neumoperitoneo. No hubo cambios significativos en la PAM, pero existió descenso en la frecuencia cardíaca, similar a lo reportado por Jeanne y colaboradores^(25,26); esto probablemente secundario al neumoperitoneo que puede ocasionar bradicardia por reflejo vasovagal relacionado con la distensión del peritoneo. Es importante destacar que no existe relación entre el comportamiento de las variables hemodinámicas y el valor que nos arroja ANI (*Figuras 1 y 2*). Con estos resultados, sólo basándonos en PAM y FC, podríamos afirmar una adecuada analgesia en el paciente; situación que es totalmente desacertada, puesto que ANI nos muestra que existe estímulo nociceptivo.

Durante la desinsuflación no se observaron cambios significativos, lo que habla de un adecuado mantenimiento analgésico con una concentración plasmática de fentanilo en 0.003 $\mu\text{g}/\text{mL}$; de manera similar, Dundar y asociados observaron una optimización de opioide (remifentanilo) en 34.8% de sus pacientes⁽²⁷⁾. Mientras que en la emersión se advierte un aumento en el valor de ANI y PAM, situación que nos hace inferir adecuada analgesia con concentración

plasmática de fentanilo en 0.002 $\mu\text{g}/\text{mL}$. El incremento aislado de la PAM nos llevaría a pensar en actividad nociceptiva; sin embargo, al contar con un valor de ANI en parámetros para analgesia óptima, consideramos que esta elevación se debió a un aumento de volumen intravascular, pues es frecuente que pacientes pediátricos, por sus características particulares, ingresen a sala de quirófano con algún grado de deshidratación, condición que lleva a administración de volumen para mejorar su estado. Lo que llama la atención es que no existe relación entre las variables hemodinámicas y el valor de ANI, lo cual sugiere que dicho índice parece más sensible que la FC y la PAM para moderar la estimulación nociceptiva en este grupo de pacientes, tal como lo describen Jeanne y colegas⁽²⁵⁾. Definitivamente se requiere un tamaño mayor de muestra para obtener validez y evaluar de manera más completa el comportamiento del ANI durante mantenimiento anestésico en pediatría.

Dado que existe poca información relacionada con el uso de ANI en esta población consideramos este estudio como valioso.

CONCLUSIONES

El ANI es una medición objetiva, presente de forma continua, con facilidad de interpretación, no dependiente del observador, que permite la evaluación del sistema nervioso parasimpático de forma no invasiva. Los resultados del actual estudio muestran que no existe relación entre las variables hemodinámicas y el valor del ANI, sugiriendo que dicho índice parece más sensible que la FC y la PAM para moderar la estimulación nociceptiva en pacientes pediátricos sometidos a cirugía laparoscópica. La monitorización con el

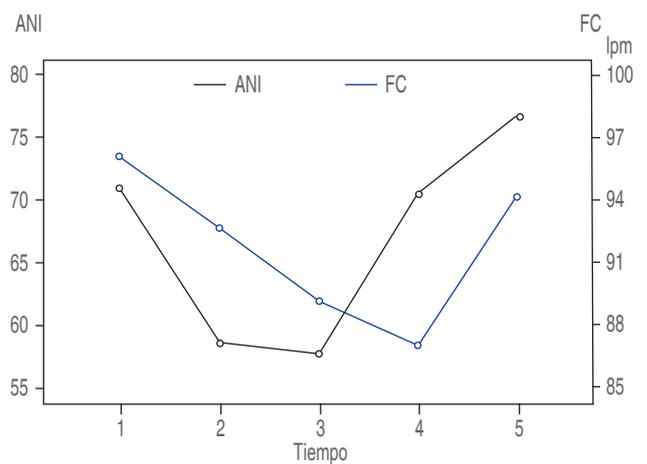


Figura 2: Evaluación temporal de los valores medios de índice de analgesia y nocicepción (ANI) y frecuencia cardíaca (FC).

1 = basal. 2 = inicio de cirugía. 3 = insuflación. 4 = desinsuflación. 5 = emersión.

ANI en pacientes pediátricos durante cirugía laparoscópica conlleva a optimización de opioides y a una mejor recuperación postquirúrgica.

REFERENCIAS

1. IASP. Subcommittee on taxonomy. Pain terms: a list with definitions and notes on usage. *Pain*. 1979;6:249-252.
2. Toft P, Tonnesen E. The systemic inflammatory response to anesthesia and surgery. *Current Anesthesia & Critical Care*. 2008;19:349-353.
3. Loeser JD, Freed RD. The Kyoto protocol of IASP basic pain terminology. *Pain*. 2008;137:473-477.
4. Sabourdin N, Arnaout M, Louvet N, Guye M, Piana F, Constant I. Pain monitoring in anesthetized children: first assessment of skin conductance and analgesia-nociception index at different infusion rates of remifentanyl. *Pediatric Anesthesia*. 2013;23:149-155.
5. Abad A, Ripollés J, Casans R, Calvo JM. Monitorización de la nocicepción, ¿realidad o ficción? *Rev Esp Anestesiol Reanim*. 2017;64:406-414.
6. Michels N, Clays E, De Buyzere M, et al. Determinants and reference values of short-term heart rate variability in children. *Eur J Appl Physiol*. 2013;113:1477-1488.
7. Cross SA. Pathophysiology of pain. *Mayo Clin Proc*. 1994;69:375-383.
8. Kehlet H, Jensen T, Woolf C. Persistent postsurgical pain: risk factors and preventions. *Lancet*. 2006;367:1618-1625.
9. Gruenewald M, Dempfle A. Analgesia/nociception monitoring for opioid guidance: metaanalysis of randomized clinical trials. *Minerva Anesthesiol*. 2017;83:200-213.
10. Ledowski T, Averhoff L, Tiong WS, Lee C. Analgesia Nociception Index (ANI) to predict intraoperative hemodynamic changes: results of a pilot investigation. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2014;58:74-79.
11. Logier R, Jeanne M, Tavernier B, et al. Pain/analgesia evaluation using heart rate variability analysis. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2006;1:4303-4306.
12. Estado físico de la sociedad americana de anestesiología. Disponible en: <https://www.asahq.org/standards-and-practice-parameters/statement-on-asa-physical-status-classification-system>
13. Boselli E, Bouvet L, Bégou G, Dabouz R, Davidson J, Deloste JY, et al. Prediction of immediate postoperative pain using the analgesia/nociception index: a prospective observational study. *Br J Anaesth*. 2014;112:715-721.
14. Struys MM, Vanpeteghem C, Huiku M, Uutela K, Blyært NB, Mortier EP. Changes in a surgical stress index in response to standardized pain stimuli during propofol-remifentanyl infusion. *Br J Anaesth*. 2007;99:359-367.
15. Chen X, Thee C, Gruenewald M, et al. Comparison of surgical stress index-guided analgesia with standard clinical practice during routine general anesthesia: a pilot study. *Anesthesiology*. 2010;112:1175-1183.
16. Jeanne M, Logier R, De Jonckheere J, et al. Validation of a graphic measurement of heart rate variability to assess analgesia/nociception balance during general anesthesia. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*. 2009;2009:1840-1843.
17. De Jonckheere J, Bonhomme V, Jeanne M, Boselli E, Gruenewald M, Logier R, et al. Physiological signal processing for individualized anti-nociception management during general anesthesia: a review. *Yearb Med Inform*. 2015;10:95-101.
18. Boselli E, Bouvet L, Begou G, Torkmani S, Allaouchiche B. Prediction of haemodynamic reactivity during total intravenous anaesthesia for suspension laryngoscopy using analgesia/nociception index (ANI): a prospective observational study. *Minerva Anesthesiol*. 2015;81:288-297.
19. Nava M, Tellez A, Rojas D, Calderon C. Potential therapeutic uses of opioid antagonists: Pathophysiology and preclinical evidence. *Rev Colomb Cienc Quim Farm*. 2015;44.
20. Jiao Y, He B, Tong X, Xia R, Zhang C, Shi X. Intraoperative monitoring of nociception for opioid administration: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Minerva Anesthesiol*. 2019;85:522-530.
21. Julien F, Rachdi K, Caballero MJ, Ayanmanesh F, Vacher T, Horlin AL, Skhiri A, Brasher C, Michelet D, Dahmani S. Evaluation of the analgesia nociception index for monitoring intraoperative analgesia in children. *Br J Anaesth*. 2018;121:462-468.
22. Gupta R, Singh S. Challenges in paediatric laparoscopic surgeries. *Indian J Anaesth*. 2009;53:560-566.
23. Avez-Couturier J, De Jonckheere J, Jeanne M, Vallée L, Cuisset J, Logier R. Assessment of procedural pain in children using Analgesia Nociception a pilot study. *The Clin J Pain*. 2016;32:1100-1104.
24. García A., Calleja J. Neurophysiology of the development and maturation of the peripheral nervous system. *Rev Neurol*. 2004;38:79-83.
25. Jeanne M, Clement C, De Jonckheere J, Logier R, Tavernier B. Variations of the analgesia nociception index during general anaesthesia for laparoscopic abdominal surgery. *J Clin Monit Comput*. 2012;26:289-294.
26. Jeanne M, Delecroix M, De Jonckheere J, Keribedj A, Logier R, Tavernier B. Variations of the Analgesia Nociception Index during propofol anesthesia for total knee replacement. *Clin J Pain*. 2014;30:1084-1088.
27. Dundar N, Kus A, Gurkan Y, Tokar K, Solak M. Analgesia nociception index (ANI) monitoring in patients with thoracic paravertebral block: a randomized controlled study. *J Clin Monit Comput*. 2018;32:481-486.