



Universidad
Zaragoza

Trabajo Fin de Grado

**Prevención de las Bacteriemias Relacionadas
con Catéter.**
Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obispo Polanco de
Teruel, 2005-2012

Autor:

María Soledad Sebastián Hernando

Director/es

José María Montón Dito

Universidad de Zaragoza. Escuela universitaria de enfermería de Teruel
Año 2013

Indice

- Resumen 2
- Abstract 3
- Introducción 4
- Objetivos 6
- Metodología 7
- Resultados 10
- Discusión 11
- Conclusión 15
- Anexos 16
- Bibliografía 25



Resumen

Introducción: La bacteriemia asociada a catéter venoso central (BCVC) es una infección nosocomial frecuente, especialmente en las unidades de cuidados intensivos. La morbimortalidad asociada a esta entidad hace de la BCVC un problema de salud importante frente al que es imprescindible desarrollar estrategias de prevención.

Objetivo: estudiar los cambios producidos en la incidencia de BCVC en relación con la implantación de diferentes medidas de prevención, como es el proyecto Bacteriemia Zero, en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Obispo Polanco de Teruel (H.O.P.).

Metodología: estudio descriptivo basado en una revisión bibliográfica y en los datos de BCVC recogidos por el H.O.P. desde el año 2005 y por el registro ENVIN-HELICS.

Resultados: desde 2007 la incidencia de bacteriemias en el H.O.P. sufrió un descenso en comparación con años anteriores, logrando mantener en los años siguientes estos buenos resultados, gracias al proyecto Bacteriemia Zero. Incluso llegando a 0 en el año 2010.

Conclusión: el buen manejo en la inserción y cuidados posteriores del CVC en la prevención y disminución de la incidencia de BCVC es importante, y motivo suficiente para la buena formación de los profesionales.

Palabras clave: bacteriemia, catéter venoso central, Unidad de Cuidados Intensivos, prevención.

Abstract

Introduction: Central venous catheter-related bloodstream infections (BCVC) is a common nosocomial infection, especially in intensive care units. The morbidity and mortality regarding this instance makes BCVC into a serious health problem against which is essential the development of prevention strategies.

Objective: The goal of this work is the study of the changes in the BCVC incidence depending on the implementation of different prevention measures, such as the project "Bacteriemia Zero" in the Intensive Care Unit of the Hospital Obispo Polanco of Teruel (H.O.P).

Methodology: Descriptive study based on an intensive review of the literature and the data collected since 2005 by the H.O.P and ENVIN – HELICS record entity.

Results: Since 2007 the incidence of bloodstream infections in the H.O.P has decreased in comparison to previous years, managing to keep in the years following this success due to the project Bacteriemia Zero, reaching 0 incidences in 2010.

Conclusion: the proper handling during insertion and aftercare CVC in preventing and reducing the incidence of BCVC is important and good grounds for professional training.

Key words: bloodstream infections, central venous catheter, intensive care units, prevention.

Introducción

Según la Organización mundial de la Salud (OMS) las Infecciones Nosocomiales (IN) son aquellas que se presentan en un paciente internado en un establecimiento de atención de salud en, quien la infección no se había manifestado ni estaba en período de incubación en el momento del internado.

Las IN constituyen uno de los problemas sanitarios más frecuentes en los países desarrollados. Las cifras españolas de incidencia de IN se encuentran alrededor de 6.9 pacientes infectados de cada 100 pacientes ingresados¹. Dichas infecciones se producen con mayor prevalencia en las unidades de cuidados intensivos (UCI), donde las cifras están en torno a 9,93 pacientes infectados de cada 100 pacientes ingresados², a pesar de que sólo atienden a un 5-10% de los pacientes hospitalizados. Se estiman que el 32% de estas infecciones son evitables.

Entre las infecciones adquiridas en UCI relacionadas de forma directa con factores de riesgo, podemos encontrar: neumonías asociadas con ventilación mecánica (N-VM), infecciones urinarias relacionadas con sonda uretral (IU-SU), bacteriemias primarias y aquellas relacionadas con catéteres vasculares (BP-BCVC) y bacteriemias secundarias (BS).

Las bacteriemias son las IN consideradas más graves, con una mortalidad entre el 25-60%; ocasionando un aumento de la estancia hospitalaria de 7- 10 días¹.

La BP-BCVC es la segunda complicación infecciosa adquirida en UCI después de la neumonía asociada a ventilación mecánica³ (Figura 1). Los factores que justifican su frecuencia son múltiples, y se relacionan con el tipo de catéter (grosor, longitud, número de luces), el lugar de inserción, el tiempo de permanencia del catéter, las características de los pacientes

(edad, inmunodeprimidos), y la experiencia del personal que lo inserta y lo manipula.

Desde el año 1994, la Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC) monitoriza las tasas de infecciones relacionadas con dispositivos invasores adquiridas en servicios o unidades de cuidados intensivos (UCI) mediante el Estudio Nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva (ENVIN-UCI y ENVIN-HELICS). A partir de 2009 empezó a desarrollarse la base de dos proyectos de intervención: bacteriemia zero (BZ) y neumonía zero (NZ), con objeto de disminuir al mínimo las tasas de las infecciones nosocomiales.

Objetivos

El **objetivo principal** de este estudio es analizar si la implantación del proyecto Bacteriemia Zero produce cambios en las tasas de las bacteriemias primarias y relacionadas con catéteres en la UCI del Hospital Obispo Polanco de Teruel (H.O.P.).

Objetivos Específicos

- Analizar los cambios producidos en la etiología de las BCVC.
- Hacer una revisión de la literatura sobre las estrategias preventivas para las BCVC.
- Valorar los datos obtenidos en la UCI del H.O.P. en comparación con los de otros estudios y registros, como el del ENVIN-HELICS.

Metodología

- **Diseño**

Estudio descriptivo para evaluar las intervenciones aplicadas a través del proyecto Bacteriemia Zero en la prevención de BP-BCVC.

- **Importancia del estudio**

Los pacientes ingresados en las Unidades de Cuidados Intensivos frecuentemente precisan la canalización de un catéter venoso central (CVC).

Alrededor del 78% de los pacientes ingresados en una UCI precisa algún CVC⁴, favoreciendo el desarrollo de infecciones relacionadas con la inserción y cuidados del mismo³.

Los factores de riesgo, según el programa de formación de Bacteriemia Zero, causantes de BCVC son: el lugar de inserción (menor riesgo para la subclavia, mayor riesgo para la femoral y yugular interna), catéteres multilumen (mayor trauma en el tejido subcutáneo, más manipulaciones, más riesgo de contaminación de las conexiones), administración de NTP o lípidos y la baja relación enfermera/paciente.

Según los datos recogidos por el ENVIN-HELICS² en España, en 2008 la incidencia de bacteriemia relacionada con catéter venoso central (BCVC) se encontraba alrededor de 5 episodios/1.000 días de CVC, por encima de Europa y Norteamérica con 2-3 episodios⁵.

Con el propósito de disminuir la incidencia de BCVC en las UCI españolas, la SEMICYUC con la colaboración de la Alianza Mundial para la Seguridad del Paciente de la Organización Mundial de la Salud y la Agencia de Calidad del Ministerio de Sanidad y Consumo elaboraron el Proyecto "Bacteriemia Zero"⁷.

Dicho programa incluye la aplicación de 5 medidas de eficacia probada para la prevención de BCVC: higiene de manos antes del procedimiento, uso de medidas de barrera máximas, desinfección de la piel con clorhexidina al 2%, evitar femorales y retirar las vías innecesarias⁷. Además, también se implantó un programa de formación y una serie de medidas en relación con la inserción y manejo de los catéteres.

Anteriormente, en 2007, se había puesto en marcha en la UCI del Hospital Obispo Polanco de Teruel, un programa de prevención a través de un Proyecto de Calidad del SALUD, adheriéndose en 2009 al proyecto "Bacteriemia Zero".

- **Definición de bacteriemia primaria y/o relacionada con catéter vasculares**

Los criterios utilizados para definir bacteriemia han sido los publicados en el manual del proyecto ENVIN-HELICS, siguiendo las indicaciones del Center for Disease Control and Prevention, CDC ⁶, donde también se reflejan los diferentes criterios de eficacia. (Anexo 1)

Se ha definido la bacteriemia primaria (BP) como la presencia de cultivos positivos en sangre sin foco conocido de infección en un paciente portador de un catéter venoso central (CVC) y como BCVC a aquellas bacteriemias en las que existe coincidencia entre el cultivo de sangre y los aislados en la punta del catéter, en la piel en el punto de inserción del catéter o en alguna de las conexiones.

- **Intervenciones**

Se ha realizado una revisión bibliográfica en las siguientes bases de datos: Cochrane Library plus, Cuiden, Pubmed, Elsevier, CDC (Central Disease Control), registro ENVIN-HELICS, registro EPINE, Medline, Excelencia Clinica, Embase.

Para llevar a cabo los objetivos planteados, se consultaron de las distintas bases de datos estudios nacionales de prevalencia, Guías de práctica clínica, así como revisiones de la literatura y artículos de revistas actualizadas sobre el tema. La búsqueda se ha limitado a un periodo de 10 años, que comprenden del año 2002 al 2012.

Los datos de este estudio se obtuvieron del registro de las infecciones nosocomiales que se realiza en el H.O.P. desde el año 2005 y del ENVIN-HELICS, en el que también participa dicho Hospital.

Resultados

Se han incluido los datos de la UCI del Hospital Obispo Polanco de Teruel, incluido en el proyecto ENVIN-HELICS y los datos del registro nacional ENVIN-HELICS entre los años 2005-2012.

La BCVC durante el año 2005 en la UCI del H.O.P. fue de 4,48 bacteriemias por mil días de catéter, una cifra muy similar a la media española recogida en el programa ENVIN-HELICS (Tabla 1). Siendo ambas superiores a la observada en las UCIs de EE.UU. o a la de los países europeos participantes en el registro HELICS⁸.

El Hospital Obispo Polanco de Teruel, en 2007, introdujo un programa de prevención a través de un Proyecto de Calidad del SALUD, adheriéndose posteriormente, en 2009, al proyecto "Bacteriemia zero".

Y, como se observa en los resultados, desde 2007 la incidencia de bacteriemias sufrió un descenso en comparación con años anteriores. Manteniéndose dichos resultados y afianzándose en 2009, gracias al proyecto Bacteriemia Zero (Figura 2). Incluso llegando a 0 en el año 2010. Unas cifras muy similares ya, a las del resto de Europa y EE.UU y algo por debajo de la media española.

Por otra parte, desde el año 2005 se hace un recuento de los microorganismos aislados en la UCI del H.O.P. de Teruel causantes de infección nosocomial. Observando un aumento en la aparición de bacterias gramnegativas. (Tabla 2)

Discusión

Existen experiencias que demuestran la posibilidad de reducir significativamente la BCVC. Así, Pronovost logró reducir y mantener hasta prácticamente cero la BCVC. Tras 18 meses de la introducción de una intervención basada en la evidencia en 108 UCIs de Michigan, se consiguió una reducción sostenida de las tasas de BACVC del 66% (de 7,7 a 1,4 BACVC por 1.000 catéter-días; $p < 0,002$)⁹. De la misma forma, Warren¹⁰ consiguió mediante un programa educativo reducir la densidad de incidencia de BCVC de 11,2 a 8,9 episodios por 1.000 días de catéter.

Dichos programas se basaron principalmente en la utilización de 5 medidas básicas que se acompañan de un grado de evidencia máximo, Categoría IA de recomendación del Center for Disease Control and Prevention (CDC)⁶:

1. Higiene de manos antes de la inserción y manipulación de los catéteres. El uso de guantes no exime el de la higiene de manos. (Anexo 2)
2. Medidas de barrera máxima durante la inserción de los catéteres. Consiste en, la utilización de guantes y bata estériles, gorro y mascarilla. Deben emplearse mascarillas desechables en todos los procedimientos invasivos, asegurándose de que queda cubierta la boca y la nariz.
3. Desinfección de la piel con clorhexidina al 2%.
4. Evitar la localización femoral⁴.
5. Retirada de los catéteres innecesarios.

Gracias al registro ENVIN-HELICS ha sido posible contabilizar las tasas nacionales de las infecciones nosocomiales. Por lo que podemos saber que, en España, a pesar de los numerosos protocolos y guías de intervención para la prevención de la infección relacionada con catéter, ha

permanecido en cifras de incidencia superiores a las de otros países europeos vecinos o a las publicadas en estudios de vigilancia americanos.

Por ello desde 2009, basándose en el proyecto de Pronovost, todas las CC. AA. se adhirieron al nuevo proyecto denominado Bacteriemia Zero, incluida la UCI de este estudio.

El objetivo principal de este proyecto fue reducir a menos de 4 episodios de bacteriemia por 1.000 días de CVC. Este proyecto incluye un módulo de formación "online" que incluye los puntos esenciales de las infecciones relacionadas con catéter, destinado a todos los profesionales de la salud que trabajen en UCI.

El proyecto Bacteriemia Zero se basa en las medidas del estudio de Michigan pero con 2 modificaciones: la primera, promover el uso de la subclavia, en caso de no poder utilizar un catéter central de inserción periférica y la segunda, es insistir en la recomendación del manejo de los catéteres de forma higiénica, dado que es la principal medida de prevención y la menos costosa. Además de los cuidados posteriores a la inserción de los CVC (cambiar apósitos cada 7 días con técnica estéril, cambiar equipos cada 96h).

Para valorar la aplicabilidad a nivel nacional del Proyecto Bacteriemia Zero se desarrolló un estudio piloto¹¹. El estudio fue realizado en 17 UCI españolas de tres comunidades autónomas durante tres meses (1 de octubre al 31 de diciembre de 2007). Con este estudio se concluyó que era viable la aplicación del proyecto. Se identificaron una serie de aspectos mejorables para la implantación y además se demostró una disminución de la densidad de incidencia de BCVC.

Tras estos estudios, con los que se demostró que diferentes medidas de prevención eran capaces de reducir considerablemente las tasas de incidencia de BCVC, UCIs de todo el país se unieron al proyecto Bacteriemia

Zero, entre ellas la UCI de nuestro estudio. Dichas tasas de incidencia quedan recogidas en el registro ENVIN-HELICS, dónde se incluyen las del H.O.P.

En la UCI del H.O.P. de Teruel, ya se había puesto en marcha en 2007 un programa de prevención de IN a través de un Proyecto de Calidad del SALUD, adheriéndose en 2009 al proyecto "Bacteriemia zero", cuando éste se implantó.

Se realizaron cursos formativos para instruir al personal sanitario sobre la inserción y manejo de catéteres.

Los resultados obtenidos fueron favorables. Disminuyendo ya en 2007 y manteniendo dicha reducción con el proyecto Bacteriemia Zero, en 2009, hasta el día de hoy. Nuestra UCI consiguió los objetivos planteados por dicho proyecto e incluso mantiene unas tasas por debajo de la media española. (Figura 3)

Las tasas de incidencia pasaron de 4,48 episodios por mil días de catéter en 2005 a 1,66 en 2009. Resultados que siguen manteniéndose a día de hoy, con 1,33 episodios en mil días de catéter en 2012. En la unidad se sigue trabajando para disminuir estas tasas e incluso hacer que desaparezcan.

Entre las limitaciones del estudio cabe señalar la dificultad de establecer una relación causal entre el programa de intervención y la reducción de incidencia de BACVC. Sin embargo, durante el periodo de estudio no parecen haber incidido otros factores que pudieran explicar por sí mismos los efectos observados. Además, como ya se ha reflejado anteriormente, la relación de aplicar el programa Bacteriemia Zero y la disminución de la incidencia de IN, ya ha sido demostrada por otros estudios.

Por otra parte, los gérmenes causantes de la infección en la UCI del H.O.P. y de las UCIs españolas están sufriendo un cambio desde el año 2009. Se está produciendo un incremento de los gérmenes gramnegativos multirresistentes. El aumento de pacientes colonizados o infectados por bacterias multirresistentes corresponde especialmente a los BGN. Este cambio puede ser consecuencia de la elevada utilización de antibióticos que se usa en pacientes críticos. (Tabla 3)

Conclusión

Las infecciones nosocomiales son una complicación muy común en los hospitales. Aproximadamente una cuarta parte de estas infecciones ocurren en las unidades de cuidados intensivos (UCI), debido a que se trabaja con pacientes críticos en los que son necesarias técnicas invasivas, como la cateterización venosa central.

La disminución de la BRC relacionada con la aplicación de medidas preventivas propuestas por la experiencia de Michigan y adaptadas por el proyecto de Bacterimia Zero del ministerio de Sanidad y Consumo, está claramente demostrada por la evidencia científica.

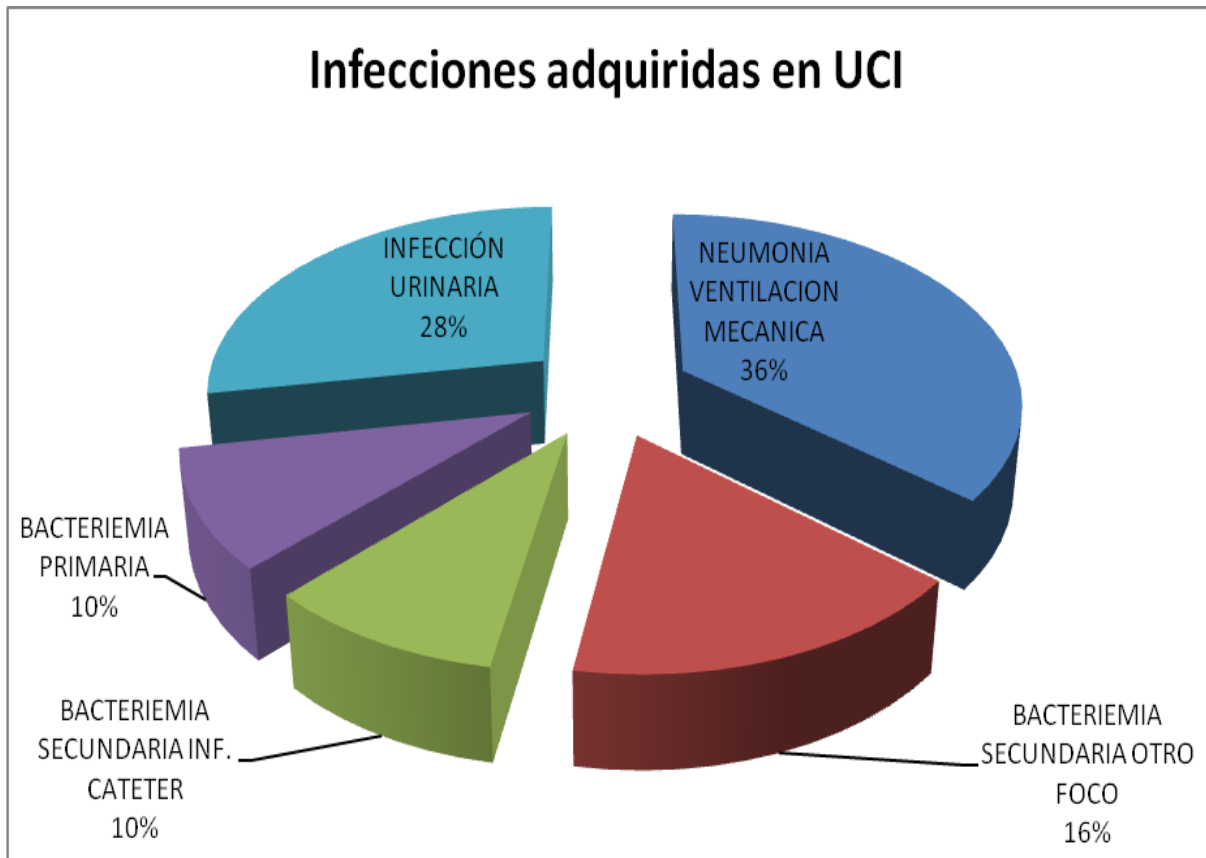
La importancia que tiene el buen manejo en la inserción y cuidados posteriores del CVC en la prevención y disminución de las tasas de incidencia de BCVC es importante, y motivo suficiente para la buena formación de los profesionales.

En conclusión, la revisión bibliográfica y los datos recogidos en este estudio indican que la implantación de medidas de prevención de las IN que impliquen a todo el personal de la unidad más una formación adecuada, es útil para conseguir una reducción de las tasas de BACVC en la UCI.

La reducción en morbilidad y mortalidad para los pacientes, el número de días de ingreso y en los costes asociados a la asistencia sanitaria de este tipo de infecciones, son importantes.

Anexos

FIGURA 1. Distribución de las infecciones adquiridas en UCI



ANEXO 1: evidencia científica del Center of Disease Control (CDC). Esta evidencia se clasifica en distintas categorías:

CATEGORIA IA: recomendación firme para poner en práctica, y solidamente apoyada por estudios experimentales, clínicos o epidemiológicos bien diseñados.

CATERGORIA IB: seriamente recomendada para todos los hospitales y clasificada como efectiva por los expertos, basados en evidencias sugerentes y racionales, aunque todavía no esté disponible en estudios científicos definitivos.

CATEGORIA II: recomendaciones que están sugeridas en estudios clínicos o epidemiológicos, con base teórica razonable, aplicables a algunos hospitales.

CATEGORIA NO RESUELTA: procedimientos con insuficiente evidencia o sin un consenso sobre su eficacia.

TABLA 1: Incidencia de BCVC en el H.O.P. Y en el registro ENVIN-HELICS.

TASA DE INCIDENCIA= episodios x 1000/total días de procedimiento		
	BCVC H.O.P.	BCVC ENVIN-HELICS
2005	4,48	4,46
2006	5,41	5,05
2007	4,75	4,65
2008	3,64	3,05
2009	1,66	2,48
2010	0	2,93
2011	1,77	3,28
2012	1,32	2,79

FIGURA 2: Infecciones por mil días de pacientes con CVC en el H.O.P. (años 2005-2012)

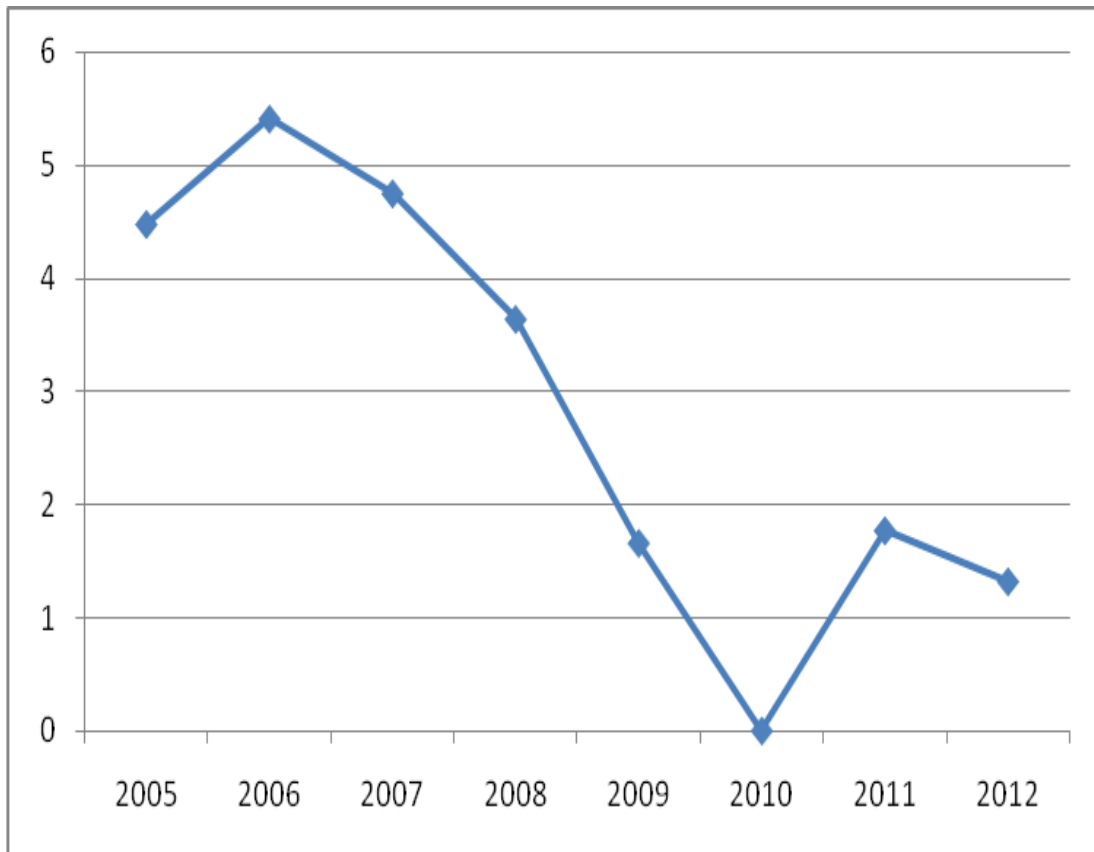


TABLA 2: Microorganismos más frecuentes en las BCVC del H.O.P (2005-2012)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	2011	2012
Acinetobacter baumannii/ calcoaceticus	2	1	14			1		
Pseudomona aeruginosa	3	2	6	1	1	2	3	
Stenotrophomona maltophilia								2
Staphylococcus aureus	3	3	3	4		1		
SARM							1	
Staphylococcus epidermidis	2	4	4	3	2	2	1	1
Escherichia Coli	1	3	3	3	2	2	1	
Enterococcus faecalis/ faecium		4	4	3	1	3	1	1
Candida Albicans/ tropicalis		11	12	7	4	4	1	
Cándida glabrata		4	1			0	1	1
Enterobacter aerogenes					2			1
Proteus mirabilis					2	1	1	3
Serratia spp					1			
Klebsiella pneumoniae							2	2
Morganella morganii							1	

ANEXO 2: Indicaciones del lavado y antisepsia de manos según el CDC.

- Cuando las manos están visiblemente sucias o contaminadas con materia orgánica, o manchadas de sangre u otros fluidos corporales, lavarlas con agua y jabón o con agua y jabón antimicrobiano (IB).
- Antes del contacto directo con los pacientes (IB).
- Antes de ponerse los guantes estériles para insertar catéteres centrales intravasculares (IB).
- Antes de insertar sondas vesicales, catéteres venosos periféricos y otros dispositivos invasivos que no requieren un procedimiento quirúrgico (IB).
- Tras el contacto directo con piel intacta del paciente (por ejemplo cuando se toma el pulso, la presión arterial o se moviliza al paciente) (IB).
- Tras el contacto con fluidos corporales o excreciones, membranas mucosas, piel no intacta y apósitos de herida (IA).
- Al atender al paciente, cuando se pase de una zona contaminada a una limpia en un mismo acto asistencial de cuidados a un paciente (II).
- Tras el contacto con objetos inanimados (incluido equipamiento médico en la proximidad del paciente) (II).
- Después de quitarse los guantes (IB)
- Las toallitas impregnadas de soluciones antimicrobianas pueden considerarse una alternativa al lavado de manos con agua y jabón. Sin embargo, al no ser tan efectivos para reducir el número de colonias en las manos del personal sanitario como la frotación con solución alcohólica o el lavado con agua y jabón antimicrobiano, no se pueden considerar sustitutos de los mismos (IB).
- Lavarse las manos con agua y jabón si se sospecha o está confirmada la exposición a esporas (*Clostridium difficile*, *Bacillus anthracis*). Está recomendada la acción física del lavado y aclarado porque alcoholes, clorhexidina, yodóforos y otros antisépticos tienen escasa actividad frente a esporas bacterianas (IB).

- No utilizar jabones antimicrobianos cuando se haya utilizado una preparación alcohólica (II)

FIGURA 3: Comparación de las infecciones por mil días de pacientes con CVC en el H.O.P. y el Envin-Helics (años 2005-2012)

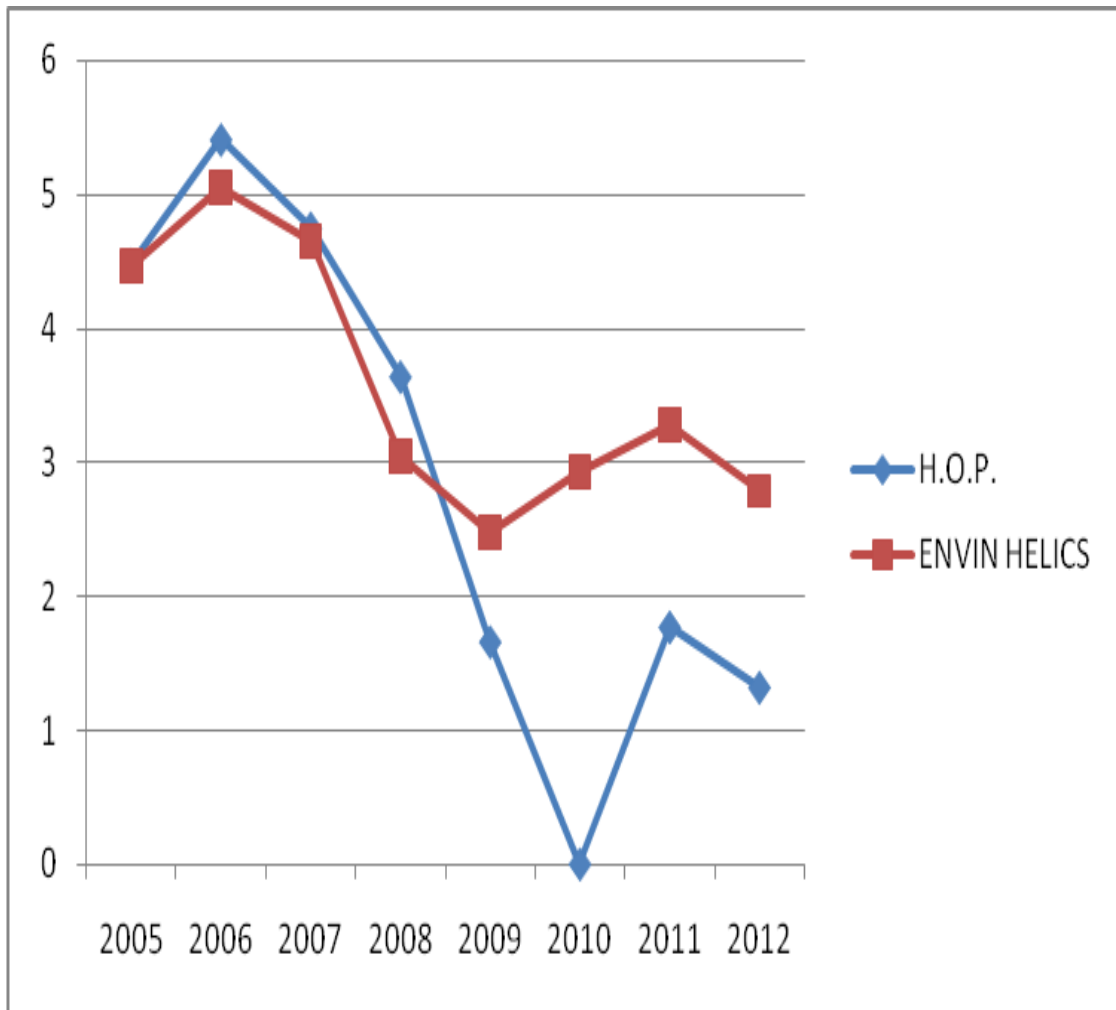


TABLA 3: Porcentaje de gérmenes causantes de BCVC en el registro ENVIN-HELICS (2007-2012)

	2007	2008	2009	2010	2011	2012
BGN	33,91	27,58	25,31	34,92	35,6	36,52
Gram +	60,64	65,47	64,76	53,97	54,45	55,07
Hongos	5,45	9,15	8,93	9,84	9,16	8,12
Otros	0	1,22	0,99	1,27	0,79	0,29

Bibliografía

1. Estudio de prevalencia de las Infecciones Nosocomiales en España. Sociedad española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene. Informe del año 2009. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/epine/>
2. Grupo de Trabajo de Enfermedades Infecciosas. SEMICYUC. Estudio nacional de Vigilancia de Infección Nosocomial en Servicios de Medicina Intensiva. Informe del año 2011. Disponible en: <http://hws.vhebron.net/envin-helics/>
3. Alvarez Lerma F, Palomar M, Olaechea P, Otal JJ, Insausti J, Cerda E. National Study of Control of Nosocomial Infection in Intensive Care Units. Evolutive report of the years 2003–2005. Med Intensiva. 2007;31:6–17.
4. Lorente L, León C. Cateterización venosa femoral: ¿realmente hay que evitarla? Med Intensiva. 2009;33:442–9.
5. Lorente L: Prevención de la bacteriemia relacionada con catéter intravascular. Med Intensiva. 2010; 34 (9):577-580
6. Hospital in Europe Linkfor Infection Control through Sureveillance (HELICS). Version 6.1. Sep.2004. Surveillance of Nosocomial Infections in Intensive Care Units. Disponible en: http://www.ecdc.europa.eu/IPSE/protocols/icu_protocol.pdf
7. Sociedad Española de Medicina Intensiva, Crítica y Unidades Coronarias (SEMICYUC). Proyecto «Bacteriemia zero». Disponible en: <http://www.seguriddelpaciente.es/index.php/lang-es/proyectos/financiacion-estudios/proyecto-bacteriemia-zero.htm>

8. National Nosocomial Infections Surveillance (NNIS) System Report, data summary from January 1992 through June 2004, issued October 2004. *Am J Infect Control*. 2004; 32:470–85.
9. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, Sinopoli D, Chu H, Cosgrove S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. *N Engl J Med*. 2006;355: 2725–32
10. Warren DK, Cosgrove SE, Diekema DJ, Zuccotti G, Climo MW, Bolon MK, et al.; Prevention Epicenter Program. A multicenter intervention to prevent catheter associated bloodstream infections. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2006;27:662–9.
11. Palomar M, Álvarez Lerma F, Alba Riera M, Leon Gil C, López Pueyo MJ, Díaz C, et al. Prevención de la bacteriemia relacionada con catéteres en UCI mediante una intervención multifactorial. Informe del estudio piloto. *Med Intensiva*. 2010;34:578–86.