

Protocolo de Investigación

**Registro Argentino De**  
**Insuficiencia Cardíaca Aguda**  
**(Argen-IC)**

**Confidencial**

**Aviso de confidencialidad: Los conceptos e información incluida en este documento son confidenciales y exclusivos y no deben ser divulgados en todo, ni en parte, sin el consentimiento expreso por escrito del coordinador.**

## **RESUMEN DEL PROTOCOLO**

### **➤ Título**

1- Registro Argentino De Insuficiencia Cardíaca Aguda (ARGEN-IC)

### **➤ Fase del Estudio**

1- Registro Prospectivo

2- Ensayo Analítico al Egreso (sub-estudio)

### **➤ Evaluación**

1- Síndrome de insuficiencia cardiaca aguda (ICA) con seguimiento a 360 días

### **➤ Objetivo Primarios**

1.a. Determinar las características clínicas y variables pronóstica en ICA en la fase nosocomial

1.b. Determinar la asociación entre diferentes variables de riesgo al egreso y la tasa de readmisiones por IC a 6 y 12 meses

### **➤ Objetivos Secundarios**

2.a Determinar la asociación entre diferentes variables de congestión al egreso y la tasa de readmisiones por IC a 12 meses

2.b Determinar la asociación entre diferentes variables de riesgo al egreso y la tasa de mortalidad y readmisiones por IC a 3 meses

2.c Determinar la asociación entre diferentes variables con mortalidad cardiovascular por IC, cardiovascular y no CV.

2.d Evaluar la adherencia terapéutica a 6 y 12 meses de seguimiento.

2.e Evaluar la presencia de disfunción renal nosocomial y tasa de hipotensión arterial asociada con la utilización de IECA/ARAII/Antagonistas de aldosterona/ARNI en forma precoz (< 48 horas).

➤ **Diseño del Estudio**

Estudio nacional, multicéntrico, analítico, cohorte prospectiva, de evaluación pronóstica con diversos marcadores de congestión en ICA.

➤ **Tamaño de la Muestra**

Se enrolarán como mínimo 3000 pacientes y se analizarán la correlación de los marcadores pronósticos de ICA. La estimación de proporción de eventos, se estima en un rango de 0.25 a 0.35.

➤ **Criterios de Elegibilidad**

- Diagnóstico clínico confirmado de ICA
- Edad  $\geq$  21 años
- Firma del consentimiento informado

➤ **Criterios de Exclusión**

- Infarto agudo de miocardio (< 30 días)
- Sepsis
- Expectativa de vida < 3 meses de etiología no cardiovascular
- Enfermedad psiquiátrica u otra condición activa que limita el seguimiento

➤ **Procedimientos**

Se incluyen diversos centros a nivel nacional que internen pacientes con ICA. Asimismo, aquellas instituciones con disponibilidad de mensurar las diferentes variables al egreso, participan del sub-estudio analítico.

Se evalúan a los pacientes en la visita de selección para determinar los criterios de elegibilidad y se firmará el CI (según normas de GCP).

Se realiza examen físico (ingreso-pre-alta), extracción de sangre (ingreso-pre-alta), ECG, radiografía de tórax (ingreso-prealta) y un ecocardiograma Doppler (ED) < 24 horas del ingreso.

En aquellos centros que participen del sub-estudio se realiza, además de lo descrito, previo al alta un ED, Péptidos Natriuréticos y Ecografía Pulmonar (ingreso-prealta).

Se procederá a realizar llamadas telefónicas desde la SAC, con un cuestionario cerrado referido a los eventos cardiovasculares y la adherencia terapéutica a los 30, 90, 180 y 360 días. Los eventos se asignan a través de la coordinación del grupo de monitoreo de eventos.

## **Información Adicional**

### **Introducción**

La insuficiencia cardíaca aguda (ICA) es una epidemia de las sociedades actuales, que guarda correlación con el incremento de la edad poblacional y la mayor sobrevivencia de pacientes con enfermedades cardiovasculares. El mayor conocimiento fisiopatológico, utilización de herramientas diagnósticas y los diferentes esquemas farmacológicos han generado un avance significativo de este síndrome. Asimismo, la mortalidad hospitalaria y las reinternaciones continúan siendo un problema prevalente.

En los últimos años se han desarrollado alternativas terapéuticas que influyen en el paciente descompensado y por otro lado existen situaciones que aún no han logrado una conducta unánime. Desde la Sociedad Argentina de Cardiología se han desarrollado tres registros de insuficiencia cardíaca en pacientes internados en los años 1999, 2002 y 2007. La propuesta es actualizar la información disponible a 10 años de realizada la última encuesta.

La IC es un síndrome clínico caracterizado por el incremento de las presiones de llenados ventriculares y/o disminución del volumen sistólico efectivo o relativo a las demandas metabólicas tisulares.

El diagnóstico clínico de IC, sigue representando un método irremplazable, que se realiza por la presencia de síntomas que disminuyen la capacidad funcional, como disnea y/o fatiga. Las manifestaciones clínicas corresponden a trastornos fisiopatológicos cardiovasculares: 1- Bajo volumen sistólico, 2- Presión de aurícula izquierda (PAI) aumentada: congestión pulmonar; 3- Presión aurícula derecha (PAD) aumentada: congestión venosa. <sup>1</sup>

Las concentraciones plasmáticas de los péptidos natriuréticos (PN) o sus precursores, como el BNP o NT-pro BNP, están validadas en el diagnóstico y pronóstico al egreso de los pacientes con IC e incorporados en los algoritmos de los diversas guías internacionales y nacionales. La elevación de sus niveles predice en un 90% la confirmación de IC, superando al 87% de los datos clínicos.

Los valores > 100 pg/ml presentaron una sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo del 90%, 76% y 83%, respectivamente. Asimismo, la literatura nos brinda información concordante sobre el elevado valor predictivo negativo del BNP (< 100 pg/ml) para excluir la presencia de IC. Los niveles séricos del NT-pro BNP presentan variación con respecto a la edad: < 50, 50-75 y > 75 años, se correlacionan con niveles 450, 900 y 1800 pg/ml respectivamente (sensibilidad 90% y especificidad 84%). Las concentraciones < 300 pg/ml excluyen el diagnóstico de IC, con un valor

predictivo negativo del 98%. Asimismo, disponemos de mayor evidencia sobre la importancia de la variabilidad que presentan durante la internación y en seguimiento, como una herramienta pronóstica de eventos. Si bien su concentración elevada más allá del alta se asocia con eventos, su intervención no ha demostrado en forma congruente beneficios.<sup>2</sup>

El ecocardiograma es un método no invasivo, económico, altamente disponible para utilizar en las unidades críticas/servicios de emergencias y nos brinda información aditiva para el diagnóstico etiológico, terapéutico y pronóstico.

El diagnóstico de disfunción diastólica representa un desafío complejo que se caracteriza por diferentes patrones, donde la presencia de un flujo de características pseudonormal y/o restrictivo dispone de información aditiva al diagnóstico y pronóstico en la IC.

La valoración combinada del cociente entre la onda E del flujo transmitral y la onda e' del doppler tisular del anillo mitral promediado, permite aproximarnos a la estimación de las presiones de llenado ventrículo izquierdo, donde la relación  $E/e' > 12$  promediada (septal y lateral) está incorporado en el algoritmo diagnóstico de las guías de IC.

El incremento de la relación  $E/e'$  ha demostrado asociación positiva con la tasa de eventos a largo plazo, en diversos ensayos clínicos, que evaluaron a pacientes con infarto de miocardio y disfunción sistólica del VI.

Los algoritmos diagnósticos de ingreso y egreso deben ser adaptado a la factibilidad y disponibilidad de los estudios complementarios en cada institución, de esta manera la presencia de congestión persistente se observa, en ciertas ocasiones, con los datos clínicos, el ECG y Rx de tórax.<sup>3</sup>

La ecografía pulmonar ha sido incorporada en los últimos años como una herramienta en la detección de congestión pulmonar y diagnóstico del incremento de la presión de fin de diástole del VI. Es una técnica de fácil realización y con una sensibilidad entre el 94-98% al ingreso. Sin embargo, es escasa la información sobre su variabilidad al egreso.

Uno de los principales objetivos de investigación en la actualidad consiste en determinar las variables que predicen la tasa de readmisiones, donde diversos parámetros de congestión y activación neurohormonal al egreso presentan asociación en ciertos trabajos.<sup>4</sup>

La evaluación de las variables de congestión al alta en los pacientes hospitalizados por ICA, han sido escasamente analizadas. Las herramientas clínicas y radiológicas, a pesar de sus limitaciones, continúan comportándose como la piedra angular para definir el criterio de descongestión

(sensibilidad entre 70-75%).<sup>5</sup> Diferentes parámetros guardan correlación con datos de congestión subclínica y su evaluación integral no fue validada con estudios clínicos de gran escala.

Asimismo, en un porcentaje de paciente (entre 25-35%) presentan indicadores de congestión al momento del alta de la institución y guarda estrecha relación con la tasa de readmisiones durante la evolución.<sup>6</sup> La selección entre los datos clínicos, biomarcadores o el ecocardiograma depende de la disponibilidad, experiencia y costos de cada servicio, y los resultados positivos adicionados nos pueden permitir ajustar los esquemas terapéuticos.<sup>7</sup>

## **Objetivos**

### **Registro**

1. Determinar las características clínicas y variables pronósticas en ICA

### **Subestudio**

1. Determinar la asociación entre diferentes variables de congestión al egreso y la tasa de readmisiones por IC a 6 y 12 meses

## **Diseño Propuesto**

El estudio consta de **2 etapas**, con participación voluntaria de los diferentes centros, que se divide en período agudo (fase nosocomial) y subagudo-crónico (fase vulnerable):

Registro multicéntrico, prospectivo, de correlación pronóstica con diversos marcadores de congestión y funcionales en insuficiencia cardíaca aguda.

## **Material y Métodos**

Se incluyen pacientes con diagnóstico de ICA entre Junio de 2018 hasta Diciembre 2018, con un seguimiento de 365 días.

- Criterios de elegibilidad:

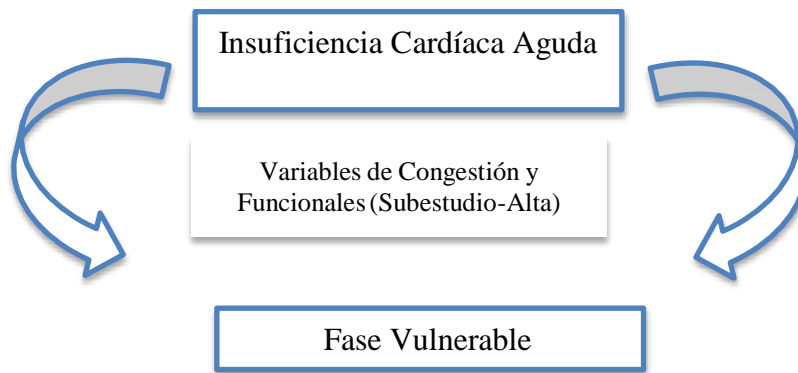
- ✓ Diagnóstico primario definido de ICA hospitalizado, definida por 2 médicos especialistas.
- ✓ Edad  $\geq$  21 años
- ✓ Consentimiento informado

Criterios de exclusión:

- ✓ Infarto agudo de miocardio (< 30 días)
- ✓ Sepsis
- ✓ Enfermedad no cardiovascular con expectativa de vida < 3 meses.
- ✓ Enfermedad psiquiátrica u otra condición activa que limita el seguimiento

El protocolo consta de 2 etapas:

- 1) Fase Nosocomial: se realiza un registro descriptivo de las variables referidas y los parámetros de riesgo al egreso de los pacientes
- 2) Fase de Vulnerabilidad: se extiende desde el egreso hasta los 12 meses de seguimiento, con el análisis de las variables de congestión y funcionales al egreso y la correlación con los eventos.



### **Protocolo Especifico (Definición Operacional de Variables):**

Se realiza historia clínica completa del paciente (según la práctica habitual) y solicitud de los siguientes estudios complementarios:

- a) Radiografía de tórax de frente
- b) ECG
- c) Laboratorio completo

c) **Ecografía pulmonar: En el sub-estudio** (<24 horas del ingreso) y **previo al alta** en el sub-estudio (< 24 horas).

d) Ecodoppler cardíaco color (<24 horas del ingreso) y **previo al alta** en el sub-estudio (< 24 horas).

e) **Test de caminata de 6 minutos: previo al alta** en el sub-estudio (< 24 horas).

## 1. Historia Clínica:

**A. Datos Sociodemográficos:** Edad, Sexo (masculino, femenino), Estado civil (soltero, casado, divorciado, viudo), Nivel de Estudios (primario, secundario, terciario-universitario) y Cobertura social.

### **B. Antecedentes:**

- a- Infarto de miocardio (Ondas Q patológicas en el electrocardiograma, disineria en el ecocardiograma o evidencia en historia clínica)
- b- Insuficiencia cardíaca (internación previa o diagnóstico clínico referido por medico cardiólogo)
- c- Fibrilación auricular (electrocardiograma, holter, referencia en historia clínica)
- d- Chagas (confirmación serológica)
- e- Miocarditis (Internación previa o confirmación por resonancia magnética cardíaca/biopsia).
- f- Miocardiopatía y/o valvulopatía (Ecocardiograma con informe de dilatación, restricción, hipertrófica)
- g- Angioplastia coronaria, Cirugía de revascularización miocárdica, Reemplazo valvular (Historia clínica o evidencia clínica/estudio complementario)
- h- Accidente cerebrovascular (Historia clínica o evidencia clínica/estudio complementario)
- i- Insuficiencia renal crónica (creatinina  $\geq 1.3$  mg/dl o índice de filtrado glomerular < 50 ml/kg/min por fórmula de Cockcroft).
- j- Comorbilidades:
  - Depresión (Diagnóstico por médico psiquiatra o tratamiento específico).
  - Hipotiroidismo/Hipertiroidismo (Tto de reemplazo hormonal).
  - Insuficiencia renal grave (creatinina  $\geq 2.5$  mg/dl).
  - EPOC (Diagnóstico confirmado).
  - Anemia (Hto < 30% en lab previo o tratamiento específico).
  - Enfermedad oncológica activa (tto específico o definición oncológica).



<b>k-</b> Vacunación: Si	No	Adecuado (temporal)
Influenza	Pneumococo	

**C. Examen Físico:**

- a. Edemas miembros inferiores (presencia de signo de Godet +)
  - b. Ingurgitación yugular (presencia de congestión en vena yugular externa a 45°  $\geq$  0-1-2-3/3)
  - c. Reflujo hepatoyugular positivo (presencia de incremento de la congestión venosa yugular con la compresión del reborde inferior hepático)
  - d. Rales crepitantes o subcrepitantes (auscultación de ruidos agregados en los campos pulmonares)
  - e. R3: auscultación positiva
  - f. Disnea (presencia al **ingreso/egreso**)
  - g. Peso: Kg (variables continuas)
  - h. Frecuencia cardíaca: latidos/min (variables continuas)
2. **Insuficiencia cardíaca aguda:** desarrollo súbito o progresivo de disnea que requiere internación, asociado a  $\geq$  1 signo descripto previamente (a,b,c,d), sin otro diagnóstico alternativo.

**Estudios Complementarios**

3. **Ecocardiografía (ingreso / egreso) :**

- a- Fracción de Eyección VI: (%)
- b- Disfunción diastólica :
  - Normal 0 (relación E/A > 1)
  - Tipo I (relajación prolongada, relación E/A < 1)
  - Tipo II (pseudonormal, E/A > 1 y variación con Valsalva)
  - Tipo III (restrictivo, relación E/A > 2)
- c- Relación E/e´: ....  
(E mitral/ e´ promedio entre septal y lateral, con Doppler tisular).  
(Valor elevado  $\geq$  13)
- d- Presión Pulmonar sistólica:..... mm Hg
- e- Vena Cava Inferior: PAS 5 – 10 – 15 -  $\geq$  20 Dilatada ( $\geq$  20 mm) y colapso inspiratorio > 50%



PAD:            PAP (S/M/D):            PAOP:            VM:            IC:  
RVP (UW):            RVS:

### **Definición de Eventos de Interés**

a-Readmisión por ICA (reinternación por ICA o requerimientos de diuréticos EV en emergencia) dentro de los 12 meses. Constadas en historias clínicas o resumen médico, con evaluación clínica según práctica habitual y registro telefónico.

b-Mortalidad global: muerte de cualquier etiología constatada en forma directa o referida por familiar.

c-Insuficiencia renal intrahospitalaria (Creatinina incrementada X 2 o descenso del FG > 50%/ criterios RIFLE)

d-Hipotensión arterial: Valor de TA < 90 mm Hg sostenida (> 3 horas, requiere expansión o inotrópicos).

e-adherencia terapéutica: definida como el cumplimiento de la medicación indicada  $\geq$  80%.




### **Variables de riesgo al Egreso**

Las variables de exposición son referidas en el siguiente gráfico y se consideran **marcadores de riesgo positivo** (incremento de la presión de fin de diástole ventricular, funcionales) al egreso con la presencia de:

1. Clínicos:  $\geq$  2 variables al egreso
2. Peso al egreso: Por encima del peso histórico (referido por paciente, previo a la congestión)
3. Rx de Tórax: Congestión al alta
4. BNP: Variabilidad < 30% entre ingreso/egreso
5. Ecocardiograma (presencia de 1 variable (+)):  
    Flujo transmitral congestivo (Patrón tipo II o 3)  
    Relación E/e' > 13
6. Ecografía Pulmonar: Presencia de cometas el egreso
7. Test de Caminata de 6 minutos: < 350 metros

El objetivo es determinar la asociación de cada variable con los eventos definidos y el análisis multivariado para determinar la mayor predicción.

Variables		Ingreso		Egreso	
Clínica (≥ 2 Congestión)	Edemas	Si	No	Si	No
	Ingurgitación Yugular	Si	No	Si	No
	RHY positivo	Si	No	Si	No
	Rales crepitantes	Si	No	Si	No
	R3	Si	No	Si	No
	Disnea	Si	No	Si	No
	Fc (latidos/min)				
	Peso (kg)				
Rx Tórax	Congestión	Si	No	Si	No
Neurohormonal	BNP				
Necrosis miocárdica	Troponina I US				
Ecocardiograma	FEy% VI				
	Disfunción Diastólica	0	1 2 3	0	1 2 3
	Relación E/e´				
	Presión Pulmonar Sistólica (mm Hg)				
	Vena Cava Inferior	5 – 10 – 15 - 20		5 – 10 – 15 - 20	
Ecografía Pulmonar	Edema	Si	No	Si	No

TC6M	Distancia recorrida		
Laboratorio	Hto, Hto, RGB Urea, Creatinina FG BNP /Pro-BNP Albumina Hepatograma TSH Ferremia, Ferritina		 
Tratamiento Agudo (día, cual y dosis)	Inotropico NTG NPS Furosemida EV Furosemida VO Asistencia ventricular		
Tratamiento (día de comienzo, cual, dosis)	B Bloqueantes AAS Otro Antiagregante Furosemida Inotropicos IECA ARA II Sacubitril/Valsartán Espironolactona Eplerenone Anticoagulación Hidralazina Ivabradina Digoxina		

## Seguimiento

Se realiza durante 12 meses desde el último paciente incluido.

Se realizarán contactos telefónicos desde la sociedad argentina de cardiología a los 30, 60, 90, 180 y 360 días del egreso, con una ventana  $\pm 7$  días o contacto clínico.

### Flujograma de seguimiento y registro de información

	Admisión	Pre-Alta	30	60	90	180	360
Clínica							
Síntomas							
Eco							
BNP							
Readmisión							
Diuréticos							
Tratamiento							
Eventos CV							

Amarillo: Llamada telefónica

Rojo: No requiere medición

El llamado telefónico se realizará desde la SAC, por personal de salud entrenado en el protocolo y en contacto con los investigadores principales.

Realizará un cuestionario cerrado, confirmando la identidad del paciente (diálogo directo), interrogando sobre la presencia de **internaciones o eventos** (se establecerá el motivo junto al IP o resumen de HC), **presencia de síntomas** (disnea si/no y CF), **peso actual** (variación con el egreso), **variación de la dosis de diuréticos** (dosis) y **comprobar la adherencia al tratamiento** (registrar la información de egreso).

### **Análisis Estadístico**

Se trata de un registro nacional prospectivo, multicéntrico de alcance nacional y sub-estudio analítico sobre variables de riesgo al egreso durante el seguimiento ambulatorio.

El cálculo del tamaño de la muestra está basado en uno de los objetivos principales del estudio que es evaluar predictores de reinternaciones a 180 y 360 días en pacientes que se internan con ICA. Utilizamos este parámetro dado que es una de las preguntas cuya respuesta requiere el mayor número de pacientes para asegurar estabilidad en la predicción de los modelos de regresión.

De acuerdo a evidencias surgidas con estudios de simulación, los modelos logísticos requieren entre 12 y 15 eventos por predictor para generar resultados estables.<sup>8,9</sup> En nuestro registro estimamos que analizaremos alrededor de 6-7 variables predictoras, que incluirán variables clínicas, ecocardiográficas y de laboratorio.

Registros previos realizados en nuestro medio han señalado una tasa de readmisiones por IC del 35%. Por lo tanto, en nuestra población estimamos una tasa de reinternaciones a 180 días entre 30 y 40%, que alcanza los 40 a 50% a los 12 meses.

Para nuestro registro proponemos un tamaño de la muestra de 3000 pacientes para asegurar estabilidad en los modelos de predicción. Considerando el escenario de menor readmisiones (30%) podremos analizar múltiples variables predictoras de acuerdo al número de eventos y la hipótesis planteada es una incidencia menor del 10% de aquellos pacientes con variables de congestión negativa.

Los resultados serán incorporados en una base de datos (cuestionario dinámico survey monkey) y se compararon las variables según el test adecuado.

Los test de hipótesis utilizados para datos cualitativos el chi-cuadrado, en datos cuantitativos test de T y la asociación con regresión simple y múltiple. La integración de los parámetros continuos y cualitativos se realizará con regresión lineal múltiple. Se utilizará el paquete estadístico Stata.

Se considera una hipótesis alternativa de 2 colas, donde la elevación de la presencia de variables de congestión o funcionales positivas se asocian con los eventos clínicos. El límite de significancia se establece con un valor de  $p < 0.05$ .

### **Monitoreo de Datos**

Los datos del registro serán verificados o confrontados con los documentos de origen. El monitoreo de datos será realizado por personal especialmente entrenado en al menos un 25% de los pacientes ingresados al registro.

### **Consentimiento informado:**

Dado que se planea un seguimiento a 360 días, con contacto telefónico de los pacientes desde una sede central por personal de salud entrenado y el monitoreo de datos incorporados al registro, con acceso a las historias clínicas seleccionadas, se solicitará la firma de un consentimiento informado.

### **Calculo Presupuestario**

Se incluirán pacientes desde el 1/06/18 al 01/12/18.

Investigador principal: Dedicación part-time, su función principal consiste en identificar aquellos centros que pueden ingresar al protocolo, evaluar criterios de inclusión y exclusión. Además, realiza la recolección de datos elaborando informes parciales cada 3 meses (Ad Honorem).

Comité Asesor: Un grupo de 6 profesionales experimentados en la temática, con asesoramiento sobre el desarrollo y seguimiento del registro (Ad-Honorem).



## **Cronograma de Actividades**

3-18	5-18	6-18	7-18	8-18	9-18	10-18	11-18	11-18 10-19	11-19	
										Diseño
										Muestreo
										Recolección de datos
										Análisis de datos
										Análisis Final. Reporte

## **Bibliografía**

<sup>1</sup> Gheorghiade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JE, Cleland JG and col. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the acute heart failure committee of the heart failure association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. Eur J Heart Fail 2010;**12**:423–433.

<sup>2</sup> Januzzi JL Jr, Camargo CA, Anwaruddin S, et al. The N-terminal Pro-BNP investigation of dyspnea in the emergency department (PRIDE) study. Am J Cardiol 2005;**95**:948-54

<sup>3</sup> Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. Rev Esp

Cardiol. 2016;69(12):1167.e1-e85

<sup>4</sup> Ambrosy AP, Pang PS, Khan S, Konstam MA, Fonarow GC and Gheorghiade M. Clinical course and predictive value of congestion during hospitalization in patients admitted for worsening signs and symptoms of heart failure with reduced ejection fraction: findings from the EVEREST trial. *Eur Heart J* 2013;**34**:835–843.

<sup>5</sup> Mentz R, Kjeldsen K, Rossi GP, Voors A, Cleland J, Anker S, Gheorghiade M. Decongestion in acute heart failure. *European Journal of Heart Failure* (2014) 16, 471–482.

<sup>6</sup> Lala A, Dunlay S, Vader J, Zakeri R, Ravichandran A, AbouEzzadine O, Khazanie P, McNulty S. A two-symptom congestion score in relation to outcomes after discharge with acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2013;**19**:Suppl S39.

<sup>7</sup> Yancy F and et. al. 2017 ACC/AHA/HFSA Heart Failure Focused Update

<sup>8</sup> Babyak MA. What you see may not be what you get: a brief, nontechnical introduction to overfitting in regression-type models. *Psychosom Med* 2004;**66**(3):411-21.

<sup>9</sup> Peduzzi P, Concato J, Kemper E, Holford TR, Feinstein AR. A simulation study of the number of events per variable in logistic regression analysis. *J Clin Epidemiol* 1996;**49**(12):1373-9.