



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
INSTITUTO MEXICANO DE OFTALMOLOGIA

“OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS: EPIDEMIOLOGIA DEL INSTITUTO
MEXICANO DE OFTALMOLOGÍA I.A.P. DURANTE EL PERIODO 2007-2013”

TESIS DE POSGRADO
QUE PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN:
OFTALMOLOGÍA

PRESENTA:

DRA. PAULINA RAMÍREZ NERIA

PROFESOR TITULAR DEL CURSO:

DR. DAVID ROMERO APIS

ASESOR DE TESIS:

DRA. RENATA GARCIA FRANCO





Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



“OCLUSIONES VENOSAS RETINIANAS: EPIDEMIOLOGIA DEL INSTITUTO
MEXICANO DE OFTALMOLOGÍA I.A.P. DURANTE EL PERIODO 2007-2013”

Asesor de Tesis:
Dra. Renata Garcia Franco

Profesor Titular del Curso de Oftalmología
Dr. David Romero Apis

Jefe del Departamento de Enseñanza
Dr. Jaime Macias Martinez.

Dr. Jaime Macias Martinez
Jefe de la División de Enseñanza Médica
Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P.
División de Estudios de Posgrado
Facultad de Medicina UNAM

Dr. David Romero Apis
Jefe del Departamento de Estrabismo
Profesor Titular del Curso de Oftalmología
Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P.

Dra. Renata Garcia Franco
Asesor de Tesis

Jefe del Departamento de Retina y Vitreo
Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P.

AGRADECIMIENTOS

Para mis padres Elvira y Andrés, quienes me formaron y apoyaron durante todos estos años, siempre les agradeceré el que hayan respaldado cada una de mis decisiones, que me hayan levantado en cada caída y festejado cada pequeña y gran victoria. Gracias mamá por ser mi mejor amiga.

A Tomas, por que eres todas mis sonrisas y cada latido de mi corazón, gracias por sostener mi mano y creer en mi, gracias por tu paciencia y por todo tu amor.

A los amigos que comparten esta pasión conmigo: Eduardo, Eva, Hugo, gracias por caminar junto a mi, son mis hermanos de trinchera, con ustedes he llorado y he reído de maneras que nadie mas entendería, sin duda hicieron este camino mucho mas feliz. Gracias a mis compañeros residentes Ari, Mau, Doris, Noe, Mariana, Brenda, Tona, Migue, Pam por enseñarme todos los días, sobrevivimos!!!!

A los amigos que no comparten esta pasión conmigo, pero que sin dudarlo me apoyaron a pesar del tiempo y la distancia: Alexis, Mario, Paco, Mayela, Rebeca, Fer, gracias por enseñarme el significado de amistad.

A mi oncóloga la Dra. Rocio Cardenas Cardós, quien con su humanismo me cuidó y enseñó el tipo de médico en el que quería convertirme.

Gracias a mi *alma mater* por formarme como médico. Gracias a cada uno de los maestros que compartieron conmigo su conocimiento dentro y fuera de las aulas, su ejemplo y sus consejos fueron determinantes para lograr esta meta.

Gracias al Dr. Ellery Lopez, Dra. Gabriela Riancho, Dr. Jorge Pacheco por su amistad y paciencia, por creer en mi y ayudarme a convertirme en oftalmóloga, sus enseñanzas marcaron mi residencia. Gracias a mi asesora de tesis Dra. Renata Garcia Franco por guiarme por este proceso agri dulce llamado Tesis, pero sobre todo por enseñarme que todo se puede cuando se quiere.

A todos los miembros médico y staff del Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P. por enseñarme lo que se puede lograr con trabajo duro, donde hay voluntad siempre hay una manera, VER PARA CREER.

Gracias a todos mis pacientes por confiar en mi, por la oportunidad de aprender de ustedes.

Finalmente pero primero que a nadie, gracias a Dios por permitirme vivir esta experiencia, sin tu presencia mi vida no seria la misma, no sueltes nunca mi mano, sigue guiándome para ser cada día mejor humano y mejor médico.

A todos ustedes, GRACIAS!!!

ÍNDICE

I. MARCO TEÓRICO

A. Definición del problema	7
B. Antecedentes	7 - 9
C. Justificación	10
D. Objetivo General	10
E. Objetivos Específicos	10

II. DISEÑO

A. Definición del Universo	11
B. Definición de Unidades de Observación	11
C. Criterios de Inclusión	11
D. Criterios de Exclusión	11

III. MATERIAL Y MÉTODO

A. Definición de Variables y Unidades de medida	12
B. Selección las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.	12
C. Definición de plan de procesamiento y presentación de la información.	12

IV. RESULTADOS

A. Resultados	13 - 14
B. Tablas y graficas	15 – 19
C. Discusión	20
D. Conclusión	21

V. BIBLIOGRAFÍA

22

MARCO TEÓRICO.

DEFINICIÓN DEL PROBLEMA.

A pesar de ser una causa frecuente de morbilidad visual en pacientes mayores de 50 años no se cuenta con estadística regional sobre las oclusiones venosas retinianas.

ANTECEDENTES.

La oclusión venosa retiniana (OVR) es la segunda causa mas común de trastorno vascular de la retina después de la retinopatía diabéticaⁱ esta se puede dividir en oclusión de rama venosa retiniana (ORVR), oclusión de vena central de la retina (OVCR),y oclusión de hemirama venosa (OHRV), dependiendo de si la obstrucción ocurre en la vena central de la retina o en una de sus ramas. En diversos estudios se ha sugerido un perfil de riesgo cardiovascular, en el que la arteria central de la retina se encuentra esclerosada, ocasionando un flujo turbulento en el sistema venoso retiniano y posteriormente un trombo en el área de la lamina cribosa. Ambos tipos se asocian a enfermedades crónico-degenerativas como la hipertensión arterial sistémica (HAS), enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus (DM)ⁱⁱ. En el “Risk Factors for Central Retinal Vein Occlusion. The Eye Disease Case-Control Study Group” identifico varios factores de riesgo para OVCR , hipertensión arterial sistémica (HAS), diabetes mellitus (DM), aumento en la velocidad de sedimentación globular (este punto exclusive para mujeres) e historia de glaucoma. Este estudio también estableció que el realizar actividad física, el uso de estrógenos exógenos en mujeres y el consumo de alcohol disminuye el riesgo a presentar OVCRⁱⁱⁱ.

La edad constituye un importante factor de riesgo para la retinopatía oclusiva retiniana, en un meta-análisis realizado por Rogers et al se encontró una prevalencia de 1.57 por 1000 oclusiones venosas

retinianas (OVRs) en pacientes de 40-49 años, 4.58 por 1000 en pacientes de 50-59 años, 11.11 por 1000 en pacientes de 60 a 69 años y 12.76 por 1000 en pacientes de 70 a 79 años de edad^{iv}.

La OVCR es un desorden vascular retiniano común, y es una causa frecuente de morbilidad visual en pacientes mayores de 50 años^v. Se estima una incidencia de OVR de 5/1000 personas mayores de 65 años^{vi}. En “The Beaver Dam Eye Study” se examinaron 4,926 pacientes en los Estados Unidos de América durante un periodo de seguimiento de 5 años, se encontró una prevalencia de ORVR de 0.6%, y del 0.1 de oclusión de vena central de la retina^v.

Se clasifica en dos tipos clínicos; OVCR no isquémica, 75% de los casos, y OVCR isquémica^{vii}. El estudio CVOS (The Central Vein Occlusion Study) la clasifica en perfundida, no perfundida o indeterminada basada en la cantidad de isquemia retiniana presente en angiografía fluoresceínica^{viii}, esta clasificación es particularmente importante para el consejo y pronóstico que se dará al paciente. Un tercio de los pacientes clasificados inicialmente como OVCR no isquémica se transformará en la variedad isquémica dentro de los tres años posteriores al diagnóstico, siendo vista mas frecuentemente en los primeros cuatro meses^{ix}.

En la oclusión de rama venosa retiniana (ORVR) se afecta una de las ramas de la arcada superior o inferior, afectando solo un cuadrante de la retina ecuatorial y periférica, en pacientes con HAS constituye la causa mas común de consulta oftalmológica por sintomatología ocular. En nuestro país se observó, que de la OVR, 56.8% de los casos correspondió a ORVR^x.

Las complicaciones de las OVRs incluyen edema macular, maculopatía isquémica, neovascularización retiniana, formación de macroaneurismas, telangiectasias retinianas, desprendimiento retiniano y hemorragia vítrea. En ambas patologías la perdida visual se debe

principalmente al desarrollo de edema macular (EM). En un estudio realizado por Yagamuchi en el 2006, en donde estudiaron 109 casos de ORVRs, el 90% presento edema macular quístico, se ha reportado que este edema y la oclusión de rama venosa puede resolver espontáneamente en el 50% de los casos dentro del primer año ⁴.

En las OVCR la variedad isquémica cursará con edema macular mas severo, que responderá menos al tratamiento que la variedad no isquémica, además, los pacientes con esta variedad se encuentran en gran riesgo de desarrollar neovascularización del segmento anterior y glaucoma neovascular ⁶.

En México, en un estudio prospectivo realizado en la consulta externa del Servicio de Oftalmología del Hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Medico Nacional “La Raza” del IMSS, entre febrero de 1998 y enero de 1999, se observó que de los 74 casos de OVR que se encontraron en ese periodo, 43.2% correspondió a OVCR y 56.8% a ORVR, con un rango de edad de 26 a 86 años, siendo el promedio de 64.8 años, con una desviación estándar (DE) de 11.32. La HAS estuvo presenta como antecedente en 67.6% de los casos, el grupo de edad mas afectado en mujeres fue de 75 a 79 años y en hombres de 80 a 84 años. La tasa de incidencia ajustada por edad para toda la población fue de 2.76 por cada 100,000, ya ajustada por edad y sexo para hombres fue de 3.2 por 100,000 y para mujeres de 2.3 por 100,000. El grupo de mayor riesgo en el grupo de hombres fue de 80 a 84 años (16.02 por 10,000) y en mujeres fue de 75 a 79 años (21.1 por 100,000) ¹⁰.

JUSTIFICACION.

La transición epidemiológica en México con una clara tendencia a la aparición de enfermedades crónicas como DM y la HAS ha puesto en manifiesto la vulnerabilidad de la población Mexicana a diferentes condiciones y complicaciones asociadas a estas patologías

OBJETIVO GENERAL.

Reportar la incidencia de las oclusiones venosas de retina en población mexicana diagnosticados en el Instituto Mexicano de Oftalmología I.A.P. de 2007 a 2013.

OBJETIVO ESPECIFICO.

- Determinar sexo y grupo de edad que se presenta mas frecuentemente con esta patología en nuestra población.
- Determinar las comorbilidades sistémicas asociadas a este padecimiento.
- Determinar las comorbilidades oculares asociadas a este padecimiento.

DISEÑO DEL ESTUDIO

- Retrospectivo, observacional, descriptivo.

Definición del Universo.

Todos los pacientes del I.M.O.I.A.P diagnosticados con OVR en el periodo comprendido del 2007 a julio de 2013.

Definición de la Unidades de Observación

1. Oclusión de Vena central de la retina: Padecimiento vascular obstructivo de la retina a nivel de sistema venoso central, caracterizado por hemorragias intrarretinianas en los 4 cuadrantes, dilatación y tortuosidad vascular.
2. Oclusión de rama venosa de la retina. Padecimiento vascular obstructivo de la retina a nivel de una rama del sistema venoso, caracterizado por hemorragias intrarretinianas en forma triangular con ápice al sitio de la obstrucción, dilatación y tortuosidad vascular asociada.

Criterios de Inclusión.

1. Pacientes del I.M.O.I.A.P. diagnosticados con OVR en el periodo de 2007 a julio del 2013 cuyos expedientes se encuentren completos.

Criterios de Exclusión.

1. Pacientes con opacidad de medios que no permita valorar polo posterior.

Definición de Variables y Unidades de medida.

Edad.

Sexo.

Comorbilidad sistémica.

Comorbilidad ocular.

Tipo de oclusión venosa retiniana.

Tipo de OVR por fluorangiografía diagnóstica.

Agudeza visual en cartilla de Snellen.

Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

Se revisaran expedientes clínicos del Instituto Mexicano de oftalmología I.A.P, se seleccionaran pacientes con diagnostico de OVR en el periodo comprendido del 2007 a julio del 2013.

Se revisará que los pacientes cuenten con los siguientes estudios:

2. Fluorangiografía retiniana diagnostica.

3. Fotografías del polo posterior.

Definición de plan de procesamiento y presentación de la información.

Se tomarán las variables de estudio de la cédula de recolección de datos y se vaciarán en una hoja de procesador de datos (Excel).

Los resultados se procesarán mediante porcentajes, tablas y graficación de los datos.

RESULTADOS.

La enfermedad venosa oclusiva en nuestra población (n=63) se presentó en 34 mujeres (54%) y 29 hombres (tabla 1), en un rango de edad de 21 a 91 años, el promedio de edad fue de 68% con una DE = 13. El ojo mas comúnmente afectado fue el izquierdo en un 52.38% (33 ojos).

Se estudió un total de 63 pacientes, de los cuales el 81% correspondió a OVCR, el 17% presentó OVRR, siendo la rama mas frecuentemente afectada la temporal superior en un 81.1% (9 pacientes) (Grafica 1).

La agudeza visual promedio encontrada al momento del diagnóstico de los pacientes con OVRs fue de 20/100, el 39.6% de los pacientes se presento con una AV de cuenta dedos (tabla 5). Al revisar la AV de acuerdo al tipo de oclusión venosa, se encontró que el 67% de los pacientes con OVCR se encontraba en 20/400, el 27% de los pacientes con ORVR se encontraban con AV de 30/300-20/400, se encontró el mismo porcentaje en los pacientes con AV <20/400 con este tipo de oclusión venosa (tabla 6).

La comorbilidad sistémica hallada mas frecuentemente en nuestra población fue HAS, en el 63% de los pacientes, también se encontró DM y dislipidemia en el 46.03%, y 4.76% respectivamente (tabla 2).

De los pacientes con HAS, el 83% (40) presentó OVCR, el 15% ORVR.

Los pacientes con DM se presentaron en diferentes estadios de la retinopatía diabética, el 17.24% con RDNP leve, el 3.44% con RDNP moderada. El 6.89% se presentó con RNP avanzada (Grafica 2).

El 40% (25) de los pacientes con DM presentaron OVCR, y el 5% (3) ORVR (Grafica 3).

De los pacientes con OVCR que tenían DM, el 64% (16) no presentaba retinopatía diabética, el 20% presentó retinopatía diabética no proliferativa leve. De los pacientes con ORVR que tenían DM, el 67% (2) no presentaba retinopatía diabética, el 33.3% (1) presentó retinopatía diabética proliferativa avanzada. (Tabla 4).

Se encontraron 20 reportes fluorangiográficos, de los cuales el 50% se clasificó como variedad isquémica, el 15% variedad no isquémica y el 35% como indeterminada (Tabla 4)

De la variedad isquémica, el porcentaje mas alto correspondió a pacientes con OVCR (58%) Grafico 4.

De los 63 pacientes estudiados, 5 (8%) contaban con diagnostico de glaucoma primario de ángulo abierto, 1 paciente se presentó con diagnostico de glaucoma por pseudoexfoliación 2%. Posteriormente, 19 pacientes desarrollaron glaucoma neovascular (30%), 5 pacientes desarrollaron catarata (8%), 2 pacientes desarrollaron membrana epirretiniana (3%). Tabla 3.

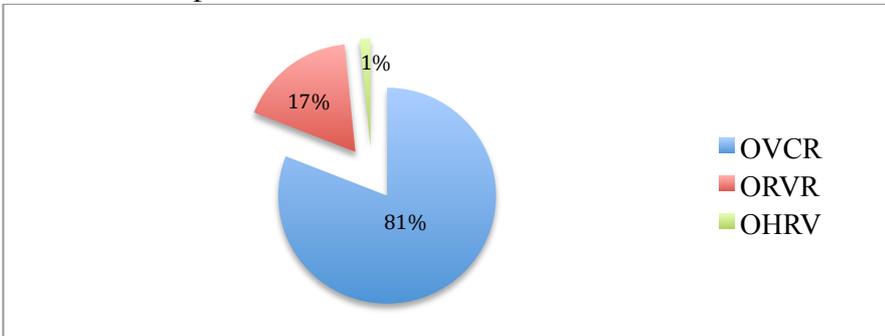
La neuropatía óptica se presentó en 2 pacientes (3.17%), ambos con OVCR, con una edad promedio de 56 años DE= 8.

TABLAS Y GRAFICAS.

Tabla1. porcentaje de pacientes por sexo.

Numero de pacientes	63
Mujeres	54%
Hombres	46%

Grafica 1. Tipo de oclusiones venosas retiniana. N = 63

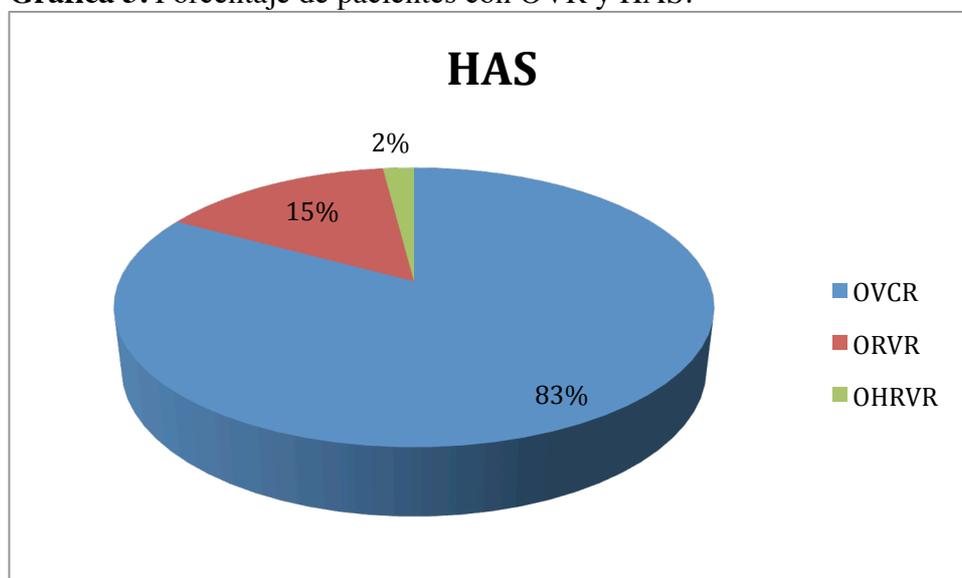


OVCR: oclusión venosa central de la retina, ORVR: oclusión de rama venosa retiniana, OHRV oclusión de hemirama venosa.

Tabla 2. Comorbilidad sistémica. N = 63	
DM	6.34%
HAS	46%
Dislipidemia	4.76%
Tabaquismo	1.58%

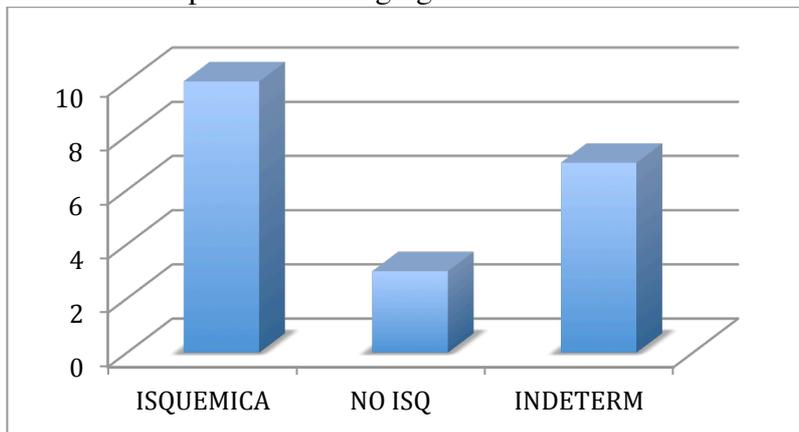
DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica.

Grafica 3. Porcentaje de pacientes con OVR y HAS.



OVR= oclusión venosa retiniana, HAS= hipertensión arterial sistémica.
 OVCR: oclusión venosa central de la retina, ORVR: oclusión de rama venosa retiniana,
 OHRV oclusión de hemirama venosa.

Grafico 4. Reportes Flourangiografia retiniana.



NO ISQ: no isquemica, INDETERM: inderetminada

Tabla 3. Comorbilidad ocular.
N = 63

GNV	24%
Catarata	8%
GPAA	8%
MER	3%
Glaucoma 2º a PXF	2%

GNV: glaucoma neovascular, GPAA: glaucoma de angulo abierto, MER: membrane epirretiniana.

Tabla 4.

	OVCR	ORVR	OHRVR
EDAD PROMEDIO	69 +/-13	70 +/-9	45
DM	40%	5%	1.6%
DM estadio.	N=25	N=3	N=1
Sin retinopatía.	64% (16)	67% (2)	100% (1)
RDNPL leve	20% (5)		
RDNP moderada.	8% (2)	33.3% (1)	
RDNP severa	4% (1)		
RDP avanzada.	8% (2)		
RDML activa			
HAS	83%	15%	2%
FAG	N=14 (58%)	N=6 (25%)	
Indeterminada	36%	17%	
Isquémica.	50%	50%	
No isquémica	21%	33%	

DM: diabetes mellitus, HAS: hipertensión arterial sistémica, FAG: fluorangiografía retiniana. O VCR: oclusión venosa central de la retina, ORVR: oclusión de rama venosa retiniana, OHRV oclusión de hemirama venosa. RDNP: retinopatía diabética no proliferativa. RDP: retinopatía diabética proliferativa.

Tabla 5. Agudeza visual inicial del ojo afectado.

N = 63

No percibe luz	3.18%
Percibe luz.	7.90%
Movimiento de manos.	23.8%
Cuenta dedos.	39.6%
20/400	9.50%
20/200	4.76%
20/70	1.60%
20/60	3.18%
20/40	1.60%

Agudeza visual Snellen.

Tabla 6. Agudeza visual por tipo de oclusión venosa retiniana.

	OVCR N = 51	ORVR N=11
20/30 - 20/60	6%	9%
20/70 - 20/90		9%
20/100 - 20/150		18%
20/200 - 20/400	10%	27%
<20/400	67%	27%
PL	8%	9%
NPL	4%	

NPL: no percepción de luz.

DISCUSIÓN.

El presente es un estudio que pretende describir las principales variables epidemiológicas relacionadas con las OVRs ya que existe poca información sobre esta patología en población mexicana.

Contrario a lo reportado por Mendez-Martinez en el estudio realizado en el hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Medico Nacional “La Raza” del IMSS (OVCR 42.3%, ORVR 56.8%), en nuestra serie encontramos un mayor porcentaje de OVCR (81%)¹⁰, en estos pacientes la AV mas frecuente fue de 20/400.

Estudiamos también la asociación con enfermedades sistémicas, encontrando que la enfermedad mas comúnmente asociada fue la HAS, consistente con lo reportado en la literatura nacional e internacional⁴.

En nuestra población el 8% tenia antecedente de GPAA, un porcentaje similar a lo encontrado por Mendez-Martinez en el estudio realizado en el hospital “Dr. Gaudencio González Garza” del Centro Medico Nacional “La Raza” del IMSS, quienes encontraron glaucoma en el 6.6% de su población¹⁰.

CONCLUSIÓN.

En México se estima que el 30% de la población padece hipertensión arterial sistémica (alrededor de 15 millones de mexicanos)^{xi}, esta enfermedad constituye el factor de riesgo mas importante para las oclusiones venosas retinianas, el disponer de datos epidemiológicos sobre la población a la que se atiende nos permitirá desarrollar estrategias para generar una cultura preventiva.

En nuestro estudio los paciente con DM y alguna oclusión venosa retiniana se presentaron en mayor porcentaje sin retinopatía diabética, no existen estudios que reporten la asociación de DM, y el estadio de retinopatía, con el tipo de oclusión venosa retiniana en población mexicana.

En nuestra población, la comorbilidad ocular mas frecuente fue el GNV, esto refleja el avanzado estado en el se presentan a consulta, la demora en la búsqueda de atención medica especializada repercute en el pronostico visual y en la calidad de vida de los pacientes.

El glaucoma predispone al desarrollo de OVR^{xii}, nuestra población no cuenta con servicio oftalmológico y la mayoría no había sido revisado previamente por un oftalmologo, al no existir información estadística sobre la asociación de glaucoma y oclusiones venosas retinianas en nuestra población esto constituye una importante línea de investigación.

BIBLIOGRAFIA

-
- ⁱ Diagnóstico y Tratamiento de la Oclusión Venosa De Retina. Evidencias y Recomendaciones, Catalogo maestro de guías de práctica clínica: iMSS-616-13.
- ⁱⁱ Asociación Mexicana de Retina A.C. Retina y Vítreo 1^a ed. JGH Editores. México, 2000.
- ⁱⁱⁱ Eye Disease Case-Control Study Group. Risk factors for central retinal vein occlusion. Arch Ophthalmol 1996;114:545–54.
- ^{iv} Jaulim B, Ahmed A, Khanam T, et al. Branch Retinal Vein Occlusion Epidemiology, Pathogenesis, Risk Factors, Clinical Features, Diagnosis, and Complications. An Update of the Literature. Retina, The Journal Of Retinal And Vitreous Diseases _ 2013 _ Volume 33 _ Number 5.
- ^v Klein R, Klein BE, Moss SE, Meuer SM. The epidemiology of retinal vein occlusion: The Beaver Dam Eye Study. Trans Am Ophthalmol Soc 2000; 98:133–141; discussion 41–43.
- ^{vi} David R, Zangwill L, Badarna M, Yassur Y. Epidemiology of retinal vein occlusion and its association with glaucoma and increased intraocular pressure. Ophthalmologica 1988; 197:69–74.
- ^{vii} Nikolas J.S. London and Gary Brown. Update and review of central retinal vein occlusion. Curr Opin Ophthalmol 22:159–165.
- ^{viii} A randomized clinical trial of early panretinal photocoagulation for ischemic central vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group N report. Ophthalmology 1995; 102:1434–1444.
- ^{ix} Natural history and clinical management of central retinal vein occlusion. The Central Vein Occlusion Study Group. Arch Ophthalmol 1997; 115:486– 491.
- ^x Méndez-Martínez NR. Características epidemiológicas de la enfermedad oclusiva venosa de la retina en población Mexicana. Rev. Mex. Oftalmol. 2003; 77 (6):217-220.
- ^{xi} Velázquez MD, Rosas P.M., Lara E.A, y col. Hipertensión arterial en México; resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. Arch.Cardiol. Mex.2002;72-84
- ^{xii} Klein BE1, Meuer SM, Knudtson MD, Klein R. The relationship of optic disk cupping to retinal vein occlusion: the Beaver Dam Eye Study. Am J Ophthalmol. 2006 May;141(5):859-62. Epub 2006 Mar 9.