
Las hipersomnias: diagnóstico, clasificación y tratamiento

Hypersomnia: diagnosis, classification and treatment

M. E. Erro, B. Zandío

RESUMEN

La hipersomnía o somnolencia diurna excesiva es una queja frecuente en la práctica neurológica y puede ser debida a múltiples trastornos. Puede definirse como la sensación subjetiva de sueño a una hora inapropiada. Hay que tener en cuenta que en ocasiones la hipersomnía no viene referida por el paciente como tal sino que lo que aqueja es cansancio o fatiga. Para abordar el diagnóstico de la hipersomnía es necesaria una historia clínica detallada. Un diagnóstico correcto permitirá un correcto abordaje terapéutico lo cual tiene una gran importancia dada la repercusión social y laboral de la hipersomnía. Dentro de los síndromes con somnolencia diurna excesiva podemos encontrar trastornos intrínsecos del sueño como la narcolepsia o hipersomnía secundaria a otras enfermedades o como efecto secundario de diversos fármacos.

Palabras clave. Somnolencia. Sueño. Narcolepsia.

ABSTRACT

Hypersomnia or excessive daytime sleepiness is common in neurological practice and may have different etiologies. Hypersomnia may be defined as sleepiness at an inappropriate time or in an inappropriate situation. It is important to consider that hypersomnia is at times referred to as tiredness or fatigue. A detailed clinical history is essential to reach an accurate diagnosis. A correct diagnosis is necessary to initiate the appropriate treatment considering the negative social and occupational consequences of hypersomnia. Excessive daytime sleepiness syndromes include primary sleep disorders like narcolepsy and hypersomnia secondary to several neurological and psychiatric disorders and also as an adverse effect of numerous drugs.

Key words. Somnolence. Sleep. Narcolepsy.

An. Sist. Sanit. Navar. 2007; 30 (Supl. 1): 113-120.

Servicio de Neurología. Hospital de Navarra,
Pamplona

Correspondencia:
Dra. María Elena Erro Aguirre
Servicio de Neurología
Hospital de Navarra
C/Irunlarrea, 3
31008 Pamplona
Tfno. 848 422292
Fax 848 422303
E-mail: elena.erro.aguirre@cfnavarra.es

INTRODUCCIÓN

La hipersomnolia supone una queja común en la práctica neurológica diaria. La somnolencia puede definirse como un estado fisiológico que promueve el establecimiento del sueño. La excesiva somnolencia diurna (ESD) puede definirse como la sensación subjetiva de sueño a una hora o en una situación inapropiada que ocurre a diario durante al menos tres meses. Los pacientes pueden referirla como cansancio o fatiga. Otras veces sucede que la hipersomnolia es negada por el paciente como en algunos casos de síndrome de apnea-hipopnea del sueño (SAHS)¹. Los síndromes con ESD afectan al 4-6% de la población². Muchas enfermedades neurológicas pueden asociarse a excesiva somnolencia diurna dentro de las que podemos destacar la enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Las neuropatías periféricas y otros trastornos neuromusculares que producen dolor crónico dificultan conciliar el sueño lo que a su vez tiene como consecuencia una ESD^{2,3}. La hipersomnolia conlleva problemas de concentración, de memoria y del humor y repercute en las actividades de la vida diaria.

DIAGNÓSTICO. ESCALAS

El abordaje diagnóstico comienza con una historia clínica precisa (Tabla 1). Existen una serie de exploraciones que ayudan al diagnóstico de las hipersomnias. Dado que se ha dedicado un capítulo en esta monografía a las exploraciones neurofisiológicas que se emplean para estudiar el sueño no entraremos en comentarios más

extensos. Estas exploraciones son: el test de latencias de sueño en siestas múltiples (TLSM), el test de mantenimiento de la vigilia y la polisomnografía o registro de sueño nocturno⁴.

Para medir la hipersomnolia se han introducido una serie de escalas subjetivas que requieren una capacidad de introspección por parte del paciente. La escala de somnolencia de Epworth (Tabla 2) ofrece un método apropiado aunque con la limitación de que se induce al sujeto a imaginarse en situaciones en las que quizás nunca han estado⁵. También resulta útil contrastar la opinión del paciente con la de algún familiar cercano.

HIPERSOMNIA SECUNDARIA A SUEÑO NOCTURNO INSUFICIENTE O FRAGMENTADO

Sueño insuficiente. Es la causa más común de hipersomnolia y puede reflejar una pobre higiene del sueño o una privación de sueño auto o socialmente impuesta^{1,3}. Suele ocurrir en individuos adultos con trabajos de responsabilidad que a lo largo de al menos tres meses duermen 5 horas o menos cada noche, tienen dificultad para levantarse por las mañanas y experimentan episodios de somnolencia brusca durante el día. El requerimiento de horas de sueño de un adulto se estima que es de 7 horas. Si las deudas de sueño no se reparan surgen contratiempos como trastornos del humor, cognitivos, falta de concentración, fatiga crónica, etc.^{3,4}.

Sueño fragmentado. La calidad del sueño es tan importante como la cantidad.

Tabla 1. Anamnesis sobre el sueño.

-
- ¿El paciente presenta somnolencia o astenia?
 - Hora de acostarse, de levantarse, calidad del sueño y si trabaja a turnos
 - Ronquidos o apneas durante el sueño
 - Breves episodios de debilidad muscular desencadenados por emociones
 - Sensaciones incómodas en las piernas por las noches
 - Trastornos del estado anímico
 - Consumo de drogas
 - Condiciones médicas: dolor crónico
 - Si es posible, preguntar al compañero de cama
-

Tabla 2. Escala de somnolencia de Epworth.

Se pregunta a los pacientes sobre el grado de somnolencia que sienten en diferentes situaciones. Deben cuantificar de 0 a 3 la probabilidad de quedarse dormido.

Grados

- 0 = nunca
- 1 = ligera probabilidad
- 2 = moderada probabilidad
- 3 = gran probabilidad

Situaciones

- Sentado leyendo
- Viendo televisión
- Sentado inactivo en un espacio público (teatro o conferencia)
- Como pasajero en un coche durante una hora sin parar
- Sentado descansando por la tarde
- Sentado tranquilamente después de comer sin alcohol
- En un coche parado en un atasco

Una puntuación de más de 11 sugiere una alta probabilidad de tener un trastorno del sueño.

La continuidad es el factor más importante para que el sueño sea reparador. El sueño puede fragmentarse por periodos de vigilia obvios para el paciente o acompañante y también pueden ocurrir breves despertares o fragmentaciones más ocultas que pueden pasar desapercibidas¹. En este apartado se sitúan los trastornos respiratorios que se abordan desde distintas perspectivas en otros capítulos de esta monografía.

Los movimientos periódicos de las piernas durante el sueño representan una causa común de fragmentación del sueño. Anteriormente se denominaba a este trastorno mioclono nocturno. Consiste en movimientos involuntarios repetitivos de las extremidades (generalmente las piernas y ocasionalmente los brazos) pero no verdaderas mioclonías, que ocurren durante el sueño. La patogénesis de estos movimientos no está clara. Se ha propuesto que puedan tener un origen encefálico o espinal. Predominan en el sueño ligero no-REM, son menos frecuentes en el sueño profundo y raro en el sueño REM. Pueden asociarse o no a breves despertares electroencefalográficos. Si son muy frecuentes fragmentan el sueño. Su prevalencia se desconoce pero aumenta con la edad y es

más frecuente en individuos con síndrome de piernas inquietas. Tanto los movimientos periódicos de las piernas como el síndrome de piernas inquietas se asocian a varias enfermedades médicas como el déficit de hierro, folatos, enfermedad renal, neuropatía periférica, parkinsonismo y enfermedades medulares. Los movimientos empeoran con la cafeína, neurolépticos y antidepresivos. A veces el propio paciente ignora su trastorno que es referido por su acompañante de cama. Suele responder bien a agonistas dopaminérgicos, benzodiazepinas, antiepilépticos y beta-bloqueantes⁶.

Varias enfermedades se asocian a fragmentación del sueño: artritis, dolor crónico de cualquier naturaleza, epilepsia, asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, disfunción urinaria, reflujo gastroesofágico y síndrome del colon irritable.

TRASTORNOS PRIMARIOS DEL MANTENIMIENTO DEL ESTADO DE ALERTA O VIGILIA

Narcolepsia. Es una enfermedad neurológica crónica que causa hipersomnias excesivas y en la mayoría de los casos catalepsia (breves ataques de debilidad desen-

cadenados por emociones). La prevalencia de la narcolepsia se estima en un 0,026% de la población⁷.

La etiología de la narcolepsia se desconoce. El hecho de que ocurra a veces en varios miembros de una familia supone que puede tener una base genética. La predisposición genética va estrechamente ligada a ciertos antígenos del sistema mayor de histocompatibilidad (HLA). Tiene una gran asociación con el HLA DR2, la asociación más estrecha es con el HLA DQB1*0602 presente en el 95% de pacientes narcolépticos, en el 40% de los narcolépticos sin cataplejía y en el 18-35% de la población general⁸. La importancia de la asociación con el HLA es incierta y se desconoce cómo estos antígenos predisponen a la narcolepsia. Respecto a la patogenia es de importancia el descubrimiento de un péptido neurotransmisor hipotalámico llamado hipocretina⁹. Se descubrió que en perros narcolépticos existía una mutación en el receptor de membrana de la hipocretina-2. También se descubrió que las concentraciones de hipocretina estaban muy reducidas en líquido cefalorraquídeo en pacientes con narcolepsia y cataplejía y se ha demostrado en cerebros postmortem una reducción de las concentraciones de hipocretina 1 y 2. Es posible que en los pacientes con narcolepsia se pierdan las neuronas hipotalámicas productoras de hipocretina por un mecanismo inmunológico¹⁰. La determinación de hipocretina en líquido cefalorraquídeo podría tener valor diagnóstico en casos difíciles¹¹. Parece ser que la hipocretina interviene en el mantenimiento de los estados de consciencia como coordinador a nivel diencefálico del sueño y la vigilia. En la narcolepsia se produce una mala regulación de la vigilia y del sueño, en particular del sueño REM, y no se mantienen los límites normales entre vigilia y sueño. Los pacientes con narcolepsia entran rápidamente en sueño REM cuando se duermen, a veces de forma inmediata y la cataplejía, parálisis del sueño y alucinaciones hipnagógicas son intrusiones de sueño REM (con atonía y ensoñaciones) en la vigilia. Así, el estudio de la narcolepsia ha permitido establecer el concepto de que el sueño y la vigilia no son estados mutuamente excluyentes y

que elementos de un estado pueden irrumpir de forma inapropiada en el otro².

Se considera que el síndrome completo incluye crisis de sueño diurno, crisis de cataplejía, alucinaciones hipnagógicas y parálisis del despertar. Sin embargo, muchos expertos coinciden en afirmar que sólo las dos primeras son verdaderamente características del síndrome mientras que las dos segundas son más inespecíficas^{5,12}.

Los síntomas pueden comenzar a cualquier edad, incluso en niños, aunque la edad más frecuente de comienzo es la segunda o tercera década. El síntoma de inicio suele ser la hipersomnia a la que se añaden el resto, a veces varios años después. Estos síntomas persisten durante toda la vida. Los síntomas de la narcolepsia tienen gran impacto en las relaciones sociales y laborales y en definitiva en la calidad de vida del paciente⁵.

La hipersomnia conlleva un sentimiento de somnolencia casi continuo y crisis o ataques intensos e irresistibles de sueño en diversos intervalos a lo largo del día. Los momentos del día más propicios para el sueño y los factores que facilitan el sueño en personas normales también lo hacen en los pacientes con narcolepsia. Las siestas de la narcolepsia duran de varios minutos a una hora. En ocasiones la entrada en sueño es muy brusca y el paciente puede llegar a caerse si está de pie⁵.

La cataplejía consiste en una pérdida del tono muscular parcial o generalizado, casi siempre bilateral en respuesta a emociones como diversión o enfado. Los ataques generalizados pueden provocar caídas, la consciencia está preservada, no hay relajación de esfínteres y la duración es de menos de un minuto. Algunas crisis de cataplejía cursan exclusivamente con diplopía lo que puede inducir errores de diagnóstico¹³.

La parálisis del despertar consiste en la incapacidad para moverse durante un minuto o dos al comienzo o al final del sueño y las alucinaciones hipnagógicas son vívidas ensoñaciones al comienzo o (hipnapómpicas) al final del sueño¹².

La alteración de la arquitectura del sueño nocturno no es un trastorno prima-

rio de la narcolepsia sino una consecuencia del exceso de sueño diurno. Al comienzo de la enfermedad y en algunos pacientes durante toda ella, la arquitectura del sueño es normal¹³. Para establecer el diagnóstico no existe una prueba biológica específica. La mayoría de los autores coinciden en que sólo se debería diagnosticar a los pacientes que presentan la asociación narcolepsia-cataplejía. Estos pacientes tienen una latencia de sueño REM muy corta con dos o más siestas en REM en el TLSM. El sueño nocturno está muy fragmentado, la primera fase REM aparece muy pronto, puede haber fases de sueño intermedio (REM sin atonía) y despertares desde fase REM^{3,14}.

Respecto al tratamiento de la narcolepsia hay que aplicar por un lado medidas generales consistentes en informar al paciente y familiares sobre las características de la enfermedad y en ocasiones es necesario un apoyo psicológico. Los pacientes narcolépticos deben cumplir unas estrictas medidas de higiene del sueño cumpliendo horarios de sueño regulares con algunas siestas planificadas a lo largo del día^{4,5}.

En cuanto al manejo farmacológico, se debe tratar por un lado la somnolencia excesiva con derivados anfetamínicos (dexanfetamina o metilfenidato) o modafinilo, agonista adrenérgico α -1, cuya eficacia viene avalada por ensayos randomizados controlados. No se han hecho estudios para comparar la eficacia de anfetaminas y modafinilo. A favor del uso de anfetamínicos está su menor coste y su posible eficacia en la cataplejía. El modafinilo tiene la ventaja de que no se desarrolla tolerancia,

tiene un bajo potencial de abuso y tiene menos efectos secundarios. Los efectos secundarios más comunes de los derivados anfetamínicos son irritabilidad, trastornos del humor, cefalea, palpitaciones, sudoración, temblor, anorexia e insomnio mientras que el modafinilo puede producir náuseas, cefalea y rinitis y puede interactuar con los anticonceptivos. El oxibato sódico (también llamado gamma-hidroxibutirato), de reciente introducción en Europa, es un neurotransmisor/neuromodulador que actúa sobre sus propios receptores y también puede estimular a los receptores GABA-B. Mejora el sueño nocturno, la hipersomnía diurna y es eficaz en la cataplejía. Conlleva cierto riesgo potencial de abuso que se ha visto que es bajo en pacientes narcolépticos. También puede producir enuresis y sonambulismo. La dosis de inicio es de 4,5 g dividida en dos dosis nocturnas de 2,25 g. La dosis óptima oscila entre 6 y 9 g/noche, repartidos en dos dosis. La selegilina es un potente e irreversible inhibidor selectivo de la MAO-B que puede reducir los episodios diurnos de somnolencia hasta en un 45%. No tiene potencial de abuso. Las recomendaciones para el tratamiento de la narcolepsia se resumen en la tabla 3^{15,16}.

La cataplejía se reduce por el oxibato sódico y mediante antidepresivos que suprimen el sueño REM. La clomipramina a dosis de 10-150 mg/día es eficaz, también la fluoxetina, otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los inhibidores combinados de serotonina y noradrenalina (venlafaxina) también son eficaces. Un ensayo abierto con reboxetina (inhibidor de la recaptación de la noradre-

Tabla 3. Tratamiento de la hipersomnía en la narcolepsia.

	Dosis diaria	Frecuencia
Modafinilo	100-400 mg	1-2 (veces/día)*
Oxibato sódico	4,5-9 g	2 veces/noche
Metilfenidato	10-60 mg	1-2 (veces/día)*
Dexanfetamina	10-60 mg	2-4 (veces/día)*

*No se aconseja tomar la última dosis a última hora de la tarde porque puede alterar el sueño nocturno

nalina) ha sido eficaz para la hipersomnía y para la cataplejía. Las recomendaciones para el tratamiento de la narcolepsia se resumen en la tabla 4^{15,16}.

Si no hay apneas de sueño asociadas se puede utilizar un hipnótico no benzodiacepínico o una benzaodiacepina de acción muy corta para mejorar el sueño nocturno¹⁵. En pacientes con cataplejía grave de comienzo reciente un ensayo con inmunoglobulina humana ha demostrado ser eficaz¹⁷. El desarrollo de drogas relacionadas con la hipocretina puede ser el futuro¹⁸.

Hipersomnía idiopática. Es un trastorno raro, pobremente definido, que se caracteriza por hipersomnía sin cataplejía o alteración del sueño nocturno. Se piensa que es menos frecuente que la narcolepsia pero es difícil determinar su prevalencia porque se carece de criterios de diagnóstico. Los síntomas comienzan en la adolescencia o edad adulta temprana. La etiología y fisiopatología del trastorno se desconoce, pero en un subgrupo de pacientes existe el antecedente de una infección vírica. Se conoce de la existencia de casos familiares con alta asociación al HLA-Cw2. Los pacientes con hipersomnía idiopática refieren un aumento del tiempo total de sueño (duermen 10 horas o más). Las siestas diurnas son más prolongadas y menos irresistibles que en la narcolepsia y no suelen ser reparadoras. La polisomnografía revela un acortamiento de la latencia de entrada en sueño con arquitectura del sueño normal. El despertar matutino es muy laborioso. También está reducida la latencia media de sueño en el TMS pero no se ven entradas precoces en sueño REM. El tratamiento incluye medidas higiénicas

de sueño y derivados anfetamínicos^{3,12,14}.

Síndrome de Kleine-Levin. Es un trastorno infrecuente que cursa con hipersomnía periódica o recurrente y ocurre en adolescentes, con un ligero predominio en varones. Los episodios recurrentes de hipersomnía se acompañan de hiperfagia, agresividad e hipersexualidad y duran días o semanas separadas por intervalos de semanas o meses. Durante los períodos sintomáticos los individuos pueden dormir hasta 18 horas al día y están confusos e irritables el resto del tiempo. La etiología del síndrome se desconoce. Se ha encontrado una asociación con el HLA DQB1*0201. El tratamiento con estimulantes es parcialmente eficaz. Se ha empleado como tratamiento preventivo litio, valproato y carbamacepina con resultados variables. Con el paso del tiempo los episodios se hacen menos frecuentes^{3,12,14}.

ENFERMEDADES DEL SISTEMA NERVIOSO QUE CURSAN CON HIPERSOMNIA

Muchas encefalopatías tóxicas y metabólicas pueden dar hipersomnía y suelen acompañarse de otros síntomas y signos. Lesiones estructurales del sistema nervioso pueden ocasionar hipersomnía¹⁹, sobre todo si se daña la formación reticular del tronco o las estructuras diencefálicas paramedianas (Fig. 1). También se ha visto después de encefalitis o traumatismos. Los pacientes epilépticos pueden tener hipersomnía como consecuencia de los tratamientos. La fragmentación del sueño y la hipersomnía son frecuentes en las demencias degenerativas. Los pacien-

Tabla 4. Tratamiento de la cataplejía en la narcolepsia.

	Dosis diaria	Efectos secundarios
Oxibato sódico	4,5-9 g	Náuseas, vómitos, cefalea, somnolencia, enuresis, temblor, parestesias.
Clomipramina	10-150 mg	Sequedad de boca, estreñimiento, somnolencia, retención urinaria, ganancia de peso, hipotensión
Fluoxetina	20-60 mg	Sequedad de boca, náuseas, disfunción sexual
Venlafaxina	37,7-300 mg	Anorexia, insomnio, nerviosismo, hipertensión

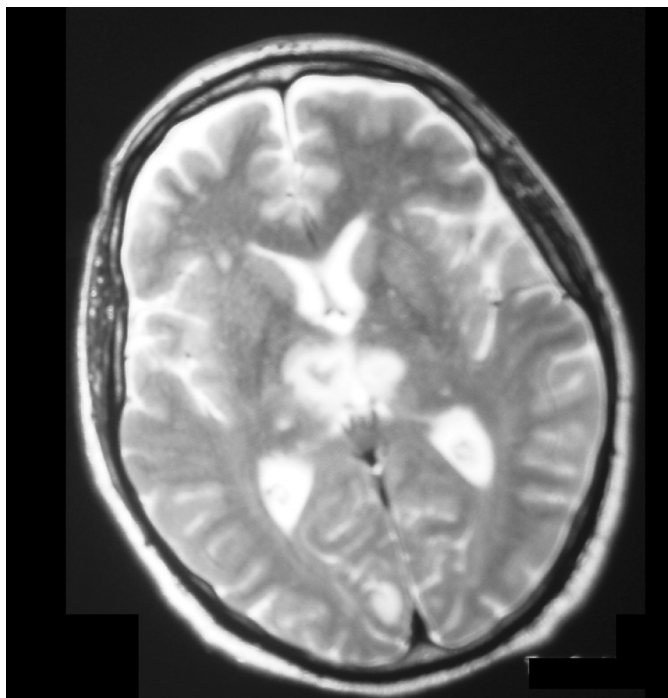


Figura 1. Imagen de resonancia magnética craneal potenciada en T2, corte axial, que muestra un infarto talámico bilateral secundario a una oclusión embólica de la arteria basilar.

tes con enfermedades neuromusculares pueden desarrollar hipersomnias asociadas al síndrome de apneas (centrales o periféricas) o al dolor o al síndrome de piernas inquietas³.

ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS E HIPERSOMNIA

A pesar de que la mayor parte de los pacientes con depresión sufren insomnio, algunos pueden referir hipersomnias. Se piensa que estos pacientes responden mejor a los inhibidores de la recaptación de la noradrenalina¹.

DROGAS E HIPERSOMNIA

Obviamente numerosos fármacos pueden provocar hipersomnias: sedantes, hipnóticos, antidepresivos, ansiolíticos, antihistamínicos, antiépilépticos, antihipertensivos, neurolépticos, agonistas

dopaminérgicos... Hay una gran susceptibilidad individual. Es importante tener en cuenta las interacciones farmacológicas y las enfermedades de base (renales o hepáticas) que pueden influir en la metabolización de estos fármacos^{1,3}.

BIBLIOGRAFÍA

1. GUILLEMINAULT C, BROOKS SN. Excessive daytime sleepiness. A challenge for the practising neurologist. *Brain* 2001; 124: 1482-1491.
2. MAHOWALD MW, SCHENCK CH. Insights from studying human sleep disorders. *Nature* 2005; 437: 1279-1285.
3. DAUVILLIERS Y. Differential diagnosis in hypersomnia. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2006; 6: 156-162.
4. ZARRANZ JJ, FERNÁNDEZ-BEDOYA AI. Abordaje diagnóstico y terapéutico de las hipersomnias. *Continua neurológica* 2000; 3: 52-62.

5. ZEMAN A, BRITTON T, DOUGLAS N, HANSEN A, HICKS J, HOWARD R et al. Narcolepsy and excessive daytime sleepiness BMJ 2004; 329: 724-728.
6. HORNYAK M, FEIGE B, RIEMANN D, VODERHOLZER U. Periodic leg movements in sleep and periodic limb movement disorder: prevalence, clinical significance and treatment. Sleep Med Rev 2006; 10: 169-177.
7. HUBLIN C, KAPRIO J, PARTINEN M, KOSKENVUO M, HEIKKILA K, KOSKIMIES S, et al. The prevalence of narcolepsy: an epidemiological study of the Finnish twin cohort. Ann Neurol 1994; 35: 709-716.
8. MIGNOT E, LIN L, ROGERS W, HONDA Y, QIU Y, LIN X et al. Complex HLA-DR and -DQ interactions confer risk of narcolepsy-cataplexy in three ethnic groups. Am J Hum Genet 2000; 68: 686-699.
9. DE LECEA L, SUTCLIFFE JG. The hypocretins and sleep. FEBS Journal 2005; 272: 5675-5688.
10. PEYRON C, FARACO J, ROGERS W, RIPLEY B, OVEREEM S, CHARNEY Y et al. A mutation in a case of early onset narcolepsy and a generalized absence of hypocretin peptides in human narcoleptic brains. Nat Med 2000; 6: 991-997.
11. MIGNOT E, LAMMERS GJ, RIPLEY B, OKUN M, NEVSIMALOVA S, OVEREEM S et al. The role of cerebrospinal fluid hypocretin measurements in the diagnosis of narcolepsy and other hypersomnias. Arch Neurol 2002; 59: 1553-1562.
12. BLACK JE, BROOKS SN, NISHINO S. Narcolepsy and syndromes of primary excessive daytime somnolence. Seminars Neurol 2004; 24: 271-282.
13. GARCÍA-BORREGUERO D, SANTAMARÍA J, ZARRANZ JJ, FERNÁNDEZ-BEDOYA A. Enfermedades del sueño y del mantenimiento de la vigilia. En: Zarranz JJ. Neurología Elsevier Science, 2003: 851-878.
14. BLACK JE, BROOKS SN, NISHINO S. Conditions of primary excessive daytime sleepiness. Neurol Clin 2005; 23: 1025-1044.
15. BILLIARD M, BASSETTI C, DAUVILLIERS Y, DOLENC-GROSELI L, LAMMERS GJ, MAYER G et al. EFNS guidelines on management of narcolepsy. Eur J Neurology 2006; 13: 1035-1048.
16. IRANZO DE RIQUER A. Actualización en trastornos del sueño. Neurología 2006;2 :3-9.
17. DAUVILLIERS Y, CARLANDER B, RIVIER F, TOUCHON J, TAFTI M. Successful management of cataplexy with intravenous immunoglobulins at narcolepsy onset. Ann Neurol 2004; 56: 905-908.
18. MIGNOT E, NISHINO S. Emerging therapies in narcolepsy-cataplexy. Sleep 2005; 28: 754.
19. AJURIA I, GÁLLEGO J, ERRO ME. Obnubilación y parálisis de la mirada vertical secundaria a infarto talámico paramediano bilateral. Neurología 2004; 19: 272.