



GOBIERNO
DE ESPAÑA

MINISTERIO
DE SANIDAD



Vol. II - Nº 1

Enero/Junio 2020

PROTOCOLOS CONJUNTOS DE ATENCIÓN PRIMARIA-ATENCIÓN ESPECIALIZADA PARA EL MANEJO DE MEDICAMENTOS

DIRECCIÓN TERRITORIAL DE CEUTA
GERENCIA DE ATENCIÓN SANITARIA

DIRECCIÓN DE ATENCIÓN ESPECIALIZADA – DIRECCIÓN DE ATENCIÓN PRIMARIA

PROTOCOLO DE USO RACIONAL DE LOS INHIBIDORES DE LA BOMBA DE PROTONES

ÍNDICE:	Página
Introducción.....	3
Utilización de inhibidores de la bomba de protones Ceuta	4
Indicaciones - Eficacia	6
Seguridad.....	12
Interacciones.....	13
Uso adecuado y aspectos del tratamiento a revisar.....	14
Desprescripción	14
Utilización en el ámbito hospitalario	15
Educación sanitaria.....	18

AUTORES:

Juan Carlos García de Paredes Esteban y Mohamedi Abdelkader Maanan.

COMITÉ EDITORIAL:

Comisión Permanente del Uso Racional del Medicamento (Atención Primaria):

Mohamed Abdalkader Maanan, Juan Carlos G^a de Paredes Esteban, M^a Inés Peralta Martín, África Fernández Maese, Yolanda González Ramos, Francisco de la Torre Pérez, Mariam Mohamed Haddu, Maissa Melehi el Assali, Amer Alami, María Inmaculada Guerrero Miralles, José Javier Querol Gutiérrez y Consuelo Sánchez García.

COORDINADOR:

Juan Carlos García de Paredes Esteban



EDITA: © INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA
Servicio de Recursos Documentales y Apoyo Institucional
C/ Alcalá, 56 – 28014 Madrid
Periodicidad: Semestral
ISSN: 2660-8642 NIPO: 135-20-001-5
Catálogo de publicaciones de la Administración del Estado:
<http://cpaga.mpr.gob.es>

INTRODUCCIÓN

Los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) son fármacos que actúan inhibiendo de manera irreversible la enzima H/K -ATPasa de las células parietales de la mucosa gástrica. Se sitúan entre los fármacos más prescritos y utilizados por la población en nuestro medio, siendo el omeprazol el fármaco más prescrito en Ceuta.

Se estima que una de cada 10 personas toma un IBP diariamente, cifra que se encuentra por encima de la de otros países europeos. En general, se considera que los IBP son fármacos seguros, aunque no están exentos de riesgos; en su utilización a largo plazo se ha descrito un aumento del riesgo de fracturas osteoporóticas, infecciones entéricas, neumonía, hipomagnesemia o déficit de hierro y vitamina B12, un mayor riesgo de enfermedad renal crónica, demencia, fractura ósea, infarto de miocardio e incluso neoplasias gastrointestinales.

Es por ello que su uso a largo plazo sólo se recomienda en poblaciones y circunstancias clínicas concretas; sin embargo, en Ceuta hay un porcentaje alto de casi un 30 % de mayores de 65 años y un 5 % de la población menor de 65 años que tienen prescrito un IBP de forma crónica. Pero probablemente este consumo sea aún mayor, si se tiene en cuenta el consumo de IBP sin prescripción médica.

Ante estos datos, resulta relevante conocer qué parte de esta elevada exposición poblacional a los IBP se ajusta a una prescripción prudente y basada en la evidencia y en qué casos nos deberíamos plantear una desprescripción de tratamientos. De hecho, disponemos de estudios, tanto nacionales como internacionales, en los que se estima que en torno al 50-70 % de los tratamientos son inadecuados en cuanto a la indicación, la dosificación y/o la duración del tratamiento.

Los IBP no son «protectores» como coloquialmente se les denomina sino que son fármacos con sus beneficios esperados y posibles reacciones adversas. La prescripción inadecuada de IBP es un problema común y afecta a todos los niveles asistenciales.

Con el objetivo de sensibilizar a los profesionales sanitarios sobre el problema del sobre consumo de los IBP y ayudarles a determinar cuándo utilizarlos, cuál seleccionar y en qué circunstancias y cómo desprescribirlos, esta Dirección de Atención Primaria de INGESA-Ceuta en estrecha colaboración con Atención Especializada, La Inspección de Farmacia de la Dirección Territorial y dentro de la Comisión del Uso Racional del Medicamento de esta Dirección de AP, ha promovido la elaboración de un Protocolo de Uso Racional de los IBP, como guía de referencia para su implementación tanto en el ámbito de la AP como en el ámbito Hospitalario.

UTILIZACIÓN DE IBP EN CEUTA ¹

El consumo de IBP en Atención Primaria Ceuta ha pasado de 121,2 DHD en 2012 a 106,2 DHD en 2018, lo que supone un descenso de un 12%, en parte explicado por el descenso del consumo de omeprazol. A pesar de esto, omeprazol sigue siendo el IBP más utilizado con 83,71 DHD en 2018.

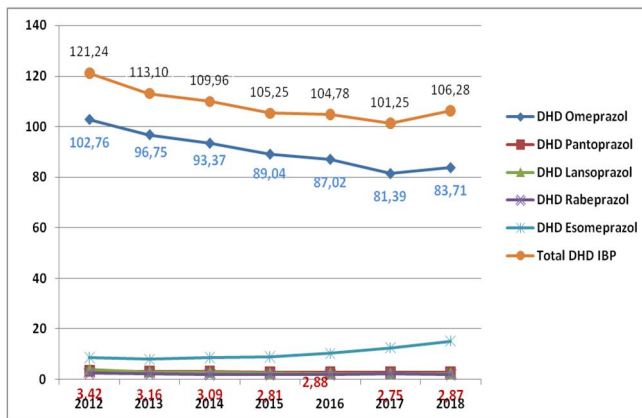


Figura 1. Evolución del consumo de IBP

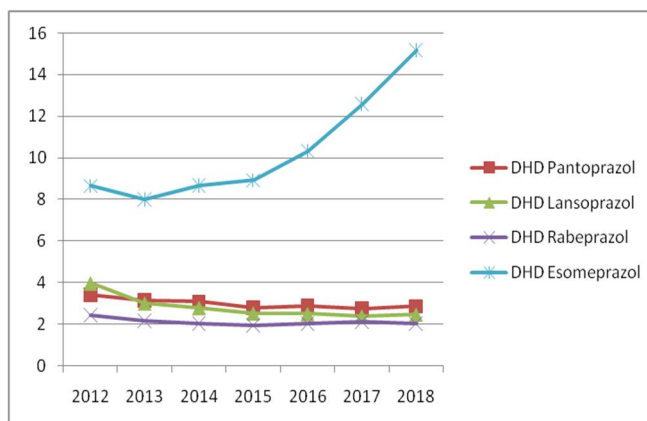


Figura 2. Gráfica ampliada de la evolución del consumo del resto de IBP

Esomeprazol es el IBP que experimenta un mayor crecimiento en el periodo analizado, pasando de 8,7 DHD en 2012 a 15,19 DHD en 2018, en seis años casi duplica su consumo. El consumo del resto de IBP (pantoprazol, lansoprazol y rabeprazol) se ha mantenido estable en los últimos años, estando su consumo entre 2 y 4 DHD.

En general, en nuestro ámbito se observa una utilización menor de medicamentos IBP en comparación con los últimos datos disponibles según la “organisation for economic co-operation and development (oecd)”². Aún así, se estima que una de cada 10 personas toma un IBP diariamente.

Variable	A02B-Drugs for peptic ulcer and gastro-oesophageal reflux diseases (GORD)							
Measure	Defined daily dosage per 1 000 inhabitants per day							
Year	2010	2011	2012	2013	2014	2015	2016	2017
Country								
Spain	116,5	120,6	120,7	121,8	125,2	124,8	125,6	..
Netherlands	88,3	99,5	94,8	103,7	110,5	115,3	124,2	..
Belgium	79,7	83,8	87,7	91,3	95,4	100,1	108,7	..
United Kingdom	71,4	77,1	84,3	93,2	98,4	103,2	106,1	..
Portugal	73	73,5	78,9	90,3	92,4	94,5	96,9	91,8
Germany	69,5	75,7	81,6	85,9	90,8	93,5	94,7	..
Luxembourg	72,7	77,3	80,7	82,8	85,5	89,4	87,9	86,7
Sweden	59,7	63,8	67,7	70,7	73,1	76,8	79,8	80,7
Australia	68,8	71,5	73,3	76,2	77,8	77,5	78,1	..
Italy	..	72,6	78,5	82,8	84,8	87,2	77,8	76,5

Tabla 1. Países de la oecd con mayor consumo en DHD de IBP

En el año 2018, el consumo de omeprazol representó el 78,8 % del total de IBP. Este consumo generó un impacto económico de 202.044,59 €, suponiendo el 32 % del total del grupo de IBP. Esomeprazol sin embargo, con un consumo mucho menor, 14,23 %, supuso un impacto económico de 296.117,28 € que supera con creces el del IBP de elección omeprazol.

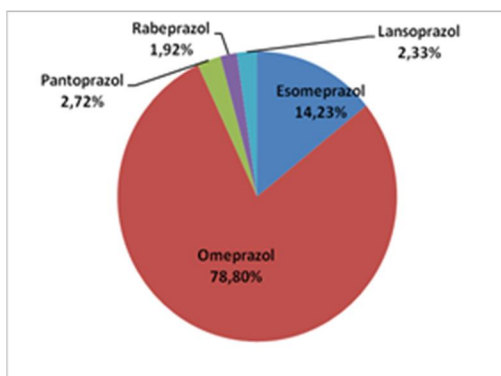


Figura 3. Porcentaje de utilización de los diferentes IBP en Ceuta en el año 2018

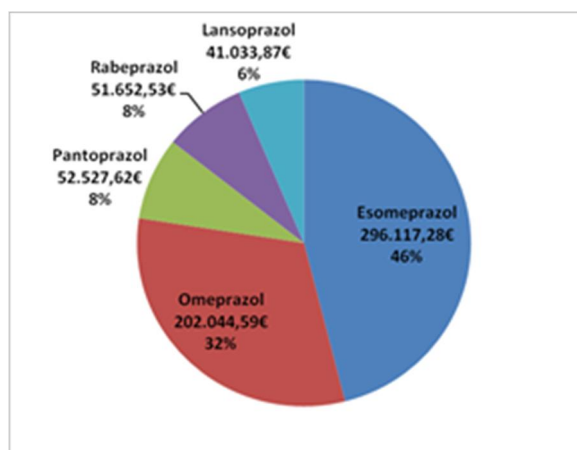


Figura 4. Impacto económico de IBP desglosado en Ceuta en el año 2018 (total 643.375,89 €)

En la tabla 2 podemos observar el ahorro estimado a partir de los datos de consumo del año 2018 en Ceuta. Si todas las prescripciones de IBP hubieran sido de omeprazol, el ahorro estimado ascendería a 387.536,63 €.

Tabla 2
Coste incremental y ahorro estimado en IBP

Principio activo	Coste DDD (€)	Coste incremental* (€)	DDD consumidas**	Ahorro estimado*** (€)
Omeprazol	0,08		2.438.128,00	
Esomeprazol	0,67	0,59	440.431,18	259.854,39
Pantoprazol	0,62	0,54	84.140,00	45.435,60
Rabeprazol	0,87	0,79	59.346,00	46.883,34
Lansoprazol	0,57	0,49	72.170,00	35.363,30
			Ahorro total (€)	387.536,63

*Coste incremental: Coste DDD medicamento - coste DDD medicamento elección.

**DDD consumidas durante 2018.

***Ahorro estimado: Coste incremental x DDD.

INDICADORES, EFICACIA ²⁻¹⁷

En la tabla 3 se recogen las indicaciones autorizadas en adultos de los distintos IBP comercializados en España.

Tabla 3. Indicaciones autorizadas en adultos de los IBP por vía oral según ficha técnica.

<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la úlcera duodenal y de la úlcera gástrica benigna y prevención de las recidivas.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la úlcera duodenal y/o gástrica asociada a <i>Helicobacter pylori</i>: terapia de erradicación.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de recidivas en el ERGE.
<ul style="list-style-type: none"> • Profilaxis y tratamiento de la úlcera gástrica y duodenal inducida por AINEs en pacientes de riesgo.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del Síndrome de Zollinger Ellison (SZE).

Uso en pediatría

Lansoprazol, pantoprazol y rabeprazol no están recomendados para su uso en niños y adolescentes menores de 18 años de edad debido a la escasez de datos sobre seguridad y eficacia.

○ **Omeprazol**

Niños mayores de un año de edad y que pesen = 10 kg

- Tratamiento de la esofagitis por reflujo.
- Tratamiento sintomático del ardor y regurgitación ácida en la enfermedad por reflujo gastroesofágico.

Niños mayores de 4 años y adolescentes

- En combinación con antibióticos para el tratamiento de la úlcera duodenal provocada por H. pylori.

○ **Esomeprazol**

A partir de 12 años para:

Enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)

- Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo.
- Control a largo plazo de pacientes con esofagitis curada para prevenir las recidivas.
- Tratamiento sintomático del ERGE.

En combinación con antibióticos en el tratamiento de úlcera duodenal causada por Helicobacter pylori.

Tabla 4. Dosis orales equipotenciales entre los IBP

IBP	Dosis baja	Dosis estándar
Omeprazol	10 mg	20 mg
Pantoprazol	20 mg	40 mg
Lansoprazol	15 mg	30 mg
Esomeprazol	10 mg	20 mg
Rabeprazol	10 mg	20 mg

Eficacia

1. - Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE)

El manejo terapéutico del ERGE se orientará a la existencia o no de estudio endoscópico previo y a la frecuencia y severidad de los síntomas.

Es una enfermedad de carácter crónico que presenta episodios de intensidad variable y periodos intermitentes de remisión; se requiere un tratamiento de IBP a largo plazo, que puede ser continuo, intermitente o bajo demanda.

Los IBP son más eficaces que los antihistamínicos H2 en el tratamiento del ERGE, también reducen el tamaño de la bolsa de ácido y aumentan el pH (de 1 a 4) de su contenido.

No se ha demostrado una diferencia clínica entre los distintos IBP, cuando se utilizan a dosis equivalentes en el alivio de los síntomas del ERGE. El principio activo de elección es el omeprazol.

Tabla 3. ERGE. Pauta de elección

SIN ENDOSCOPIA PREVIA	
Síntomas leves de reflujo (< 2 episodios/semana)	Considerar almagato o anti-H2. Omeprazol 20 mg/día, en episodios sintomáticos.
Síntomas moderados o frecuentes (> 2 veces/semana o deterioro de la calidad de vida)	Omeprazol 20 mg/día, en episodios sintomáticos. Si no hay respuesta o mejoría, Omeprazol 40 mg/día, dividido en 2 tomas, 4 - 8 semanas.
CON ENDOSCOPIA	
Esofagitis leve (grado A) y Esofagitis moderada (Grado B)	Omeprazol 20 mg/día, 4 semanas. Si no hay respuesta: Omeprazol 40 mg/día, dividido en 2 tomas 4 - 8 semanas.
Esofagitis Grave (grado C y D)	Omeprazol 20 mg/día, 4 semanas. Si toma de medicación previa, Omeprazol 40 mg/día, durante 8 semanas. En caso de regurgitación importante añadir un procinético. Tras la remisión de los síntomas, mantener la dosis mínima eficaz y disminuir progresivamente hasta la retirada o plantear tratamiento a demanda si reaparición de síntomas.

En caso de falta de respuesta al tratamiento, es muy importante revisar aspectos relacionados con el cumplimiento terapéutico antes de valorar incrementos de dosis. Si se prescribe en dosis únicas, el IBP debe ser tomado preferentemente antes de la 1ª comida del día, ya que la mayor inhibición de la liberación de ácido se consigue después de un período de ayunas. La pauta fraccionada de omeprazol (20 mg c/12 h), puede conseguir una mayor supresión de ácido que una pauta única diaria de 40 mg. Si se fracciona la dosis, se recomienda administrar ambas dosis 30 minutos antes de desayuno y cena.

En portadores de sonda nasogástrica, para evitar el riesgo de obstrucción de ésta se recomienda administrar los microgránulos de omeprazol dispersos en 20 ml de solución de bicarbonato sódico 1M.

2. - Úlcera Péptica

El desarrollo de úlcera péptica (gástrica o duodenal) se asocia mayoritariamente a la infección por *Helicobacter pylori* o al uso de AINE, siendo excepcional su desarrollo por otras causas.

El manejo terapéutico de la úlcera péptica, se basa en la existencia o no de la infección por *Helicobacter pylori*. Una vez diagnosticado el paciente de úlcera péptica mediante la realización de una endoscopia, debe realizarse una prueba de detección de *H. pylori*.

2.1. Confirmación de la infección por H. Pylori e instauración de una pauta de erradicación con antibióticos y un IBP

Tabla 5. Algoritmo de tratamiento inicial y de rescate de la infección por H. Pylori

1ª Línea	TERAPIA CUADRUPLE CONCOMINANTE (OCAM) TERAPIA CUADRUPLE CON BISMUTO 10 -14 días		
↓			
2ª Línea	TERAPIA CUADRUPLE CON LEVOFLOXACINO (OLAB) 10 o 14 días	PYLERA + IBP 10 días	TERAPIA CUADRUPLE CON BISMUTO (OBMT) 10 o 14 días
↓			
3ª Línea	PYRELA + IBP 10 días	TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO (OBMT) 10 o 14 días	TERAPIA CUADRUPLE CON LEVOFLOXACINO(OLAB) 10 o 14 días
↓			
4ª Línea	TERAPIA CON RIFABUTINA 10 días		

EN ALERGIA A PENICILINA

1ª Línea	PYLERA + IBP 10 días	TERAPIA CUÁDRUPLE CON BISMUTO (BOMT)
DE RESCATE	IBP+ LEVOFLOXACINO+ CLARITROMICNA 10 días	

Tabla 6. Tratamiento y duración

Tratamiento	Fármacos	Duración(días)
Terapia cuádruple concomitante sin bismuto OCAM	Omeprazol 20 mg ^a /12 h Amoxicilina 1 g /12 h Claritromicina 500 mg /12 h Metronidazol 500 mg /12 h	14 días
Terapia cuádruple con bismuto clásica (OBMT)	Omeprazol ^a /12 h Bismuto 120/6h o 240 mg/12 h Doxiciclina 100 mg/12 h Metronidazol 500 mh/8 h	14 días
Terapia cuádruple con bismuto Pylera*	Omeprazol 20 ^a / 12 h Pylera* 3 caps/6 h: 140 mg subcitrate de bismuto potasio 125 mg metronidazol 125 mg clorhidrato de tetraciclina	10 días
Terapia cuádruple con levofloxacino y bismuto	Omeprazol 20 ^a /12 h Amoxicilina 1 g/12 h Levofloxacino 500 mg/12 h Succinato de bismuto 240 mg/12 h	14 días
Terapia triple con levofloxacino	Omeprazol 20 ^a /12 h Amoxicilina 1 g/12 h Levofloxacino 500 mg/12 h +/-Succinato de bismuto 240 mg/12 h	14 días
Terapia triple con rifabutina	Omeprazol 20 ^a /12 h Amoxicilina 1 g/12 h Rifabutina 150 mg/12 h +/-Succinato de bismuto 240 mg /12 h	10 días

V conferencia española de consenso en el tratamiento de la infección por H. Pylori

Fármacos, dosis y duración de los tratamientos erradicadores para la infección por Helicobacter pylori

- a) El beneficio de administrar IBP de última generación (rabeprazol o esomeprazol) y la utilización de dosis doble de éstos, no está claramente establecida en la terapia cuádruple.
- b) Aunque habitualmente se recomienda emplear tetraciclina clorhidrato, actualmente este antibiótico ya no se comercializa en España, por lo que se podría emplear en su lugar doxiciclina (aunque la experiencia es mucho más limitada y hay dudas sobre su equivalencia terapéutica).

2.2. Si no se confirma la existencia de H. Pylori, la causa más probable de úlcera péptica es el tratamiento con AINEs:

Úlcera péptica: Los IBP han demostrado ser el tratamiento de elección para la curación de las úlceras, tanto gástricas como duodenales. El tratamiento debe realizarse con dosis habituales de IBP, y la duración se establece en 4 a 8 semanas, en función de la gravedad de la úlcera.

Al igual que ocurre en el resto de las patologías que están indicados los IBP, el tratamiento de elección es el omeprazol, a dosis de 20 mg.

Úlcera duodenal: el análisis de la evidencia pone de manifiesto que no existen diferencias en las tasas de curación entre los distintos principios activos.

Úlcera gástrica: en tres estudios comparativos entre rabeprazol y omeprazol, no se encontraron diferencias significativas ni en la curación endoscópica ni en la eliminación de síntomas.

3.- Prevención de la úlcera duodenal y/o gástrica inducida por el tratamiento con AINEs

Todos los AINE producen en mayor o menor medida gastrolesividad, que puede llegar a ser grave, teniendo en muchas ocasiones el factor limitante de su utilización; por lo que para reducir las complicaciones derivadas de la utilización de AINE es importante identificar a los pacientes de alto riesgo y seleccionar la mejor estrategia terapéutica en función del riesgo del paciente.

No todos los pacientes tienen el mismo riesgo de desarrollar complicaciones graves como consecuencia de la ingesta de AINE. Un estudio epidemiológico reciente ha demostrado que la infección por H. pylori y el uso de AINE tienen efectos aditivos sobre el riesgo de sangrado por úlcera péptica.

Los antecedentes de hemorragia digestiva alta reciente es, probablemente el factor de riesgo más importante a la hora de prevenir futuras complicaciones con la administración de AINE.

Tabla 7. Factores de riesgo gastrointestinal

1. Historia previa ulcerosa.
2. Historia previa de hemorragia digestiva o perforación.
3. Edad > 65 años.
4. Dosis altas de AINES y/o tiempo prolongado.
5. Utilización concomitante de 2 AINES (incluido AAS a dosis antiagregantes), anticoagulantes, corticoides, antidepresivos ISRS.
6. Enfermedad concomitante grave (cardiovascular, renal, hepática.)

El riesgo gastrointestinal de un paciente que toma AINE se ha clasificado en pacientes de bajo, moderado y alto riesgo.

Tabla 8. Clasificación del riesgo gastrointestinal

NIVEL DE RIESGO	FACTORES DE RIESGO	INDICACION DE GASTROPROTECCION
Riesgo bajo	No hay factores de riesgo	No hay riesgo.
Riesgo medio	1 o 2 factores de riesgo.	Omeprazol 20mg/día, mientras esté en tratamiento con AINES.
Riesgo alto	2 o más factores de riesgo. Historia de complicaciones ulcerosas previas (hemorragia, perforación). Edad > 75 años.	Considerar la necesidad de prescribir AINES y valorar otra alternativa.

El término gastroprotección se refiere solamente a las acciones preventivas y farmacológicas aplicadas para evitar el daño gastrointestinal producido por AINE. El beneficio en pacientes que toman AINE depende del riesgo individual de complicaciones gastrointestinales de cada paciente.

Los pacientes que más se van a beneficiar son los pacientes que tienen más riesgo (> 75 años, antecedentes de hemorragia digestiva alta). En aquellos con riesgo bajo no es necesario asociar un fármaco protector al tratamiento con AINE.

La gastroprotección reduce, pero no elimina, el riesgo de complicaciones gastrointestinales derivadas de la utilización de AINE. En caso de necesidad de utilizar un fármaco protector juntamente con AINE los fármacos de elección son misoprostol 800 mcg/día u omeprazol 20 mg/día.

4. Síndrome de Zollinger-Ellison (SZE)

Aunque el tratamiento de elección es la cirugía, el tratamiento inicial es sintomático destinado a controlar las manifestaciones clínicas de la enfermedad previamente al tratamiento quirúrgico del gastrinoma con los IBP.

El objetivo del tratamiento médico es controlar la hipersecreción de ácido gástrico. Los IBP son muy efectivos en lograr la supresión de secreción ácida, la dosis habitual para lograr este objetivo es de 40 a 60 mg / 12 horas y, en algunos casos, se pueden utilizar dosis de hasta 180 mg al día.

SEGURIDAD ¹⁸⁻²⁶

En general, Los IBP, ajustados a su indicación y duración apropiadas, son generalmente bien tolerados y presentan un buen perfil de seguridad, sin embargo no son inocuos y pueden plantear problemas de seguridad sobre todo asociados a tratamientos prolongados.

Recientes estudios los relacionan con efectos adversos, que aunque poco frecuentes, pueden ser potencialmente graves y de gran impacto dado el uso tan extendido de estos fármacos, por lo que deben ser considerados realizando siempre una valoración beneficio-riesgo.

• IBP y riesgo de fracturas óseas

Estudios observacionales indican que los IBP pueden aumentar el riesgo de fracturas de cadera, muñeca y columna vertebral, entre un 10 % y un 40 % a dosis altas y en tratamientos superiores a un año, sobre todo en pacientes de edad avanzada o en presencia de otros factores de riesgo de fractura.

• IBP e infecciones

El aumento del pH gástrico relacionado con la toma de IBP se ha asociado con un aumento del sobrecrecimiento de la flora bacteriana gastrointestinal, aumentando el riesgo de infecciones por diarrea por *C. difficile* y neumonía comunitaria ocasionada por la invasión pulmonar por microaspiración.

• IBP y riesgo de hipomagnesemia

En 2011 la AEMPS emitió una nota informativa sobre el riesgo de hipomagnesemia asociado a los IBP, en algunos casos grave con clínica de tetania, arritmias y convulsiones.

Se recomienda considerar la determinación plasmática de magnesio al inicio y periódicamente a pacientes sometidos a tratamientos prolongados con IBP, y aquellos que tomen medicamentos que puedan reducir los niveles plasmáticos de magnesio, como digoxina o diuréticos.

Sospechar hipomagnesemia ante la aparición de sintomatología compatible no explicada en pacientes en tratamientos prolongados con IBP.

• **IBP y alteración de la absorción intestinal**

La aclorhidria producida por los IBP puede hacer disminuir la concentración de vitaminas como por ejemplo la vitamina B12, especialmente en pacientes de edad avanzada. El uso prolongado de IBP se ha asociado a un posible aumento del diagnóstico de déficit de Vitamina B12, de mayor magnitud cuando se utilizan dosis elevadas. Sin embargo recientes ensayos (SOPRAN y LOTUS) no han encontrado diferencias significativas en este sentido.

• **IBP y nefritis intersticial aguda**

La nefritis intersticial aguda se ha relacionado principalmente con AINEs, analgésicos y antibióticos, pero en los últimos años los centros de farmacovigilancia señalan a los IBP como fármacos implicados en el proceso, independientemente de la dosis utilizada, siendo la causa más frecuente de nefritis intersticial aguda.

• **IBP y cáncer gástrico**

La hipergastrinemia producida por los IBP induce la hiperplasia de células enterocromafines y aumento del riesgo de tumores carcinoides. Hasta el momento, no se ha podido establecer una relación causal entre el consumo de IBP y el cáncer gástrico, pero en el año 2012 se publicó el primer caso de carcinoma secundario a hipergastrinemia por IBP tras más de quince años de tratamiento.

• **IBP e hipersecreción ácido de rebote**

La hipersecreción ácida de rebote con frecuencia se presenta tras la interrupción de la terapia antisecretora durante periodos prolongados.

Esta hipersecreción ácida de rebote se relaciona con todos los antisecretores, relacionando la magnitud con el grado y duración del tratamiento y dificultando así la interrupción del mismo. En consecuencia se origina un aumento de la prolongación y el uso crónico de IBP para paliar síntomas que el propio tratamiento ha desencadenado.

INTERACCIONES ^{2, 27, 28}

Las interacciones de los IBP con otros fármacos se pueden producir por dos mecanismos:

✓ **Alteración del PH gástrico, afectando a la absorción:**

Disminuyen la absorción de Ketoconazol, itraconazol, vitamina B12 y calcio.

Aumentan la absorción de digoxina, furosemida, ácido acetilsalicílico y nifedipino.

✓ **Durante la metabolización hepática a través de los citocromos, prolongando la semivida de eliminación:**

Citocromos CYP2C19 y CYP3A4: fenitoina, diazepam y algunos antagonistas de la vitamina K. (warfarina y acenocemarol).

Citocromo P450: Flurazepam y triazolam (no afectan al lorazepam u oxazepam).

Los fármacos con menor riesgo teórico de interacción son pantoprazol y rabeprazol.

En resumen, las interacciones más relevantes a tener en cuenta en Atención Primaria serían las siguientes, siempre teniendo en cuenta las interacciones específicas de cada fármaco y que pueden ser consultadas en sus fichas técnicas:

✓ Benzodiazepinas: aumentan los niveles séricos, excepto lorazepam y oxazepam.

✓ Antagonistas de la vitamina K (acenocumarol y warfarina): No es necesario cambiar el IBP, solo ajustar el anticoagulante según el valor del INR y usar con precaución. Se recomienda monitorizar al inicio y al final del tratamiento concomitante. No se han descrito interacciones de los IBP con los nuevos anticoagulantes orales.

- ✓ Clopidrogel: Se recomienda evitar la asociación con omeprazol. Pantoprazol podría ser una alternativa más segura, y algo menos lansoprazol y rabeprazol. En el contexto de la doble anti-coagulación, la asociación de IBP debería ser valorada de forma individual según los factores de riesgo de hemorragia digestiva alta, dado que la evidencia continúa sin ser concluyente.
- ✓ Levotiroxina: Se recomienda separar la toma una hora antes o cuatro horas después del IBP para que su eficacia no se vea afectada.
- ✓ Fármacos con absorción dependiente del PH gástrico que pierden eficacia: sales de hierro, calcio, bifosfonatos, vitamina B12, posaconazol, ketoconazol, erlotinib, micofenolato de mofetilo y atazanavir.
Lansoprazol puede disminuir los niveles séricos de teofilina (monitorizar), y los alimentos entrecen su absorción, por lo que conviene separar la ingesta al menos treinta minutos.
- ✓ Aumentan la eficacia (metabolización): digoxina (monitorizar), metotrexato, antidepresivos tricíclicos (imipramina y clormipramina), cilostazol, fenitoína (monitorizar) y tacrolimus (omeprazol, esomeprazol y lansoprazol).
- ✓ Uso contraindicado con nelfinavir y no se aconseja combinar con atazanavir.

USO ADECUADO Y ASPECTOS DEL TRATAMIENTO A REVISAR

Algunos de los aspectos que pueden ser revisados en pacientes en tratamiento con IBP son:

- **Indicaciones de uso y vigencia de las mismas.** Posiblemente el error de indicación más frecuente sea la profilaxis de lesiones gastroduodenales en pacientes con bajo, o incluso nulo, riesgo gastrolésivo. Además, muchos pacientes reciben IBP sin una indicación bien definida, o bien la patología que motivó su prescripción inicial es lejana en el tiempo.

- **Población candidata al tratamiento.** La población de edad avanzada, asociada a una mayor polimedicación y comorbilidad, es un colectivo que en muchas ocasiones recibe tratamientos inadecuados de IBP.

- **Utilización de dosis elevadas y tratamientos prolongados innecesarios.** En situaciones crónicas, como la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), sólo un bajo porcentaje de pacientes requiere tratamientos de larga duración y además tras un periodo de tratamiento adecuado es posible plantear una reducción de la dosis o la suspensión del mismo.

- **Mantenimiento de prescripciones inadecuadas en las transiciones asistenciales.** Se estima que un 50-70 % de las prescripciones de IBP son inadecuadas, siendo la hospitalización un factor de riesgo para esta inadecuación. Son varios los estudios que muestran que durante la estancia hospitalaria se inician tratamientos con IBP, no siempre justificados, que además se prolongan innecesariamente al alta.

- **Duplicidades producidas tras recibir atención en distintos niveles asistenciales.** La prescripción por principio activo es siempre recomendable ya que, en ocasiones, el desconocimiento de los nombres comerciales conduce a duplicidades injustificadas en los tratamientos con IBP. En el caso particular de Vimovo®, que contiene naproxeno + esomeprazol, es conveniente comprobar que el paciente no tiene prescrito un IBP e informar convenientemente al paciente de que, además del anti-inflamatorio, el medicamento contiene un IBP ya que se observa frecuentemente esta duplicidad en el seguimiento de la prescripción electrónica.

- **Posibilidad de desprescribir en determinadas situaciones contando con la participación del paciente.** Ante una posible desprescripción, deberíamos consensuar con el paciente las distintas estrategias para la retirada de los IBP y tener en cuenta sus preferencias.

DESPRESCRIPCIÓN ²⁹⁻³³

Cuando el IBP está indicado [esófago de Barret, esofagitis grado D (Clasificación de Los Ángeles) o hemorragias gastrointestinales], sus beneficios superan con creces los teóricos riesgos. Sin embargo, si no existe indicación actual, es prudente considerar la desprescripción, englobando este término tanto a la retirada como a la disminución de dosis del IBP, ya que su utilización a largo plazo se ha asociado con la aparición de efectos adversos (ver apartado seguridad).

¿Cuándo se puede considerar una desprescripción del IBP?

- Pacientes asintomáticos en los que no hay una indicación clara para el uso de IBP.
- Pacientes con dosis altas de mantenimiento del IBP son candidatos a una reducción de dosis.
- Pacientes con ERGE tratados con IBP que están asintomáticos un mínimo de tres meses.
- Pacientes que han sufrido úlceras gastroduodenales y que han completado el tratamiento de 4-8 semanas o el tratamiento erradicador de H. pylori (no hace falta retirada gradual).

Pautas DESPRESCRIPCIÓN

No hay evidencia suficiente para determinar cuál es la mejor estrategia para la retirada de los IBP, pudiéndose seleccionar cualquiera de estas opciones:

- Disminuir dosis de IBP un 50 % durante una o dos semanas y retirar tras una semana de mantenimiento en la dosis más baja de IBP.
- Aumentar el intervalo entre dosis cada 2-3 días.
- Interrumpir el IBP y usar a demanda si reaparecen los síntomas (diariamente hasta su resolución). Es recomendable proporcionar al o a la paciente información verbal y escrita sobre su patología con recomendaciones sobre estilos de vida y alternativas terapéuticas.

Se podrían usar antiácidos, alginatos o anti-H2 durante la retirada. En el caso de reincidencia de síntomas, se recomienda reinstaurar el tratamiento a la mínima dosis y frecuencia eficaces.

Recomendaciones

- Antes de iniciar un tratamiento con IBP, se debe valorar la adecuada indicación y el balance beneficio-riesgo.
- Superar las dosis y duración de tratamiento recomendadas de forma injustificada, puede enmascarar una patología de base y/o desencadenar efectos adversos.
- Omeprazol es el IBP de elección por su mayor experiencia de uso y menor coste.
- En general, se recomienda la retirada gradual para la suspensión definitiva del fármaco por el efecto rebote que se pueda provocar.

UTILIZACIÓN EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO ²

Los IBP para uso por vía intravenosa están indicados como alternativa al tratamiento por vía oral para las siguientes indicaciones según las fichas técnicas de los distintos IBP:

Adultos

Omeprazol

<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de úlceras duodenales.
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de la recidiva de úlceras duodenales.
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención del resangrado tras una endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera péptica. Tratamiento de úlceras gástricas.
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de la recidiva de úlceras gástricas.
<ul style="list-style-type: none"> • En combinación con antibióticos apropiados, erradicación de H. Pylori en úlceras pépticas.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs.
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas a los AINEs en pacientes de riesgo.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la esofagitis por reflujo.
<ul style="list-style-type: none"> • Control a largo plazo de la enfermedad por reflujo gastroesofágico curada.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico sintomática.
<ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento del síndrome de Zollinger-Ellison.
<p><u>Posología:</u></p> <p>En general, omeprazol 40 mg una vez al día.</p> <p>En el Síndrome de Zollinger-Ellison la dosis inicial recomendada es de 60 mg al día. Puede ser necesario administrar dosis diarias más elevadas, que deben ajustarse individualmente. Cuando la dosis sea superior a 60 mg diarios, deberá dividirse y administrarse dos veces al día.</p>

Pantoprazol

<ul style="list-style-type: none"> • Esofagitis por reflujo.
<ul style="list-style-type: none"> • Úlcera gástrica y duodenal.
<ul style="list-style-type: none"> • Síndrome de Zollinger Ellison y otras enfermedades hipersecretoras patológicas.
<p><u>Posología:</u></p> <p>Dosis recomendada 40 mg de pantoprazol al día.</p> <p>En el Síndrome de Zollinger-Ellison la dosis inicial recomendada es de 80 mg. Esta dosis se puede aumentar o disminuir posteriormente, según sea necesario. En el caso administrar dosis superiores a 80 mg al día, ésta se debe dividir y administrar en dos dosis diarias.</p>

Esomeprazol

<ul style="list-style-type: none"> • ERGE en pacientes con esofagitis y/o síntomas graves de reflujo.
<ul style="list-style-type: none"> • Cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE.
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE en pacientes de riesgo.
<ul style="list-style-type: none"> • Prevención del resangrado tras una endoscopia terapéutica realizada en caso de hemorragia aguda por úlcera péptica.
<p><u>Posología:</u></p> <p>Los pacientes que no pueden tomar medicación por vía oral pueden ser tratados por vía intravenosa con 20-40 mg una vez al día. Para la cicatrización de las úlceras gástricas asociadas al tratamiento con AINE y la prevención de las úlceras gástricas y duodenales asociadas al tratamiento con AINE, la dosis habitual es de 20 mg una vez al día.</p> <p>Tras la realización de una endoscopia terapéutica en caso de hemorragia aguda por úlcera gástrica o duodenal, se administrarán 80 mg en perfusión rápida (en bolo) durante 30 minutos seguidos de 8 mg/hora en perfusión intravenosa continua durante 3 días (72 horas).</p>

Población pediátrica

- **Omeprazol:** por vía intravenosa, su uso no está autorizado en niños.
- **Pantoprazol:** no se recomienda el uso intravenoso en pacientes menores de 18 años por la ausencia de datos disponibles.
- **Esomeprazol:** para inyección y perfusión está indicado en niños y adolescentes de 1 a 18 años para: el tratamiento antisecreto gástrico cuando la vía oral no es posible, en casos como: la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) en pacientes con esofagitis erosiva por reflujo y/o síntomas graves de reflujo.

Posología: Por lo general la duración del tratamiento intravenoso debería ser corta y la transferencia al tratamiento por vía oral debe realizarse lo antes posible.

Grupo de edad	Tratamiento de la esofagitis erosiva por reflujo	Tratamiento sintomático de ERGE
1-11 años	Peso <20 kg: 10 mg una vez al día. Peso ≥ 20 kg: 10 mg o 20 mg una vez al día.	10 mg una vez al día.
12-18 años	40 mg una vez al día.	20 mg una vez al día.

Actualmente se encuentran incluidas en la Guía Farmacoterapéutica del Hospital las presentaciones inyectables de omeprazol y esomeprazol, ésta última restringida a procesos de hemorragias digestivas altas.

EDUCACIÓN SANITARIA ^{2, 34, 35}

¿Cuándo no hay que tomar los IBP?

No está justificado tomar estos medicamentos de manera sistemática por el simple hecho de: tener más de 65 años, para controlar el ardor o acidez o cuando se toman varios medicamentos a la vez, si estos no incluyen fármacos que lesionen la mucosa gástrica.

¿Qué tenemos que saber si está tomando un IBP?

- Tomarlo por las mañanas, preferiblemente con estómago vacío, enteras, sin masticarlas ni triturarlas, con medio vaso de agua.
- No superar la dosis de tratamiento que le haya indicado el médico.
- Continuar con el tratamiento sólo durante el tiempo que sea necesario.
- Cuando ya no se tengan síntomas, consultar si es posible la retirada del medicamento.
- No suspender de manera brusca y sin consultar.

¿Qué podemos hacer para mejorar o evitar la acidez o el reflujo?

En la mayoría de los casos no es necesario un medicamento del tipo de los IBP para su tratamiento, pudiendo ser útil tomar algún antiácido, de venta libre en farmacias como el almagato.

Las medidas higiénico-dietéticas suelen ser suficiente para mejorar los síntomas de estos episodios de reflujo y dispepsia después de las comidas:

Hacer comidas poco copiosas y distribuir los alimentos en 4-5 comidas al día.

Evitar las comidas grasas y los fritos, picantes o muy especiadas, las comidas muy saladas o muy dulces.

Evitar el ajo, la cebolla, el chocolate, la menta, los cítricos o los alimentos con mucho tomate.

Evitar bebidas que contengan cafeína y teína, las bebidas gaseosas y el alcohol.

Evitar el estrés.

Realizar ejercicios físicos de forma regular y mantener el peso adecuado.

Evitar acostarse después de comer, se debe esperar al menos dos horas.

Dejar de fumar.

No llevar ropa ajustada o cinturones muy apretados.

Dormir con el cabecero de la cama elevado unos 10-12 cm.

Si a pesar de introducir estos cambios durante unas semanas, el ardor o acidez no desaparecen habría que volver a consultar al médico de familia (el reflujo se puede tratar de 2 a 4 semanas con IBP a dosis simple o antiácidos o anti H-2), para ver si se resuelven los síntomas y valorar su reaparición tras finalizar el tratamiento).

Recordar/Puntos clave:

- ✓ Tomar los medicamentos IBP sólo bajo prescripción médica.
- ✓ Tomar la dosis prescrita y durante el tiempo indicado por el facultativo. Omeprazol es el IBP de elección por su mayor experiencia de uso y mayor eficiencia.
- ✓ Una vez desaparecidos los síntomas, consultar al médico, el cual le puede recomendar una reducción de dosis o finalización del tratamiento.
- ✓ Se deben emplear los IBP, por tanto, tras una indicación precisa, después de valorar otras medicaciones alternativas y/o cambios en el estilo de vida, pautarlos a la mínima dosis eficaz y durante el menor tiempo posible, además de reevaluar periódicamente su justificada necesidad.
- ✓ Se debe prevenir el uso injustificado de dosis altas y/o de tratamientos prolongados y se recomienda al menos una vez al año la retirada o disminución de dosis, excepto en aquellos casos seleccionados.

BIBLIOGRAFÍA:

- INSTITUTO NACIONAL DE GESTIÓN SANITARIA – DIRECCIÓN TERRITORIAL DE CEUTA. Boletín Informativo Farmacoterapéutico Atención Sanitaria de Ceuta nº 2 Vol. XXVII mayo/agosto 2019. "Utilización de medicamentos inhibidores de la bomba de protones". Disponible en: http://www.ingesa.mschs.gob.es/estadEstudios/documPublica/perioRevistas/pdf/2019/BIE_Ceuta_V27_N2_2019.pdf
- Ficha técnica de omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol de la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html> Acceso: diciembre 2019.
- De la Caba C., Argüelles-Arias F., Martín de Argila C. et al. Efectos adversos de los inhibidores de la bomba de protones: revisión de evidencias y posicionamiento de la Sociedad Española de Patología Digestiva. Rev Esp Enferm Dig. Vol. 108, N.º 4, pp. 207-224, 2016.
- Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain CA. En nombre del Grupo de estudio europeo de Helicobacter y Microbiota y el panel de consenso, et al. Manejo de la infección por Helicobacter pylori: informe de consenso de Maastricht V / Florence Gut 2017; 66: 6-30.
- Scarpignato C, Gatta L, Zullo A, Blandizzi C; Grupo SIF-AIGO-FIMMG; Sociedad Italiana de Farmacología, la Asociación Italiana de Gastroenterólogos Hospitalarios y la Federación Italiana de Médicos Generales. Terapia eficaz y segura de inhibidores de la bomba de protones en enfermedades relacionadas con el ácido: un documento de posición que aborda los beneficios y los posibles daños de la supresión del ácido. BMC Med. 2016; 14 (1): 179. Publicado el 9 de noviembre de 2016 doi: 10.1186 / s12916-016-0718-z.
- Malfertheiner P, Megraud F, o'morain Ca, Gisbert JP, kuipers EJ, Axón AT, Bazzoli F et al; European Helicobacter and microbiota study group and consensus panel. Management of helicobacter pylori nfection-the maastrich V/ Florence consensus Report; Gut 2017: 66:6-30.
- Fallone CA, Chiba N, Van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert Jp, Hunt RH, Jones NL, Render C, LeontiadisGI, Moayyedi P, Marshall Jk. The Toronto Consensus for the Treatment of Helicobater Pylori infectionin Adults. Gastroenterology 2016; 151:51-69.
- Thung I, Aramin H, Vavinskaya v, guptas, Park JY, Crowe SE. Review article: the global emergence og helicobacter pylori antibiotic resistance. Aliment Pharmacol ther 2016; 43:514-533.
- Chey WD, Leontiadis GI, Howden CW, Moss SF. ACG Clinical Guideline: Treatment of Helicobacter pylori Infection. Am J Gastroenterol. 2017; 112:212–238.
- Yuan Y, Ford AC, Khan KJ, Gisbert JP, Forman D, Leontiadis GI, et al. Optimum duration of regimens for Helicobacter pylori eradication. Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013, Issue 12. Art. No.: CD008337. DOI:10.1002/14651858.CD008337. pub2.
- Gisbert JP, McNicholl AG. Optimization strategies aimed to increase the efficacy of H. pylori eradication therapies. Helicobacter. 2017; e12392.:1-13.
- Crowe, Sheila E. Treatment regimens for Helicobacter pylori. Up to date. jul 26, 2017.
- Ficha técnica de Pylera®. Disponible a: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/750957ficha-tecnica_75095.html
- V conferencia española de consenso en el tratamiento de la infección por H. Pylori. Gastroenterol Hepatol. 2016;39(10):697---72

BIBLIOGRAFÍA:

- Olmos JA, Piskorz MM, Vela MF. Revisión sobre enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Acta Gastroenterol Latinoam 2016; 46: 160-172.
- Moayyedi P, Axon AT. La utilidad de la razón de probabilidad en el diagnóstico de dispepsia y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Am J Gastroenterol 1999; 94 : 3122 - 5 . doi: 10.1111 / j.1572-0241.1999.01502.x CrossRefPubMedGoogle Académico.
- Ikenberry SO, Harrison ME , Lichtenstein D , et al. . El papel de la endoscopia en la dispepsia. Gastrointest Endosc 2007; 66 : 1,071 - 5 . doi: 10.1016 / j.gie.2007.07.007 CrossRefPubMedWeb of ScienceGoogle Académico.
- Informe mensual sobre Medicamentos de Uso Humano y Productos Sanitarios. Marzo 2012. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta-analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010;31:1165-77.
- Leonard J, Marchall KJ, Moayyedi P. Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. Am J gastroenterol. 2007;102:2047-56 .
- Proton Pump Inhibitors (PPIs) Drug Safety Communication: Clostridium Difficile-Associated Diarrhea (CDAD) can be associated with stomach acid drugs. FDA U.S. Food and Drug Administration. 2012:1. ID 92145.
- Riesgo de hipomagnesemia asociado a los medicamentos inhibidores de la bomba de protones (IBP). Nota informativa. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Referencia: MUH (FV), 27/2011. Fecha de publicación: 23 de diciembre de 2011. Disponible en: http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_27-2011.pdf
- Lam JR, Schneider JL, Zhao W, Corley DA. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA. 2013; 310:2435-42.
- Attwood SE1, Ell C, Galmiche JP, et al. Long-term safety of proton pump inhibitor therapy assessed under controlled, randomised clinical trial conditions: data from the SOPRAN and LOTUS studies. Aliment Pharmacol Ther. 2015 Jun;41(11):1162-74.
- Wolfe MM et al. Overview and comparison of the proton pump inhibitors for the treatment of acid-related disorders. Uptodate, Apr.2015.
- Madrilejos R. Inhibidores de la bomba de protones y el balance riesgo/beneficio. Butlletí d'informació terapèutica. Generalitat de Catalunya. 2013;24.
- Julio Boris Sanz. Uso adecuado de Inhibidores de la bomba de protones. (AMF2012) Actualizaciones en Medicina de Familia. SemFYC. Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. AMF 2012;8(4):218-220.
- iDoctus (Versión 2.3.206(1)) [Aplicación Móvil]. Descargado de: <https://play.google.com/store/apps/details?id=com.edoctores.android.apps.idoctus&hl=es>
- Guía de práctica clínica de empleo de los inhibidores de la bomba de protones en la prevención de las gastropatías secundarias a fármacos. Grupo de trabajo del sector Zaragoza salud. 2014(<http://www.guiasalud.es/GPC/GPC-509-IBP-gastropatias-2rias-fcos-completa.pdf>)
- Revisión farmacoterapéutica: inhibidores de la bomba de protones. Informe del Servicio de farmacia de la gerencia de Atención Primaria de Zamora. Noviembre 2015.
- Johnstone J, Nerenberg K, Loeb M. Meta- analysis: proton pump inhibitor use and the risk of community-acquired pneumonia. Aliment Pharmacol Ther 2010;31: 11165-77.
- Farrel B, Pottie K, Thompson W. Déprescrire les inhibiteurs de la pompe à protons. Guide de pratique clinique. Le Médecin de famille canadien Vol. 63: Mai 2017.
- Biblioteca Virtual Murcia Salud. Preevid: ¿Qué evidencia científica hay para asociar un inhibidor de la bomba de protones a un paciente en tratamiento con AINEs? Incluida en el banco de preguntas el 25/07/2018.
- Martín Zurro A., Cano Pérez J.F, Gené Badia J. Atención primaria. problemas de salud en la consulta de medicina de familia 2019. 8ª edición.
- Hernández-Arroyo M.J., Díaz -Madero A., Enríquez-Gutiérrez E., M.C. Teijeiro-Bermejo, Sáez-Rodríguez E., M.R. Gutiérrez-Martín. Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. Semergen. 2018; 44(5):316-322.