

GUÍA

DE PRÁCTICA CLÍNICA

ACTUALIZACIÓN 2012

DISPEPSIA

MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA

3

© Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano

© Manejo del paciente con dispepsia. Guía de Práctica Clínica.

Barcelona, febrero de 2012

Esta guía debe citarse:

Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre dispepsia. Manejo del paciente con dispepsia. Guía de práctica clínica. Barcelona: Asociación Española de Gastroenterología, Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria y Centro Cochrane Iberoamericano; Actualización 2012. Programa de Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada: 3

Edita: Elsevier España, S.L.
Depósito Legal: B-21506 - 2012
Impreso en España



Índice

■ RESPONSABLES DE LA ACTUALIZACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA. ACTUALIZACIÓN 2012.....	7
■ COMPOSICIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA. PRIMERA EDICIÓN.....	9
■ COMITÉ DE DISEÑO, EDICIÓN Y COORDINACIÓN DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA. . .	10
■ NOTAS PARA LOS USUARIOS DE LA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA SOBRE MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA	11
■ RESUMEN DE LAS RECOMENDACIONES. GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA	13
1. INTRODUCCIÓN.....	17
1.1. Antecedentes	
1.2. La necesidad de una guía de práctica clínica	
1.3. Objetivos	
1.4. Proceso de actualización	
1.5. Preguntas clínicas	
1.6. Calidad de la evidencia y fuerza de las recomendaciones	
1.7. Revisión externa	
2. DEFINICIÓN Y CLASIFICACIÓN DE LA DISPEPSIA.....	22
2.1. Definición de dispepsia	
2.2. Clasificación de la dispepsia	
3. EPIDEMIOLOGÍA DE LA DISPEPSIA	26
3.1. Prevalencia en la población	
3.2. La dispepsia en la consulta	
3.3. Impacto económico y calidad de vida	
3.4. Factores de riesgo	
3.4.1. Factores patogénicos de la dispepsia funcional	
3.4.2. Factores de riesgo para la úlcera péptica	
4. APROXIMACIÓN INICIAL AL PACIENTE CON SÍNTOMAS DISPÉPTICOS.....	29
4.1. Diagnóstico clínico de dispepsia	
4.2. Aproximación diagnóstico-terapéutica a la dispepsia no investigada en función de la edad y de la presencia de síntomas y signos de alarma	
4.3. Estrategia inicial en la dispepsia no investigada	
4.3.1. Modificaciones en el estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas	

- 4.3.2. Investigación de la presencia de *H. pylori* y tratamiento de los pacientes infectados (estrategia “*test and treat*”)
- 4.3.3. Tratamiento empírico antisecretor
- 4.3.4. Endoscopia inicial en la dispepsia no investigada
- 4.3.5. Comparación de la eficacia y coste-efectividad de las diferentes estrategias
- 4.4. Recomendaciones prácticas para el manejo de la dispepsia no investigada en nuestro medio
 - 4.4.1. Algoritmo 1. Dispepsia no investigada

5. DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* 41

- 5.1. Introducción
- 5.2. Diagnóstico de la infección por *H. pylori*
 - 5.2.1. Preparación para las pruebas diagnósticas para *H. pylori*
 - 5.2.2. Métodos invasivos
 - 5.2.2.1. Estudio histológico de la biopsia
 - 5.2.2.2. Test rápido de la ureasa
 - 5.2.2.3. Cultivo
 - 5.2.2.4. Comparación de los métodos diagnósticos invasivos
 - 5.2.3. Métodos no invasivos
 - 5.2.3.1. Serología
 - 5.2.3.2. Test del aliento con urea marcada con ¹³C
 - 5.2.3.3. Detección del antígeno de *H. pylori* en heces
 - 5.2.3.4. Comparación de los métodos diagnósticos no invasivos
- 5.3. Tratamiento erradicador de *H. pylori*
 - 5.3.1. Introducción
 - 5.3.2. Tratamiento erradicador de primera elección
 - 5.3.3. Tratamiento en pacientes alérgicos a la penicilina
 - 5.3.4. Dosis de inhibidor de la bomba de protones en la terapia triple
 - 5.3.5. Duración de la terapia triple clásica
 - 5.3.6. Tratamiento de rescate tras el fracaso de la terapia triple
 - 5.3.7. Actitud cuando fracasan dos o más tratamientos erradicadores
- 5.4. Recomendaciones prácticas para el tratamiento de la infección por *H. pylori*
 - 5.4.1. Algoritmo 2. Tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*
 - 5.4.2. Algoritmo 3. Tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina
- 5.5. Seguimiento posterior al tratamiento erradicador
 - 5.5.1. Úlcera duodenal
 - 5.5.2. Úlcera gástrica
 - 5.5.3. Úlcera péptica complicada con hemorragia digestiva


6. DISPEPSIA FUNCIONAL 60

- 6.1. Introducción
- 6.2. Opciones de tratamiento
 - 6.2.1. Medidas higiénico-dietéticas
 - 6.2.2. Erradicación de la infección por *H. pylori* en la dispepsia funcional
 - 6.2.3. Antiácidos y citoprotectores
 - 6.2.4. Antisecretores
 - 6.2.4.1. Antagonistas de los receptores H2 de la histamina (anti-H2)
 - 6.2.4.2. Inhibidores de la bomba de protones
 - 6.2.4.3. Anti-H2 comparados con inhibidores de la bomba de protones
 - 6.2.5. Procinéticos
 - 6.2.5.1. Procinéticos frente a antisecretores
 - 6.2.6. Fármacos antidepressivos y tratamiento psicológico
 - 6.2.7. Otras terapias
- 6.3. Algoritmo 4. Recomendaciones prácticas para el tratamiento de la dispepsia funcional

ANEXOS 69

- 1. Anexo 1. Descripción de la revisión sistemática de la literatura
- 2. Anexo 2. Información para pacientes
- 3. Anexo 3. Acrónimos

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 76



Responsables de la actualización de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del paciente con dispepsia Actualización 2012

COORDINACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Mercè Marzo Castillejo

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Pablo Alonso Coello

Médico de Familia,
Centro Cochrane Iberoamericano,
Instituto de Investigaciones Biomédicas
(IIB Sant Pau), Barcelona.

Xavier Calvet Calvo

Gastroenterólogo,
Corporació Universitària Parc Taulí,
Departament de Medicina,
Universitat Autònoma de Barcelona,
Centro de Investigación Biomédica en Red
de Enfermedades Hepáticas y Digestivas (CIBERehd),
Barcelona.

Juan Ferrándiz Santos

Médico de Familia,
Subdirección de Calidad,
Dirección General de Atención al Paciente,
Servicio Madrileño de Salud, Madrid.

Javier P. Gisbert

Gastroenterólogo,
Servicio de Aparato Digestivo,
Hospital Universitario de la Princesa,
Instituto de Investigación Sanitaria Princesa (IP),
Centro de Investigación Biomédica en Red
de Enfermedades Hepáticas y Digestivas
(CIBERehd), Madrid.

Mercè Marzo Castillejo

Unitat de Suport a la Recerca – IDIAP Jordi Gol,
Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent,
Institut Català de la Salut,
Comité Científico de SemFYC, Barcelona.

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia, CAP Florida Sud.
Institut Català de la Salut,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
Departament de Ciències Clíniques. Campus Bellvitge.
Facultat de Medicina. Universitat de Barcelona.

■ **Fuentes de financiación:** esta guía de práctica clínica ha contado con la financiación externa de Laboratorios Almirall-Prodesfarma. Los patrocinadores no han influido en ninguna etapa de su elaboración.

■ **Conflictos de interés:**

- *Pablo Alonso Coello:* no tiene conflictos de interés
- *Javier P. Gisbert:* Asesoramiento científico, soporte para investigación y actividades formativas: Almirall, Janssen-Cilag, Nycomed, AstraZeneca, Pfizer, MSD, Abbott, Ferring, Faes, Shire, Chiesi, Casen, Otsuka, Uriach, Dr. Falk.
- *Xavier Calvet Calvo:* Asesoramiento científico: Astra Zeneca, Pfizer, Almirall S.A., MSD, Abbott. Soporte para investigación: Janssen-Cilag. Actividades formativas: Astra-Zeneca, Vifor-Uriach, Schering-Plough, Shire.
- *Juan Ferrandiz Santos:* No tiene conflictos de interés
- *Juan José Mascort Roca:* No tiene conflictos de interés
- *Mercè Marzo Castillejo:* No tiene conflictos de interés

REVISORES EXTERNOS QUE HAN PROPORCIONADO COMENTARIOS ADICIONALES

Anna Accarino Garaventa

Gastroenterólogo,
Hospital Universitari Vall
d'Hebrón,
Barcelona.

Francisco Abad Santos

Farmacólogo Clínico,
Hospital Universitario
de la Princesa,
Madrid.

Mercè Barenys de Lacha

Gastroenterólogo,
Hospital de Viladecans,
Viladecans,
Barcelona.

Felipe Bory Ros

Director Médico,
Parc de Salut Mar.
Barcelona.

Rafael Bravo Toledo

Médico de Familia,
Centro de Salud Sector III,
Getafe, Madrid.

Ricard Carrillo Muñoz

Médico de Familia,
CAP Florida Sud.
Institut Català de la Salut,
L'Hospitalet de Llobregat,
Barcelona.

Manuel Castro Fernández

Gastroenterólogo,
Hospital Universitario de Valme,
Sevilla.

Guillermo García Velasco

Médico de Familia,
Centro de Salud La Calzada II,
Gijón, Asturias.

Emili Gené Tous

Médico de Familia,
Servicio de Urgencias,
Corporació Universitària,
Parc Taulí. Sabadell, Barcelona.

Ana Isabel González González

Médico de familia,
Centro de Salud Vicente Muzas,
Servicio Madrileño de la Salud,
Madrid.

Sam Khorrami Minaei

Gastroenterólogo,
Hospital Universitario Son Espases,
Palma de Mallorca.

María Luisa Manzano Alonso

Gastroenterólogo,
Hospital Universitario
12 de Octubre, Madrid.

Fermín Mearin Manrique

Gastroenterólogo,
Instituto de Trastornos
Funcionales y Motores Digestivos,
Centro Médico Teknon,
Barcelona.

David Medina Bombardó

Médico de Familia,
Centro de Salud de Manacor,
Manacor, Illes Balears.

Javier Molina Infante

Gastroenterólogo,
Hospital San Pedro de Alcántara,
Cáceres.

Joan Monés Xiul

Gastroenterólogo,
Profesor Emérito,
Universidad Autónoma,
Barcelona

Miguel Montoro Huguet

Gastroenterólogo,
Hospital de San Jorge, Huesca.

Mikel Moreno Bakedano

Médico de Familia,
Centro de Salud de Irurtzun,
Navarra.

Concepción Moreno Iribas

Epidemióloga,
Instituto de Salud Pública,
Navarra.

Ángeles Pérez Aisa

Gastroenteróloga,
Agencia Sanitaria Costa
del Sol, Marbella, Málaga.

Julio Ponce García

Gastroenterólogo,
Hospital Quirón, Valencia.

Xavier Puigdangolas Armengol

Médico de Familia,
CAP Sant Fruitós,
Institut Català de la Salut,
Sant Fruitós del Bages,
Barcelona.

Ricardo Sainz Samitier


Gastroenterólogo,
Hospital Clínico Universitario,
Zaragoza.

Javier Valdepérez Torrubia

Médico de Familia,
Centro de Salud Actur Sur,
Zaragoza.

Carmen Vela Vallespín

Médico de Familia,
CAP del Riu Nord i Sud.
Institut Català de la Salut,
Santa Coloma, Barcelona.



Composición del grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del paciente con dispepsia

Primera edición

COORDINACIÓN DEL GRUPO DE TRABAJO

Mercè Marzo Castillejo

MIEMBROS DEL GRUPO DE TRABAJO

Pablo Alonso Coello

Médico de Familia,
Centro Cochrane Iberoamericano,
Instituto de Investigaciones Biomédicas
(IIB Sant Pau) Barcelona.

Mercè Marzo Castillejo

Unitat de Suport a la Recerca – IDIAP Jordi Gol,
Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent,
Institut Català de la Salut,
Comité Científico de semFYC,
Barcelona.

Mercè Barenys de Lacha

Gastroenterólogo,
Hospital de Viladecans,
Viladecans, Barcelona.

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia,
CAP Florida Sud. Institut Català de la Salut,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.
Departament de Ciències Clíniques,
Campus Bellvitge, Facultat de Medicina,
Universitat de Barcelona.

Xavier Bonfill Cosp

Epidemiología Clínica y Salud Pública,
Centro Cochrane Iberoamericano,
Instituto de Investigaciones Biomédicas
(IIB Sant Pau),
Barcelona.

Josep M. Piqué Badia

Gastroenterólogo,
Director médico,
Hospital Clínic i Provincial,
Barcelona.

Fernando Carballo Álvarez

Gastroenterólogo,
Hospital General,
Guadalajara.

Xavier Puigangolas Armengol

Médico de Familia,
CAP Sant Fruitós, Institut Català de la Salut,
Sant Fruitós del Bages, Barcelona.

Miren Fernández Gironés

Documentalista,
Centro Documental, Institut Català de la Salut,
Centro Cochrane Iberoamericano
Barcelona.

Javier Valdepérez Torrubia

Médico de Familia,
Centro de Salud Actur Sur,
Zaragoza.

Juan Ferrándiz Santos

Médico de Familia,
Subdirección de Calidad,
Dirección General de Atención al Paciente,
Servicio Madrileño de Salud,
Madrid.

Comité de diseño, edición y coordinación de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del paciente con dispepsia

Primera edición

COMITÉ DE DISEÑO Y EDICIÓN

Francisco Javier Amador Romero

Médico de Familia,
Centro de Salud Los Ángeles, Madrid.

Mercè Marzo Castillejo

Unitat de Suport a la Recerca – IDIAP Jordi Gol,
Direcció d'Atenció Primària Costa de Ponent,
Institut Català de la Salut,
Comité Científico de semFYC, Barcelona.

Xavier Bonfill Cosp

Epidemiología Clínica y Salud Pública,
Centro Cochrane Iberoamericano,
Instituto de Investigaciones Biomédicas
IIB Sant Pau), Barcelona.

Juan José Mascort Roca

Médico de Familia,
CAP Florida Sud, Institut Català de la Salut,
L'Hospitalet de Llobregat, Barcelona.

Fernando Carballo Álvarez

Gastroenterólogo,
Hospital General, Guadalajara.

Fermín Mearín Manrique

Gastroenterólogo,
Instituto de Trastornos Funcionales
y Motores Digestivos,
Centro Médico Teknon, Barcelona.

Enrique Domínguez Muñoz

Gastroenterólogo,
Hospital General,
Santiago de Compostela, La Coruña.

Josep M. Piqué Badia

Gastroenterólogo, Director médico,
Hospital Clínic i Provincial, Barcelona.

Juan Ferrándiz Santos

Médico de Familia,
Subdirección de Calidad,
Dirección General de Atención al Paciente,
Servicio Madrileño de Salud, Madrid.

Enrique Quintero Carrión

Gastroenterólogo,
Hospital Universitario de Canarias, Tenerife.

Fernando Gomollón García

Gastroenterólogo,
Hospital Miguel Servet, Zaragoza.

Sotirios Sofos Contoyannis

Médico de Familia,
Centro de Salud Motril Este, Motril, Granada.

Laureano López Rivas

Gastroenterólogo,
Hospital San Agustín, Avilés, Asturias.

Javier Valdepérez Torrubia

Médico de Familia,
Centro de Salud Actur Sur, Zaragoza.

Gerardo Martínez Sánchez

Médico de Familia,
ABS Montgat-Tiana. Badalona Serveis Assistencials,
Montgat, Barcelona.

Luis Manuel Viña Alonso

Médico de Familia,
Centro de Salud de Teatinos, Oviedo, Asturias.

COMITÉ DE COORDINACIÓN:

Xavier Bonfill Cosp**Juan Ferrándiz Santos****Juan José Mascort Roca****Mercè Marzo Castillejo****Josep M. Piqué Badia**


Centro Cochrane Iberoamericano

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria

Asociación Española de Gastroenterología



Notas para los usuarios de la Guía de Práctica Clínica sobre Manejo del Paciente con Dispepsia

El Programa de “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas, desde la Atención Primaria a la Especializada”, es un proyecto compartido por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG), la Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria (semFYC) y el Centro Cochrane Iberoamericano (CCI). El programa fue establecido en el año 2000 con el objetivo de desarrollar guías de práctica clínica (GPC) sobre enfermedades digestivas basadas en la evidencia científica disponible. En este documento se presenta la actualización de la GPC sobre el manejo de la dispepsia que se publicó en el año 2003.

En la elaboración de esta guía se ha tenido en cuenta los criterios esenciales contemplados en el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe, (<http://www.agreecollaboration.org/>), una herramienta diseñada para ayudar a los productores y usuarios de GPC. Hasta la fecha las diversas GPC elaboradas por este Programa han sido incluidas en el catálogo de Guíasalud, la biblioteca de las GPC del Sistema Nacional de Salud, por su rigor y adherencia a los criterios del AGREE.

Para clasificar la evidencia científica y fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group) (<http://www.gradeworkinggroup.org/>). El sistema GRADE es una propuesta de clasificación estructurada y explícita que está siendo adoptada de manera generalizada en el ámbito internacional. Uno de los objetivos de la propuesta GRADE es superar las limitaciones de los sistemas previos y conseguir consolidar un sistema homogéneo para todas las instituciones que formulan recomendaciones.

La actualización de esta GPC ha sido revisada por representantes de las diversas especialidades relacionadas (Medicina Familiar y Comunitaria, Gastroenterología, Cirugía, Gestión Sanitaria, Epidemiología, etc.). En la elección de los revisores se ha intentado conseguir la máxima representatividad geográfica, con el objetivo de poder integrar aquellos elementos que pudiesen facilitar su aplicabilidad según las diferentes Comunidades Autónomas.

En esta GPC se proponen una serie de recomendaciones y estrategias para el manejo de los pacientes con dispepsia que esperamos sean de ayuda en la toma de decisiones, tanto para los profesionales como para los pacientes. Aun así, sabemos que en una GPC no puede dar respuesta a todas las preguntas que se plantean en la práctica diaria. La decisión final acerca de un particular procedimiento preventivo, clínico, diagnóstico o de tratamiento, dependerá de cada paciente en concreto y de las circunstancias y valores que estén en juego. De ahí, por tanto, la importancia del juicio clínico y de conocer los valores y preferencias de los pacientes. La guía pretende disminuir la variabilidad de la práctica clínica y ofrecer a los diferentes profesionales un referente en su práctica clínica.

El Programa de “Elaboración de Guías de Práctica Clínica en Enfermedades Digestivas desde la Atención Primaria a la Especializada” forma parte de un proyecto global más amplio que incluye su diseminación e implantación. La actualización de la GPC se publicará de distintas maneras: formato de libro, guía de referencia rápida para los profesionales sanitarios, información para entregar a pacientes y en formato electrónico consultable en la web del proyecto (<http://www.guiasgastro.net>) y en las web de las diferentes sociedades científicas que participan.

Esta GPC de 2011 será revisada en el año 2015, o antes si existieran nuevas evidencias disponibles.

Barcelona, febrero de 2012.

Resumen de las recomendaciones

GUÍA DE REFERENCIA RÁPIDA PARA EL MANEJO DEL PACIENTE CON DISPEPSIA

DEFINICIONES Y CRITERIOS DE DISPEPSIA UTILIZADOS EN LA GUÍA

Dispepsia: Se define como la presencia en hemiabdomen superior o retrosternal de dolor, molestia, ardor, náuseas, vómito o cualquier otro síntoma que se considere originado en el tracto gastrointestinal superior.

Dispepsia no investigada: Dispepsia (de acuerdo con la definición anterior) en ausencia de estudio diagnóstico.

Dispepsia orgánica o de causa conocida: Dispepsia (de acuerdo con la definición anterior) en la que se ha detectado alguna causa que razonablemente justifique los síntomas.

Criterios para dispepsia funcional (de acuerdo con la clasificación de Roma III): “Síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de médicos considera que tienen su origen en la región gastroduodenal, siendo estos síntomas la pesadez posprandial, saciedad precoz, dolor y ardor epigástrico”. Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes y estar o no relacionados con la ingesta de alimentos. Los síntomas deben haber aparecido al menos 6 meses antes del diagnóstico y estar activos durante al menos 3 meses. Requiere un estudio diagnóstico adecuado que incluya, al menos, una endoscopia normal y la ausencia de infección por *H. pylori* y que excluya cualquier enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que justifique los síntomas.

APROXIMACIÓN INICIAL AL PACIENTE CON SÍNTOMAS DISPÉPTICOS

Diagnóstico clínico de la dispepsia

- En pacientes con síntomas de dispepsia se recomienda realizar una historia clínica detallada para orientar el diagnóstico inicial (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con dispepsia, la superposición de síntomas y enfermedades justifica recomendar una estrategia de abordaje común, sin excluir a los pacientes con síntomas sugestivos de ERGE (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).

Aproximación diagnóstico-terapéutica a la dispepsia no investigada en función de la edad y de la presencia de síntomas y signos de alarma

Síntomas y signos de alarma en un paciente con dispepsia no investigada: Pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos intensos y recurrentes, disfagia, odinofagia, signos de sangrado digestivo (anemia, hematemesis o melena), masa abdominal palpable, ictericia, linfadenopatías.

- En los pacientes con dispepsia no investigada con uno o más síntomas y/o signos de alarma se recomienda una gastroscopia como exploración inicial para descartar patología orgánica, en especial una neoplasia gastroesofágica (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con dispepsia no investigada cuyos síntomas se han iniciado a una edad > 55 años se recomienda una gastroscopia como exploración inicial, aun en ausencia de signos o síntomas de alarma, para descartar una neoplasia gastroesofágica (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).

Estrategia inicial en la dispepsia no investigada

Modificaciones en el estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas

- En los pacientes con dispepsia no investigada se recomienda dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol y tratar el sobrepeso como medidas coadyuvantes al tratamiento específico (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).

Investigación de la presencia de *H. pylori* y tratamiento de los pacientes infectados (estrategia “test and treat”)

- En los pacientes con dispepsia no investigada en quienes se utiliza la estrategia “test and treat” se recomienda para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* la prueba del aliento con urea marcada con ¹³C (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Tratamiento empírico antisecretor

- En los pacientes con dispepsia no investigada, en caso de optar por el tratamiento empírico antisecretor, se recomienda utilizar IBP (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Endoscopia inicial en la dispepsia no investigada

- En pacientes con dispepsia no investigada que requieren una endoscopia se recomienda el estudio de la infección por *H. pylori* mediante la toma de biopsias (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- Si se opta por un abordaje inicial de la dispepsia no investigada mediante endoscopia, ésta debería realizarse de forma precoz, con el paciente sintomático y sin tratamiento antisecretor previo (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Comparación de la eficacia y coste-efectividad de las diferentes estrategias

- En los pacientes con dispepsia no investigada menores de 55 años y sin síntomas ni signos de alarma se recomienda la estrategia “test and treat” como primera opción, por delante del tratamiento antisecretor empírico o la endoscopia (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Diagnóstico de la infección por *H. pylori*

- Se recomienda suspender los antibióticos 4 semanas antes de realizar una prueba diagnóstica para valorar la infección por *H. pylori* (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- Se recomienda suspender los IBP 2 semanas antes de realizar una prueba diagnóstica para valorar la infección por *H. pylori* (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Métodos invasivos

- En pacientes que requieren endoscopia se recomienda indistintamente el estudio histológico de la biopsia o el test rápido de la ureasa para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).

Métodos no invasivos

- Para el diagnóstico inicial no invasivo y para la confirmación de la erradicación de la infección por *H. pylori* después del tratamiento se recomienda el test del aliento con urea marcada con ¹³C realizado de acuerdo con el protocolo europeo, que incluye el empleo de ácido cítrico (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- Para el diagnóstico inicial no invasivo de la infección por *H. pylori* la utilización de la serología solo se sugiere como alternativa al test del aliento si los kits comerciales han sido validados en la población en la que se van a aplicar o si por cualquier motivo no puede realizarse el test del aliento (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).
- Para la confirmación de la erradicación de la infección por *H. pylori* después del tratamiento se recomienda no utilizar la serología (**evidencia alta, recomendación fuerte en contra**).

- Para el diagnóstico inicial no invasivo de la infección por *H. pylori* el test monoclonal de detección de antígeno en heces empleando el método ELISA se sugiere como alternativo al test del aliento (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

Tratamiento erradicador de *H. pylori*

Tratamiento de primera elección

- Como tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección se recomienda la terapia triple clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina) durante 10 a 14 días (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- En áreas con alta tasa de resistencia a claritromicina (> 15-20%) o donde la eficacia de la triple terapia es baja (< 80%), se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección la terapia cuádruple preferiblemente “concomitante” (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol) (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**), o la terapia cuádruple “clásica” (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).

Tratamiento en pacientes alérgicos a la penicilina

- En pacientes alérgicos a la penicilina se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* la combinación de un IBP, claritromicina y metronidazol (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).
- En pacientes alérgicos a la penicilina de áreas con alta tasa de resistencia a claritromicina (> 15-20%), o baja eficacia del tratamiento triple, se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* la terapia cuádruple “clásica” (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

Dosis de inhibidor de la bomba de protones en la terapia triple

- En el tratamiento erradicador de *H. pylori* con la terapia triple clásica se recomienda que los IBP se administren a dosis dobles y con una pauta de dos veces al día (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Duración de la triple terapia clásica

- En el tratamiento erradicador de *H. pylori* con la terapia triple clásica se recomienda una pauta durante un período de 10 a 14 días (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Tratamiento de rescate tras el fracaso de la terapia triple

- Tras el fracaso de un primer tratamiento erradicador de *H. pylori* se recomienda como terapia de rescate (segunda línea) una combinación triple con levofloxacino (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Actitud cuando fracasan dos o más tratamientos erradicadores

- Tras dos fracasos erradicadores se sugiere remitir al paciente a un centro especializado para evaluar tratamientos adicionales de la infección por *H. pylori* o plantear tratamiento sintomático (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

Seguimiento posterior al tratamiento erradicador

- Tras el tratamiento erradicador se recomienda evaluar la curación de la infección mediante una prueba del aliento, siempre que sea posible (**evidencia débil, recomendación fuerte a favor**).

Úlcera duodenal

- En los pacientes con úlcera duodenal que reciben tratamiento erradicador de *H. pylori* se recomienda prescribir el IBP únicamente durante el período de administración de los antibióticos (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Úlcera gástrica

- En los pacientes con úlcera gástrica de gran tamaño (> 1 cm) se recomienda que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se prolongue el tratamiento con IBP entre 4 y 8 semanas (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con úlcera gástrica de pequeño tamaño (≤ 1 cm) se sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, no se prolongue el tratamiento con IBP (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

Úlcera péptica complicada con hemorragia digestiva

- En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica, una vez confirmada la curación de la infección por *H. pylori* no se recomienda administrar tratamiento de mantenimiento con IBP (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

DISPEPSIA FUNCIONAL

Opciones de tratamiento

Medidas higiénico-dietéticas

- En los pacientes con dispepsia funcional se recomienda promover hábitos de vida saludable (dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol y tratar el sobrepeso) como medidas coadyuvantes al tratamiento específico (**evidencia muy baja, recomendación fuerte a favor**).

Erradicación de la infección por *H. pylori* en la dispepsia funcional

- En pacientes con dispepsia y endoscopia normal se recomienda descartar o tratar la infección por *H. pylori* antes de establecer el diagnóstico de dispepsia funcional (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

Antiácidos y citoprotectores

- En pacientes con dispepsia funcional se sugiere no utilizar los antiácidos y citoprotectores como tratamiento de primera línea (**evidencia baja, recomendación débil en contra**).

Antisecretores y procinéticos

- En los pacientes con dispepsia funcional con predominio de dolor epigástrico se recomiendan como opción terapéutica inicial los antisecretores, especialmente los IBP (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con dispepsia funcional con predominio de saciedad y plenitud posprandial se sugieren los procinéticos como opción terapéutica inicial (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).
- En los pacientes con dispepsia funcional que no responden al tratamiento de primera línea se sugiere combinar ambos fármacos (IBP, si es necesario a dosis dobles, más un procinético) (**evidencia muy baja recomendación débil a favor**).

Fármacos antidepresivos y tratamiento psicológico

- En los pacientes con dispepsia funcional y fracaso del tratamiento antisecretor y procinético se sugiere considerar el uso de antidepresivos (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).
- En los pacientes con dispepsia funcional no se recomienda el uso sistemático de intervenciones psicológicas (**evidencia baja, recomendación fuerte en contra**).

Otras terapias

- En los pacientes con dispepsia funcional se sugiere no utilizar productos medicinales herbales (**evidencia baja, recomendación débil en contra**).

1 Introducción

1.1. ANTECEDENTES

La dispepsia es un término que se utiliza ampliamente para describir cualquier tipo de molestia gastrointestinal. Distintos expertos han tratado de uniformizar el concepto de dispepsia, destacando la naturaleza crónica y la presencia de malestar o dolor abdominal centrado en el hemiabdomen superior.

La dispepsia es un motivo de consulta común, tanto en la consulta de medicina de familia como en la atención especializada. Su elevada frecuencia conlleva un consumo considerable de recursos sanitarios y tiene un impacto importante sobre la calidad de vida y la productividad laboral.

Los síntomas dispépticos ocasionales se presentan a menudo en individuos sanos y la mayoría de las veces carecen de significado patológico. Definir qué síntomas dispépticos son banales y cuáles merecen evaluación y tratamiento no siempre es fácil. Generalmente, es el propio paciente el que decide qué síntomas dispépticos son lo suficientemente molestos como para consultar al médico.

1.2. LA NECESIDAD DE UNA GUÍA DE PRÁCTICA CLÍNICA

La pertinencia de una guía de práctica clínica (GPC) sobre el manejo del paciente con dispepsia se sustenta por varios motivos: su alta prevalencia, su repercusión en la calidad de vida de los pacientes y el elevado consumo de recursos que genera en forma de consultas, pruebas diagnósticas, fármacos o días de trabajo perdidos.

1.3. OBJETIVOS

El objetivo principal de la guía es contribuir a la optimización del proceso diagnóstico, el tratamiento y el seguimiento de los pacientes con dispepsia.

Esta GPC se centra en el enfoque adecuado de aquellos pacientes adultos que acuden a la consulta con síntomas de dispepsia. Se revisan las estrategias iniciales en el manejo del paciente con dispepsia no investigada. Asimismo, se aborda la mejor manera de orientar la dispepsia funcional, la cual engloba a todos los pacientes con dispepsia sin una causa orgánica aparente objetivable tras la realización de una endoscopia. En esta GPC también se contempla el manejo de la úlcera péptica, no causada por antiinflamatorios no esteroideos (AINE).

La actualización de la guía evalúa e incorpora la nueva evidencia científica disponible y propone recomendaciones específicas aplicables en nuestro medio. Con el fin de cumplir el objetivo principal, la guía pretende orientar a los profesionales sanitarios en el manejo óptimo de la dispepsia, ayudar a conseguir los mejores resultados

clínicos, optimizar los recursos sanitarios, y promover la cooperación entre los diferentes profesionales implicados en el diagnóstico y tratamiento de la dispepsia. Finalmente, también pretende que los pacientes, con independencia del centro o el médico al que hayan acudido, se beneficien de una atención de calidad contrastada y homogénea.

1.4. PROCESO DE ACTUALIZACIÓN

La actualización de la guía sobre el manejo de la dispepsia contempla múltiples preguntas (véase apartado 1.5), siguiendo el modelo PICO [Paciente, Intervención, Comparación y Resultado (*outcome*)]. La clasificación y estructura de las preguntas PICO han determinado los criterios de inclusión y exclusión de los estudios objeto de la búsqueda y el tipo de estudio más apropiado. Para la elaboración de la guía se han tenido en cuenta las revisiones, artículos originales y resúmenes relevantes publicados hasta el mes de mayo de 2011, siguiendo la estrategia de búsqueda incluida en el anexo 1.

Para clasificar la calidad de la evidencia y la fuerza de las recomendaciones se ha utilizado el sistema de clasificación GRADE (<http://www.gradeworkinggroup.org/>) (véase apartado 1.6), en lugar del sistema propuesto por el Centro de Medicina Basada en la Evidencia (Centre for Evidence Based Medicine de Oxford), que se utilizó en la primera versión de la guía.

Para la elaboración de la guía cada autor ha preparado la documentación relacionada con la evaluación de la calidad de la evidencia científica y ha propuesto un texto de redacción. Las recomendaciones han sido redactadas y consensuadas por todos los autores.

1.5. PREGUNTAS CLÍNICAS

- ¿Qué entendemos por dispepsia?
- ¿Qué entendemos por dispepsia no investigada?
- ¿Qué pacientes con dispepsia se deberían investigar mediante endoscopia?
- ¿Cuál sería la estrategia inicial en la dispepsia no investigada?
- ¿Cuándo se debería investigar la presencia de infección por *H. pylori*?
- ¿Cuál es la utilidad de las diferentes pruebas diagnósticas de la infección por *H. pylori*?
- ¿Cuáles son las opciones terapéuticas para la infección por *H. pylori*?
- ¿Cuándo y cómo se debería confirmar la erradicación de la infección por *H. pylori*?
- ¿Qué entendemos por dispepsia funcional?
- ¿Cuál sería la estrategia terapéutica frente a la dispepsia funcional?

1.6. CALIDAD DE LA EVIDENCIA Y FUERZA DE LAS RECOMENDACIONES

Para que las guías de práctica clínica sean un instrumento que contribuya realmente a la mejora de la toma de decisiones clínicas, es necesario asegurar que el procedimiento por el que se evalúa la calidad de la evidencia y se formulan las recomendaciones sea riguroso y transparente¹⁻³.

Para establecer la calidad de la evidencia científica y la fuerza de las recomendaciones se han seguido las etapas propuestas por el sistema GRADE^{4,8}:

1. *Definición de las variables de resultado* (de beneficio y de riesgo), para cada una de las preguntas de intervención formuladas.
2. *Puntuación de las variables de resultado*. Se asigna una puntuación de 7 a 9 a las variables claves para tomar una decisión, de 4 a 6 a las variables importantes pero no claves) y de 1 a 3 a aquellas variables poco importantes,
3. *Evaluación de la calidad de la evidencia para cada una de las variables de resultado claves*. Inicialmente en la búsqueda de los estudios para cada variable de resultado se ha priorizado la identificación de revisiones sistemáticas y otros documentos de síntesis crítica de literatura científica. En esta primera etapa se han consultado las siguientes bases de datos electrónicas: *TRIP Database*, *NHS National Library of Guidelines*, *AHRQ National Guideline Clearinghouse*, *Cochrane Database of Systematic Reviews (The Cochrane Library)*, *Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE)* y *MEDLINE*. En una segunda fase, se ha llevado a cabo una búsqueda de estudios individuales, ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y estudios observacionales.

La calidad de la evidencia para cada una de las variables en el sistema GRADE se valora como alta, moderada, baja y muy baja. Los ECA y las revisiones sistemáticas de ECA tienen como punto de partida una calidad de la evidencia alta. Los estudios observacionales y las revisiones sistemáticas de estudios observacionales parten de una calidad de evidencia baja. Los diversos aspectos descritos en la tabla 1 pueden hacer disminuir o aumentar la calidad de la evidencia.

4. *Evaluación de la calidad global de la evidencia*. La calidad global de la evidencia se considera según el nivel de calidad más bajo conseguido por las variables de resultado claves. Si la evidencia para todas las variables claves favorece la misma alternativa y hay evidencia de alta calidad para algunas, aunque no para todas las variables, la calidad global se puede considerar alta. Las evidencias de baja calidad sobre beneficios y riesgos poco importantes no deberían disminuir el grado de evidencia global.

Tabla 1. Evaluación de la calidad de la evidencia para cada variable. Sistema GRADE

Calidad de la evidencia	Diseño de estudio	Disminuir si ^a	Aumentar si ^a
Alta	ECA	Limitación de la calidad del estudio importante (-1) o muy importante (-2)	Asociación fuerte ^b , sin factores de confusión, consistente y directa (+1)
Moderada		Inconsistencia importante (-1)	Asociación muy fuerte ^c , sin amenazas importantes a la validez (no sesgos) y evidencia directa (+2)
Baja	Estudio observacional	Alguna (-1) o gran (-2) incertidumbre acerca de si la evidencia es directa	Gradiente dosis respuesta (+1)
Muy baja		Datos escasos o imprecisos (-1) Alta probabilidad de sesgo de notificación (-1)	Todos los posibles factores confusores podrían haber reducido el efecto observado (+1)

^a 1: subir o bajar un nivel (p. ej., de alta a moderada); 2: subir o bajar dos niveles (p. ej., de alta a baja);

^b Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 2 (< 0,5), basado en evidencias consistentes en dos o más estudios observacionales, sin factores confusores plausibles.

^c Un riesgo relativo estadísticamente significativo > 5 (< 0,2), basado en evidencia directa y sin amenazas importantes a la validez.

ECA: ensayo clínico aleatorizado.

5. *Asignación de la fuerza de la recomendación.* El sistema GRADE distingue entre recomendaciones fuertes y débiles y hace juicios explícitos sobre los factores que pueden afectar a la fuerza de la recomendación: balance entre beneficios y riesgos, calidad global de la evidencia, valores y preferencias de la población y costes. Ambas categorías, fuerte y débil, pueden ser a favor o en contra de una determinada intervención. En la tabla 2 se describe el significado de las categorías fuerte y débil.

Tabla 2. Fuerza de las recomendaciones. Sistema GRADE

	Pacientes	Clínicos	Gestores/planificadores
Fuerte	La inmensa mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada y únicamente una pequeña parte no lo estarían	La mayoría de los pacientes deberían recibir la intervención recomendada.	La recomendación puede ser adoptada como política sanitaria en la mayoría de las situaciones
Débil	La mayoría de las personas estarían de acuerdo con la acción recomendada pero un número importante de ellas no.	Reconoce que diferentes opciones serán apropiadas para diferentes pacientes y que el profesional sanitario tiene que ayudar a cada paciente a adoptar la decisión más consistente con sus valores y preferencias.	Existe necesidad de un debate importante y la participación de los grupos de interés

1.7. REVISIÓN EXTERNA

Una vez elaborado un borrador completo de la guía, los revisores externos, representantes de las diversas especialidades relacionadas (Medicina Familiar y Comunitaria, Gastroenterología, Gestión Sanitaria, Farmacología, Epidemiología, etc.) han aportado sus comentarios y sugerencias. En la elección de estos revisores se ha intentado obtener una representatividad geográfica, con el objetivo de poder integrar aquellos elementos que pudiesen facilitar su aplicabilidad según las diferentes Comunidades Autónomas.

2 Definición y clasificación de la dispepsia

2.1. DEFINICIÓN DE DISPEPSIA

Las definiciones de esta entidad clínica son heterogéneas y no existe una definición totalmente aceptada para el término dispepsia. La localización del dolor o malestar en la parte central del abdomen superior y/o que los síntomas sean atribuidos al tracto gastrointestinal superior forma parte de todas las definiciones de dispepsia⁹. El dolor localizado en hipocondrios no se considera característico de la dispepsia.

Algunas GPC utilizan una definición de dispepsia similar a la de Roma III (tabla 3) y hacen una distinción clara entre dispepsia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE)^{10,11}. Sin embargo, otras guías relevantes consideran que esta distinción no es posible en la práctica clínica^{12,13} y prefieren utilizar la definición clásica propuesta en 1988 por Colin-Jones et al, donde la dispepsia se define como cualquier síntoma que sea atribuible al tracto gastrointestinal superior, incluyendo dolor abdominal o retrosternal, discomfort, pirosis, náuseas y vómitos¹⁴ (tabla 3).

La presente guía se posiciona en esta última línea, con una definición de dispepsia más amplia al considerar que: *a*) la úlcera péptica, la ERGE y la dispepsia funcional a menudo presentan síntomas atípicos que las hacen indistinguibles, y *b*) siendo patologías muy prevalentes, a menudo un mismo paciente presenta más de una de ellas. Por ello, es aconsejable su manejo conjunto, sobre todo en el ámbito de la atención primaria (véase capítulo 4).

Para la definición de dispepsia funcional (tabla 3), la presente guía asume los criterios de Roma III porque son los más utilizados en la actualidad. En este caso, el comité de expertos que ha elaborado los criterios de Roma III propone como definición de dispepsia: "Síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de médicos considera que tienen su origen en la región gastroduodenal, siendo estos síntomas la pesadez posprandial, saciedad precoz, dolor y ardor epigástrico"¹⁵.

Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes y estar o no relacionados con la ingesta de alimentos. Los criterios de Roma III consideran suficiente que los síntomas hayan aparecido al menos 6 meses antes y estén activos durante al menos 3 meses¹⁵.

Los criterios de Roma III hacen especial énfasis en la diferenciación entre ardor epigástrico (síntoma dispéptico) y pirosis retrosternal, síntoma sugerente de ERGE. A diferencia de la definición general de dispepsia, el diagnóstico de dispepsia funcional requiere un cierto grado de cronicidad y excluye los síntomas típicos de reflujo gastroesofágico, que se clasificarán como ERGE no erosiva si la endoscopia es normal y una vez descartadas otras etiologías de los síntomas.

Tabla 3. Definiciones y criterios de dispepsia, dispepsia no investigada, dispepsia orgánica y dispepsia funcional utilizadas en la guía.

Dispepsia: Se define como la presencia en hemiabdomen superior o retrosternal de dolor, molestia, ardor, náuseas, vómito o cualquier otro síntoma que se considere originado en el tracto gastrointestinal superior

Dispepsia no investigada: Dispepsia (de acuerdo con la definición anterior) en ausencia de estudio diagnóstico

Dispepsia orgánica o de causa conocida: Dispepsia (de acuerdo con la definición anterior) en la que se ha detectado alguna causa que razonablemente justifique los síntomas (tabla 4)

Criterios para dispepsia funcional (de acuerdo con la clasificación de Roma III): “Síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de médicos considera que tienen su origen en la región gastroduodenal, siendo estos síntomas la pesadez posprandial, saciedad precoz, dolor y ardor epigástrico”. Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes y estar o no relacionados con la ingesta de alimentos. Los síntomas deben haber aparecido al menos 6 meses antes del diagnóstico y estar activos durante al menos 3 meses. Requiere un estudio diagnóstico adecuado que incluya, al menos, una endoscopia normal y la ausencia de infección por *H. pylori* y que excluya cualquier enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que justifique los síntomas

Fuente: Heading RC, et al (1991)¹⁴, Tack J, et al (2006)¹⁵ y Drossman DA, et al (2006)¹⁶.

Tabla 4. Causas de dispepsia

Dispepsia funcional (> 60%)

Dispepsia orgánica

Causas frecuentes:

- Úlcera péptica
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Medicamentos: AINE, hierro, digoxina, teofilina, eritromicina, potasio, etc.

Causas poco frecuentes

- Cáncer de estómago o de esófago
- Diabetes mellitus con gastroparesia y/o dismotilidad gástrica
- Isquemia mesentérica crónica
- Pancreatitis crónica
- Cáncer de páncreas
- Cirugía gástrica
- Enfermedad infiltrativa de estómago o intestino grueso (enfermedad de Crohn, gastritis eosinofílica, sarcoidosis)
- Enteropatía sensible al gluten, incluyendo enfermedad celíaca
- Cáncer de hígado
- Trastornos metabólicos (uremia, hipocalcemia, hipotiroidismo)
- Síndromes de la pared abdominal
- Parasitosis intestinales
- Enfermedades sistémicas (diabetes mellitus, enfermedades del tiroides y paratiroides, enfermedades del tejido conectivo)

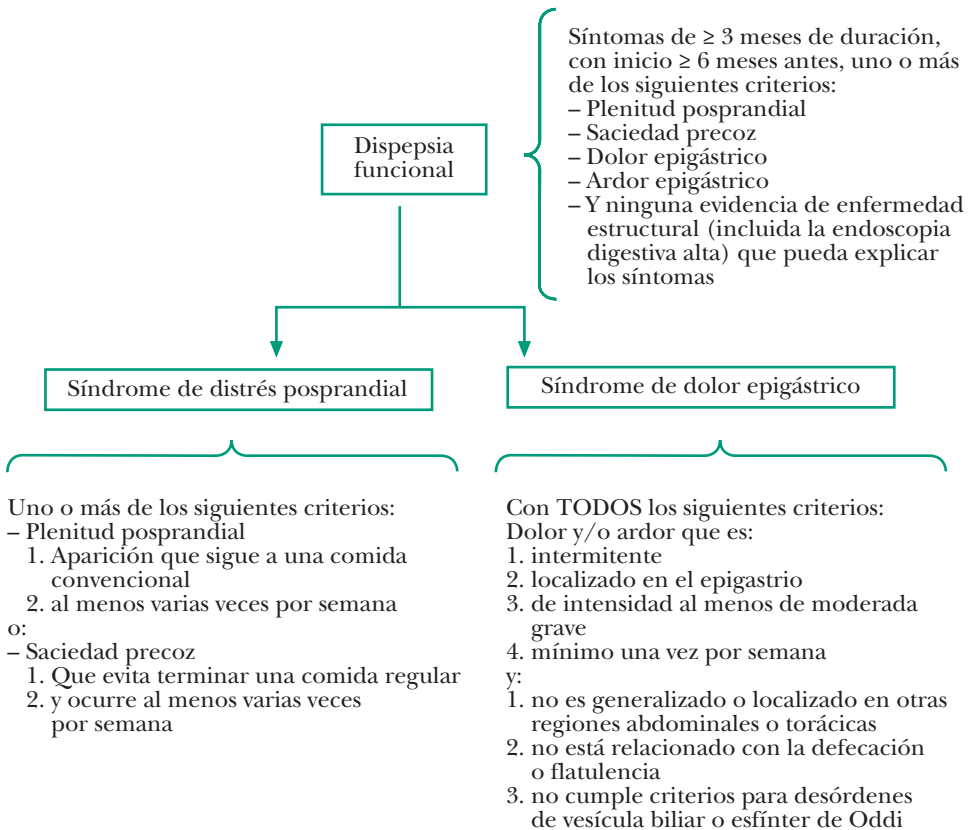
AINE: antiinflamatorios no esteroideos.

Adaptada de Kellow JE, et al (2001)¹⁷ y Longstreth GF, et al (2010)¹⁸.

2.2. CLASIFICACIÓN DE LA DISPEPSIA

La dispepsia se ha clasificado tradicionalmente en orgánica y funcional (tabla 4). Cuando se identifica una causa orgánica que pue-

Figura 1. Roma III: criterios diagnósticos para la dispepsia funcional



Fuente: Tack J, et al (2006)¹⁵.

da justificar los síntomas hablamos de dispepsia orgánica. Entre las causas de dispepsia orgánica las más frecuentes son la úlcera péptica y la esofagitis. Cuando tras realizar un estudio adecuado no logra identificarse una causa que justifique los síntomas del paciente se establece el diagnóstico de dispepsia funcional.

La litiasis biliar puede ser causa de dolor de tipo biliar, pero no se considera causa de dispepsia. La colecistectomía en un paciente con dispepsia y litiasis biliar asintomática raramente mejora y puede incluso empeorar los síntomas dispépticos.

Como se ha comentado, la presente GPC asume los criterios propuestos por el consenso de Roma III para definir y clasificar la dispepsia funcional (figura 1). El comité Roma III considera la dispepsia funcional como un conjunto complejo de síntomas y la subclasifica en: *a*) síndrome de distrés posprandial, y *b*) síndrome de dolor epigástrico.

Estos criterios no están totalmente aceptados. Los resultados de un reciente estudio sugieren que la aplicabilidad de esta clasificación basada en síntomas tiene poca utilidad clínica¹⁹. Sin embargo, a la espera de nuevas modificaciones, la clasificación de Roma III es probablemente la más aceptada en la actualidad.

3 Epidemiología de la dispepsia

3.1. PREVALENCIA EN LA POBLACIÓN

La prevalencia de la dispepsia varía considerablemente en las distintas poblaciones y depende de la definición utilizada en los diferentes estudios²⁰⁻²². En estudios que utilizan como definición ‘dolor en el abdomen superior’ la prevalencia de dispepsia varía entre el 7% y el 34%²². Cuando la definición es más amplia –síntomas gastrointestinales en abdomen superior–, se observa una prevalencia de entre el 23% y el 45%²². En un estudio realizado en España con esta última definición, se estimó que el 39% de la población ha presentado síntomas dispépticos alguna vez en su vida y el 24%, en los últimos 6 meses²³. La prevalencia de dispepsia depende no solamente de cómo se realizan las preguntas, sino de cómo son interpretadas por el propio enfermo y por el médico²⁰⁻²².

La prevalencia de dispepsia funcional es difícil de determinar. Una revisión sistemática, con solo dos estudios que proporcionan información suficiente, estima la prevalencia de dispepsia funcional entre un 11% y un 14%²¹. Diversas revisiones no sistemáticas sobre la dispepsia, sitúan a la dispepsia funcional como la causa más común (60%)^{24,25}.

Respecto a las causas orgánicas de dispepsia, una revisión sistemática reciente que evalúa específicamente la prevalencia de los hallazgos de la endoscopia (9 estudios; 5.389 pacientes) estima que la esofagitis es la lesión más prevalente (13,4%), seguido de la úlcera péptica (8%)²⁶. Un estudio realizado en nuestro medio estima una frecuencia de lesiones macroscópicas en la endoscopia en el 45% de los pacientes remitidos desde atención primaria por dispepsia (úlceras pépticas 24%, esofagitis 24% y cáncer 2%; algunas endoscopias presentan más de una lesión)²⁷.

3.2. LA DISPEPSIA EN LA CONSULTA

A pesar que la mayoría de población adulta con síntomas de dispepsia no consulta al médico y opta por la automedicación²⁸, la dispepsia representa un motivo de consulta frecuente en atención primaria. Una revisión sistemática (15 estudios) sitúa el porcentaje de consultas por síntomas dispépticos entre el 26% y el 70%²⁹. Esta revisión señala el nivel socio-económico bajo y la infección por *H. pylori* como factores asociados de manera consistente a la consulta por dispepsia²⁹. Estudios realizados en nuestro medio estiman una prevalencia del 8% de las consultas en atención primaria³⁰. Este amplio abanico de resultados se explica por la gran variabilidad, tanto en la descripción de los síntomas por parte de los pacientes como en su interpretación por parte de los profesionales sanitarios¹⁵.

3.3. IMPACTO ECONÓMICO Y CALIDAD DE VIDA

La dispepsia es un trastorno de buen pronóstico. Sin embargo, la persistencia y recidiva de sus síntomas pueden interferir en las actividades de la vida diaria, causando un importante deterioro de la calidad de vida. Debido a su elevada prevalencia, conlleva además un elevado coste, debido tanto al consumo de recursos sanitarios, como a la reducción de la productividad laboral, tanto en términos de absentismo, como de baja productividad en el puesto de trabajo³¹.

3.4. FACTORES DE RIESGO

A pesar de que en algunos estudios poblacionales la dispepsia aparece más frecuentemente en mujeres, en la mayoría de los estudios se describe una frecuencia similar entre ambos sexos²². Los estudios disponibles consideran que la edad, el tabaco y la ingesta regular de alcohol no son factores de riesgo asociados a la dispepsia. Los fármacos, especialmente los AINE son una causa frecuente de dispepsia. También se han relacionado los síntomas dispépticos con las situaciones de estrés y con la ansiedad, especialmente en el caso de la dispepsia funcional²².

3.4.1. FACTORES PATOGENÉTICOS DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

Los factores desencadenantes y predisponentes por los que se origina la dispepsia funcional no están claramente establecidos^{9,32,33}. Entre los mecanismos propuestos se incluyen alteraciones de la función motora (fracaso de los fenómenos de relajación adaptativa del fundus tras la ingesta de alimento, enlentecimiento del vaciado gástrico, defectos de contracción e hipomotilidad del antro, alteración de la motilidad intestinal), las alteraciones de la sensibilidad visceral (hipersensibilidad del estómago a la distensión y sensibilidad anormal al ácido), los mecanismos relacionados con la respuesta a las infecciones o a alteraciones de la inmunidad o como manifestaciones de desajustes psicológicos. Algunos estudios también sugieren una cierta predisposición genética.

3.4.2. FACTORES DE RIESGO PARA LA ÚLCERA PÉPTICA

Los AINE y la aspirina (AAS) incrementan el riesgo de úlcera péptica. Una revisión sistemática identifica como factores de riesgo de úlcera péptica entre las personas que utilizan AINE, la historia de úlcera péptica, la edad > 60 años, el uso de anti-coagulantes o de corticosteroides, y la utilización concomitante de múltiples AINE y/o AAS³⁴. En esta revisión se identifican también como factores de riesgo controvertidos: el uso concomitante de clopidogrel y de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina³⁴.

La infección por *H. pylori* se asocia estrechamente con la úlcera duodenal y gástrica^{35,36}. Entre un 10% y un 20% de los individuos infectados por *H. pylori* desarrollarán una úlcera péptica en algún momento de su vida³⁶. La respuesta individual a la infección por *H. pylori* guarda relación con las diferencias genéticas de los individuos, la virulencia del propio microorganismo y los factores ambientales³⁵.

4 Aproximación inicial al paciente con síntomas dispépticos

4.1. DIAGNÓSTICO CLÍNICO DE DISPEPSIA

Los individuos sanos pueden presentar síntomas dispépticos ocasionales que en la mayoría de los casos carecen de significado patológico. Definir qué síntomas dispépticos no merecen atención y cuáles merecen evaluación y tratamiento es difícil. En la práctica es el propio paciente el que decide qué síntomas dispépticos son lo suficientemente relevantes como para consultar al médico.

En el momento en que el paciente consulta, una historia clínica detallada nos puede permitir establecer el diagnóstico de dispepsia. La historia clínica ha de recoger información sobre estilos de vida (tabaquismo, ingesta de alcohol, ejercicio físico), toma de fármacos [sobre todo AINE y/o inhibidores de la bomba de protones (IBP)] y antecedentes personales significativos en relación con exploraciones complementarias, tratamiento de la úlcera péptica o de cirugía gástrica o la existencia de un diagnóstico previo de infección por *H. pylori*.

Las características del dolor pueden dirigir el diagnóstico diferencial hacia otras entidades que cursan con epigastralgia, como el cólico biliar o el dolor de origen pancreático. El interrogatorio sobre los síntomas y su posible relación con el hábito intestinal ayudará a descartar un síndrome de intestino irritable, ya que estos se relacionan con la deposición. Asimismo, es necesario valorar la presencia de síntomas de alarma (véase apartado 4.2), que pueden condicionar una actitud diagnóstica más intervencionista.

El interrogatorio debe incluir también las manifestaciones extra-intestinales que puedan hacer sospechar una enteropatía sensible al gluten, incluyendo el antecedente de enfermedad autoinmune, el retraso de crecimiento, osteoporosis a una edad temprana, ferropenia, infertilidad y de antecedentes familiares de enfermedad celíaca.

La exploración física raramente aporta datos adicionales. La presencia de palidez cutáneo-mucosa, masa abdominal, visceromegalias o ascitis son signos de alarma que orientan claramente a enfermedad orgánica y obligan a profundizar en el proceso diagnóstico. Por el contrario, el dolor durante la palpación del epigastrio no permite diferenciar entre los pacientes que presentan una enfermedad orgánica o funcional^{37,38}.

En algunos casos, el patrón de síntomas puede orientarnos en la etiología de la dispepsia; por ejemplo, la pirosis retrosternal y regurgitación predominante sugiere la presencia de ERGE y la epigastralgia posprandial tardía que cede con alimentos o antiácidos y/o que despierta al paciente de madrugada sugiere úlce-

ra péptica. No obstante, el valor predictivo de los síntomas para diferenciar entre las tres causas más frecuentes de dispepsia –la ERGE, la úlcera péptica y la dispepsia funcional– o para detectar enfermedades graves como el adenocarcinoma gástrico no supera el 50-60%³⁸⁻⁴⁶. Además, se ha demostrado una gran variabilidad entre profesionales a la hora de calificar los síntomas de dispepsia en un paciente determinado⁴⁷⁻⁴⁹. El bajo valor predictivo de los síntomas se debe en primer lugar a que a menudo la enfermedad ulcerosa péptica y la ERGE presentan síntomas atípicos; y en segundo lugar, a que la dispepsia funcional, la ERGE y la úlcera péptica son enfermedades frecuentes que pueden coexistir en un mismo paciente^{50,51}. Así, un estudio realizado en nuestro medio que analizaba 93.699 endoscopias digestivas mostró que el 9% de los pacientes con esofagitis por reflujo presentaba una úlcera péptica asociada⁵¹.

- En pacientes con síntomas de dispepsia se recomienda realizar una historia clínica detallada para orientar el diagnóstico inicial (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con dispepsia, la superposición de síntomas y enfermedades justifica recomendar una estrategia de abordaje común, sin excluir a los pacientes con síntomas sugestivos de ERGE (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).

4.2. APROXIMACIÓN DIAGNÓSTICO-TERAPÉUTICA A LA DISPEPSIA NO INVESTIGADA EN FUNCIÓN DE LA EDAD Y DE LA PRESENCIA DE SÍNTOMAS Y SIGNOS DE ALARMA

La gran preocupación cuando se emplean aproximaciones no invasivas como la estrategia “*test and treat*” (diagnosticar y tratar la infección por *H. pylori*) o el tratamiento empírico con IBP (véase apartado 4.3.2 y 3) es que, al no realizar una endoscopia inicial, se pueda retrasar el diagnóstico de una posible neoplasia y pueda empeorar su pronóstico. Por esta razón la mayoría de las GPC y documentos de consenso recomiendan la utilización de los síntomas y signos de alarma como un elemento clave para discernir qué pacientes son tributarios de una endoscopia precoz^{10,52-57}.

A pesar de ello, los estudios disponibles son escasos y sus resultados inconsistentes^{58,59}. Algunos estudios han demostrado una asociación entre síntomas de alarma y patología orgánica (cáncer, úlcera y estenosis)⁶⁰ mientras que otros no⁶¹. En este último estudio, la edad y la anemia fueron predictores, aunque débiles, de patología orgánica, mientras que la disfagia y la pérdida de peso

Tabla 5. Síntomas y signos de alarma en un paciente con dispepsia no investigada

Pérdida de peso significativa no intencionada
Vómitos intensos y recurrentes
Disfagia
Odinofagia
Signos de sangrado digestivo (anemia, hematemesis o melena)
Masa abdominal palpable
Ictericia
Linfadenopatías

Fuente: Madsen LG (2000)⁶⁷ y Talley NJ (2005)⁶⁸.

no lo fueron⁶¹. Por otro lado, también se dispone de varios estudios que han demostrado que, en el momento del diagnóstico, en la práctica totalidad de los pacientes con dispepsia no investigada y cáncer gástrico subyacente se presenta al menos un síntoma de alarma⁶²⁻⁶⁶.

En la tabla 5 se describen los síntomas y signos de alarma en un paciente con dispepsia no investigada^{66,68}. Asimismo, también se ha de tener en cuenta la historia personal o familiar de cáncer gástrico y la mala respuesta al tratamiento inicial^{67,68}.

Dado que el riesgo de neoplasia aumenta con la edad de comienzo de los síntomas, la mayoría de las GPC y documentos de consenso recomiendan realizar una gastroscopia a todos los pacientes dispépticos por encima de una determinada edad, estableciéndose el punto de corte de acuerdo con los datos epidemiológicos de incidencia del cáncer esófago-gástrico en la población diana⁵³. Los primeros estudios situaron el punto de corte en los 40 años^{69,70} o los 45 años^{62,71}. Sin embargo, los estudios más recientes^{63,64,66} aunque no todos⁷², lo sitúan generalmente en los 55 años.

La edad de corte para indicar una gastroscopia ha sido y sigue siendo motivo de intenso debate y los datos disponibles no son concluyentes⁷³⁻⁷⁸. En nuestro medio parece razonable aceptar como indicativo un punto de corte en los 55 años (similar al elegido en las recomendaciones de las GPC más recientes)^{10,12,67-78}. Los argumentos se centran en que: *a*) en la práctica, el riesgo de cáncer gastroesofágico en los pacientes con dispepsia no investigada sin signos o síntomas de alarma es muy bajo⁷⁹; *b*) los excepcionales casos de cáncer diagnosticados en pacientes jóvenes sin síntomas de alarma presentan en su mayoría un estadio muy avanzado^{62,63,66,72}, y *c*) la incidencia de cáncer gástrico en la población de nuestro entorno es relativamente baja⁸⁰.

- En los pacientes con dispepsia no investigada con uno o más síntomas y/o signos de alarma se recomienda una gastroscopia como exploración inicial para descartar patología orgánica, en especial una neoplasia gastroesofágica (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con dispepsia no investigada cuyos síntomas se han iniciado a una edad > 55 años se recomienda una gastroscopia como exploración inicial, aun en ausencia de signos o síntomas de alarma, para descartar una neoplasia gastroesofágica (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).

4.3. ESTRATEGIA INICIAL EN LA DISPEPSIA NO INVESTIGADA

En este apartado se evalúan las medidas higiénico-dietéticas y las tres estrategias siguientes: 1) la estrategia “*test and treat*”, que incluye el diagnóstico no invasivo de la infección por *H. pylori* y tratamiento erradicador en los individuos infectados o sintomático en los no infectados; 2) el tratamiento empírico con un antisecreto, y 3) la realización de una endoscopia digestiva alta.

4.3.1. MODIFICACIONES EN EL ESTILO DE VIDA Y MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

La evidencia sobre la eficacia de las medidas higiénico-dietéticas en la dispepsia no investigada es muy baja¹³. Algunos estudios realizados en pacientes con dispepsia no investigada y predominio de síntomas de ERGE sugieren que los consejos sobre estilos de vida contribuyen a mejorar la calidad de vida de estos pacientes⁸¹.

Dejar de fumar, reducir el consumo de alcohol y perder peso se pueden utilizar como medidas coadyuvantes en el tratamiento no solamente por su posible efecto sobre los síntomas sino también por su potencial beneficio sobre el estado de salud general del individuo.

- En los pacientes con dispepsia no investigada se recomienda dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol y tratar el sobrepeso como medidas coadyuvantes al tratamiento específico (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).

4.3.2. INVESTIGACIÓN DE LA PRESENCIA DE *H. PYLORI* Y TRATAMIENTO DE LOS PACIENTES INFECTADOS (ESTRATEGIA “*TEST AND TREAT*”)

Múltiples ensayos clínicos demuestran que tanto en pacientes con dispepsia no investigada⁸²⁻⁸⁴, como en individuos asintomáticos infectados⁸⁵⁻⁸⁷, la erradicación de *H. pylori* reduce tanto la incidencia de

síntomas dispépticos a largo plazo como el número de consultas y los costes de tratamiento secundarios a dichos síntomas^{88,89}.

La efectividad de la estrategia “*test and treat*” dependerá de la prueba utilizada. En nuestro medio la prueba del aliento con urea marcada con ¹³C está generalmente disponible y ofrece, si se realiza de acuerdo con el protocolo europeo^{90,91}, una fiabilidad alta y superior a la de otras pruebas no invasivas. Específicamente es superior a la serología, que presenta una reducida sensibilidad y especificidad. (véase capítulo 5)⁹²⁻⁹⁴. Sin embargo, existe una gran variabilidad en el acceso desde atención primaria a las pruebas diagnósticas. Una encuesta realizada en 2005 observó que hasta en un 30% de los casos los médicos de atención primaria referían que no disponían de acceso al test del aliento⁹⁵. Únicamente en este caso sería aceptable el uso de la serología o la detección de antígeno en heces.

No existen estudios que evalúen la seguridad ni la eficacia del tratamiento empírico de la infección por *H. pylori* en pacientes con dispepsia no investigada en caso de que no se tenga acceso a ninguna prueba diagnóstica, por lo que no puede recomendarse esta aproximación terapéutica.

- En los pacientes con dispepsia no investigada en quienes se utiliza la estrategia “*test and treat*” se recomienda para el diagnóstico de la infección por *H. pylori* la prueba del aliento con urea marcada con ¹³C (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

4.3.3. TRATAMIENTO EMPÍRICO ANTISECRETOR

Diversos ECA han demostrado que el tratamiento empírico antisecretor mejora la sintomatología en más del 80% de los pacientes con dispepsia no investigada de manera rápida y efectiva. Sin embargo, tras suspender el tratamiento la tasa de recidiva sintomática al año de seguimiento se aproxima al 100%, por lo que la efectividad de esta estrategia a largo plazo es escasa^{96,97}. La respuesta a los IBP en la dispepsia no investigada parece francamente mejor que la respuesta sintomática de alrededor del 35% observada en pacientes con dispepsia funcional⁹⁸.

La selección del tratamiento antisecretor más adecuado es motivo de debate. Un metaanálisis de la Colaboración Cochrane (6 estudios) demostró que los IBP son más eficaces que los antiácidos (RR= 0,72; IC 95%: 0,64-0,80) o que los antagonistas de los receptores H2 de la histamina (anti-H2) (RR = 0,63; IC 95%: 0,47-0,85), en pacientes con dispepsia no investigada⁹⁹. De manera similar, los IBP

son superiores a los anti-H2 y a los procinéticos en pacientes *H. pylori* negativos con síntomas dispépticos¹⁰¹.

Un ECA reciente de alta calidad, el estudio DIAMOND¹⁰¹ sugiere, que en pacientes con dispepsia no investigada podría resultar igualmente eficaz y más coste-efectiva una aproximación terapéutica ascendente, iniciando el tratamiento con un fármaco menos eficaz y pasando a uno de mayor eficacia (primero un antiácido, posteriormente un antagonista H₂ y finalmente un IBP) en caso de falta de respuesta, en comparación con la estrategia terapéutica descendente. Sin embargo, no queda clara la aplicabilidad del estudio, realizado en Holanda, a un entorno como el nuestro donde los fármacos (sobre todo los IBP) son más baratos, las consultas están más sobrecargadas y la prevalencia de infección por *H. pylori* y de enfermedad ulcerosa es notablemente mayor. Por todo ello, la seguridad y eficacia de dicha estrategia ascendente en nuestro sistema sanitario requerirá ser reevaluada. Por tanto, en caso de optar por el tratamiento empírico antisecreto, la presente guía no recomienda el tratamiento empírico ascendente.

Respecto a la dosis de IBP, se recomienda utilizar al menos la dosis estándar de cada uno de ellos (20 mg para omeprazol, rabeprazol o esomeprazol, 30 para lansoprazol y 40 para pantoprazol). No existen datos para recomendar el uso de dosis inferiores a las estándar.

- En los pacientes con dispepsia no investigada, en caso de optar por el tratamiento empírico antisecreto, se recomienda utilizar IBP (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

4.3.4. ENDOSCOPIA INICIAL EN LA DISPEPSIA NO INVESTIGADA

La gastroscopia es la técnica de elección para la evaluación de la dispepsia no investigada. El estudio radiológico baritado esofago-gastroduodenal tiene un menor rendimiento diagnóstico, con una precisión diagnóstica global de tan sólo el 70%¹⁰²⁻¹⁰⁴ e incluso menor en el diagnóstico de las lesiones de pequeño tamaño¹⁰²⁻¹⁰⁴. Además, el paciente recibe una dosis de radiación no despreciable¹⁰⁵. Este estudio radiológico baritado únicamente estaría indicado en los pacientes que no aceptan someterse a una endoscopia, aun ofreciendo la posibilidad de que ésta se realice bajo sedación.

En condiciones óptimas, la endoscopia inicial asociada a tratamiento en función de los hallazgos endoscópicos, es altamente efectiva en el manejo de los pacientes con dispepsia no investigada.

Las condiciones óptimas incluyen la práctica de una endoscopia precoz, con el paciente sintomático, sin tratamiento previo con antisecretores que pueda enmascarar el diagnóstico endoscópico y asociada a la toma de biopsia para evaluar la infección por *H. pylori*. Sin embargo, los estudios que comparan la endoscopia con otras estrategias diagnóstico-terapéuticas no siempre aportan resultados coincidentes. Un metaanálisis (5 ECA, 1.924 pacientes) observó que el porcentaje de pacientes sintomáticos al año de la gastroscopia fue discreta pero significativamente inferior en el grupo asignado a endoscopia que en el asignado a la estrategia “*test and treat*” (RR = 0,95; IC 95%: 0,92-0,99)¹⁰⁶. En los cinco estudios se realizó sistemáticamente biopsia para *H. pylori* durante la endoscopia y en dos de ellos, los dos favorables a la endoscopia inicial, los pacientes infectados recibieron tratamiento erradicador. Un estudio posterior que incluía 432 pacientes en Malasia no encontró diferencias entre la endoscopia precoz y la estrategia “*test and treat*” en cuanto a la mejoría sintomática¹⁰⁷.

Por otro lado, cabe señalar que la aplicación inicial de la endoscopia no siempre está justificada. Como ya se ha argumentado anteriormente, la endoscopia inicial puede tranquilizar al paciente descartando una patología grave (en especial una neoplasia) pero no se dispone de estudios que hayan demostrado un beneficio claro (véase apartado 4.2). Asimismo, un ECA muestra que cuando se informa al paciente de que no es portador de la infección por *H. pylori* disminuye la posterior utilización de recursos sanitarios para el estudio y tratamiento de la dispepsia¹⁰⁸.

Por último, hay que tener en cuenta otros posibles inconvenientes debido a problemas de accesibilidad como consecuencia de las listas de espera, su elevado coste y la naturaleza invasiva, que reducen su aplicabilidad y la aceptación por parte del paciente. En nuestro medio el acceso a las pruebas diagnósticas desde atención primaria es limitado y presenta una variabilidad geográfica importante. Así, menos del 65% de los médicos de atención primaria tenían acceso a la endoscopia. Además, el retraso de esta prueba diagnóstica es muy elevado y únicamente en el 34% de los casos se realiza antes de un mes⁹⁵. Este marcado retraso en la realización de la prueba no sólo dificulta su aplicabilidad sino que también reduce su eficacia diagnóstica ya que, cuando se realiza la endoscopia, la mayoría de los pacientes ha recibido tratamiento¹⁰⁹. Deben suspenderse los IBP al menos dos semanas antes para evitar falsos negativos de las pruebas para *H. pylori*. Sin embargo, suspender el tratamiento no mejora el rendimiento de la endoscopia, ya que una vez curadas, únicamente una mínima proporción de las lesiones de esofagitis o de las úlceras gastroduodenales recidivarán a corto plazo tras suspender el tratamiento.

Recientemente se ha sugerido que la endoscopia debería incluir también la toma de biopsias del duodeno para descartar una enteropatía sensible al gluten. Estas biopsias estarían especialmente indicadas cuando la dispepsia se acompaña de un escenario clínico sugestivo de una enteropatía sensible al gluten (anemia, antecedentes familiares, etc.).

- En pacientes con dispepsia no investigada que requieren una endoscopia se recomienda el estudio de la infección por *H. pylori* mediante la toma de biopsias (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- Si se opta por un abordaje inicial de la dispepsia no investigada mediante endoscopia, ésta debería realizarse de forma precoz, con el paciente sintomático y sin tratamiento antisecretores previo (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

4.3.5. COMPARACIÓN DE LA EFICACIA Y COSTE-EFECTIVIDAD DE LAS DIFERENTES ESTRATEGIAS

Tal como se ha descrito previamente, los estudios muestran que la endoscopia inicial es igual o ligeramente más efectiva que la estrategia “*test and treat*” (véase apartado 4.3.2). Sin embargo, los mismos estudios confirman que el coste de la endoscopia inicial es mucho más alto que el de la estrategia “*test and treat*”. Por ello, “*test and treat*” resulta una aproximación altamente coste-efectiva frente a la endoscopia inicial^{106,107}.

Los estudios de coste-efectividad ponen también de manifiesto que el tratamiento empírico antisecretores resulta más coste-efectivo que la endoscopia inicial, pero en este caso existen resultados contradictorios¹¹⁰⁻¹¹⁹.

Respecto a la comparación entre la estrategia “*test and treat*” y el tratamiento empírico antisecretores, un metaanálisis reciente que incluye 3 de los 4 estudios publicados concluye que la eficacia de ambas aproximaciones es similar (riesgo relativo [RR]= 0,99; IC 95%: 0,95-1,03)¹²⁰. El estudio de coste-efectividad muestra de forma no estadísticamente significativa que la opción de menor coste es la estrategia “*test and treat*”¹²⁰. Cabe destacar que los tres estudios incluidos en este metaanálisis fueron realizados en áreas de muy baja prevalencia de infección por *H. pylori* (2 en Inglaterra y 1 en Holanda). En este sentido, la prevalencia de infección en pacientes dispépticos osciló entre el 23% y el 29%. También debe subrayarse que uno de los estudios incluidos utilizó la serología rápida para la detección de *H. pylori* (en la estrategia “*test and treat*”), cuyo uso actualmente se desaconseja debido a que su sensibilidad y especificidad son muy bajas.

Un ECA pragmático realizado en el Reino Unido, donde la prevalencia de infección por *H. pylori* es inferior al 30%, muestra que la estrategia “*test and treat*” y el tratamiento empírico antisecretor son igualmente coste-efectivas en el manejo inicial de la dispepsia y que los médicos de familia deben valorar con los pacientes en qué momento se debe considerar el diagnóstico de la infección por *H. pylori*¹²¹.

Se dispone de pocos ECA realizados en áreas de alta prevalencia de infección por *H. pylori*. Un ECA realizado en Italia en este contexto de una alta prevalencia de infección (61%) incluye 219 pacientes con dispepsia no investigada que fueron aleatorizados a recibir omeprazol o a realizar el test del aliento para diagnosticar la infección por *H. pylori* (seguido de tratamiento erradicador en los pacientes infectados y omeprazol en los no infectados)⁹⁶. La tasa de recidiva sintomática al año fue del 88% en el grupo aleatorizado a omeprazol y del 55% en el grupo asignado a “*test and treat*”, diferencias que fueron estadísticamente significativas⁹⁶.

Aunque no se disponga de estudios fármaco-económicos locales comparando “*test and treat*” y tratamiento empírico antisecretor, los estudios disponibles sugieren que la estrategia “*test and treat*” resulta altamente coste-efectiva en poblaciones con alta prevalencia de infección por *H. pylori* mientras que, por el contrario, en poblaciones con una baja prevalencia resulta más coste-efectivo el tratamiento empírico antisecretor^{110,111,122-125}. El punto de corte en que la prevalencia de la infección por *H. pylori* en la estrategia “*test and treat*” deja de resultar coste-efectiva varía entre el 10% y el 25% en función de los estudios, porcentaje muy por debajo de la prevalencia poblacional observada en nuestro medio, en que algunos estudios se sitúa alrededor del 60-70%^{126,127}. De hecho, la única población en nuestro medio en la que la prevalencia de infección es inferior al 30% son los niños por debajo de 10 años¹²⁸.

Otro punto a tener en cuenta en la priorización de la estrategia “*test and treat*” es que el uso prolongado de IBP podría acelerar la progresión de la gastritis causada por *H. pylori* a atrofia gástrica o metaplasia intestinal¹²⁹. Asimismo existen algunos estudios que relacionan el tratamiento prolongado con IBP con un discreto aumento del riesgo de cáncer gástrico, aunque se necesitan más estudios para confirmar esta posibilidad¹³⁰. Un estudio reciente no aleatorizado sugiere que la erradicación previa al tratamiento prolongado con IBP previene la progresión de las lesiones histológicas de gastritis atrófica¹³¹. Estos datos constituirían un argumento adicional para realizar tratamiento erradicador en pacientes con ERGE o dispepsia no investigada que van a requerir tratamiento prolongado con IBP.

- En los pacientes con dispepsia no investigada menores de 55 años y sin síntomas ni signos de alarma se recomienda la estrategia “*test and treat*” como primera opción, por delante del tratamiento antisecretor empírico o la endoscopia (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

4.4. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL MANEJO DE LA DISPEPSIA NO INVESTIGADA EN NUESTRO MEDIO

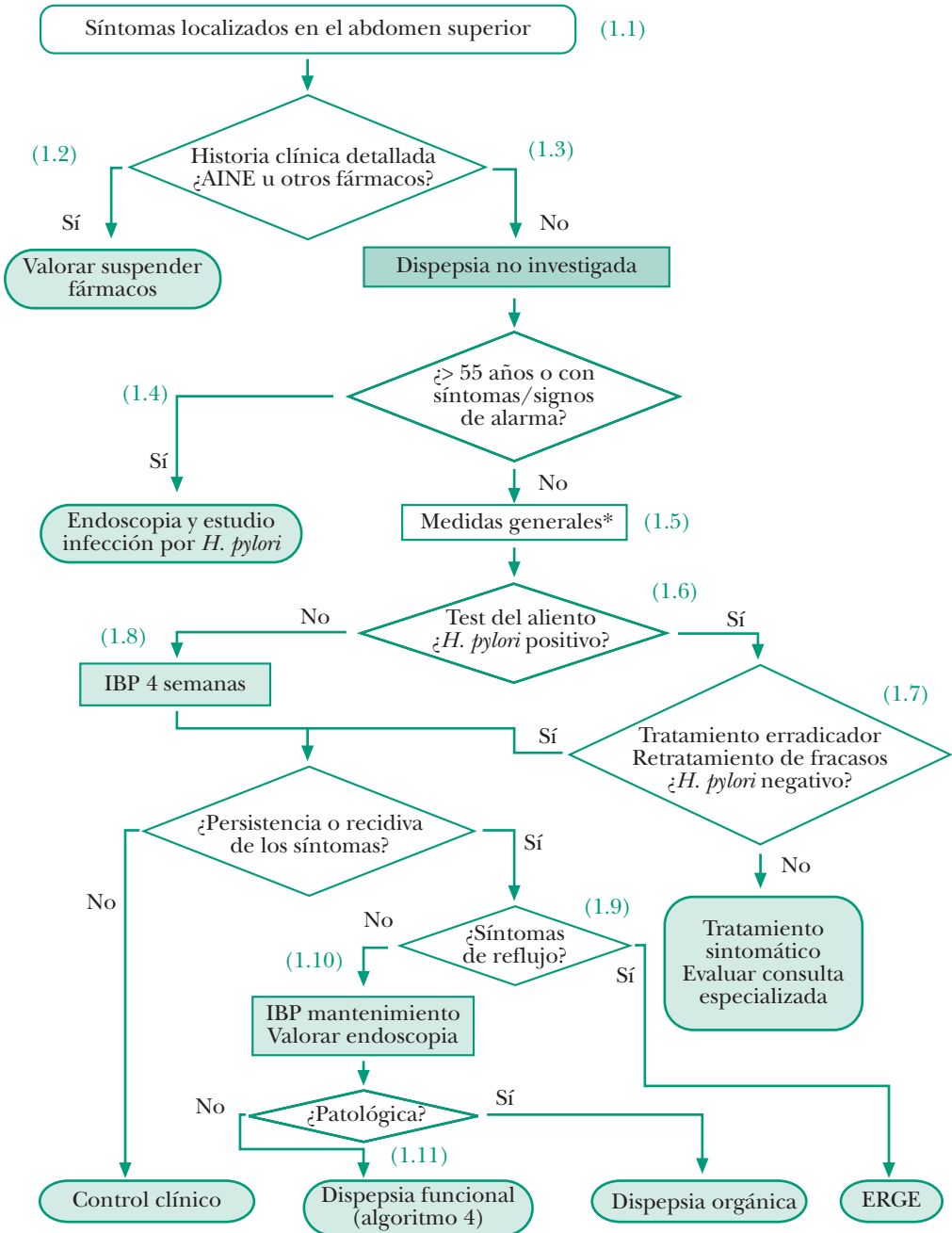
El algoritmo de actuación propuesto para el manejo de la dispepsia no investigada en nuestro medio es fruto de la revisión de la evidencia científica y de la aplicación de las recomendaciones consensuadas por los diferentes autores y revisores de la guía, teniendo en cuenta las características de nuestra población con una alta prevalencia de infección por *H. pylori* y de nuestro sistema sanitario, incluidos los recursos diagnósticos disponibles. Pretende ser un algoritmo práctico y realista para su aplicación.

4.4.1. ALGORITMO 1. DISPEPSIA NO INVESTIGADA

- (1.1) Cualquier síntoma localizado en el abdomen superior incluyendo dolor o malestar, ardor, náuseas o vómitos debe orientar a un diagnóstico inicial de dispepsia no investigada. En los pacientes con dispepsia no investigada, la superposición de síntomas y enfermedades justifica recomendar la aplicación de una estrategia de abordaje común, sin excluir a los pacientes con síntomas sugestivos de ERGE.
- (1.2) La presente guía no trata la dispepsia asociada a fármacos. En el caso de la dispepsia asociada con AINE y/o AAS, se recomienda si es posible la supresión del fármaco y/o asociar un antisecretor. Si tras suspender los fármacos y después de un período razonable persisten los síntomas, se puede orientar el cuadro como una dispepsia no investigada y aplicar el algoritmo correspondiente.
- (1.3) La historia clínica detallada debe incluir preguntas sobre estilos de vida, toma de fármacos, sobre todo AINE y/o AAS y antecedentes personales (úlceras pépticas previas, cirugía gástrica, cáncer gástrico, infección por *H. pylori*, entre otros) y/o familiares significativos.
- (1.4) En los pacientes con uno o más síntomas y signos de alarma y en los pacientes cuyos síntomas se han iniciado a una edad > 55 años, aun en ausencia de síntomas de alarma, se recomienda una endoscopia digestiva alta para descartar una neoplasia gastroesofágica.
- (1.5) En los pacientes con dispepsia no investigada se recomienda, dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol y tratar el sobrepeso como medidas higiénico-dietéticas coadyuvantes al tratamiento específico.

- (1.6) En los pacientes con dispepsia no investigada menores de 55 años y sin signos ni síntomas de alarma se recomienda la estrategia “test and treat”, consistente en realizar una prueba del aliento con urea marcada con ^{13}C . En caso de que exista un tiempo de espera prolongado para realizar el test de aliento se puede optar por administrar antiácidos hasta la realización del test del aliento o, si el control sintomático es inadecuado con antiácidos, realizar un tratamiento con IBP durante 4 semanas y realizar la prueba del aliento tras haber suspendido este tratamiento al menos durante 14 días. Para el tratamiento de los fracasos del tratamiento erradicador, véase apartado 3 y algoritmo 2.
- (1.7) En los pacientes infectados por *H. pylori* se debe administrar tratamiento erradicador. Se recomienda control mediante test del aliento y retratamiento de todos los pacientes con infección persistente después del tratamiento erradicador inicial. Tras dos fracasos del tratamiento debe valorarse cuidadosamente la indicación del tratamiento erradicador conjuntamente con el paciente y la posibilidad de remitir a éste a una unidad especializada.
- (1.8) En los pacientes no infectados por *H. pylori* se debe administrar un tratamiento antisecretor con IBP durante 4 semanas.
- (1.9) La persistencia de síntomas de reflujo (pirosis y regurgitación) en ausencia o tras la curación de la infección por *H. pylori* nos debe de orientar a ERGE.
- (1.10) La posibilidad de endoscopia debe valorarse en función de la sintomatología y del riesgo subyacente de patología grave, especialmente neoplásica. Se sugiere mantener un alto índice de sospecha clínica y no retrasar excesivamente la endoscopia en pacientes con síntomas recurrentes.
- (1.11) La endoscopia normal en pacientes con síntomas dispépticos recurrentes nos permitirá establecer el diagnóstico de dispepsia funcional. Podría ser razonable incluir la práctica de una biopsia de duodeno para descartar una enteropatía sensible al gluten, aunque actualmente no queda claro que sea una práctica coste-efectiva.

Algoritmo 1. Dispepsia no investigada



*Información, medidas higiénico-dietéticas, modificar estilos de vida, relación empática.

5 Diagnóstico y tratamiento de la infección por *H. pylori*

5.1. INTRODUCCIÓN

Entre un 10% y un 20% de los individuos infectados por *H. pylori* desarrollarán una úlcera péptica en algún momento de su vida. Además, alrededor de un 1% presentará complicaciones de la úlcera como hemorragia o perforación. La infección por *H. pylori* es también el principal factor de riesgo para el adenocarcinoma y el linfoma MALT gástricos³⁶.

En los últimos años se ha producido un cambio notable en las indicaciones del tratamiento erradicador. Actualmente la indicación principal de tratamiento es la dispepsia no investigada, seguida de la úlcera péptica, probablemente debido a que, en los últimos años, el uso generalizado de los IBP ha tenido como consecuencia una disminución del diagnóstico endoscópico de úlcera péptica.

Con respecto al tratamiento erradicador se ha producido un aumento de la resistencia a determinados antibióticos que ha conducido a cambios en las recomendaciones terapéuticas y a la búsqueda de nuevas alternativas¹³²⁻¹³⁶. Algunas de estas novedades están todavía en fase de evaluación.

5.2. DIAGNÓSTICO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Los métodos diagnósticos para la infección por *H. pylori* se han dividido clásicamente en invasivos y no invasivos. Los métodos invasivos requieren la práctica de una endoscopia digestiva alta. Por el contrario, los no invasivos no requieren endoscopia y son menos agresivos para el paciente¹³⁷.

5.2.1. PREPARACIÓN PARA LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS PARA *H. PYLORI*

Los métodos diagnósticos para *H. pylori* deben realizarse en condiciones adecuadas, ya que en caso contrario disminuye mucho su exactitud y fiabilidad. Se ha observado que el consumo de IBP disminuye la sensibilidad de las pruebas diagnósticas para *H. pylori*, causando hasta un 30% de resultados falsamente negativos. Por ello, dichos fármacos deben suspenderse al menos dos semanas antes de cualquier prueba diagnóstica¹³⁸.

Aunque el efecto de los anti-H2 es mucho menor, éstos también pueden ser, según algunos autores, causa de alrededor de un 10% de resultados falsamente negativos¹³⁹⁻¹⁴¹. Otros estudios, sin embargo, no muestran este efecto de los anti-H2 sobre la exactitud en alguno de los métodos diagnósticos, como por ejemplo la prueba del aliento⁹².

Los antiácidos no afectan a los resultados de las pruebas diagnósticas¹⁴²; por ello, pueden utilizarse para el control sintomático del

paciente cuando se suspenden los fármacos antisecretores antes de realizar una prueba diagnóstica para *H. pylori*.

Finalmente, los tratamientos antibióticos negativizan las pruebas diagnósticas para *H. pylori*, por lo que deben evitarse dichos fármacos durante las 4 semanas previas a cualquier test diagnóstico.

- Se recomienda suspender los antibióticos 4 semanas antes de realizar una prueba diagnóstica para valorar la infección por *H. pylori* (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- Se recomienda suspender los IBP 2 semanas antes de realizar una prueba diagnóstica para valorar la infección por *H. pylori* (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

5.2.2. MÉTODOS INVASIVOS

Dentro de los métodos diagnósticos invasivos se encuentran el estudio histológico, el test rápido de la ureasa y el cultivo.

5.2.2.1. Estudio histológico de la biopsia

Se recomienda utilizar una tinción de Giemsa para evaluar la presencia de *H. pylori* en las biopsias gástricas, ya que la sensibilidad de la tinción con hematoxilina-eosina es menor¹⁴³. La combinación de biopsias de antro y cuerpo podría ser útil en condiciones especiales en las que la densidad bacteriana es muy baja, como el cáncer gástrico, el linfoma MALT, o la gastritis atrófica¹⁴⁴. Sin embargo, en condiciones de práctica clínica habitual el beneficio diagnóstico que se obtiene al combinar biopsias de antro y cuerpo es mínimo, por lo que en estos casos dos o más biopsias antrales serían suficientes¹⁴⁵.

5.2.2.2. Test rápido de la ureasa

Consiste en un medio líquido o sólido rico en urea y que contiene un marcador de pH en el que se introduce una o más biopsias endoscópicas gástricas. En caso de que *H. pylori* esté presente en la biopsia, la potente actividad ureasa de la bacteria hidroliza la urea liberando ion amonio. Esto produce un aumento del pH, que se puede detectar en minutos mediante el correspondiente cambio del color de un marcador de pH. Existen múltiples métodos comerciales, cuya fiabilidad parece similar, aunque los cambios de pH pueden producirse más o menos rápidamente en función del test. Los tests habituales requieren hasta 24 horas; sin embargo, recientemente se han comercializado tests ultrarápidos que dan resultados definitivos en 60 minutos¹⁴⁶. La exactitud diagnóstica

global del test rápido de la ureasa es ligeramente inferior a la de la histología. Algunos estudios sugieren que la combinación de muestras de antro y cuerpo en el mismo test puede aumentar su fiabilidad¹⁴⁷.

5.2.2.3. Cultivo

El cultivo tiene una baja sensibilidad para detectar la infección por *H. pylori*. Su principal ventaja es que permite determinar la susceptibilidad antibiótica de la bacteria. Sin embargo, en nuestro medio se realiza rutinariamente en sólo unos pocos centros especializados. Por ello no puede recomendarse su uso como prueba diagnóstica de aplicabilidad generalizada en nuestro ámbito.

5.2.2.4. Comparación de los métodos diagnósticos invasivos

El estudio histológico de la biopsia tiene una sensibilidad y especificidad ligeramente superior al test rápido de la ureasa y aporta además información adicional sobre la presencia de lesiones histológicas como la metaplasia intestinal. También es más caro y tiene un tiempo de espera más largo para la obtención del resultado. Por ello, ambas alternativas se consideran adecuadas para el diagnóstico inicial de la infección en la práctica clínica cuando se requiere realizar una endoscopia. Puede utilizarse una u otra en función de las preferencias del médico que realiza la prueba. Por el contrario, la menor exactitud del test rápido de la ureasa lo hace inadecuado para la confirmación de la curación tras el tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*, circunstancia en la que se recomienda la histología o una prueba del aliento (véase apartado 5.2.3.1)^{148,149}.

- En pacientes que requieren endoscopia se recomienda indistintamente el estudio histológico de la biopsia o el test rápido de la ureasa para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).

5.2.3. MÉTODOS NO INVASIVOS

Las pruebas no invasivas para la detección de la infección por *H. pylori* son la serología, el test del aliento y la detección de antígeno de *H. pylori* en heces.

5.2.3.1. Serología

La serología es rápida y barata. Sin embargo, su sensibilidad y, sobre todo, su especificidad son a menudo bajas. Existe, además, una gran variabilidad en la fiabilidad de los distintos *kits* comerciales en función de la población en la que se aplican. Por tanto,

no se recomienda la utilización de la serología para el diagnóstico de la infección por *H. pylori*, excepto cuando una validación previa en la población diana haya demostrado una elevada sensibilidad y especificidad. Debe considerarse como alternativa al test del aliento únicamente cuando éste no puede realizarse por razones de disponibilidad o debido a las características del paciente. La serología tampoco es útil para el control tras el tratamiento, ya que los anticuerpos circulantes pueden mantenerse positivos durante años tras la curación de la infección; por ello es necesario determinar niveles de anticuerpos seriados antes y después del tratamiento. Esta determinación es compleja y no se realiza de forma sistemática en la práctica clínica¹⁵⁰⁻¹⁵³.

5.2.3.2. Test del aliento con urea marcada con ¹³C

El test del aliento se realiza del siguiente modo: con el paciente en ayunas, se administra ácido cítrico, lo que mejora la fiabilidad de la prueba al estimular la actividad ureasa de *H. pylori*, inhibiendo la de otras bacterias. Posteriormente se administra urea marcada con ¹³C, un isótopo no radioactivo. Si el estómago está infectado, *H. pylori* degrada la urea en amonio y CO₂, que pasa a la sangre y posteriormente se elimina a través de la respiración. El incremento de la cantidad de ¹³C en el aire espirado tras la ingesta de la urea marcada permite el diagnóstico de la infección. El método resulta altamente fiable si se realiza de acuerdo al protocolo europeo estándar, que incluye el empleo de ácido cítrico¹⁵⁴. No se recomiendan los *kits* diagnósticos que no administran ácido cítrico antes de la prueba, ya que su fiabilidad diagnóstica parece notablemente inferior⁹⁰.

Múltiples revisiones sistemáticas han confirmado que la prueba del aliento es el test diagnóstico no invasivo más fiable, con una sensibilidad y especificidad similares o superiores a las del estudio histológico de la biopsia (> 95%)⁹²⁻⁹⁴. Es la técnica de elección tanto para el diagnóstico no invasivo de la infección, especialmente en el contexto de una estrategia “*test and treat*”, como para el control tras el tratamiento erradicador cuando no se precisa realizar endoscopia¹⁵⁵. A pesar de su alta fiabilidad y coste razonable, el test del aliento solamente está a disposición de aproximadamente el 70% de los médicos de atención primaria⁹⁵. Por ello, en caso de que no se disponga de la prueba del aliento deberán utilizarse otras alternativas más costosas (endoscopia y/o remisión al especialista) o menos fiables (serología, test de antígeno en heces).

5.2.3.3. Detección del antígeno de *H. pylori* en heces

La detección de antígeno de *H. pylori* en heces por métodos inmunológicos permite un diagnóstico rápido y fiable de la infección

por *H. pylori*. Dado que cada test comercial utiliza anticuerpos contra distintos antígenos de *H. pylori* y la bacteria presenta una gran variabilidad genética, los distintos *kits* pueden tener una distinta sensibilidad y especificidad¹⁵⁶. También la fiabilidad puede variar en función de las distintas poblaciones.

Una revisión sistemática demuestra que los métodos de detección de antígeno fecal que utilizan anticuerpos monoclonales son claramente más fiables que aquellos que emplean anticuerpos policlonales¹⁵⁷. En relación a la técnica de laboratorio empleada, estudios comparativos recientes demuestran que el método ELISA es más fiable que la inmunocromatografía¹⁵⁸. Si se utilizan pruebas monoclonales y de laboratorio (ELISA) su fiabilidad es similar o ligeramente inferior al test del aliento. Puede ser útil en poblaciones como la pediátrica o en geriatría, donde puede resultar difícil la realización de la prueba del aliento. Una limitación adicional de estos tests es el rechazo de pacientes y personal de laboratorio a manejar muestras fecales.

5.2.3.4. Comparación de los métodos diagnósticos no invasivos

Existen muy pocos estudios comparativos entre la prueba del aliento y los métodos de determinación de antígeno fecal de *H. pylori*. Si se comparan los resultados de sensibilidad y especificidad disponibles cuando ambos métodos se realizan en condiciones óptimas, los datos disponibles sugieren que la fiabilidad de la detección de antígeno en heces puede ser ligeramente inferior a la del test del aliento. Sin embargo, no se dispone de datos suficientes de estudios comparativos metodológicamente bien realizados para hacer una afirmación categórica en este sentido⁹⁰.

- Para el diagnóstico inicial no invasivo y para la confirmación de la erradicación de la infección por *H. pylori* después del tratamiento se recomienda el test del aliento con urea marcada con ¹³C realizado de acuerdo con el protocolo europeo, que incluye el empleo de ácido cítrico (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- Para el diagnóstico inicial no invasivo de la infección por *H. pylori* la utilización de la serología solo se sugiere como alternativa al test del aliento si los *kits* comerciales han sido validados en la población en la que se van a aplicar o si por cualquier motivo no puede realizarse el test del aliento (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).
- Para la confirmación de la erradicación de la infección por *H. pylori* después del tratamiento se recomienda no utilizar la serología (**evidencia alta, recomendación fuerte en contra**).
- Para el diagnóstico inicial no invasivo de la infección por *H. pylori* el test monoclonal de detección de antígeno en heces empleando el método ELISA se sugiere como alternativo al test del aliento (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

5.3. TRATAMIENTO ERRADICADOR DE *H. PYLORI*

5.3.1. INTRODUCCIÓN

Las principales indicaciones del tratamiento erradicador son la dispepsia no investigada y la úlcera duodenal y gástrica. El cumplimiento terapéutico y la aparición de resistencias antibióticas son los dos determinantes principales de la eficacia del tratamiento de la infección por *H. pylori*. En este sentido, las pautas de tratamiento pueden verse modificadas en un futuro próximo por el aumento de las resistencias a macrólidos y quinolonas secundarias al amplio uso de estos fármacos en la población general. No se han detectado por el momento resistencias significativas a otros antibióticos como amoxicilina o tetraciclinas. Por otro lado, aunque *H. pylori* es a menudo resistente *in vitro* al metronidazol, el tratamiento prolongado y a dosis altas con este fármaco consigue la curación de la infección *in vivo* incluso en pacientes infectados por cepas resistentes.

Además, tras el fracaso de un tratamiento erradicador que incluye un macrólido, habitualmente claritromicina, prácticamente el 100% de las cepas supervivientes son resistentes a dicho antibiótico. Por ello, repetir un segundo tratamiento utilizando el mismo antibiótico resulta habitualmente ineficaz. Lo mismo sucede en el caso de las quinolonas (levofloxacino). Por el contrario, es razonable utilizar repetidamente la amoxicilina, las tetraciclinas o incluso el metronidazol, dado que continúan siendo eficaces.

En el ámbito asistencial habitualmente no es ni posible ni práctico determinar las resistencias antibióticas. Por tanto, las estrategias de tratamiento empírico propuestas se han diseñado teniendo en cuenta estos principios y de acuerdo a las recomendaciones de los consensos más recientes¹⁵⁹. Se ha demostrado que el uso de dichas estrategias de tratamiento empírico consiguen la curación de la infección en un elevado porcentaje de pacientes^{160,161}.

5.3.2. TRATAMIENTO ERRADICADOR DE PRIMERA ELECCIÓN

La combinación de un IBP junto con claritromicina y amoxicilina (tabla 4) ha sido la terapia más ampliamente utilizada en España. No obstante, su eficacia parece ir en descenso. Recientemente, se han publicado diversos estudios en los que la tasa de erradicación se encuentra por debajo del 80%¹⁶²⁻¹⁶⁴. Este descenso en la eficacia de las terapias basadas en claritromicina se relaciona con el incremento en la tasa de resistencias de *H. pylori* a dicho antibiótico^{164,165}. Si las tasas locales de resistencia de *H. pylori* a claritromicina son bajas (< 15-20%) se recomienda todavía la terapia triple¹⁶⁶. En nuestro país, las tasas globales de resistencia a la claritromicina son del 12%¹⁶⁷, por lo que globalmente se recomienda el uso del tratamiento triple. Sin embargo, el tratamiento triple, incluso empleando pautas

Tabla 4. Tratamientos erradicadores de *H. pylori*

Tratamiento	Fármacos	Dosis y posología	Duración (días)
Terapia triple clásica	IBP Claritromicina Amoxicilina ^a	Dosis doble/12 h 500 mg/12 h 1 g/12 h	10-14
Terapia cuádruple clásica con bismuto	IBP Subcitrato de bismuto Tetraciclina ^b Metronidazol	Dosis estándar/12 h 120 mg/6 h 500 mg/6 h 500 mg/8 h	7-14
Terapia cuádruple "secuencial"	IBP ^c Amoxicilina ^c Claritromicina ^c Metronidazol ^c	Dosis estándar/12 h 1 g/12 h 500 mg/12 h 500 mg/12 h	10 5 (días 1 a 5) 5 (días 6 a 10) 5 (días 6 a 10)
Terapia cuádruple "concomitante"	IBP ^c Amoxicilina ^c Claritromicina ^c Metronidazol ^c	Dosis estándar/12 h 1 g/12 h 500 mg/12 h 500 mg/12 h	10
Tratamiento de rescate tras fracaso de terapia triple clásica	IBP Amoxicilina Levofloxacino	Dosis estándar/12 h 1 g/12 h 500 mg/12-24 h	10

IBP: inhibidor de la bomba de protones.

^aEn caso de alergia a la penicilina, la amoxicilina deberá ser sustituida por metronidazol 500 mg/12 h. Otra opción es emplear una terapia cuádruple con bismuto.

^bActualmente ha dejado de estar comercializada la tetraciclina clorhidrato, por lo que se puede emplear en su lugar oxitetraciclina (a las mismas dosis).

^cEn el tratamiento "secuencial" se administra inicialmente el IBP y la amoxicilina durante 5 días, seguido durante otros 5 días por el IBP, claritromicina y metronidazol; mientras que en el tratamiento "concomitante" se administran los 4 fármacos conjuntamente durante los 10 días.

de 10 a 14 días e IBP a dosis altas, puede ser poco efectivo. Por ello, si las tasas locales de resistencia de *H. pylori* a claritromicina son altas (> 15-20%) o bien la triple terapia obtiene tasas de curación de la infección inaceptablemente bajas (< 80%) deben evaluarse otras opciones de primera línea. Las alternativas al tratamiento triple con claritromicina son las siguientes: a) terapia cuádruple clásica incluyendo bismuto; b) terapia cuádruple "secuencial", y c) terapia cuádruple "concomitante".

La terapia **cuádruple clásica** (bismuto junto con un IBP, tetraciclina y metronidazol) (tabla 4) ha obtenido como tratamiento de primera línea resultados similares a los de la triple terapia tanto en eficacia como en seguridad¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. La eficacia del tratamiento cuádruple con bismuto solamente disminuye ligeramente en presencia de resistencia al metronidazol¹⁶⁸. Un reciente ECA realizado en 39 centros europeos ha comparado la eficacia y la seguridad del tratamiento durante 10 días con omeprazol más una cápsula con tres componentes

(subcitrato de bismuto, metronidazol y tetraciclina) conformando la terapia cuádruple, frente a 7 días de omeprazol, amoxicilina y claritromicina (tratamiento estándar). Las tasas de curación fueron del 55% para la terapia triple y del 80% para la cuádruple clásica. Los resultados indican, por tanto, que la terapia cuádruple puede ser considerada como una opción de primera línea, especialmente en vista de la creciente resistencia a la claritromicina¹⁷¹. El empleo de una única cápsula que combina el bismuto y los antibióticos permitiría superar parcialmente las desventajas de la complejidad de la administración del tratamiento con bismuto, pero dicha formulación todavía no está comercializada en España. Por ello, actualmente, una desventaja adicional de la terapia cuádruple clásica es la dificultad para obtener algunos de sus componentes, específicamente las tetraciclinas y las sales de bismuto. Recientemente ha dejado de estar comercializada la tetraciclina clorhidrato, por lo que se puede emplear en su lugar oxitetraciclina (a las mismas dosis).

La terapia cuádruple “*secuencial*” consiste en una fase de “inducción” de 5 días con un tratamiento dual (un IBP y amoxicilina), seguido inmediatamente por una terapia triple durante 5 días (con un IBP, claritromicina y metronidazol)¹³³. Los resultados iniciales fueron satisfactorios, con tasas de erradicación significativamente superiores a las de la terapia triple¹⁷²⁻¹⁷⁴. No obstante, cuando existe resistencia doble frente a la claritromicina y frente al metronidazol la eficacia de la terapia cuádruple “secuencial” disminuye considerablemente.

Una revisión sistemática de 25 estudios (2.482 pacientes)¹³⁴ evidenció una tasa media de erradicación “por intención de tratar” del 91% con la terapia cuádruple secuencial. También confirmó que este tratamiento era más efectivo que el triple clásico: 92% vs. 77%. La *odds ratio* (OR) para esta comparación fue de 3,1 (IC 95%: 2,2-4,3) a favor del tratamiento secuencial.

Una reciente revisión sistemática y metaanálisis de la Colaboración Cochrane¹⁷⁵ en la que se incluyeron los estudios que comparaban la terapia cuádruple “secuencial” frente a la triple terapia clásica identificó 23 ECA, con un total de 4.584 pacientes tratados. El análisis global demostró que la terapia cuádruple “secuencial” es significativamente más eficaz que la triple terapia clásica (89% vs. 75%; OR = 2,96; IC 95%: 2,5-3,5). No obstante, los resultados fueron heterogéneos y 8 estudios no demostraron diferencias significativas entre ambas terapias. Se observó también una menor eficacia en los estudios más recientes. Por otra parte, un estudio inicial realizado en nuestro medio mostró una eficacia inferior (84%)¹⁷⁶. Más recientemente, un segundo estudio español ha confirmado estos datos: aunque la terapia cuádruple “secuencial” fue más eficaz que la triple clásica, los resultados fueron subóptimos, con cifras de erradicación de tan

sólo el 77%¹⁷⁷. Por tanto, la ventaja del tratamiento cuádruple “secuencial” sobre el triple estándar debería confirmarse en nuestro medio antes de recomendar un cambio generalizado en la elección del tratamiento erradicador de primera línea.

Por otra parte, una revisión sistemática de la literatura incluyendo los estudios que habían administrado IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol de forma concomitante en lugar de secuencialmente ha demostrado que con tan sólo 5 días de tratamiento (la mitad de los que precisa la terapia cuádruple “secuencial”) se puede lograr una tasa de erradicación del 90%¹⁷⁸. Además, un reciente ECA ha demostrado que las terapias “secuencial” y “concomitante” poseen una eficacia equivalente¹⁷⁹. Por último, un estudio prospectivo español ha evaluado la eficacia del tratamiento cuádruple “concomitante” en un área geográfica donde previamente la terapia cuádruple “secuencial” obtuvo resultados subóptimos (tasa de erradicación del 77%) y ha logrado una tasa de curación aproximadamente del 90% con la administración concomitante del IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol durante 10 días¹⁸⁰. Disponemos de muy pocos datos, sin embargo, sobre la eficacia del tratamiento “concomitante” frente a cepas de *H. pylori* resistentes a la claritromicina¹⁸¹. Una ventaja adicional del tratamiento concomitante, especialmente importante para atención primaria, es que es mucho más sencilla de explicar al paciente que la terapia “secuencial”, dado que únicamente se debe añadir metronidazol 500 mg cada 12 horas a la terapia triple clásica.

- Como tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección se recomienda la terapia triple clásica (IBP, claritromicina y amoxicilina) durante 10 a 14 días (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- En áreas con alta tasa de resistencia a claritromicina (> 15-20%) o donde la eficacia de la triple terapia es baja (< 80%), se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección la terapia cuádruple preferiblemente “concomitante” (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol) (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**), o la terapia cuádruple “clásica” (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) (**evidencia moderada, recomendación débil a favor**).

5.3.3. TRATAMIENTO EN PACIENTES ALÉRGICOS A LA PENICILINA

En los pacientes con alergia a la penicilina se recomienda generalmente el empleo de un tratamiento triple con un IBP, claritromicina y metronidazol^{166,182}. En un estudio prospectivo español se administró este régimen durante 7 días a 12 pacientes alérgicos a la penicilina y se obtuvo una tasa de erradicación (“por intención de tratar”) del 58%¹⁸³. En otro estudio español más reciente, en este caso multi-

céntrico, se alcanzaron cifras de erradicación del 55% al emplear este mismo tratamiento¹⁸⁴. Aunque la combinación de un IBP junto con claritromicina y metronidazol se ha considerado clásicamente como un tratamiento relativamente efectivo¹⁸⁵, con una eficacia erradicadora $\geq 80\%$, las tasas curación en los estudios españoles son inferiores al 60%. Esto probablemente se debe, al menos en parte, a una relativamente elevada frecuencia de resistencia a la claritromicina en nuestro medio^{167,186}

Otro estudio donde se administró a 17 pacientes alérgicos a la penicilina un tratamiento durante 10 días con un IBP, tetraciclina y metronidazol, confirma la erradicación de *H. pylori* en el 85% de los casos (“por intención de tratar”)¹⁸⁷. Estos resultados sugieren que esta combinación triple (o incluso mejor, añadiendo bismuto y convirtiéndola en una cuádruple) puede representar una alternativa más adecuada para el tratamiento de los pacientes alérgicos a penicilina. De hecho, como se ha mencionado previamente, la terapia cuádruple con bismuto ha logrado resultados satisfactorios a pesar de existir resistencia tanto a la claritromicina como al metronidazol¹⁶⁹.

- En pacientes alérgicos a la penicilina se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* la combinación de un IBP, claritromicina y metronidazol (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).
- En pacientes alérgicos a la penicilina de áreas con alta tasa de resistencia a claritromicina (> 15-20%), o baja eficacia del tratamiento triple, se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* la terapia cuádruple “clásica” (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

5.3.4. DOSIS DE INHIBIDOR DE LA BOMBA DE PROTONES EN LA TERAPIA TRIPLE

Un metaanálisis¹⁸⁸ demostró inicialmente que, al prescribir una terapia triple clásica, se obtenían mejores resultados cuando el IBP se administraba dos veces al día que cuando éste se daba en una única dosis diaria. Por otra parte, se ha observado que la terapia triple es menos efectiva en pacientes metabolizadores rápidos de los IBP¹⁸⁹. Por último, un reciente metaanálisis ha puesto de manifiesto que dosis dobles de IBP –el equivalente a 60 mg de lansoprazol, 40 mg de omeprazol o esomeprazol, 80 de pantoprazol o 40 mg de rabeprazol administrados cada 12 horas– aumentan la tasa de curación de la terapia triple en aproximadamente un 6-10%, comparado con la dosis estándar, sin que exista evidencia de una mayor toxicidad¹⁹⁰. Aunque no existe una evidencia fuerte al respecto, los inhibidores de nueva generación (rabeprazol, esomeprazol), son más potentes y parecen ligeramente superiores al resto de IBP¹⁹¹.

- En el tratamiento erradicador de *H. pylori* con la terapia triple clásica se recomienda que los IBP se administren a dosis dobles y con una pauta de dos veces al día (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

5.3.5. DURACIÓN DE LA TRIPLE TERAPIA CLÁSICA

Se han publicado 4 metaanálisis que evalúan este aspecto de la duración del tratamiento, y todos ellos demuestran que la prolongación del tratamiento de 7 a 14 días incrementa la eficacia erradicadora¹⁹²⁻¹⁹⁵. En dichos metaanálisis, la duración de 10 días es superior a la de 7, y la de 14 días más eficaz que la de 10. Por otra parte, no se han demostrado diferencias en la incidencia de efectos adversos entre las distintas duraciones de tratamiento.

Un primer metaanálisis¹⁹² que incluía 13 estudios demostró que la prolongación del tratamiento de 7 a 14 días incrementaba la tasa de erradicación de *H. pylori* en un 9%, mientras que la diferencia entre 7 y 10 días era sólo del 3%. De este modo, el incremento en las cifras de curación era estadísticamente significativo al aumentar la duración a 14 días (OR = 0,62; IC 95%: 0,45-0,84) pero no a 10 días. En un segundo metaanálisis¹⁹³ se observaron diferencias superiores al comparar 7 frente a 14 días (RR = 0,88; IC 95%: 0,83-0,93). Más recientemente, otro metaanálisis¹⁹⁴ donde se incluyeron 21 estudios para la erradicación de *H. pylori* estimó un RR de 1,05 (IC 95% = 1,01-1,10) al comparar 7 frente a 10 días, y un RR de 1,07 (IC 95%: 1,02-1,12) al comparar 7 frente a 14 días. En términos de porcentajes, el incremento en la tasa de curación fue del 4% para los tratamientos de 10 días, y del 5% para los de 14 días. Aunque los mismos autores de la revisión sistemática¹⁹⁴ ponen en duda la relevancia clínica de este incremento, las diferencias alcanzaron significación estadística¹⁹⁶. Finalmente, un último metaanálisis ha incluido 26 estudios y ha obtenido resultados muy similares, demostrando un beneficio de 14 frente a 10 días, y de 10 frente a 7 días¹⁹⁵. En términos de porcentajes, el incremento de pasar de 7 a 10 días fue del 4%, y de pasar de 7 a 14 días del 6% aproximadamente.

Salvo excepciones (por ejemplo países como Suecia), la eficacia de los tratamientos de 7 días de duración es claramente insatisfactoria¹⁶⁴. Por otra parte, es de destacar que ninguno de los 4 metaanálisis ha demostrado diferencias en cuanto a la incidencia de efectos adversos entre las diferentes duraciones. Además, el incremento en el coste al aumentar la duración del tratamiento es pequeño comparado con el coste que supone un fracaso erradicador. Por todo ello, parece razonable recomen-

dar el incremento de la duración del tratamiento a 10 o 14 días, aunque el beneficio terapéutico esperable sea discreto.

- En el tratamiento erradicador de *H. pylori* con la terapia triple clásica se recomienda una pauta durante un período de 10 a 14 días (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

5.3.6. TRATAMIENTO DE RESCATE TRAS EL FRACASO DE LA TERAPIA TRIPLE

Cuando ha fracasado el tratamiento triple de primera línea con un IBP, claritromicina y amoxicilina se ha recomendado tradicionalmente como rescate la terapia cuádruple clásica con bismuto, con la que se ha logrado una eficacia erradicadora media del 80% aproximadamente^{197,198}.

Más recientemente se han llevado a cabo diversos estudios empleando levofloxacino como tratamiento de rescate tras el fracaso de un primer intento erradicador, con resultados alentadores^{133,135,136,197,199}. Dos metaanálisis han comparado una pauta triple incluyendo levofloxacino con la terapia cuádruple clásica. Ambos demuestran una mayor eficacia y una menor incidencia de efectos adversos con la terapia triple empleando levofloxacino^{200,201}. Dichos metaanálisis acaban de ser actualizados por un grupo de la Colaboración Cochrane (12 estudios; 2.374 pacientes)²⁰². Se demostró una mayor eficacia del tratamiento triple con levofloxacino frente al cuádruple con bismuto (79% vs. 70%; OR = 1,54; IC 95%: 1,20-1,97) y una menor tasa de efectos adversos (14% vs. 32%; OR = 0,32; IC 95%: 0,23-0,45) y de efectos adversos graves (0,7% vs. 7,8%; OR = 0,1; IC 95%: 0,03-0,39). Por lo tanto, se puede concluir que la terapia triple con levofloxacino es más efectiva y mejor tolerada que la cuádruple con bismuto como tratamiento de rescate de segunda línea de la infección por *H. pylori*.

Además, recientemente se han presentado los resultados actualizados de un estudio multicéntrico de la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) en el que se evaluó la eficacia y seguridad de una terapia de rescate de segunda línea durante 10 días con levofloxacino, amoxicilina y un IBP en 830 pacientes²⁰³. La erradicación “por intención de tratar” fue del 74%. Se describieron efectos adversos en el 19% de los casos; los más frecuentes fueron: náuseas (8%), sabor metálico (5%), mialgias y/o artralgias (3,5%) y dolor abdominal (3%); ninguno de ellos fue grave. Por todo ello, se concluyó que la terapia de rescate con levofloxacino durante 10 días tiene una eficacia aceptable en la erradicación de *H. pylori* y representa una alternativa a la cuádruple terapia tras el fracaso de un primer intento erradicador, con la ventaja de ser un régimen sencillo y bien tolerado.

Hay muy pocos datos directos sobre la eficacia de la terapia triple con levofloxacino tras el tratamiento con pautas cuádruples sin bismuto (concomitante o secuencial)^{204,205}. Sin embargo, los datos de que disponemos respecto a resistencias permiten predecir razonablemente que la tasa de curación será similar a la obtenida tras el fracaso de la terapia triple clásica.

- Tras el fracaso de un primer tratamiento erradicador de *H. pylori* se recomienda como terapia de rescate (segunda línea) una combinación triple con levofloxacino (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

5.3.7. ACTITUD CUANDO FRACASAN DOS O MÁS TRATAMIENTOS ERRADICADORES

En nuestro medio habitualmente no se dispone de cultivo y antibiograma y la utilidad de este último para dirigir la terapia de rescate no está claramente demostrada. En caso de administrar un tercer tratamiento empírico, la elección de éste dependerá de las alternativas que hayan sido utilizadas en los tratamientos de primera y segunda línea.

En España, se ha publicado recientemente un estudio multicéntrico nacional en el que el tratamiento triple con levofloxacino (combinación de levofloxacino, amoxicilina y un IBP) erradicó la infección en algo más del 60% de los pacientes que no habían respondido a dos tratamientos previos²⁰⁶. Esta cifra puede considerarse aceptable si tenemos en cuenta que se trata de pacientes especialmente refractarios al tratamiento.

Las combinaciones basadas en rifabutina son una alternativa, ya que *H. pylori* es altamente susceptible *in vitro* a este antibiótico^{207,208} y hasta el momento prácticamente no se han aislado cepas de *H. pylori* resistentes a rifabutina^{207,208}. Sin embargo, se han descrito episodios aislados de mielotoxicidad, por lo que debe administrarse con precaución²⁰⁹⁻²¹¹ y debería reservarse para pacientes seleccionados tras 3 fracasos erradicadores.

Puesto que la experiencia con los fármacos utilizados cuando fracasan dos o más tratamientos es aún muy limitada y en algunos casos se han descrito efectos adversos de cierta importancia, parece recomendable que el tratamiento de rescate en pacientes multitratados se lleve a cabo por grupos especializados. En función de la indicación del tratamiento erradicador, tras dos fracasos terapéuticos podría también plantearse tratamiento con IBP a demanda o de mantenimiento. Esto es especialmente cierto en pacientes con dispepsia no investigada sin síntomas de alarma, en los que el riesgo que implica la persistencia de la infección es muy reducido.

- Tras dos fracasos erradicadores se sugiere remitir al paciente a un centro especializado para evaluar tratamientos adicionales de la infección por *H. pylori* o plantear tratamiento sintomático (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

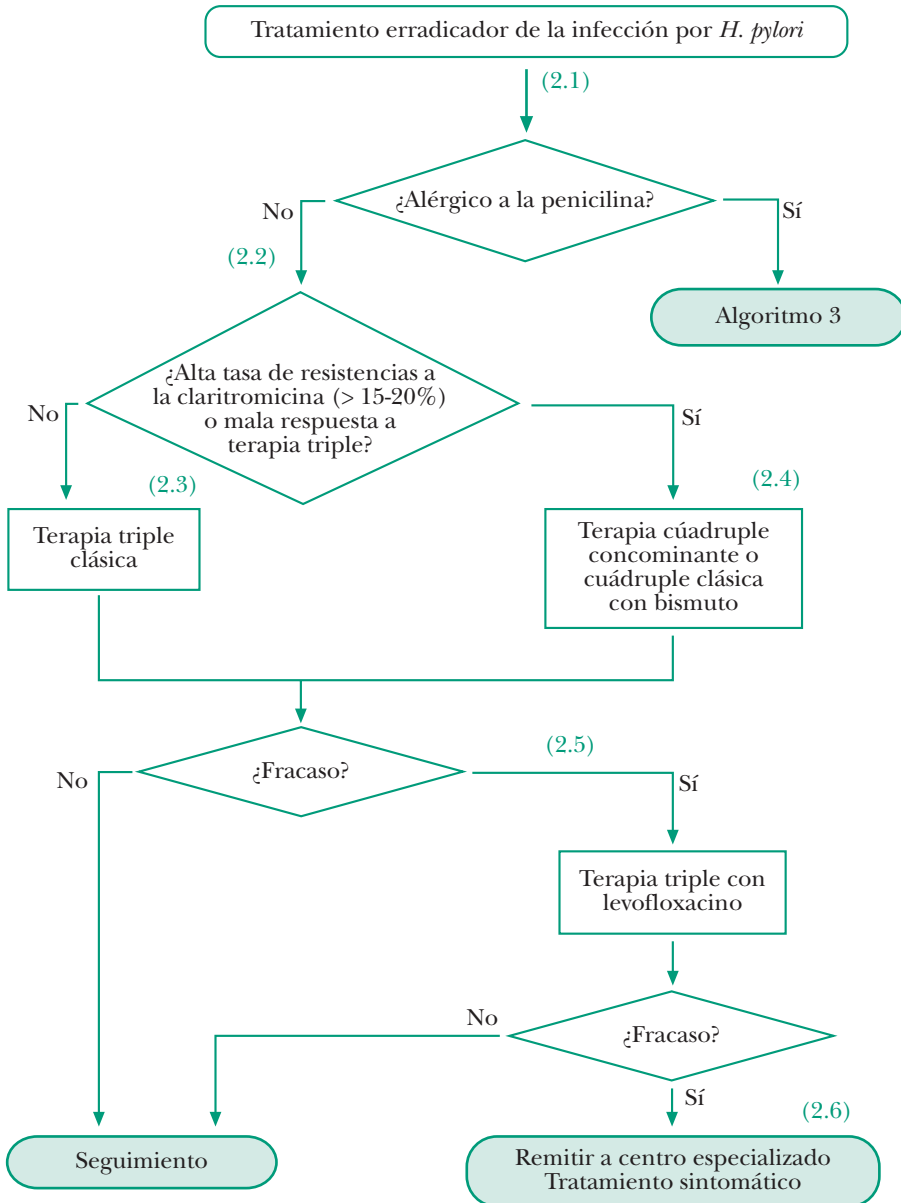
5.4. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

Los algoritmos de actuación propuestos para el tratamiento de la infección por *H. pylori* en nuestro medio son fruto de la revisión de la evidencia científica y de la aplicación de las recomendaciones consensuadas por los diferentes autores y revisores de la guía.

5.4.1. ALGORITMO 2. TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI*

- (2.1) Antes de iniciar el tratamiento erradicador de *H. pylori* se ha de preguntar al paciente si es alérgico a la penicilina. En pacientes alérgicos a la penicilina aplicar el algoritmo 3.
- (2.2) Dependiendo de las tasas locales de resistencia de *H. pylori* a la claritromicina y de la eficacia local del tratamiento triple, se recomendarán diferentes estrategias.
- (2.3) Se recomienda como tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección la terapia triple clásica [(IBP, claritromicina (500 mg/12 h) + amoxicilina (1 g/12 h)] durante un período de 10 a 14 días. Se recomienda que los IBP se administren a dosis dobles y con una pauta de dos veces al día.
- (2.4) En pacientes que viven en áreas con alta tasa de resistencia a la claritromicina (> 15-20%) o donde la eficacia de la triple terapia es baja (< 80%), se sugiere de primera elección la terapia cuádruple, preferentemente la cuádruple sin bismuto “concomitante” [IBP (dosis estándar/12 h) + claritromicina (500 mg/12 h) + amoxicilina (1 g/12 h) + metronidazol (500/12 h); durante 10 días] o la cuádruple clásica con bismuto [IBP (dosis estándar/12 h) + bismuto (120 mg/6 h) + tetraciclina (500 mg/6 h) + metronidazol (500/8 h); durante 7-14 días].
- (2.5) Si fracasa el tratamiento inicial se recomienda como terapia de rescate (segunda línea) el tratamiento triple con levofloxacino [IBP (dosis estándar/12 h) + amoxicilina (1 g/12 h) + levofloxacino (500/12-24 h); durante 10 días].
- (2.6) Tras dos fracasos del tratamiento erradicador de *H. pylori* se sugiere o remitir al paciente a un centro especializado para valorar la necesidad de recibir un tratamiento de tercera línea y/o efectuar tratamiento sintomático.

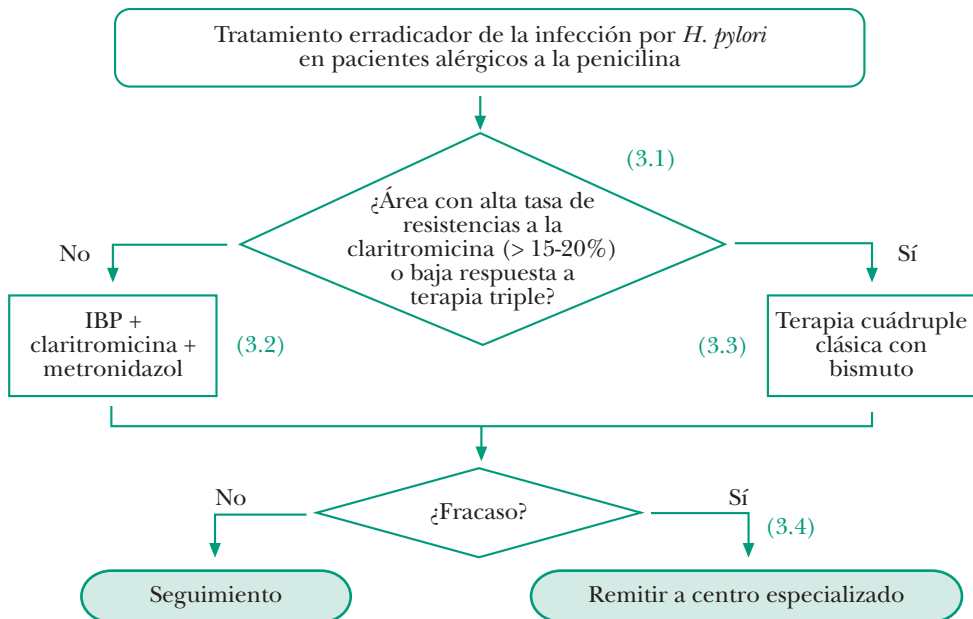
Algoritmo 2. Tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori*



5.4.2. ALGORITMO 3. TRATAMIENTO ERRADICADOR DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN PACIENTES ALÉRGICOS A LA PENICILINA

- (3.1) Dependiendo de las tasas locales de resistencia de *H. pylori* a claritromicina, se recomendarán diferentes estrategias.
- (3.2) En pacientes alérgicos a la penicilina se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* el empleo de un IBP, claritromicina y metronidazol [IBP (dosis doble/12 h) + claritromicina (500 mg/12 h) + metronidazol (500 mg/12 h); durante 10-14 días].
- (3.3) En pacientes alérgicos a la penicilina de áreas con alta tasa de resistencia a la claritromicina (> 15-20%) o donde la eficacia de la triple terapia es baja (< 80%) se sugiere como tratamiento erradicador de *H. pylori* de primera elección la terapia cuádruple “clásica” [IBP (dosis estándar/12 h) + bismuto (120 mg/6 h) + tetraciclina (500 mg/6 h + metronidazol (500/8 h); duración de 7-14 días].
- (3.4) Tras un fracaso del tratamiento erradicador de *H. pylori* se sugiere remitir al paciente alérgico a la penicilina a un centro especializado para valorar la necesidad de recibir un tratamiento de segunda línea.

Algoritmo 3. Tratamiento erradicador de la infección por *H. pylori* en pacientes alérgicos a la penicilina



5.5. SEGUIMIENTO POSTERIOR AL TRATAMIENTO ERRADICADOR

El seguimiento posterior al tratamiento de erradicación de *H. pylori* dependerá del tipo de enfermedad subyacente y de las terapias erradicadoras previamente utilizadas.

Algunos autores aconsejan no comprobar la erradicación de *H. pylori* tanto en la úlcera duodenal como en la dispepsia no investigada porque consideran que la ausencia de clínica es un dato suficientemente fiable para suponerla. De hecho, la reaparición de la sintomatología es un buen indicador de fracaso erradicador, con una sensibilidad del 97,5% y una especificidad del 91%²¹². Sin embargo, actualmente la eficacia de los tratamientos erradicadores muestra una importante variabilidad geográfica y, en cualquier caso, no es tan elevada como para aconsejar esta actitud. Por ello –siempre que sea posible y si se tiene acceso a la prueba del aliento– se recomienda comprobar sistemáticamente la curación de la infección (véase apartado 5.3). La confirmación de la erradicación de *H. pylori* permite, en primer lugar, indicar precozmente el tratamiento de segunda línea en los pacientes en los que fracasa el tratamiento inicial y, en segundo lugar, monitorizar la eficacia del tratamiento para modificar las pautas de tratamiento si la respuesta a dicha terapia desciende a niveles inaceptables.

La confirmación de la erradicación de *H. pylori* se deberá realizar como mínimo 4 semanas después de haber finalizado el tratamiento erradicador, mediante una prueba del aliento con urea ¹³C (véase apartado 5.2.2). Si el resultado es positivo, los pacientes han de recibir tratamiento erradicador de segunda línea (véase apartado 5.3.6). Si el resultado del test del aliento es negativo, y persisten los síntomas, se puede considerar que existe una alta probabilidad de que el paciente sea portador de una dispepsia funcional o de una ERGE y realizar tratamiento sintomático. También será necesario reevaluar cuidadosamente los síntomas y valorar la necesidad de realizar una endoscopia y una biopsia duodenal (véase capítulo 6).

- Tras el tratamiento erradicador se recomienda evaluar la curación de la infección mediante una prueba del aliento, siempre que sea posible (**evidencia débil, recomendación fuerte a favor**).

5.5.1. ÚLCERA DUODENAL

Resultados de un metaanálisis muestran que en la úlcera duodenal el empleo de IBP durante el período de administración del tratamiento erradicador es suficiente para obtener una elevada tasa

de cicatrización²¹³. Esta conclusión no se aplica a los pacientes que requieren AINE y/o AAS, que deberán recibir tratamiento gastroprotector adecuado.

- En los pacientes con úlcera duodenal que reciben tratamiento erradicador de *H. pylori* se recomienda prescribir el IBP únicamente durante el período de administración de los antibióticos (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

5.5.2. ÚLCERA GÁSTRICA

En los pacientes con diagnóstico de úlcera gástrica, una vez finalizado el tratamiento erradicador (véase capítulo 5), es necesario realizar una endoscopia de control, como mínimo 4 semanas después de interrumpir el tratamiento antibiótico y antisecretor, con el doble objetivo de obtener biopsias de la úlcera o la cicatriz (para descartar un cáncer gástrico) y comprobar la erradicación de la infección por *H. pylori* (véase apartado 5.2.1).

En cuanto a la duración del tratamiento antisecretor, en el caso de la úlcera gástrica no disponemos de estudios que comparen directamente la terapia erradicadora frente a terapia erradicadora seguida de un IBP. Un estudio que aporta información relevante sobre este tema evaluó la cicatrización de la úlcera gástrica en función del tamaño de la misma, y constató que en las úlceras gástricas pequeñas (< 1 cm) el tratamiento con un IBP y dos antibióticos durante una semana era suficiente para cicatrizar el 90% de las lesiones. Sin embargo, según se incrementaba el tamaño de la úlcera disminuía la tasa de cicatrización, de modo que ésta era del 54% para las úlceras de entre 1 y 1,4 cm, y de tan sólo el 5% para aquellas iguales o mayores de 1,5 cm²¹⁴. Otro estudio constató que la presencia de úlceras pequeñas (< 1,5 cm) predice una mejor cicatrización (del 100%) de las úlceras gástricas, si bien en este estudio el tratamiento erradicador se administró durante dos semanas en lugar de una²¹⁵. En cualquier caso, la tasa de cicatrización disminuyó también considerablemente cuando las úlceras fueron mayores de 1,5 cm²¹⁵.

- En los pacientes con úlcera gástrica de gran tamaño (≥ 1 cm) se recomienda que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, se prolongue el tratamiento con IBP entre 4 y 8 semanas (**evidencia baja, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con úlcera gástrica de pequeño tamaño (≤ 1 cm) se sugiere que, tras haber finalizado el tratamiento erradicador, no se prolongue el tratamiento con IBP (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).

5.5.3. ÚLCERA PÉPTICA COMPLICADA CON HEMORRAGIA DIGESTIVA

En los pacientes que han sufrido una hemorragia digestiva previa por úlcera péptica se suele aconsejar, aunque no existen estudios que hayan demostrado su eficacia, seguir con tratamiento antisecretores hasta comprobar la erradicación de la infección por *H. pylori*. En caso de utilizar un IBP, éste debe interrumpirse 14 días antes de la comprobación de la erradicación, ya que como se ha mencionado previamente puede originar resultados falsos negativos.

Respecto a la conveniencia de continuar con los antisecretores tras haber confirmado la erradicación de *H. pylori*, un reciente estudio multicéntrico de la Asociación Española de Gastroenterología concluye que la desaparición de *H. pylori* elimina la práctica totalidad de las recaídas hemorrágicas por úlcera péptica, por lo que tras su erradicación no es preciso administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores²¹⁶. No obstante, la ingesta de AINE o la reinfección por *H. pylori* pueden originar una recaída hemorrágica en los pacientes en los que previamente se ha erradicado la infección²¹⁶.

- En los pacientes con hemorragia digestiva por úlcera péptica, una vez confirmada la curación de la infección por *H. pylori* no se recomienda administrar tratamiento de mantenimiento con antisecretores (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

6 Dispepsia funcional

6.1. INTRODUCCIÓN

El diagnóstico de dispepsia funcional es un diagnóstico por exclusión y se define por la presencia de síntomas atribuibles al tracto gastroduodenal donde no se han identificado causas de carácter orgánico, sistémico o metabólico subyacente que pudieran explicar la clínica del paciente¹⁵. El Consenso de Roma III no aclara qué exploraciones son necesarias, pero generalmente se considera que la analítica y la endoscopia deben ser normales. Roma III también establece que debe excluirse o eliminarse la infección por *H. pylori* ya que es una causa conocida de dispepsia. Actualmente algunos autores recomiendan también realizar biopsia duodenal para descartar enteropatía sensible al gluten y giardiasis, pero no existe un consenso definitivo a este respecto.

Los síntomas pueden clasificarse en dos categorías de acuerdo con los criterios de Roma III¹⁵ (fig. 1): 1) síntomas inducidos por la comida (síndrome de distrés posprandial), y 2) predominio del dolor epigástrico (síndrome del dolor epigástrico).

Los mecanismos fisiopatológicos de la dispepsia funcional son desconocidos y probablemente múltiples²¹⁷. En diferentes estudios clínicos se han observado alteraciones de la motilidad y acomodación gástrica, enlentecimiento y/o aceleración del vaciamiento gástrico, e hipersensibilidad visceral gastroduodenal. También se ha implicado en su patogenia la disregulación autonómica, ciertos polimorfismos genéticos, infecciones digestivas previas y factores psicológicos como la respuesta general al estrés^{15,217-227}.

La dispepsia funcional es un motivo de consulta frecuente. En la mayoría de las ocasiones es una afección de carácter crónico y fluctuante y que no reviste gravedad, pero puede afectar de manera importante la calidad de vida del paciente. No existe un acuerdo unánime sobre cómo y cuándo se debe de tratar la dispepsia funcional. La aproximación terapéutica al paciente con dispepsia funcional debe tener en cuenta la gravedad y la naturaleza de los síntomas, así como el grado de deterioro de la calidad de vida del paciente. La relación médico-paciente es fundamental para una adecuada comunicación y seguimiento.

6.2. OPCIONES DE TRATAMIENTO

El tratamiento de la dispepsia funcional es sintomático. La mayoría de las intervenciones son de carácter empírico y están basadas en la mejoría clínica de los síntomas. Las diferentes terapias disponibles presentan resultados muy variables. La respuesta a placebo es muy elevada (hasta un 60%) y los estudios sobre la mayoría de fármacos o intervenciones son de calidad limitada, por lo que los datos sobre la eficacia de las distintas aproximaciones terapéuticas son en su mayoría no concluyentes. Asimismo, no se dispone de estudios específicos

sobre la eficacia de los distintos tratamientos sobre las dos subcategorías de dispepsia funcional propuestas por Roma III. Por tanto, la respuesta a los diversos fármacos es a menudo incompleta. En este contexto, una buena relación médico-paciente resulta absolutamente fundamental.

6.2.1. MEDIDAS HIGIÉNICO-DIETÉTICAS

Muchos pacientes con dispepsia funcional presentan síntomas asociados con la ingesta de alimentos. Actualmente se dispone de pocos estudios que hayan evaluado las diferentes intervenciones específicas sobre la dieta (evitar ciertos alimentos, comer despacio, masticación adecuada, comidas frecuentes y no copiosas...). No obstante, en algunos pacientes los consejos sobre estilos de vida saludables (dejar de fumar, disminuir la ingesta de alcohol, y tratar el sobrepeso) pueden ayudar al paciente a mejorar los síntomas. Además, dichos hábitos tienen beneficios adicionales sobre el estado de salud general del paciente.

- En los pacientes con dispepsia funcional se recomienda promover hábitos de vida saludable (dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol y tratar el sobrepeso) como medidas coadyuvantes al tratamiento específico (**evidencia muy baja, recomendación fuerte a favor**).

6.2.2. ERRADICACIÓN DE LA INFECCIÓN POR *H. PYLORI* EN LA DISPEPSIA FUNCIONAL

La relación entre la infección por *H. pylori* y la dispepsia funcional ha sido motivo de controversia y hasta hace pocos años no se consideraba necesario eliminar la infección para realizar el diagnóstico de dispepsia funcional. Sin embargo, de acuerdo a los criterios de Roma III, el diagnóstico de dispepsia funcional requiere la exclusión de causas orgánicas de dispepsia, entre las que se especifica la infección por *H. pylori*¹⁶. Acorde con ello la erradicación de la infección por *H. pylori* en el manejo de la dispepsia funcional no debiera considerarse un tratamiento, sino parte de la estrategia previa necesaria para establecer el diagnóstico de dispepsia funcional en el caso de que persistan los síntomas.

Los diversos metaanálisis²²⁸⁻²³⁵ que han evaluado el tratamiento erradicador en pacientes con dispepsia y endoscopia sin lesiones macroscópicas muestran conclusiones contradictorias, en gran medida condicionadas por la calidad y diseño de los estudios incluidos en cada una de ellas. La revisión sistemática más reciente de la Colaboración Cochrane (19 ECA; 4.038 pacientes) muestra una

pequeña pero significativa mejoría de los síntomas del tratamiento erradicador frente al placebo (RR: 0,89; IC 95%: 0,85-0,93)²³⁶. En esta revisión sistemática el número de pacientes que es necesario tratar (NNT) para que uno tenga mejoría de sus síntomas se estima en 12 (IC 95% = 9-19)²³⁶.

- En pacientes con dispepsia y endoscopia normal se recomienda descartar o tratar la infección por *H. pylori* antes de establecer el diagnóstico de dispepsia funcional (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).

6.2.3. ANTIÁCIDOS Y CITOPROTECTORES

Los resultados de una revisión sistemática²³⁷ muestran que los antiácidos (1 ECA; 109 pacientes), el sucralfato (2 ECA; 246 pacientes) y las sales de bismuto (6 ECA; 311 pacientes), son eficaces comparado con el placebo, aunque la mejoría es muy escasa y no alcanza significación estadística. Además, los estudios disponibles presentan importantes limitaciones metodológicas²³⁷.

- En pacientes con dispepsia funcional se sugiere no utilizar los antiácidos y citoprotectores como tratamiento de primera línea (**evidencia baja, recomendación débil en contra**).

6.2.4. ANTISECRETORES

6.2.4.1. Antagonistas de los receptores H2 de histamina (anti-H2)

Diversos estudios han evaluado la eficacia de los anti-H2 para el tratamiento de la dispepsia funcional. Los estudios disponibles difieren en cuanto al fármaco evaluado, la dosis, los criterios de inclusión, el tiempo de seguimiento y las variables de resultado. Las diferentes revisiones sistemáticas^{234,237,238} muestran que los fármacos anti-H2 son superiores al placebo en la mejoría de los síntomas de la dispepsia funcional. Una revisión sistemática Cochrane²³⁷ (12 ECA; 2.183 pacientes) muestra que los anti-H2 comparados con el placebo reducen la sintomatología de forma significativa (RR= 0,77; IC 95%: 0,65-0,92). Sin embargo, este efecto puede estar sobrestimado pues en una revisión sistemática previa se concluye que aquellos estudios de peor calidad muestran un mayor beneficio de los anti-H2 (RR= 0,78; IC 95%: 0,61-0,76), mientras que en los de mejor calidad el margen de beneficio es inferior (RR= 0,87; IC 95%: 0,79-0,97)²³⁴.

6.2.4.2. Inhibidores de la bomba de protones

Los IBP se han mostrado superiores al placebo y las diversas revisiones sistemáticas disponibles llegan a conclusiones similares^{237,239,240}. Una revisión sistemática Cochrane (8 ECA; 3.347 pacientes) muestra que los IBP comparados con el placebo reducen la sintomatología de forma significativa (RR= 0,87; IC 95% = 0,80-0,96)²³⁷. Debe subrayarse que el beneficio se limita a los subgrupos de pacientes con síntomas de dolor epigástrico, regurgitación y pirosis, pero no se constata en los pacientes con síntomas de tipo dismotilidad o inespecíficos.

Un ECA ha demostrado que el omeprazol a dosis de 10 mg es tan eficaz como a dosis de 20 mg²⁴¹. Sin embargo, en la práctica clínica la dosis no está clara y siempre es adecuado realizar un ensayo terapéutico con dosis elevadas si los pacientes se muestran refractarios a dosis estándar antes de concluir que los IBP no son efectivos.

6.2.4.3. Anti-H2 comparados con inhibidores de la bomba de protones

No se dispone de ECA que comparen directamente los anti-H2 y los IBP. Las comparaciones indirectas de cada uno de los fármacos frente a placebo, muestran que el porcentaje de respuesta es mayor con los anti-H2. Sin embargo, los ECA realizados con IBP presentan menos sesgos y son de mayor calidad metodológica²³⁷.

6.2.5. PROCINÉTICOS

Los procinéticos son un grupo heterogéneo de fármacos que estimulan la contracción del músculo liso y mejoran el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal. Los más utilizados son los fármacos con acción predominantemente antidopaminérgica (domperidona, metoclopramida, cleboprida, levosulpirida) o los agonistas serotoninérgicos 5HT4 (cinitrapida).

Diversos metaanálisis muestran una discreta mejoría de los síntomas dispépticos comparados con el placebo^{237,242}. La revisión sistemática Cochrane (19 estudios, 3.178 pacientes), confirma que los procinéticos comparados con el placebo reducen la sintomatología de forma significativa (RR = 0,67; IC 95%: 0,55-0,72)²³⁷.

No obstante, la efectividad de los procinéticos puede estar sobreestimada ya que los resultados son difíciles de interpretar debido a la heterogeneidad de los pacientes incluidos, el tamaño reducido de la mayoría de los estudios, los distintos mecanismos de acción de los diferentes procinéticos y las variables de resultado elegidas. Además los metaanálisis sugieren que probablemente existe un sesgo de publicación^{237,242-244}. El fármaco más estudiado ha

sido la cisaprida, actualmente retirado del mercado por su potencial arritmogénico. Es importante señalar que el uso crónico de procinéticos con mayor acción dopaminérgica puede ocasionar trastornos neurológicos, además de otros efectos adversos por lo que deben darse sólo durante un tiempo limitado, no más de 4 semanas²³⁷.

6.2.5.1. Procinéticos frente a antisecretores

No se dispone de estudios que comparen los procinéticos y los antisecretores directamente. A partir de las comparaciones indirectas de cada uno de los fármacos frente a placebo, los ECA realizados con procinéticos muestran un mayor beneficio pero, igual que ocurría con los anti-H2, adolecen mayores sesgos que los ECA realizados con IBP²³⁷.

Las recomendaciones de expertos sugieren utilizar en primer lugar los IBP en pacientes con predominio de dolor epigástrico y procinéticos en pacientes con síndrome de distrés posprandial¹⁵. Dada la falta de evidencia, resulta también aceptable iniciar IBP independientemente del patrón sintomático, doblar la dosis en caso de falta de respuesta y administrar procinéticos solo en caso de refractariedad de los síntomas. También es aceptable iniciar tratamiento combinado con un IBP y procinéticos. Así, a pesar de que tampoco existen estudios, en pacientes con síntomas refractarios al tratamiento inicial con una de estas medicaciones, es una práctica clínica habitual combinar o cambiar entre un IBP y un procinético. Esta combinación es a menudo efectiva, aunque se desconoce qué parte de la respuesta se debe a efecto placebo. En todo caso, el grupo de trabajo estuvo de acuerdo –basándose en opinión de expertos– en que debe haberse intentado tratamiento con dosis altas de IBP asociado a procinéticos antes de emplear fármacos antidepresivos. El paciente debe ser consciente de que el tratamiento es únicamente sintomático, por lo que puede utilizarlo a demanda y reducirlo cuando los síntomas mejoren²³⁷.

- En los pacientes con dispepsia funcional con predominio de dolor epigástrico se recomiendan como opción terapéutica inicial los antisecretores, especialmente los IBP (**evidencia moderada, recomendación fuerte a favor**).
- En los pacientes con dispepsia funcional con predominio de saciedad y plenitud posprandial se sugieren los procinéticos como opción terapéutica inicial (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).
- En los pacientes con dispepsia funcional que no responden al tratamiento de primera línea se sugiere combinar ambos fármacos (IBP, si es necesario a dosis dobles, más procinético) (**evidencia muy baja recomendación débil a favor**).

6.2.6. FÁRMACOS ANTIDEPRESIVOS Y TRATAMIENTO PSICOLÓGICO

La posible relación entre las alteraciones psicológicas y psiquiátricas y los trastornos funcionales ha conducido al estudio de diferentes intervenciones psicológicas y farmacológicas en los pacientes con dispepsia funcional.

Los antidepresivos tricíclicos a dosis más bajas que las requeridas para el tratamiento de la depresión, han sido utilizados en el tratamiento de la dispepsia funcional. Su uso se basa en la reducción de la intensidad de los síntomas de ansiedad y/o depresión (que pudieran exacerbar la clínica dispéptica), una potencial acción analgésica central con incremento del umbral del dolor y una acción farmacológica local sobre el tracto gastrointestinal superior. De este modo, podrían mejorar la relación entre la hipersensibilidad visceral y el umbral de dolor percibido y la acomodación gástrica a la ingesta²⁴⁵⁻²⁴⁷.

Una revisión sistemática que incluye 11 ECA con antidepresivos tricíclicos para trastornos funcionales gastrointestinales en general (dispepsia funcional, síndrome del intestino irritable, pirosis) mostró cierta mejoría, si bien los estudios eran de baja calidad metodológica²⁴⁵. Esta revisión no dispone de datos específicos sólo para dispepsia funcional²⁴⁵. Otra revisión sistemática que incluye 13 ECA con ansiolíticos y/o antidepresivos para el tratamiento de la dispepsia muestra una mejoría clínica en 11 de ellos, si bien sólo 4 estudios pudieron ser incluidos en el análisis estadístico²⁴⁸. La limitación en el número de ECA de calidad disponibles y la presencia de sesgo de publicación, no permite confirmar el beneficio de los antidepresivos tricíclicos.

Se dispone de pocos estudios que hayan evaluado los inhibidores de la recaptación de la serotonina en el tratamiento de la dispepsia funcional. Sin embargo, estos fármacos se han mostrado efectivos en el tratamiento de otros trastornos funcionales. Un ECA que compara venlafaxina durante 2 meses frente a placebo en la dispepsia funcional, mostró que el porcentaje de pacientes libres de síntomas no fue significativamente distinto entre ambos grupos de estudio (37% vs. 39%)²⁴⁹.

Una revisión sistemática Cochrane (4 ECA) ha evaluado las intervenciones psicológicas (técnicas de relajación, terapia cognitiva, terapia interpersonal psicodinámica e hipnoterapia)²⁵⁰. Los estudios realizados sugieren que las intervenciones psicológicas benefician los síntomas de dispepsia y que dicho efecto persiste al año. Sin embargo, los resultados no fueron estadísticamente significativos²⁵⁰. En esta revisión sistemática cada estudio evalúa una técnica diferente, por lo que sólo es posible una descripción cualitativa de los resultados. Además, los estudios presentan limitaciones metodológicas (muestras pequeñas, bajo reclutamiento y alta tasa de abandono especialmente en pacientes que reciben tratamiento grupal). La conclusión de esta revisión es que no hay datos suficientes para confirmar la eficacia de la intervención psicológica en la dispepsia

funcional²⁵⁰. Otros estudios concluyen que aunque las terapias psicológicas pueden mejorar los síntomas de la dispepsia éstas no son coste-efectivas²⁵¹⁻²⁵³.

Un ECA realizado en pacientes con dispepsia funcional refractaria, que compara la terapia psicológica combinada con terapia médica intensiva frente a terapia médica intensiva o estándar exclusivamente, muestra un pequeño beneficio sintomático al año, tanto sobre la intensidad de los síntomas como sobre la ansiedad y depresión²⁵⁴. Así, algunos pacientes especialmente complicados se podrían beneficiar de intervenciones psicológicas en centros especializados.

- En los pacientes con dispepsia funcional y fracaso del tratamiento antisecreto y procinético se sugiere considerar el uso de antidepresivos (**evidencia baja, recomendación débil a favor**).
- En los pacientes con dispepsia funcional no se recomienda el uso sistemático de intervenciones psicológicas (**evidencia baja, recomendación fuerte en contra**).

6.2.7. OTRAS TERAPIAS

Una revisión sistemática valora la utilidad de los preparados con hierbas medicinales (incluye varios ECA que evalúan el *peppermint*) y muestra una mejoría de los síntomas de la dispepsia funcional en el 60–95% de los pacientes²⁵⁵. Aunque no se conocen bien los mecanismos específicos, este beneficio se atribuyó a efectos sobre la musculatura lisa del intestino.

Con el uso de estos preparados también se han descrito diversos efectos adversos^{255,266}. Además, en nuestro medio estos preparados no han sido estudiados y sería necesario investigarlos más para confirmar su valor terapéutico.

Una revisión sistemática muestra que el Iberogast (preparado herbal STW-5) es más eficaz que el placebo en la mejoría de síntomas gastrointestinales y que es aparentemente seguro²⁵⁷. Otro ECA que comparaba STW-5 frente a placebo, también indica una mejoría de la respuesta en el grupo de intervención con Iberogast, aunque la calidad metodológica es limitada²⁵⁸. Se desconocen los componentes exactos de este producto. Es un preparado no estudiado en nuestro medio y sería necesaria más investigación para confirmar su valor terapéutico.

Actualmente, según indica un protocolo Cochrane se está realizando una revisión para evaluar la eficacia y seguridad de diversas intervenciones como la acupuntura y otras intervenciones de la medicina china en el tratamiento de la dispepsia funcional²⁵⁹.

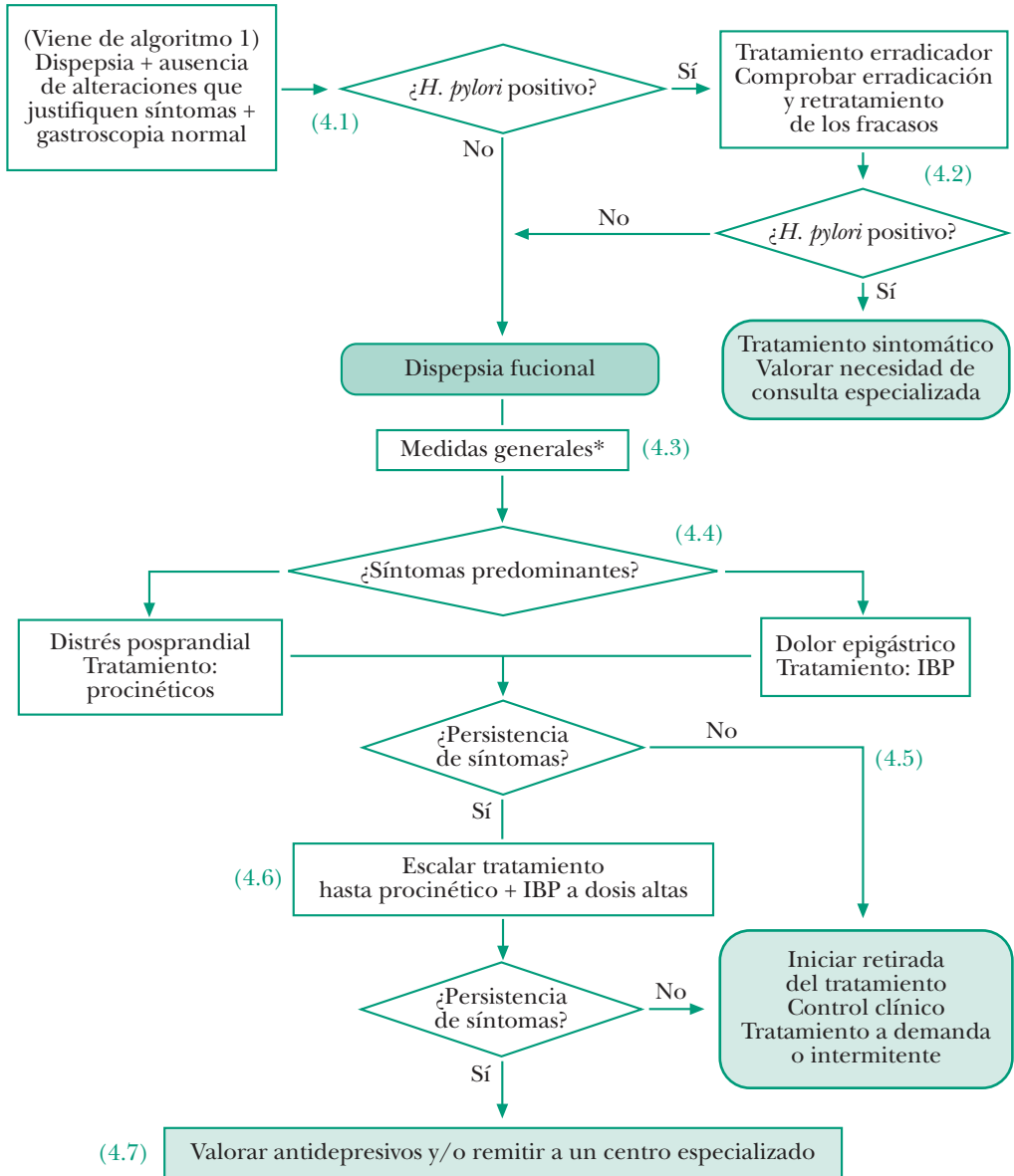
- En los pacientes con dispepsia funcional se sugiere no utilizar productos medicinales herbales (**evidencia baja, recomendación débil en contra**).

6.3. ALGORITMO 4. RECOMENDACIONES PRÁCTICAS PARA EL TRATAMIENTO DE LA DISPEPSIA FUNCIONAL

El algoritmo presentado en este apartado es fruto de la revisión de la evidencia científica y del consenso entre los autores y revisores de esta GPC.

- (4.1) El diagnóstico de dispepsia funcional incluye la exclusión razonable de cualquier causa de dispepsia orgánica, entre ellas la infección por *H. pylori*.
- (4.2) En pacientes infectados con endoscopia normal se recomienda descartar o curar la infección por *H. pylori* antes de establecer el diagnóstico de dispepsia funcional. Esta estrategia induce un número limitado pero significativo de remisiones a largo plazo.
- (4.3) Es importante proporcionar una adecuada información al paciente sobre la naturaleza benigna y crónica de su problema de salud, y de cómo pueden influir los tratamientos propuestos en la mejora de sus síntomas. También deben recomendarse las medidas higiénico-dietéticas adecuadas y si es necesario las modificaciones de los estilos de vida. Finalmente, es muy importante establecer una relación médico-paciente empática.
- (4.4) El tratamiento farmacológico está orientadas a la resolución de los episodios sintomáticos. Como opción terapéutica de primera línea se recomienda los antisecretores, especialmente los IBP a dosis estándar durante 4 semanas. En pacientes con síndrome de distrés posprandial, con predominio de la distensión y la saciedad precoz, se recomienda administrar un procinético.
- (4.5) Si la respuesta al tratamiento inicial es satisfactoria, iniciar la retirada del fármaco. Ante una nueva recidiva de los síntomas valorar la utilización del mismo fármaco en forma de tratamiento a demanda o intermitente.
- (4.6) Si la respuesta a los IBP no es satisfactoria se ha de tranquilizar al paciente, insistir en las medidas higiénico-dietéticas, y aumentar la dosis del fármaco. También son opciones aceptables realizar tratamiento inicial con IBP en todos los pacientes o empezar con la combinación de un IBP y un procinético. Se recomienda ensayar siempre la combinación de IBP a dosis altas asociado a un procinético antes de iniciar fármacos psicótrópos.
- (4.7) En pacientes con dispepsia funcional y síntomas refractarios al tratamiento de primera línea y a la combinación de IBP y procinéticos se sugiere considerar el uso de antidepresivos. Si los síntomas no ceden o no mejoran, es necesario reevaluar al paciente, valorar la necesidad de estudios adicionales y/o la derivación a atención especializada. En caso de sintomatología psiquiátrica evidente se debería considerar la evaluación por el psiquiatra.

Algoritmo 4. Tratamiento de la dispepsia funcional



*Información, medidas higiénico-dietéticas, modificar estilos de vida, relación empática.

Anexo 1

DESCRIPCIÓN DE LA REVISIÓN SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA

Para la realización de la guía de dispepsia se llevó a cabo una búsqueda exhaustiva de la literatura mediante una estrategia diseñada previamente para este propósito, y se contó con una documentalista de apoyo independiente.

A continuación se describen las estrategias de búsqueda para cada condición.

Condición: dispepsia

MEDLINE (Pubmed)	EMBASE (SilverPlatter)
1. dyspepsia[MESH] OR dyspep*[TW] OR peptic ulcer [MESH] OR peptic ulcer[TW]	1. dyspepsia/all subheadings OR dyspep* in ti,ab OR peptic ulcer/all subheadings OR peptic ulcer in ti,ab
2. epigastric pain[TW] AND (heartburn[TW] OR nausea*[TW] OR bloating[TW] OR anorexia[TW] OR vomiting[TW])	2. (epigastric pain/all subheadings OR epigastric pain in ti,ab) AND (heartburn* in ti,ab OR nausea* in ti, ab OR bloating in ti,ab OR anorexia in ti, ab OR vomiting in ti,ab)
3. epigastric discomfort[TW] AND (heartburn[TW] OR nausea*[TW] OR bloating[TW] OR anorexia[TW] OR vomiting[TW])	3. epigastric discomfort in ti,ab AND (heartburn* in ti, ab OR nausea* in ti,ab OR bloating in ti,ab OR anorexia in ti,ab OR vomiting in ti,ab)
4. #1 OR #2 OR #3	4. #1 OR #2 OR #3

Intervención: descripción de la frecuencia

MEDLINE (Pubmed)	EMBASE (SilverPlatter)
1. cross-sectional studies[MESH] OR prevalence[MESH] OR incidence[MESH] OR epidemiology[MESH]	1. explode epidemiology/
2. prevalence[TW] OR incidence[TW] OR distribution[TW] OR epidemiolog*[TW] OR frequency[TW]	2. (incidence OR prevalence or morbidity) in ti,ab
3. #1 OR #2	3. #1 OR #2

Valor diagnóstico de la dispepsia. Identificación de estudios y de revisiones sistemáticas

MEDLINE (Pubmed)	EMBASE (SilverPlatter)
<ol style="list-style-type: none"> 1. exp predictive value of test/ 2. odds ratio/ 3. diagnosis differential/ or physical examination/ 4. ((predictiv\$ OR diagno\$) ADJ5 (model\$ OR value\$ OR scor\$ OR performance)) .tw.(physical examination OR symptom\$).tw. 5. #1 OR #2 OR #3 OR #4 6. retrospective studies/ or exp cohort studies/ 7. #5 AND #6 8. meta-analysis.pt,ti,ab,sh. 9. (meta anal\$ OR metaanal\$).ti,ab,sh. 10. ((methodol\$ OR systematic\$ OR quantitativ\$) adj2 (review\$ OR overview\$ OR survey\$)).ti,ab,sh. 11. (medline OR embase OR index medicus).ti,ab. 12. ((pool\$ OR combined OR combining) adj (data OR trials OR studies OR results)).ti,ab. 13. #11 AND #12 14. #5 AND #13 15. #14 OR #7 	<ol style="list-style-type: none"> 1. explode "prediction-and-forecasting"/ all subheadings 2. "differential diagnosis"/ all subheadings 3. explode "physical-examination"/ all subheadings 4. #1 OR #2 OR #3 5. ((predict* OR diagnos*) near5 (model* OR value* OR scor* OR performance)) in ti,ab 6. (physical examination OR symptoms) in ti, ab 7. #4 OR #5 OR #6 8. prospective study/ 9. retrospective study 10. #8 OR #9 11. #7 AND #10

Dispepsia: etiología

MEDLINE (OVID). Filtro CASPfew	EMBASE (OVID). Filtro CASPfew
<p>http://www.phru.org.uk/~casp/caspfew/few/filters/filters.htm</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. exp cohort studies/ 2. exp risk/ 3. (odds and ratio\$).tw. 4. (relative and risk).tw. 5. (case and control\$).tw. 6. OR/1-5 	<ol style="list-style-type: none"> 1. cohort Analysis/ 2. longitudinal Study/ 3. prospective Study/ 4. follow Up/ 5. risk/ 6. risk Assessment/ 7. risk Benefit Analysis/ 8. risk Factor/ 9. (odds and ratio\$).tw. 10. (relative and risk).tw. 11. (case and control\$).tw. 12. OR/1-11

Dispepsia: pruebas diagnósticas

MEDLINE (OVID). Filtro CASPfew
<http://www.phru.org.uk/~casp/caspfew/few/filters/filters.htm>

EMBASE (OVID). Filtro CASPfew

1. exp "sensitivity and specificity"/
2. sensitivity.tw.
3. di.xs.
4. du.fs.
5. specificity.tw.
6. OR/1-5

1. "prediction and Forecasting"/
2. receiver Operating Characteristic/
3. sensitivity.tw.
4. di.fs.
5. specificity.tw.
6. OR/1-5

Dispepsia: tratamiento

MEDLINE. Filtro de la Universidad de Rochester Medical Center
<http://www.urmc.rochester.edu/Miner/Educ/Expertsearch.html>

EMBASE

1. exp research design/
2. exp clinical trials/
3. comparative study/ or placebos/
4. multicenter study.pt.
5. clinical trial.pt.
6. random\$.ti,ab.
7. placebo\$1.ti,ab.
8. (clinical adj trial\$1).ti,ab.
9. (controlled clinical trial or randomized controlled trial).pt.
10. practice guideline.pt.
11. feasibility studies/
12. clinical protocols/
13. (single blind\$ or double blind\$ or triple blind\$3).ti,ab.
14. exp treatment outcomes/
15. exp epidemiologic research design/
16. double blind method/
17. OR /1-16

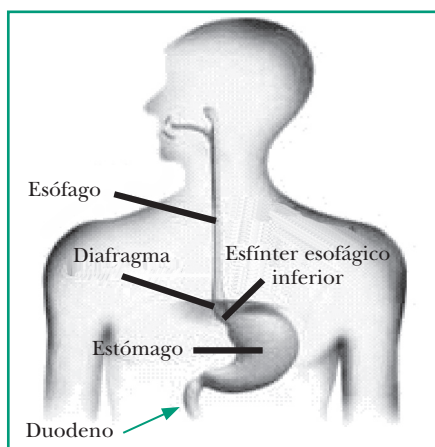
1. explode controlled study
2. meta-anal* OR metaanal* OR meta anal*
3. random* in ti,ab
4. (blind* OR mask*) in ti,ab
5. placebo/
6. placebo in ti,ab
7. OR/1-6

Anexo 2

INFORMACIÓN PARA PACIENTES

■ ¿QUÉ ES LA DISPEPSIA?

El término dispepsia se refiere a las molestias y/o dolor localizados en la parte alta del abdomen (figura). Estas molestias pueden presentar mayor o menor frecuencia e intensidad de síntomas, y acompañarse de náuseas, hinchazón abdominal, acidez, digestión pesada, eructos, regurgitaciones (regreso de la comida desde el estómago a la boca) y vómitos. Algunas personas sólo se quejan de dolor y otras de hinchazón, acidez o de náuseas, mientras que otras presentan indigestión, pero en general todas presentan cierto malestar en esta zona del abdomen.



■ ¿A QUÉ SE DEBE LA DISPEPSIA?

La dispepsia puede deberse a motivos muy diferentes. Algunas veces los síntomas se producen después de una comida excesiva o muy condimentada, otras por consumir café, alcohol y/o tabaco, y en otras por tomar ciertos medicamentos que lesionan la mucosa gástrica, como la aspirina o los antiinflamatorios. En ocasiones, la dispepsia se produce cuando existen algunos problemas psicológicos (estrés, ansiedad, depresión, etc.).

Algunas personas con dispepsia pueden tener una herida o erosión (úlceras) en el estómago o en el duodeno. Las úlceras mayoritariamente se producen debido a una bacteria que se llama *Helicobacter pylori*.

Algunas veces, aunque afortunadamente muy pocas, la causa de estas molestias es un cáncer. Cuando estas molestias van acompañadas de pérdida de peso no intencionada, dolor al tragar los alimentos, sangrado o anemia, se ha de pensar en esta posibilidad.

No obstante, en la gran mayoría de las personas con dispepsia no se encuentra una causa clara que explique el porqué de estas molestias, y entonces se le llama dispepsia funcional o sin causa aparente.

■ ¿QUÉ SE DEBE HACER SI TENGO ESTAS MOLESTIAS Y/O DOLOR?

Si las molestias no se producen muy a menudo y son poco importantes, en principio no tiene por qué ser un motivo de preocupación.

La mayoría de las veces estas molestias desaparecerán solas, o con un cambio en los hábitos alimentarios y/o en el estilo de vida (comer con moderación, realizar dieta si existe sobrepeso, abstinencia de alcohol, dejar de fumar, etc.), o tomando algún medicamento para que disminuya la acidez del estómago (antiácidos). Cuando las molestias no desaparecen o éstas se producen de manera frecuente, es mejor consultar a su médico.

■ ¿TENDRÉ QUE REALIZARME ALGUNA PRUEBA?

Si los síntomas son frecuentes es probable que su médico le recomiende una prueba del aliento para ver si es usted portador de una infección gástrica por una bacteria denominada *Helicobacter pylori* y le recomiende tratamiento si es usted portador de la infección. En función de sus síntomas, su médico puede recomendarle también una gastroscopia, especialmente si usted presenta alguno de los siguientes síntomas: pérdida de peso, vómitos persistentes, señales de hemorragia o anemia, dolor o dificultad al tragar los alimentos o dolor de estómago intenso y persistente. Si usted es una persona mayor de 55 años también se recomienda llevar a cabo una endoscopia ante cualquier nuevo síntoma persistente atribuible al estómago o en el duodeno.

■ ¿QUÉ ES UNA ENDOSCOPIA?

La gastroscopia es una prueba que se realiza mediante un endoscopio. Este aparato es un tubo delgado que, conectado a una cámara, permite transmitir luz y visualizar imágenes a través de él. Antes de realizar la endoscopia, y en algunos casos si es necesario para que ésta sea menos molesta, el médico podrá administrarles alguna medicación sedante y luego le introducirá suavemente el tubo a través de la boca, bajando por la garganta hasta el estómago y el comienzo del intestino (duodeno). Esto permite ver con todo detalle si existe alguna úlcera u otros problemas que puedan justificar los síntomas, permitiendo tomar fotos o sacar muestras de tejido de forma no dolorosa para su examen bajo el microscopio.

■ ¿CÓMO SE DIAGNOSTICA *HELICOBACTER PYLORI*?

Para saber si padece la infección por *H. pylori*, su médico puede emplear diferentes pruebas: análisis de sangre o de heces, prueba del aliento con ^{13}C o examinar una pequeña muestra de tejido del interior del estómago en el caso de que sea necesaria una endoscopia.

La más habitual es la prueba del aliento con ^{13}C . Ésta consiste en beber un líquido que contiene una sustancia (urea) marcada con un isótopo no radioactivo. Si hay infección por *H. pylori* se produce una reacción química que se puede detectar analizando el aire que expulsamos al respirar.

■ ¿QUÉ TRATAMIENTO HE DE REALIZAR?

El tratamiento de la dispepsia depende de cuál sea su causa. Muchos de los pacientes con dispepsia pueden mejorar simplemente si modifican sus hábitos alimentarios (si se evitan aquellos alimentos que les causan molestias) y el estilo de vida (p. ej., si se deja de fumar), o si suprimen ciertos medicamentos nocivos para el estómago (aspirina, antiinflamatorios, etc.).

Si se le diagnostica una infección por *H. pylori*, deberá recibir un tratamiento con antibióticos, cuya duración suele ser de 10 a 14 días. La combinación más empleada es la denominada terapia triple, que incluye dos antibióticos y un inhibidor del ácido. Es muy importante tomar la medicación de la forma y durante los días que su médico le indique, evitando saltarse tomas, para no reducir la eficacia del tratamiento ni generar resistencias del germen a los antibióticos.

Tras realizar la endoscopia (en el caso de que sea necesaria), la mayor parte de los pacientes son catalogados de dispepsia funcional, esto es, sin causa aparente, por lo que se suele indicar el tratamiento más adecuado a sus síntomas. Este tratamiento podrá incluir fármacos que actúan disminuyendo la acidez del estómago (antisecretores) y fármacos que aceleran la digestión (procinéticos).

Anexo 3

ACRÓNIMOS

AAS: ácido acetilsalicílico

AINE: antiinflamatorios no esteroideos

AGREE: Appraisal of Guidelines, Research and Evaluation for Europe

AP: atención primaria

AE: atención especializada

Anti-H2: Antagonistas de los receptores H2 de la histamina

¹³C: carbono 13

GRADE: Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group

GPC: guía de práctica clínica

H. pylori: *Helicobacter pylori*

ECA: ensayo clínico aleatorizado

EMBASE: base de datos bibliográfica de Excerpta Médica que cubre la literatura internacional, sobre todo de ámbito europeo, en el campo de la medicina y la farmacología

ERGE: enfermedad por reflujo gastroesofágico

IBP: inhibidores de la bomba de protones

IC: intervalo de confianza

MEDLINE: base de datos bibliográfica de la National Library of Medicine que contiene la información del Index Medicus

OR: *Odds Ratio*

PICO: Paciente, Intervención, Comparación, Outcome

RR: Riesgo relativo

Referencias bibliográficas

1. Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I + CS; 2007. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01.
2. Marzo Castillejo M, Montaña Barrientos A. El sistema GRADE para la toma de decisiones clínicas y la elaboración de recomendaciones y guías de práctica clínica. *Aten Primaria*. 2007;39:457-60.
3. Gisbert JP, Alonso-Coello P, Piqué JM. [How can we find, design, evaluate and use clinical practice guidelines?]. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:239-57.
4. Guyatt GH, Oxman AD, Vist G, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ*. 2008;336:995-8.
6. Schünemann HJ, Oxman AD, Brozek J, Glasziou P, Jaeschke R, Vist GE, et al.; GRADE Working Group. Grading quality of evidence and strength of recommendations for diagnostic tests and strategies. *BMJ*. 2008;336:1106-10.
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Jaeschke R, Helfand M, Liberati A, et al.; GRADE working group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Incorporating considerations of resources use into grading recommendations. *BMJ*. 2008;336:1170-3.
8. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Falck-Ytter Y, Vist GE, Liberati A, et al.; GRADE Working Group. Rating quality of evidence and strength of recommendations: Going from evidence to recommendations. *BMJ*. 2008;336:1049-51.
9. Talley NJ, Choung RS. Whither dyspepsia? A historical perspective of functional dyspepsia, and concepts of pathogenesis and therapy in 2009. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24 Suppl 3:S20-8.
10. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Dyspepsia. A national clinical guideline. Edinburgh: SIGN; 2007. (SIGN publication no. 67).
11. American Gastroenterological Association Medical Position Statement: Evaluation of Dyspepsia. *Gastroenterology*. 2005;129:1753-55.
12. Veldhuyzen van Zanten SJ, Bradette M, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Flook N, et al. Evidence-based recommendations for short and long term management of uninvestigated dyspepsia in primary care: an update of the Canadian Dyspepsia Working Group (CanDys) clinical management tool. *Can J Gastroenterol*. 2005;19: 285-303.
13. Dyspepsia – Management of Dyspepsia in Adults in Primary Care – Full Guidelines CG17 2004. London: NICE. Available: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=218381>. Accessed 10 noviembre de 2010.
14. Colin-Jones DG, Bloom B, Bodemar G, Crean G, Frenston J, Ginger R, et al. Management of dyspepsia: Report of a working party. *Lancet*. 1988;1:576-9.
15. Tack J, Talley NJ, Camilleri M, Holtmann G, Hu P, Malagelada JR, Stanghellini V. Functional gastroduodenal disorders: a working team report for the Rome III consensus on functional gastrointestinal disorders. *Gastroenterology*. 2006;130:1466-79.
16. Drossman DA. The functional gastrointestinal disorders and the Rome III process. *Gastroenterology*. 2006;130:1377-90.
17. Kellow JE. Organic causes of dyspepsia, and discriminating functional from organic dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2001;15:477-87.
18. Longstreth, GF. Approach to the patient with dyspepsia. Editor Talley NJ. This topic last updated: July 22, 2010. Uptodate. <http://www.uptodate.com/home/index.html>
19. van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Meineche-Schmidt V, Veldhuyzen-van Zanten SJ, de Wit NJ, Jansen JB. Functional dyspepsia: not all roads seem to lead to Rome. *J Clin Gastroenterol*. 2009;43:118-22.
20. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl*. 1999;231:3-8.
21. El-Serag HB, Talley NJ. Systemic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;19:643-54.
22. Mahadeva S, Goh KL. Epidemiology of functional dyspepsia: a global perspective. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2661-6.
23. Caballero Plasencia AM, Sofos Kontoyannis S, Martín Ruiz JL, Valenzuela Barranco M. La prevalencia de la dispepsia en España. *Med Clin (Barc)*. 1994;103:717.

24. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology*. 1998;114:582-95.
25. Fisher RS, Parkman HP. Management of non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med*. 1998;339:1376-81.
26. Ford AC, Marwaha A, Lim A, Moayyedi P. What is the prevalence of clinically significant endoscopic findings in subjects with dyspepsia? Systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:830-7.
27. Barenys M, Rota R, Moreno V, Villafafila R, García-Bayo I, Abad A, et al. [Prospective validation of a clinical scoring system for the diagnosis of organic dyspepsia]. *Med Clin (Barc)*. 2003;121:766-71.
28. Talley NJ. Dyspepsia: management guidelines for the millennium. *Gut*. 2002;50 (Supl. 4):72-8.
29. Hungin AP, Hill C, Raghunath A. Systematic review: frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther*. 2009;15;30:331-42.
30. Turabian JL, Gutiérrez V. Variaciones en la frecuencia de las enfermedades crónicas y los factores de riesgo en atención primaria: 1985-1995. *Aten Primaria*. 1996;18:65-69.
31. Brook RA, Kleinman NL, Choung RS, Melkonian AK, Smeeding JE, Talley NJ. Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:498-503.
32. Longstreth, GF. Approach to the patient with dyspepsia. Editor Talley NJ. This topic last updated: July 22, 2010. Uptodate. <http://www.uptodate.com/home/index.html>
33. Mimidis K, Tack J. Pathogenesis of dyspepsia. *Dig Dis*. 2008;26:194-202.
34. Tielemans MM, Eikendal T, Jansen JB, van Oijen. Identification of NSAID users at risk for gastrointestinal complications: a systematic review of current guidelines and consensus agreements. *Drug Saf*. 2010;33:443-53.
35. Furuta T, Delchier JC. Helicobacter pylori and non-malignant diseases. *Helicobacter*. 2009;14 Suppl 1:29-35.
36. McColl KE. Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *N Engl J Med*. 2010;362:1597-604.
37. Priebe WM, DaCosta LR, Beck IT. Is epigastric tenderness a sign of peptic ulcer disease? *Gastroenterology*. 1982;82:16-9.
38. Numans ME, Van der Graaf Y, de Wit NJ, Touw-Otten F, de Melker RA. How much ulcer is ulcer-like? Diagnostic determinants of peptic ulcer in open access gastroscopy. *Fam Pract*. 1994;11:382-8.
39. Barenys M, Abad A, Pons JM, Moreno V, Rota R, Granados A, et al. Scoring system has better discriminative value than Helicobacter pylori testing in patients with dyspepsia in a setting with high prevalence of infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2000;12:1275-82.
40. Johannessen T, Petersen H, Kleveland PM, Dybdahl JH, Sandvik AK, Brenna E, et al. The predictive value of history in dyspepsia. *Scand J Gastroenterol*. 1990;25:689-97.
41. Muris JW, Starmans R, Pop P, Crebolder HF, Knottnerus JA. Discriminant value of symptoms in patients with dyspepsia. *J Fam Pract*. 1994;38:139-43.
42. Bytzer P, Hansen JM, Havelund T, Malchow-Moller A, Schaffalitzky de Muckadell OB. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient: the value of clinical judgement. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1996;8:359-63.
43. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky De Muckadell OB. Management of dyspeptic patients in primary care. Value of the unaided clinical diagnosis and of dyspepsia subgrouping. *Scand J Gastroenterol*. 1998;33:799-805.
44. Bustamante M, Ferrando MJ, Devesa F, Borghol A. The prediction of the endoscopic diagnosis in the dyspepsia patient: the value of the predominating presenting symptom and the initial clinical presumption. *Gastroenterol Hepatol*. 2000;23:66-70.
45. Heikkinen M, Pikkarainen P, Eskelinen M, Julkunen R. GPs' ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. *Scand J Prim Health Care*. 2000;18:99-104.
46. Moayyedi P, Talley NJ, Fennerty MB, Vakil N. Can the clinical history distinguish between organic and functional dyspepsia? *JAMA*. 2006;295:1566-76.
47. Danish dyspepsia study group. Value of the unaided clinical diagnosis in dyspeptic patients in primary care. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:1417-21.
48. Heading RC, Wager E, Tooley PJ. Reliability of symptom assessment in dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1997;9:779-81.

49. Westbrook JI, McIntosh JH, Duggan JM. Accuracy of provisional diagnoses of dyspepsia in patients undergoing first endoscopy. *Gastrointest Endosc.* 2001;53:283-8.
50. Wu JC, Chan FK, Ching JY, Leung WK, Lee YT, Sung JJ. Empirical treatment based on "typical" reflux symptoms is inappropriate in a population with a high prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Gastrointest Endosc.* 2002;55:461-5.
51. Ponce M, Calvet X, Gallach M, Ponce J; Grupo de Estudio de Esofagitis de la Asociación Española de Gastroenterología. Prevalencia de esofagitis grave en España. *Gastroenterol Hepatol.* 2008;31:150.
52. Institute for Clinical Systems Improvement. Health Care Guideline: Dyspepsia. Institute for Clinical Systems Improvement, 2002. <http://www.icsi.org/guide/Dyspep.pdf>.
53. Aymerich M, Baena JM, Boix C, Carrillo R, Madrilejos R, Mascort JJ, et al. Direcció clínica en l'atenció primària. Dispepsia - *H. pylori*. Guies de pràctica clínica i material docent. (Monografia en Internet) 2005 (citado enero 2011). Disponible en: <http://www.genecat.net/ics/professionals/guies/dispepsia/dispepsia.htm>
54. Veldhuyzen van Zanten SJO, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, et al. for the Canadian Dyspepsia Working Group An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *CMAJ* 2000;162(12 Suppl):S1-S23.
55. SBU – The Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Stomach Pain – Evidence-Based Methods in the Diagnosis and Treatment of Dyspepsia. Stockholm, 2000. 63.1.
56. Alberta Clinical Practice Guideline Working Group. Guideline for Diagnosis and Treatment of Chronic Undiagnosed Dyspepsia in Adults. The Alberta Clinical Guideline Program, June 2000.
57. British Gastroenterology Society. Dyspepsia Management Guidelines. London: The Society, 2002. http://www.bsg.org.uk/pdf_word_docs/dyspepsia.doc.
58. Adang RP, Ambergen AW, Talmon JL, Hasman A, Vismans JF, Stockbrugger RW. The discriminative value of patient characteristics and dyspeptic symptoms for upper gastrointestinal endoscopic findings: a study on the clinical presentation of 1,147 patients. *Digestion.* 1996;57:118-34.
59. Williams B, Luckas M, Ellingham JH, Dain A, Wicks AC. Do young patients with dyspepsia need investigation? *Lancet.* 1988;2:1349-51.
60. Christie J, Shepherd NA, Codling BW, Valori RM. Gastric cancer below the age of 55: implications for screening patients with uncomplicated dyspepsia. *Gut.* 1997;41:513-7.
61. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol.* 1999;94:75-9.
62. Heaney A, Collins JS, Tham TC, Watson PR, McFarland JR, Bamford KB. A prospective study of the management of the young *Helicobacter pylori* negative dyspeptic patient—can gastroscopies be saved in clinical practice? *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1998;10:953-6.
63. Canga C 3rd, Vakli N. Upper GI malignancy, uncomplicated dyspepsia, and the age threshold for early endoscopy. *Am J Gastroenterol.* 2002;97:600-3.
64. Ofman JJ, Rabeneck L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: a qualitative systematic review. *Am J Med.* 1999;106:335-46.
65. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer. *BMJ.* 1990;301:513-5.
66. Sue-Ling HM, Johnston D, Martin IG, Dixon MF, Lansdown MR, McMahon MJ, et al. Gastric cancer: a curable disease in Britain. *BMJ.* 1993;307:591-6.
67. Madsen LG, Bytzer P. The value of alarm features in identifying organic causes of dyspepsia. *Can J Gastroenterol.* 2000;14:713-20.
68. Talley NJ, Vakli N and the Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the Management of Dyspepsia. *Am J Gastroenterol.* 2005;100:2324-37.
69. Breslin NP, Thomson AB, Bailey RJ, Blustein PK, Meddings J, Lalor E, VanRosendaal GM, Verhoef MJ, Sutherland LR. Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut.* 2000;46:93-7.
70. Martin IG, Young S, Sue-Ling HM, et al. Delays in the diagnosis of oesophagogastric cancer: a consecutive case series. *BMJ.* 1997;314:467-71.
71. Griffin SM, Raimes SA. Proton pump inhibitors may mask early gastric cancer. Dyspeptic patients over 45 should undergo endoscopy before these drugs are started. *BMJ.* 1998;317:1606-7.

72. Suvakovic Z, Bramble MG, Jones R, Wilson C, Idle N, Ryott J. Improving the detection rate of early gastric cancer requires more than open access gastroscopy: a five year study. *Gut*. 1997;41:308-13.
73. Bramble MG, Suvakovic Z, Hungin AP. Detection of upper gastrointestinal cancer in patients taking antisecretory therapy prior to gastroscopy. *Gut* 2000;46:464-7.
74. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet*. 2000;356:455-60.
75. Laheij RJ, Severens JL, Van de Lisdonk EH, Verbeek AL, Jansen JB. Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1998;12:1249-56.
76. Pajares JM. Helicobacter pylori infection and gastric cancer in Spain. *Hepatogastroenterology*. 2001;48:1556-9.
77. NHS Executive Referral Guidelines for Suspected Cancer. London: HMSO, 2000.
78. Allum WH, Griffin SM, Watson A, Colin-Jones D. Guidelines for the management of oesophageal and gastric cancer. *Gut*. 2002;50:v1-2.
79. Kapoor N, Bassi A, Sturgess R, Bodger K. Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut*. 2005;54:40-5.
80. Globocan. <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheet.asp?uno=724>. Accessed 5 julio de 2011.
81. Paré P, Lee J, Hawes IA. Counselling by primary care physicians may help patients with heartburn-predominant uninvestigated dyspepsia. *Can J Gastroenterol*. 2010;24:189-95.
82. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating Helicobacter pylori infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-Helicobacter pylori positive (CADET-Hp) randomised controlled trial. *BMJ*. 2002;324:1012-6.
83. Färkkilä M, Sarna S, Valtonen V, Sipponen P; PROSPER Study Group. Does the 'test-and-treat' strategy work in primary health care for management of uninvestigated dyspepsia? A prospective two-year follow-up study of 1552 patients. *Scand J Gastroenterol*. 2004;39:327-35.
84. Heaney A, Collins JS, Watson RG, McFarland RJ, Bamford KB, Tham TC. A prospective randomised trial of a "test and treat" policy versus endoscopy based management in young Helicobacter pylori positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut*. 1999;45:186-90.
85. Lane JA, Murray LJ, Noble S, Egger M, Harvey IM, Donovan JL, et al. Impact of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia, health resource use, and quality of life in the Bristol helicobacter project: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332:199-204.
86. Ford AC, Forman D, Bailey AG, Axon AT, Moayyedi P. A community screening program for Helicobacter pylori saves money: 10-year follow-up of a randomized controlled trial. *Gastroenterology*. 2005;129:1910-7.
87. Harvey RF, Lane JA, Nair P, Egger M, Harvey I, Donovan J, et al. Clinical trial: prolonged beneficial effect of Helicobacter pylori eradication on dyspepsia consultations - the Bristol Helicobacter Project. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;32:394-400.
88. Gisbert JP, Pajares JM. Helicobacter pylori test-and-treat' strategy for dyspeptic patients. *Scand J Gastroenterol*. 1999;34:644-52.
89. Gisbert JP, Badía X, Roset M, Pajares JM. The TETRA study: a prospective evaluation of Helicobacter pylori 'test-and-treat' strategy on 736 patients in clinical practice. *Helicobacter*. 2004;9:28-38.
90. Calvet X, Sánchez-Delgado J, Montserrat A, Lario S, Ramírez-Lázaro MJ, Quesada M, et al. Accuracy of diagnostic tests for Helicobacter pylori: a reappraisal. *Clin Infect Dis*. 2009;48:1385-91.
91. Domínguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malferteiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the 13C-urea breath test for the diagnosis of Helicobacter pylori infection. *Gut*. 1997;40:459-62.
92. Gisbert JP, Pajares JM. 13C-urea breath test in the management of Helicobacter pylori infection. *Dig Liver Dis*. 2005;37:899-906.
93. Graham DY, Klein PD. Accurate diagnosis of Helicobacter pylori. 13C-urea breath test. *Gastroenterol Clin North Am*. 2000;29:885-93.
94. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: 13C-urea breath test in the diagnosis of Helicobacter pylori infection - a critical review. *Aliment Pharmacol Ther*. 2004;20:1001-17.
95. Gené E, Sánchez-Delgado J, Calvet X, Azagra R. Manejo de la infección por Helicobacter pylori en atención primaria en España. *Gastroenterol Hepatol*. 2008;31:327-34.

96. Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ*. 2003;326:1118.
97. Rabeneck L, Soucek J, Wristers K, Menke T, Ambriz E, Huang I, Wray N. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol*. 2002;97:3045-51.
98. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*. 2004;127:1329-37.
99. Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. Initial management strategies for dyspepsia *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(4):CD001961.
100. Veldhuyzen van Zanten SJ, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Thomson A, Smyth S, et al. A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *Am J Gastroenterol*. 2005;100:1477-88.
101. van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Fransens GA, Numans ME, de Wit NJ, Muris JW, et al. Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H2-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet*. 2009;373:215-25.
102. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, et al. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy. A comparative study. *Ann Intern Med*. 1984;101:538-45.
103. Shaw PC, van Romunde LK, Griffioen G, Janssens AR, Kreuning J, Eilers GA. Peptic ulcer and gastric carcinoma: diagnosis with biphasic radiography compared with fiberoptic endoscopy. *Radiology*. 1987;163:39-42.
104. Shaw PC, Romunde IKI, Griffioen G, Janssens AR, Kreuning J, Lamers CBHW. Detection of Gastric Erosions: Comparison of Biphasic Radiography With Fiberoptic Endoscopy. *Radiology*. 1991;178:63-6.
105. RCR Working Party. Making the best use of a Department of Clinical Radiology (Fourth Edition). London: The Royal College of Radiologists, 1998.
106. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Arents NL, Lassen AT, Logan RF, McColl KE, et al. Helicobacter pylori "test and treat" or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*. 2005;128:1838-44.
107. Mahadeva S, Chia YC, Vinothini A, Mohazmi M, Goh KL. Cost-effectiveness of and satisfaction with a Helicobacter pylori "test and treat" strategy compared with prompt endoscopy in young Asians with dyspepsia. *Gut*. 2008;57:1214-20.
108. Ford AC, Forman D, Nathan J, Crocombe WD, Axon AT, Moayyedi P. Clinical trial: knowledge of negative Helicobacter pylori status reduces subsequent dyspepsia-related resource use. *Aliment Pharmacol Ther*. 2007;26:1267-75.
109. Smith T, Verzola E, Mertz H. Low yield of endoscopy in patients with persistent dyspepsia taking proton pump inhibitors. *Gastrointest Endosc*. 2003;58:9-13.
110. Barkun A, Crott R, Fallone C, Kennedy W, Lachaine J, Levinton C, et al. A one-year economic evaluation of six alternative strategies in the management of uninvestigated upper gastrointestinal symptoms in Canadian primary care. *Can J Gastroenterol*. 2010;24:489-98.
111. Barton PM, Moayyedi P, Talley NJ, Vakil NB, Delaney BC. A second-order simulation model of the cost-effectiveness of managing dyspepsia in the United States. *Med Decis Making*. 2008;28:44-55.
112. Kjeldsen HC, Bech M, Christensen B. Cost-effectiveness analysis of two management strategies for dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care*. 2007;23:376-84.
113. Moayyedi P. The health economics of Helicobacter pylori infection. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2007;21:347-61.
114. Klok RM, Arents NL, de Vries R, Thijs JC, Brouwers JR, Kleibeuker JH, et al. Economic evaluation of a randomized trial comparing Helicobacter pylori test-and-treat and prompt endoscopy strategies for managing dyspepsia in a primary-care setting. *Clin Ther*. 2005;27:1647-57.
115. Sreedharan A, Clough M, Hemingbrough E, Gatta L, Chalmers DM, Axon AT, et al. Cost-effectiveness and long-term impact of Helicobacter pylori 'test and treat' service in reducing open access endoscopy referrals. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:981-6.
116. Laheij RJ, Hermsen JT, Jansen JB, Horrevorts AM, Rongen RJ, Van Rossum LG, et al. Empirical treatment followed by a test-and-treat strategy is more cost-effective in com-

- parison with prompt endoscopy or radiography in patients with dyspeptic symptoms: a randomized trial in a primary care setting. *Fam Pract.* 2004;21:238-43.
117. Makris N, Barkun A, Crott R, Fallone CA. Cost-effectiveness of alternative approaches in the management of dyspepsia. *Int J Technol Assess Health Care.* 2003;19:446-64.
 118. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet.* 1994;343:811-6.
 119. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, et al. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. *Lancet.* 2000;356:1965-9.
 120. Ford AC, Moayyedi P, Jarbol DE, Logan RF, Delaney BC. Meta-analysis: Helicobacter pylori 'test and treat' compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:534-44.
 121. Delaney BC, Qume M, Moayyedi P, Logan RF, Ford AC, Elliott C, et al. Helicobacter pylori test and treat versus proton pump inhibitor in initial management of dyspepsia in primary care: multicentre randomised controlled trial (MRC-CUBE trial). *BMJ.* 2008;336:651-4.
 122. Jarbol DE, Bech M, Kragstrup J, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Economic evaluation of empirical antisecretory therapy versus Helicobacter pylori test for management of dyspepsia: a randomized trial in primary care. *Int J Technol Assess Health Care.* 2006;22:362-71.
 123. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1491-501.
 124. Ebell MH, Warbasse L, Brenner C. Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study. *Fam Pract.* 1997;44:545-55.
 125. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med.* 1995;123:260-8.
 126. García-Altés A, Rota R, Barenys M, Abad A, Moreno V, Pons JM, et al. Cost-effectiveness of a "score and scope" strategy for the management of dyspepsia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005;17:709-19.
 127. Macenlle García R, Gayoso Diz P, Sueiro Benavides RA, Fernández Seara J. Prevalence of Helicobacter pylori infection in the general adult population of the province of Ourense. *Rev Esp Enferm Dig.* 2006;98:241-8.
 128. Leandro Liberato SV, Hernández Galindo M, Torroba Alvarez L, Sánchez Miramón F, Leandro Ciriza SE, Gómez Abadía A, et al. Helicobacter pylori infection in the child population in Spain: prevalence, related factors and influence on growth. *An Pediatr (Barc).* 2005;63:489-94.
 129. Kuipers EJ, Lundell L, Klinkenberg-Knol EC, Havu N, Festen HP, Liedman B, et al. Atrophic gastritis and Helicobacter pylori infection in patients with reflux esophagitis treated with omeprazole or fundoplication. *N Engl J Med.* 1996;334:1018-22.
 130. Poulsen AH, Christensen S, McLaughlin JK, Thomsen RW, Sørensen HT, Olsen JH, et al. Proton pump inhibitors and risk of gastric cancer: a population-based cohort study. *Br J Cancer.* 2009;100:1503-7.
 131. Yang HB, Sheu BS, Wang ST, Cheng HC, Chang WL, Chen WY. H. pylori eradication prevents the progression of gastric intestinal metaplasia in reflux esophagitis patients using long-term esomeprazole. *Am J Gastroenterol.* 2009;104:1642-9.
 132. Gisbert JP, Boixeda D, de Argila CM, Bermejo F, Redondo C, de Rafael L. Erosive duodenitis: prevalence of Helicobacter pylori infection and response to eradication therapy with omeprazole plus two antibiotics. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 1997;9:957-62.
 133. O'Connor A, Gisbert J, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection. *Helicobacter.* 2009;14 Suppl 1:46-51.
 134. Gisbert JP, Calvet X, O'Connor A, Megraud F, O'Morain CA. Sequential therapy for Helicobacter pylori eradication: a critical review. *J Clin Gastroenterol.* 2010;44: 313-25.
 135. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2010. *Helicobacter.* 2010;15 Suppl 1:46-52.
 136. O'Connor A, Gisbert JP, McNamara D, O'Morain C. Treatment of Helicobacter pylori infection 2011. *Helicobacter.* 2011; en prensa.
 137. Gisbert JP. [Diagnosis of Helicobacter pylori infection]. *Rev Clin Esp.* 2000;200:370-2.
 138. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for Helicobacter pylori. *Ann Intern Med.* 1998;129: 547-50.

139. Connor SJ, Ngu MC, Katelaris PH. The impact of short-term ranitidine use on the precision of the ¹³C-urea breath test in subjects infected with *Helicobacter pylori*. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 1999;11:1135-8.
140. Savarino V, Tracci D, Dulbecco P, Mele MR, Zentilin P, Mansi C, et al. Negative effect of ranitidine on the results of urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol*. 2001;96:348-52.
141. Adachi K, Fujishiro H, Mihara T, Komazawa Y, Kinoshita Y. Influence of lansoprazole, famotidine, roxatidine and rebamipide administration on the urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *J Gastroenterol Hepatol*. 2003;18:168-71.
142. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, et al. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on ¹³C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. 2004;99:823-9.
143. Brown KE, Peura DA. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gastroenterol Clin North Am*. 1993;22:105-15.
144. Kim CG, Choi IJ, Lee JY, Cho SJ, Nam BH, Kook MC, et al. Biopsy site for detecting *Helicobacter pylori* infection in patients with gastric cancer. *J Gastroenterol Hepatol*. 2009;24:469-74.
145. Laine L, Sugg J, Suchower L, Neil G. Endoscopic biopsy requirements for post-treatment diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Gastrointest Endosc*. 2000;51:664-9.
146. Said RM, Cheah PL, Chin SC, Goh KL. Evaluation of a new biopsy urease test: Pronto Dry, for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. 2004;16:195-9.
147. Bermejo San Jose F, Boixeda de Miguel D, Gisbert JP, Martín de Argila de Prados C, Sanz Sacristán JM, Defarges Pons V, et al. [Efficacy of four widely used techniques of the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in gastric ulcer disease]. *Rev Clin Esp*. 2000;200:475-9.
148. Cohen H, Laine L. Endoscopic methods for the diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Aliment Pharmacol Ther*. 1997;11 Suppl 1:3-9.
149. Cutler AF. Testing for *Helicobacter pylori* in clinical practice. *Am J Med*. 1996;100(5A):35S-9S; discussion 9S-41S.
150. Laheij RJ, Straatman H, Jansen JB, Verbeek AL. Evaluation of commercially available *Helicobacter pylori* serology kits: a review. *J Clin Microbiol*. 1998;36:2803-9.
151. Roberts AP, Childs SM, Rubin G, de Wit NJ. Tests for *Helicobacter pylori* infection: a critical appraisal from primary care. *Fam Pract*. 2000;17 Suppl 2:S12-20.
152. Cohen H, Rose S, Lewin DN, Retama B, Naritoku W, Johnson C, et al. Accuracy of four commercially available serologic tests, including two office-based tests and a commercially available ¹³C urea breath test, for diagnosis of *Helicobacter pylori*. *Helicobacter*. 1999;4:49-53.
153. Herbrink P, van Doorn LJ. Serological methods for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection and monitoring of eradication therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2000;19:164-73.
154. Dominguez-Muñoz JE, Leodolter A, Sauerbruch T, Malfertheiner P. A citric acid solution is an optimal test drink in the ¹³C-urea breath test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection. *Gut*. 1997;40:459-62.
155. Mones J, Gisbert JP, Borda F, Dominguez-Muñoz E. Indications, diagnostic tests and *Helicobacter pylori* eradication therapy. Recommendations by the 2nd Spanish Consensus Conference. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005;97:348-74.
156. Gisbert JP, Pajares JM. Stool antigen test for the diagnosis of *Helicobacter pylori* infection: a systematic review. *Helicobacter*. 2004;9:347-68.
157. Gisbert JP, de la Morena F, Abairra V. Accuracy of monoclonal stool antigen test for the diagnosis of *H. pylori* infection: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:1921-30.
158. Calvet X, Lario S, Ramirez-Lazaro MJ, Montserrat A, Quesada M, Reeves L, et al. Comparative accuracy of 3 monoclonal stool tests for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection among patients with dyspepsia. *Clin Infect Dis*. 2010;50:323-8.
159. Malfertheiner et al. Maastricht consensus report IV, datos no publicados (en prensa).
160. Rokkas T, Sechopoulos P, Robotis I, Margantinis G, Pistiolas D. Cumulative *H. pylori* eradication rates in clinical practice by adopting first and second-line regimens proposed by the Maastricht III consensus and a third-line empirical regimen. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:21-5.
161. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Jimenez-Alonso I, Moreno-Otero R, Pajares JM. Empirical rescue therapy after *Helicobacter pylori* treatment failure: a 10-year single-centre study of 500 patients. *Aliment Pharmacol Ther*. 2008;27:346-54.

162. Gisbert JP. Enfermedades relacionadas con *H. pylori*: dispepsia, úlcera y cáncer gástrico. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34(supl.1):16-27.
163. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* infection. *N Engl J Med*. 2010;363:595-6.
164. Graham DY, Fischbach L. *Helicobacter pylori* treatment in the era of increasing antibiotic resistance. *Gut*. 2010;59:1143-53.
165. Megraud F. *H pylori* antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53:1374-84.
166. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Bazzoli F, El-Omar E, Graham D, et al. Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection: the Maastricht III Consensus Report. *Gut*. 2007;56:772-81.
167. Pérez-Trallero E, Ramírez-Lázaro MJ, Villar H, Royo G, Montes M, Lario S, et al. Resistencia de *Helicobacter pylori* a diversos antibióticos: un estudio multicéntrico español. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:236.
168. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: an updated meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;18:543-4.
169. Gene E, Calvet X, Azagra R, Gisbert JP. Triple vs. quadruple therapy for treating *Helicobacter pylori* infection: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1137-43.
170. Luther J, Higgins PD, Schoenfeld PS, Moayyedi P, Vakil N, Chey WD. Empiric quadruple vs. triple therapy for primary treatment of *Helicobacter pylori* infection: Systematic review and meta-analysis of efficacy and tolerability. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:65-73.
171. Malfertheiner P, Bazzoli F, Delchier JC, Celiński K, Giguère M, Rivière M, et al. *Helicobacter pylori* eradication with a capsule containing bismuth subcitrate potassium, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus clarithromycin-based triple therapy: a randomised, open-label, non-inferiority, phase 3 trial. *Lancet*. 2011;377:905-13.
172. Zullo A, De Francesco V, Hassan C, Morini S, Vaira D. The sequential therapy regimen for *Helicobacter pylori* eradication: a pooled-data analysis. *Gut*. 2007;56:1353-7.
173. Moayyedi P. Sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Lancet*. 2007;370:1010-2.
174. Gatta L, Vakil N, Leandro G, Di Mario F, Vaira D. Sequential therapy or triple therapy for *Helicobacter pylori* infection: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials in adults and children. *Am J Gastroenterol*. 2009;104:3069-79.
175. Gisbert JP, Nyssen OP, McNicholl AG, Mégraud M, Savarino V, Oderda G, et al. Meta-análisis de la terapia secuencial frente a la triple terapia clásica para la erradicación de *Helicobacter pylori*. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:189.
176. Sánchez-Delgado J, Calvet X, Bujanda L, Gisbert JP, Tito L, Castro M. Ten-day sequential treatment for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice. *Am J Gastroenterol*. 2008;103:2220-3.
177. Molina-Infante J, Perez-Gallardo B, Fernandez-Bermejo M, Hernandez-Alonso M, Vinagre G, Duenas C, et al. Clinical trial: clarithromycin vs. levofloxacin in first-line triple and sequential regimens for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2010;31:1077-84.
178. Essa AS, Kramer JR, Graham DY, Treiber G. Meta-analysis: four-drug, three-antibiotic, non-bismuth-containing "concomitant therapy" versus triple therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Helicobacter*. 2009;14:109-18.
179. Wu DC, Hsu PI, Wu JY, Opekun AR, Kuo CH, Wu IC, et al. Sequential and concomitant therapy with four drugs is equally effective for eradication of *H pylori* infection. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010;8:36-41.
180. Molina-Infante J, Pazos-Pacheco C, Perez-Gallardo B, Vinagre-Rodríguez G, Hernandez-Alonso M, Duenas-Sadornil C, et al. Eficacia del tratamiento empírico cuádruple "concomitante" para la infección por *H. pylori* en un área con una tasa elevada de resistencia a claritromicina. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:179.
181. Gisbert JP, Calvet X. Review article: Non-bismuth quadruple (concomitant) therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Aliment Pharmacol Ther*. 2011 doi:10.1111/j.1365-2036.2011.04770.x
182. Gisbert JP, Calvet X, Gomollon F, Mones J. [Eradication treatment of *Helicobacter pylori*. Recommendations of the II Spanish Consensus Conference]. *Med Clin (Barc)*. 2005;125:301-16.
183. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Olivares D, Pajares JM. *Helicobacter pylori* first-line treatment and rescue options in patients allergic to penicillin. *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;22:1041-6.

184. Gisbert JP, Perez-Aisa A, Castro-Fernandez M, Barrio J, Rodrigo L, Cosme A, et al. Helicobacter pylori first-line treatment and rescue option containing levofloxacin in patients allergic to penicillin. *Dig Liver Dis.* 2010;42:287-90.
185. Gisbert JP, Gonzalez L, Calvet X, Garcia N, Lopez T, Roque M, et al. Proton pump inhibitor, clarithromycin and either amoxicillin or nitroimidazole: a meta-analysis of eradication of Helicobacter pylori. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:1319-28.
186. Gisbert JP, Pajares JM. [Helicobacter pylori resistance to metronidazole and to clarithromycin in Spain. A systematic review]. *Med Clin (Barc).* 2001;116:111-6.
187. Rodriguez-Torres M, Salgado-Mercado R, Rios-Bedoya CF, Aponte-Rivera E, Marxuach-Cuetara AM, Rodriguez-Orengo JF, et al. High eradication rates of Helicobacter pylori infection with first- and second-line combination of esomeprazole, tetracycline, and metronidazole in patients allergic to penicillin. *Dig Dis Sci.* 2005;50:634-9.
188. Vallve M, Vergara M, Gisbert JP, Calvet X. Single vs. double dose of a proton pump inhibitor in triple therapy for Helicobacter pylori eradication: a meta-analysis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1149-56.
189. Padol S, Yuan Y, Thabane M, Padol IT, Hunt RH. The effect of CYP2C19 polymorphisms on H. pylori eradication rate in dual and triple first-line PPI therapies: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:1467-75.
190. Villoria A, Garcia P, Calvet X, Gisbert JP, Vergara M. Meta-analysis: high-dose proton pump inhibitors vs. standard dose in triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;28:868-77.
191. McNicholl AG, Muñoz Linares P, Pérez Nyssen O, Calvet X, Gisbert JP. Meta-analysis: rabeprazole and esomeprazole in the eradication of Helicobacter pylori. *Helicobacter* 2011, en prensa.
192. Calvet X, Garcia N, Lopez T, Gisbert JP, Gené E, Roque M. A meta-analysis of short versus long therapy with a proton pump inhibitor, clarithromycin and either metronidazole or amoxicillin for treating Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther.* 2000;14:603-9.
193. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol.* 2003;17 Suppl B:36B-40B.
194. Fuccio L, Minardi ME, Zagari RM, Grilli D, Magrini N, Bazzoli F. Meta-analysis: duration of first-line proton-pump inhibitor based triple therapy for Helicobacter pylori eradication. *Ann Intern Med.* 2007;147:553-62.
195. Flores HB, Salvana A, Ang ELR, Estanislao NI, Velasquez ME, Ong J, et al. Duration of Proton-Pump Inhibitor-Based Triple Therapy for Helicobacter pylori Eradication: a Meta-Analysis. *Gastroenterology.* 2010;138 (Suppl.1):M1138.
196. Calvet X, Villoria A, Vergara M. Could increasing the duration of triple therapy be a clinically useful strategy? *Ann Intern Med.* 2008;148:624.
197. Gisbert JP, Pajares JM. Review article: Helicobacter pylori "rescue" regimen when proton pump inhibitor-based triple therapies fail. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1047-57.
198. Gisbert JP. "Rescue" regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *World J Gastroenterol.* 2008;14:5385-402.
199. Gisbert JP, Bermejo F, Castro-Fernandez M, Perez-Aisa A, Fernandez-Bermejo M, Tomas A, et al. Second-line rescue therapy with levofloxacin after H. pylori treatment failure: a Spanish multicenter study of 300 patients. *Am J Gastroenterol.* 2008;103:71-6.
200. Gisbert JP, Morena F. Systematic review and meta-analysis: levofloxacin-based rescue regimens after Helicobacter pylori treatment failure. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23:35-44.
201. Saad RJ, Schoenfeld P, Kim HM, Chey WD. Levofloxacin-based triple therapy versus bismuth-based quadruple therapy for persistent Helicobacter pylori infection: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2006;101:488-96.
202. Marín AC, McNicholl AG, Gisbert JP. Metaanálisis de triple terapia con levofloxacino vs. cuádruple terapia con bismuto como tratamientos de rescate de segunda línea para la erradicación de Helicobacter pylori. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:235.
203. Gisbert JP, Pérez-Aisa A, Bermejo F, Almela P, Castro-Fernández M, Barrio J, et al. Terapia de rescate con levofloxacino tras el fracaso erradicador de H. pylori: estudio multicéntrico de la Asociación Española de Gastroenterología sobre la eficacia y evolución temporal en 830 pacientes. *Gastroenterol Hepatol.* 2011;34:234.
204. Zullo A, Hassan C, Cristofari F, Iegri C, De Francesco V. How to manage Helicobacter pylori after sequential therapy failure? *J Clin Gastroenterol.* 2010;44:459-60.
205. Gisbert JP, Vinagre-Rodriguez G, Marín AC, Molina-Infante J. Second-line rescue triple therapy with levofloxacin after quadruple non-bismuth "sequential" or "concomitant" treatment failure. *Helicobacter.* En prensa.

206. Gisbert JP, Castro-Fernandez M, Bermejo F, Perez-Aisa A, Ducons J, Fernandez-Bermejo M, et al. Third-line rescue therapy with levofloxacin after two H. pylori treatment failures. *Am J Gastroenterol*. 2006;101:243-7.
207. Megraud F. H pylori antibiotic resistance: prevalence, importance, and advances in testing. *Gut*. 2004;53:1374-84.
208. Megraud F, Lamouliatte H. Review article: the treatment of refractory Helicobacter pylori infection. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:1333-43.
209. Canducci F, Ojetti V, Pola P, Gasbarrini G, Gasbarrini A. Rifabutin-based Helicobacter pylori eradication 'rescue therapy'. *Aliment Pharmacol Ther*. 2001;15:143.
210. Gisbert JP, Calvet X, Bujanda L, Marcos S, Gisbert JL, Pajares JM. "Rescue" therapy with rifabutin after multiple Helicobacter pylori treatment failures. *Helicobacter*. 2003;8:90-4.
211. Gisbert JP, Gisbert JL, Marcos S, Moreno-Otero R, Pajares JM. Third-line rescue therapy with levofloxacin is more effective than rifabutin rescue regimen after two Helicobacter pylori treatment failures. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;24:1469-74.
212. Phull PS, Halliday D, Price AB, Jacyna MR. Absence of dyspeptic symptoms as a test of Helicobacter pylori eradication. *BMJ*. 1996;312:349-50.
213. Gisbert JP, Pajares JM. Systematic review and meta-analysis: is 1-week proton pump inhibitor-based triple therapy sufficient to heal peptic ulcer? *Aliment Pharmacol Ther*. 2005;21:795-804.
214. Higuchi K, Fujiwara Y, Tomiyama K, Watanabe T, Shiba M, Nakamura S, et al. Is eradication sufficient to heal gastric ulcers in patients infected with Helicobacter pylori? A randomized, controlled, prospective study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17:111-7.
215. Lai KC, Hui WM, Wong BC, Hu WH, Lam SK. Ulcer-healing drugs are required after eradication of Helicobacter pylori in patients with gastric ulcer but not duodenal ulcer haemorrhage. *Aliment Pharmacol Ther*. 2000;14:1071-6.
216. Gisbert JP, Calvet X, Cosme A, Almela P, Feu F, Bory F, et al. Erradicación de H. pylori y prevención de la recidiva hemorrágica por úlcera péptica. Estudio multicéntrico nacional a largo plazo en 890 pacientes. *Gastroenterol Hepatol*. 2011;34:236.
217. Halder S, Talley NJ. Functional dyspepsia: A new Rome III paradigm. *Current Treatment Options in Gastroenterology*. 2007;10:259-274.
218. Keohane J, Quigley EMM. Functional dyspepsia: The role of visceral hypersensitivity in its pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2006;12:2672-6.
219. Lee KJ, Kindt S, Tack J. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2004;18:707-16.
220. Mearin F, Perelló A, Balboa A. Trastornos funcionales y motores digestivos. *Gastroenterol Hepatol Monogr*. 2005;3:21-34.
221. Mearin F, Perez-Oliveras M, Perello A, Vinyet J, Ibañez A, Coderch J, et al. Dyspepsia and irritable bowel syndrome after a Salmonella gastroenteritis outbreak: one-year follow-up cohort study. *Gastroenterology*. 2005;129:98-104.
222. Mizuta Y, Shikuwa S, Isomoto H, Mishima R, Akazawa Y, Masuda J et al. Recent insights into digestive motility in functional dyspepsia. *J Gastroenterol*. 2006;41:1025-40.
223. Sarnelli G, Cuomo R, Janssens J, Tack J. Symptom patterns and pathophysiological mechanisms in dyspeptic patients with and without helicobacter pylori. *Digestiva Diseases and Sciences*. 2003;48:2229-36.
224. Stanghellini V, Tosetti C, Paternic A, Barbara G, Morselli-Labate AM, Monetti N, et al. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 1996;110:1036-42.
225. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2001;121:526-35.
226. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandekki M, et al. Clinical and pathophysiological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology*. 2002;122:1738-47.
227. Thumshirm T. Pathophysiology of functional dyspepsia. *Gut*. 2002;51:63-66.
228. Danesh J, Lawrence M, Murphy M, Roberts S, Collins R. Systematic review of the epidemiological evidence on Helicobacter pylori infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. *Arch Intern Med*. 2000;160:1192-98.
229. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is Helicobacter pylori associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ*. 1999;319:1040-4.
230. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for Helicobacter pylori in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med*. 2001;134:361-9.

231. Gisbert JP, Calvet X, Gabriel R, Pajares JM. Infección por *Helicobacter pylori* y dispepsia funcional. Metaanálisis de la eficacia del tratamiento erradicador. *Med Clin (Barc)* 2002;118:405-9.
232. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lo GH, Lo CC, Lin CK et al. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:195-201.
233. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Blum AL; The Frosch Study Group. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up. *Gut.* 2003;52:40-6.
234. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen Van Zanten SJ. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;19:631-41.
235. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in nonulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol.* 2003;98:2621-6.
236. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. [update of Cochrane Database Syst Rev 2001; (1) CD002096 PMID 11279751]. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003; (1): CD002096.
237. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(4):CD001960.
238. Redstone HA, Barrowman N, Veldhuyzen Van Zanten SJ. H2-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Aliment Pharmacol Ther.* 2001;15:1291-9.
239. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Xia HH, Wong WM, Liu XG, et al. Effects of proton-pump inhibitors on functional dyspepsia: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-85.
240. Moayyedi P, Delaney BC, Vakil N, Forman D, Talley NJ. The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology.* 2004;127:1329-37.
241. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND OPERA PILOT and ENCORE studies. *Gut.* 2002;50:36-41.
242. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:304-10.
243. Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, Kusunoki H, Kamada T, Ito M, et al. Treatment of functional dyspepsia with serotonin agonists: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007;22:1566-70.
244. Tack J. Prokinetics and fundic relaxants in upper functional GI disorders. *Curr Opin Pharmacol.* 2008;8:690-6.
245. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med.* 2000;108:65-72.
246. Tack J, Broekaert D, Coulie B, Fischler B, Janssens J. Influence of the selective serotonin re uptake inhibitor, paroxetine, on gastric sensorimotor function in humans. *Aliment Pharmacol Ther.* 2003;17:603-8.
247. Talley NJ, Herrick L, Locke GR. Antidepressants in functional dyspepsia. *Expert Rev. Gastroenterol Hepatol.* 2010;4:5-8.
248. Hojo M, Miwa H, Yokohama T et al. Treatment of functional dyspepsia with anxiety or antidepressive agents: systematic review. *J Gastroenterol.* 2005;40:1036-42.
249. Van Kerkhoven LA, Laheij RJ, Aparicio N, De Boer WA, Van den Hazel S, Tan AC, et al. Effect of the antidepressant venlafaxine in functional dyspepsia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:746-52.
250. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005;(2):CD002301.
251. Bixquert-Jiménez M, Bixquert-Pla L. Tratamiento con antidepresivos en los trastornos funcionales digestivos. *Gastroenterol Hepatol.* 2005;28:485-92.
252. Cremonini F, Delgado-Aros S, Talley NJ. Functional dyspepsia: drugs for new (and old) therapeutic targets. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology.* 2004;18:717-33.
253. Saad RJ, Chey WD. Current and emerging therapies for functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;24:475-92.
254. Haag S, Senf W, Tagay S, Langkafel M, Braun-Lang U, Pietsch A, et al. Is there a benefit from intensified medical and psychological interventions in patients with functional dys-

- pepsia not responding to conventional therapy?. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:973-86.
255. Thompson J, Ernst E. Systematic review: herbal medicinal products for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002;16:1689-99.
256. Kliger B, Chuadhary S. Peppermint oil. *Am Fam Physician.* 2007;75:1027-30.
257. Melzer J, Rösch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther.* 2004;20:1279-87.
258. Von Arnim U, Peitz U, Vinson B, Gundermann KL, Malferteiner P. STW 5, a Phytopharmakon for Patients With Functional Dyspepsia: Results of a Multicenter, Placebo-Controlled Double-Blind Study. *Am J Gastroenterol.* 2007;102:1268-75.
259. Lan L, Zeng F, Liu GJ, Ying L, Wu X, Liu LM. Acupuncture for functional dyspepsia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2010, Issue 4. Art. No.: CD008487.