



## TESIS DOCTORAL

# **Evaluación de una agenda de gastrosocopia precoz para pacientes con dispepsia y datos de alarma**

**Autor:**

**Francisco Javier García Alonso**

**Director:**

***Fernando Bermejo San José***

Programa de Doctorado en Ciencias

de la Salud

Escuela Internacional de Doctorado

Año de defensa 2018



**Índice**

Agradecimientos.....	7
Listado de abreviaturas empleadas.....	9
Resumen.....	11
Resumen en inglés.....	14
Introducción	
1. Preámbulo.....	18
2. Conceptos.....	18
2.1. Dispepsia.....	18
2.2. Dispepsia no investigada.....	19
2.3. Dispepsia funcional.....	19
2.3.1. Síndrome de distrés postprandial.....	20
2.3.2. Síndrome de dolor epigástrico.....	21
3. Epidemiología.....	21
4. Impacto.....	23
4.1. Sobre la calidad de vida.....	23
4.1.1. Cuestionarios generales.....	24
4.2. Sobre el sistema económico.....	25
4.3. Sobre el sistema sanitario.....	27
4.3.1. Solicitud de atención médica.....	27
4.3.2. Determinantes de la solicitud de atención médica.....	29
4.3.3. Relación entre atención primaria y atención especializada.....	29
4.3.4. Sobre atención primaria.....	31
4.3.5. Sobre atención especializada.....	32
5. Etiología.....	33
5.1. Dispepsia funcional.....	33
5.1.1. Causas.....	34
5.2. Infección por <i>H. pylori</i> .....	42
5.2.1. Mecanismos de acción.....	43
5.3. Farmacológica.....	45
5.3.1. Mecanismos de acción.....	46
5.3.2. AINE.....	46
5.3.3. AAS.....	47
5.3.4. Corticosteroides.....	47
5.3.5. Antibióticos.....	48
5.3.6. Inmunosupresores.....	48
5.3.7. Otros fármacos.....	48
5.4. Enfermedad ulcerosa péptica.....	49
5.5. Enfermedad por reflujo gastroesofágico.....	50
5.6. Neoplasias.....	51
5.7. Enfermedad celiaca.....	52
5.8. Diabetes mellitus.....	52
5.9. Hipercalcemia.....	53
5.10. Gastroenteritis eosinofílica.....	54
5.11. Pancreatitis crónica.....	54
6. Exploraciones disponibles para el diagnóstico.....	55

## Índice

6.1. Determinaciones analíticas.....	55
6.2. Test no invasivos para la detección de <i>H. pylori</i> .....	55
6.3. Endoscopia digestiva alta.....	56
6.4. Tránsito baritado gastroduodenal.....	57
6.5. Ecografía abdominal.....	58
6.6. Ecoendoscopia.....	58
7. Estrategias diagnóstico-terapéuticas.....	59
7.1. Tratamiento empírico.....	59
7.1.1. Respuesta a largo plazo.....	66
7.1.2. Duración del ensayo terapéutico.....	68
7.1.3. Secuencia de tratamientos a emplear.....	69
7.1.4. Papel de la gastroscopia.....	70
7.2. Test and treat.....	72
7.2.1. Prevalencia de la infección por <i>H. pylori</i> .....	73
7.2.2. Opciones de tratamiento.....	74
7.2.3. Resultados de la erradicación sobre la dispepsia.....	75
7.2.4. Papel de la gastroscopia.....	76
7.3. Gastroscopia inicial.....	77
7.4. Comparación entre las distintas estrategias diagnósticas.....	78
7.4.1. Ensayos clínicos y meta-análisis.....	80
7.4.2. Modelos matemáticos.....	85
7.5. Gastroscopia inicial ante datos de alarma.....	87
7.5.1. Definición de criterios de alarma.....	87
7.5.2. Prevalencia de los criterios de alarma en la dispepsia.....	89
7.5.3. Rentabilidad de los criterios de alarma.....	90
7.5.4. Modelos predictivos.....	93
Métodos.....	
1. Diseño del estudio.....	98
2. Establecimiento de la agenda de gastroscopia precoz para pacientes con dispepsia y datos de alarma.....	98
3. Población a estudio.....	100
3.1. Criterios de inclusión.....	100
3.2. Criterios de exclusión.....	101
4. Objetivos del estudio.....	101
5. Hipótesis.....	102
6. Variables recogidas.....	102
6.1. Datos demográficos y epidemiológicos.....	102
6.2. Datos clínicos.....	104
6.2.1. Síntomas.....	104
6.2.2. Datos de alarma.....	105
6.3. Variables endoscópicas.....	105
6.3.1. Esófago.....	106
6.3.2. Estómago.....	107
6.3.3. Duodeno.....	109
6.3.4. Test de ureasa.....	109
6.4. Variables histológicas.....	110
6.5. Encuesta de satisfacción.....	111
6.6. Variables resultado calculadas.....	112
6.7. Recogida de datos.....	113

7. Análisis estadístico .....	113
7.1 Descripción de datos. ....	114
7.2. Contraste de hipótesis .....	114
7.3. Modelos predictivos .....	115
7.4. Precisión diagnóstica .....	117
7.5. Tamaño muestral .....	117
8. Consideraciones éticas .....	118

## Resultados

1. Evaluación del proyecto piloto en el CS Francia .....	122
1.1. Descripción de la muestra .....	122
1.2. Datos de alarma .....	122
1.3. Derivaciones posteriores .....	123
1.4. Hallazgos principales .....	123
1.5. Adecuación de la indicación .....	123
1.6. Valoración de la primera fase del proyecto .....	123
2. Evaluación del proyecto piloto en los CS Francia, Cuzco y El Naranjo .....	124
2.1. Descripción de la muestra .....	124
2.2. Datos de alarma .....	124
2.3. Derivaciones posteriores .....	125
2.4. Hallazgos principales .....	125
2.5. Adecuación de la indicación .....	125
2.6. Impacto sobre las derivaciones a consultas de Aparato Digestivo .....	125
2.7. Valoración por los facultativos de AP de los CS Francia y Cuzco .....	126
2.8. Valoración de la segunda fase del proyecto .....	127
3. Muestra global .....	127
3.1 Descripción de la validez de los datos .....	128
3.2 Descripción de la muestra .....	130
3.2.1. Características demográficas .....	130
3.2.2. Síntomas y duración de los mismos .....	132
3.2.3. Datos de alarma .....	133
3.2.4. Hallazgos endoscópicos .....	134
3.2.5. Hallazgos histológicos .....	136
3.2.6. Infección por <i>H. pylori</i> .....	139
3.2.7. Otros hallazgos .....	142
3.3. Evaluación de las solicitudes .....	142
3.3.1. Adecuación de la indicación .....	142
3.3.2. Tasa de indicación de exploraciones .....	147
3.4. Derivaciones a atención especializada .....	148
3.5. Valoración por los facultativos de AP .....	150
3.6. Precisión diagnóstica de los datos de alarma .....	151
3.6.1. Hallazgos significativos .....	153
3.6.2. Hallazgos significativos ampliados .....	156
3.7. Desarrollo de modelos predictivos .....	158
3.7.1. Modelo predictivo de hallazgos significativos .....	158

## Discusión

1. Efecto sobre las derivaciones .....	171
2. Uso de la agenda .....	172
3. Valoración desde atención primaria .....	175

## Índice

4. Disponibilidad de exploraciones previas .....	176
5. Necesidad de revisar los criterios de derivación .....	177
6. Limitaciones .....	180
7. Conclusiones.....	185

Bibliografía.....	.187
-------------------	------

### Anexos

1. Anexo I: Hoja de recogida de datos .....	204
2. Anexo II: Encuesta de satisfacción.....	206
3. Anexo III: Consentimiento informado .....	207

## **Agradecimientos**

A quienes han contribuido, directa o indirectamente, al desarrollo de esta tesis doctoral:

Al Dr Fernando Bermejo, director de esta tesis y responsable del servicio durante mi estancia en el Hospital Universitario de Fuenlabrada por su apoyo y consejo para llevar a cabo este proyecto.

A mis compañeros en Fuenlabrada, por ayudarme a recoger los datos en los que se basa este trabajo.

A mis compañeros en el Hospital Universitario Ramón y Cajal, por enseñarme, literalmente, mi profesión. Especialmente a Juan Ángel, Víctor y Antonio, por ser un ejemplo que todavía intento seguir hoy en día.

A mis amigos, tanto de la infancia como de la facultad, por estar siempre cuando los necesito.

A mi familia, a los que están y a los que se fueron y, especialmente, a mis padres. Este texto se debe a su constancia.

## Agradecimientos

### Listado de abreviaturas empleadas

- AAS: Ácido acetilsalicílico
- ACG: American College of Gastroenterology
- AE: Atención especializada
- AEG: Asociación Española de Gastroenterología
- AINE: Antiinflamatorio no esteroideo
- ASGE: American Society of Gastrointestinal Endoscopy
- Anti-H2: antihistamínicos H2
- AP: Atención primaria
- CIE-9: Clasificación internacional de enfermedades, 9ª edición
- CS: Centro de salud
- ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- ESGE: European Society of Gastrointestinal Endoscopy
- HUF: Hospital Universitario de Fuenlabrada
- IBP: Inhibidor de la bomba de protones
- IQR: Rango intercuartílico
- OR: Odds ratio
- SNS: Si-Ni-San. Combinación de *Radix bupleuri*, *Radix paeoniae alba*, *Fructus aurantii immaturus* y *Radix glycyrrhizae*

## Abreviaturas

## Resumen

La dispepsia es un motivo de consulta frecuente, que origina un número relevante de exploraciones endoscópicas y visitas en atención especializada. Las guías clínicas recomiendan la realización de una endoscopia digestiva alta de manera precoz en pacientes con dispepsia y datos de alarma (anemia, pérdida de peso, sangrado gastrointestinal, vómitos frecuentes, disfagia o una exploración física patológica) o en aquellos mayores de 55 años. El presente proyecto analiza el desarrollo de una agenda de endoscopia digestiva alta precoz para los pacientes con dispepsia y datos de alarma en atención primaria. Nuestro objetivo fue valorar la adecuación de las indicaciones y el rendimiento diagnóstico de las exploraciones, los requerimientos para el establecimiento de la agenda, su impacto sobre la atención especializada y su valoración por los facultativos de atención primaria.

Establecimos una agenda de endoscopia digestiva alta en junio de 2013 para pacientes con dispepsia y datos de alarma con la colaboración de un centro ambulatorio con una población asignada de 36577 sujetos y una mediana de 58 derivaciones mensuales a las consultas de aparato digestivo. Tras un análisis intermedio en agosto de 2014, el programa se amplió a todos los centros de atención primaria adscritos a nuestro hospital, con una población total de aproximadamente 225000 sujetos. Se recogieron datos de los pacientes explorados en esta agenda entre junio de 2013 y septiembre de 2015. Recogimos datos demográficos, clínicos, endoscópicos e histológicos de manera prospectiva, así como la solicitud de consultas en atención especializada durante los 2 meses siguientes a la exploración. Realizamos una

## Resumen

encuesta de satisfacción entre los facultativos de los ambulatorios participantes. Se definieron como indicaciones adecuadas aquellas en las que el paciente presentaba al menos un dato de alarma o una edad >55 años. Como hallazgos significativos se incluyeron neoplasias esofagogástricas, úlceras o esofagitis graves.

El estudio piloto incluyó 113 pacientes con una mediana de edad de 57,4 años (IQR: 45,9-64,1), el 61,1% mujeres, con una mediana de duración de síntomas de 4,5 meses (IQR: 2,5-12,5). El proyecto completó incluyó 353 sujetos con una mediana de edad de 56,4 años (45,5-64,3), 61,2% mujeres, 24,2% fumadores, con una duración de síntomas igual al estudio piloto. El dolor epigástrico fue el síntoma más frecuente (72,4%) seguido de la enfermedad por reflujo gastroesofágico (45,9%), la distensión abdominal (38%) y la saciedad precoz (30%).

Se documentaron hallazgos significativos en el 15,6% (12,5-20,4%); neoplasias en el 1,7% (4 casos de adenocarcinoma gástrico, un carcinoma epidermoide de esófago y un linfoma gástrico), úlceras gástricas en el 6,2%, duodenales en el 4,8% y esofagitis grave en el 3,4%. Se identificaron otras neoplasias durante el seguimiento en el 1,7% de los sujetos (dos pacientes con adenocarcinoma de colon, un cáncer metastásico de origen incierto, un adenocarcinoma pancreático y un mieloma múltiple). Los valores predictivos positivo y negativo de los datos de alarma fueron del 17,4% (12,8-22,7%) y 98,1% (90,1-100%), respectivamente.

El 82,7% (78,4-86,3%) de las indicaciones fueron apropiadas. Se remitieron el 18,1% (14,5-22,5%) de los sujetos a consultas de aparato

digestivo. El estudio piloto demostró que el número de pacientes remitidos a consultas de aparato digestivo se redujo en 11 pacientes (IC 95%: 5,9-16).

Un total de 61 facultativos de los distintos ambulatorios participantes completaron la encuesta de satisfacción. Todos consideraban la agenda útil, aunque solo el 68,9% había hecho uso de ella. Entre los 19 sujetos que no habían hecho uso, 13 no habían atendido a pacientes que cumplieran criterios de inclusión, mientras que 6 (9,8% de la muestra) no había remitido pacientes por desconocimiento de los criterios de derivación o de la existencia de la agenda.

La tasa de derivaciones mensuales fue de 1,1/10000 adultos (IQR: 1-1,4 min: 0,8 max 1,6). Las diferencias entre los distintos centros de salud fueron relevantes, oscilando entre 1,8 pacientes/10000 adultos en el centro más activo y 0,7 en el menos activo.

Como conclusión destaca que la disponibilidad de una agenda de endoscopia digestiva alta preferente para los pacientes con dispepsia en atención primaria reduce el número de consultas en atención especializada, siendo valorada muy positivamente por los facultativos. No observamos un uso inapropiado de la agenda. Las tasas de derivación variaron de manera muy significativa entre los centros participantes, pero no se relacionó con la adecuación de las indicaciones, la edad o el sexo de la población atendida. El uso de los datos de alarma como criterio de derivación presenta una elevada sensibilidad, pero una baja especificidad para el diagnóstico de hallazgos significativos.

## Summary

Dyspepsia is commonly encountered by primary care providers (PCP) and motives a significant number of upper digestive endoscopies and secondary care consultations. A guideline issued by both the Spanish Gastroenterology Society and the Spanish Society of Primary Care (Gisbert et al., 2012) recommends prompt endoscopy in subjects with alarm features (anaemia, weight loss, gastrointestinal bleeding, frequent vomiting, dysphagia or abdominal findings) or if symptoms appear over 55 years of age. Our study is based on the development of a prompt endoscopy programme (PEP) for dyspepsia with alarm features in primary care. The aim was to evaluate the appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy, the requirements of a PEP, its impact on secondary care and its evaluation by primary care physicians (PCP).

In June 2013 a PEP for patients with dyspepsia and alarm features was created with the cooperation of a primary care clinic (PCC) attending 36577 people with a median of 58 monthly new gastroenterological secondary care consultations. After data analysis in August 2014, the programme was made available to all PCCs related to our hospital, which attends roughly 225000 people. Patients submitted from June 2013 until September 2015 were included in the final analysis.

Demographic, clinical, endoscopic and histological data were prospectively retrieved, as well as secondary care consultations during the following 2 months after endoscopy. A satisfaction survey was undertaken among participating primary care providers. Proper indication of prompt

endoscopy was defined in the presence of at least one red flag or age >55. Significant findings were defined as cancer, ulcers or severe oesophagitis.

In the pilot study 113 patients were included with a median age of 57.4 (IQR: 45.9-64.1), 61.1% were women. Symptoms had been present for 4.5 months (2.5-12.5). Including all subjects attended, 353 patients have undergone endoscopy with a median age of 56.4 (45.5-64.3), 61.2% were women, 24.2% were active smokers. Duration of symptoms before endoscopy mimicked the pilot study results. Upper epigastric pain (72.4%) was the most common symptom, 45.9% fulfilled criteria of gastroesophageal reflux disease, 38% presented bloating and 30% early satiety.

Significant findings were found in 15.6% (12.5-20.4%); gastroesophageal cancer (4 cases of gastric adenocarcinoma, one esophagus epidermoid carcinoma, and one gastric lymphoma) in 1.7%, gastric peptic ulcers in 6.2%, duodenal peptic ulcers in 4.8% and severe oesophagitis in 3.4%. Other cancers were found during follow-up in 1.7% (colon adenocarcinoma in 2 patients, one metastatic cancer of unknown origin, one pancreatic adenocarcinoma and one multiple myeloma). Positive and negative predictive values of presenting at least one alarm feature were 17.4% (12.8-22.7%) and 98.1% (90.1-100%) respectively.

Aproprate indications were made in 82.7% (78.4-86.3%) of patients. Only 18.1% (14.5-22.5%) accessed secondary care. The effect on the number of patients submitted to secondary care was assessed using data from the pilot study, where the median number of submissions was 48 patients (IQR: 36-

54.5). Compared to the previous 2 years, we observed a monthly reduction in the number of submissions of 11 (95% CI: 5,9-16) subjects,  $p < 0,001$ .

Overall, 61 PCPs participated in the satisfaction survey. All PCPs considered the PEP useful, although only 68.9% had submitted at least one patient. There were 19 non-users; thirteen of them referred they had not attended any patient presenting the inclusión criteria, while 6 (9.8% of the whole sample) had not used the PEP due to insufficient information about submission protocols.

The median rate of monthly submissions was 1.1/10000 adults (IQR: 1-1.4 min: 0.8 max: 1.6). Individual assessment of the PCCs showed striking differences, with 1.8 submissions/10000 adults in the most active PCC and 0.7 in the least active one.

The availability of a PEP for patients with dyspepsia and alarm features in primary care reduces the number of patients submitted to secondary care and was highly regarded by PCPs. We did not observe an inappropriate use by PCPs. Rates of submission varied significantly among PCCs, but they were not associated to their appropriateness or to the age or sex of the population. The current use of alarm features to decide whether to perform a prompt endoscopy or not presents a high sensitivity but low specificity.

# INTRODUCCIÓN

### **1. Preámbulo**

La dispepsia es un síndrome que se considera originado en el tracto digestivo superior, en el que predomina el dolor o molestias en el hemiabdomen superior. Puede afectar al 40% de la población a lo largo de su vida. Supone un deterioro de la calidad de vida y una importante carga de trabajo sobre el sistema. Existen varias alternativas en el manejo diagnóstico-terapéutico de estos pacientes. Actualmente se recomienda una gastroscopia inicial en los pacientes con algún dato de alarma, mientras el resto se someten al despistaje de la infección por *H. pylori* y su tratamiento en caso de ser positiva o a tratamiento sintomático en caso de ser negativa. Esta estrategia presenta algunos inconvenientes y lagunas. En primer lugar, la prevalencia de los datos de alarma es elevada; en segundo lugar, presentan un muy bajo valor predictivo positivo y, aunque la mayoría de los casos serán manejados en atención primaria (AP), raramente tienen acceso a una gastroscopia precoz. Esto condiciona una inseguridad que puede incrementar el número de derivaciones a atención especializada (AE). Este proyecto evalúa la repercusión de una vía de priorización para los pacientes con dispepsia y datos de alarma en AP dentro de las agendas de gastroscopia de acceso abierto.

### **2. Conceptos**

#### *2.1. Dispepsia*

La última actualización de la guía de práctica clínica publicada conjuntamente por la Asociación Española de Gastroenterología (AEG) y la

Sociedad Española de Medicina Familiar y Comunitaria (semFyC) sobre el manejo de la dispepsia, la define como la presencia en hemiabdomen superior o retroesternalmente de dolor, molestia, ardor, náuseas, vómitos o cualquier otro síntoma que se considere originado en el tracto gastrointestinal superior (Gisbert et al., 2012). Esta definición reconoce un cierto solapamiento con la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y con el síndrome de intestino irritable. Aunque esta posición es compartida por otras sociedades (Veldhuyzen van Zanten, Bradette, et al., 2005), existe controversia, ya que otras sociedades se basan en los criterios de Roma, mucho más estrictos (Talley & Vakil, 2005). Éstos definen la dispepsia únicamente ante la presencia de pesadez postprandial, saciedad precoz, dolor o ardor epigástrico.

### *2.2. Dispepsia no investigada*

Dispepsia en ausencia de estudio diagnóstico.

### *2.3. Dispepsia funcional*

Se define según los criterios de Roma ante la presencia de al menos uno de los siguientes síntomas: pesadez postprandial, saciedad precoz, dolor o ardor epigástrico. Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes, pero deben haberse iniciado al menos 6 meses antes del diagnóstico y haber estado presentes durante al menos 3 meses. Exige además la realización de un estudio que incluya una gastroscopia (Tack et al., 2006). Estos criterios introducen importantes diferencias respecto a la segunda edición de los criterios de Roma

## Introducción

(Talley, Stanghellini, et al., 1999). En primer lugar, se especifican más claramente los síntomas respecto al dolor o discomfort referidos previamente. En segundo lugar, se reduce el marco temporal. Por último, se introducen dos nuevas categorías subordinadas que sustituyen a la dispepsia tipo ulceroso, tipo dismotilidad e inespecífica. En esta última revisión, la dispepsia funcional se divide en síndrome de dolor epigástrico y síndrome de distrés postprandial. Estas subcategorías presentan como principal problema el solapamiento, ya que más del 50% de los pacientes con dispepsia funcional cumplen criterios para ambos síndromes (Nimish Vakil, Halling, Ohlsson, & Wernersson, 2013). En 2016 se publicó una nueva actualización de los criterios de Roma (Stanghellini et al., 2016). La principal diferencia radica en requerir la erradicación del *H. pylori* sin mejoría sintomática mantenida.

### 2.3.1. Síndrome de distrés postprandial

Se define ante la presencia de plenitud postprandial que produce molestia abdominal o saciedad precoz que impiden terminar una comida de tamaño normal varias veces a la semana. Ha de tener una duración de al menos 6 meses, habiéndose presentado durante los últimos 3. Los criterios de Roma IV añaden a la incapacidad de acabar la comida una sensación de plenitud que impida la realización de las actividades habituales o la aparición de síntomas como dolor o ardor epigástricos tras la ingesta (Stanghellini et al., 2016).

### 2.3.2. Síndrome de dolor epigástrico

Se caracteriza por dolor o ardor localizado en el epigastrio, al menos moderado, al menos una vez a la semana, de manera intermitente e independiente de la defecación y de la expulsión de gases y que no se generaliza ni se localiza en otras regiones del abdomen. No puede cumplir criterios de trastornos de la vesícula biliar o del esfínter de Oddi.

## 3. Epidemiología

Entre los trabajos realizados en Europa, los dos mayores se han realizado en el Reino Unido. En 1990 Jones y cols publicaron una encuesta nacional con más de 9000 pacientes de los cuales participaron el 75% (Jones et al., 1990). Los sujetos se seleccionaron aleatoriamente. Se definió la dispepsia como la sensación de indigestión en el hemiabdomen superior durante varios días. El 21% de los participantes habían presentado dispepsia en los últimos 6 meses durante más de una semana. Si se incluyeran todos los sujetos con dispepsia durante al menos un día en los últimos 6 meses, la prevalencia asciende hasta el 41%. Diez años después, se publicó otro estudio británico con un tamaño similar y un muestreo poblacional (Moayyedi, Forman, et al., 2000). Se definió la dispepsia como el dolor epigástrico o retroesternal, pirosis, náuseas o vómitos en los últimos 6 meses, presentándose en el 38% de los participantes.

En otros países de nuestro entorno, la mayoría nórdicos, los hallazgos son equiparables. Bernersen y cols publicaron un trabajo en un único municipio noruego que incluyó 2027 sujetos (Bernersen et al., 1990). Se aceptó el

## Introducción

diagnóstico de dispepsia ante la respuesta afirmativa a cualquiera de: “¿Ha presentado dolor en la parte superior del abdomen durante al menos 2 semanas? ¿Ha presentado pirosis o regurgitación ácida de manera casi diaria durante al menos una semana?”. El 27,5% de la muestra presentaba dispepsia. Un trabajo sueco con 1290 sujetos interrogaba a los participantes por los síntomas presentes en los 3 meses previos (Agréus, Svärdsudd, Nyrén, & Tibblin, 1994). El 38,9% de los encuestados presentaban molestias (dolor, distensión) en mesogastrio y/o epigastrio. Otro trabajo de interés realizado en Holanda con 500 sujetos, se publicó en 2001 (Boekema, van Dam van Isselt, Bots, & Smout, 2001). Definieron la dispepsia ante la presencia de al menos 3 de: dolor en hemiabdomen superior, disconfort, náuseas, distensión, pirosis o aerofagia en al menos seis ocasiones en el año previo. La prevalencia global de dispepsia fue del 14% en varones y del 13,6% en mujeres, ascendiendo hasta el 41,7% y 32,7% entre los 50 y 59 años. Dos trabajos realizados en Dinamarca en 1982 y 1990 en el que se valoraron los síntomas presentes en el último año, identificaron una prevalencia en varones y mujeres ancianos del 8% y 12% (Kay, Jørgensen, Schultz-Larsen, & Davidsen, 1996) y en adultos del 16,2% en varones y 20,8% en mujeres (Kay & Jørgensen, 1994).

En el mismo país se realizó un trabajo prospectivo en 63 centros de AP para valorar la incidencia de la dispepsia (Meineche-Schmidt & Krag, 1998). La incidencia anual fue del 3,4%, algo mayor en mujeres (3,7%). La mayor incidencia se documentó entre los 55 y 74 años, con un 4,6%.

Hasta la fecha únicamente se dispone de un trabajo publicado en nuestro país. En 1994 se realizó una encuesta telefónica sobre una muestra aleatoria de 284 personas identificadas mediante el censo municipal de Motril

(Granada) (Caballero Plasencia et al., 2000), 43,2% varones, con una media de edad de 45,4 años. El 39% refirieron haber presentado dispepsia al menos una vez en la vida y el 23,9% en los últimos 6 meses. En este trabajo se aceptó la presencia de dispepsia ante una respuesta afirmativa a cualquiera de las siguientes preguntas: “¿Ha tenido alguna vez dolor o malestar en la parte alta del abdomen durante más de una semana?” y “¿Ha tenido alguna vez ardor, acidez, agrios, pirosis o regurgitación ácida durante más de una semana?”.

#### **4. Impacto**

Medir el impacto real resulta complejo. Herramientas sencillas como la supervivencia, la prevalencia o las tasas de incidencia no son apropiadas, puesto que la mortalidad asociada es prácticamente nula, sólo una parte de los sujetos afectados solicitan atención médica y la intensidad de los síntomas fluctúa. Además, existe un sesgo de selección evidente ya que los pacientes más sintomáticos son los más accesibles, puesto que habrán solicitado atención médica y por tanto tenderán a participar con más probabilidad, provocando una sobreestimación de la repercusión.

##### *4.1. Sobre la calidad de vida*

Existen múltiples cuestionarios para valorar la calidad de vida. Algunos valoran la repercusión de enfermedades concretas, pero son difíciles de comparar con otras patologías. Otros, los cuestionarios generales, pueden aplicarse a distintas patologías, permitiendo comparaciones entre ellas.

### 4.1.1. Cuestionarios generales

El más comúnmente empleado es el cuestionario de salud SF-36. Incluye ocho subescalas que se agrupan en 2 categorías, función física y psíquica; una puntuación de 100 representa un estado de salud perfecto. Halder y cols compararon un grupo de 112 pacientes con distintos trastornos funcionales (dispepsia funcional, síndrome de intestino irritable) con 110 controles sanos (Halder et al., 2004). Los pacientes se identificaron mediante un muestreo poblacional. Los sujetos con dispepsia presentaron resultados significativamente inferiores a los controles sanos ( $p < 0,01$ ). Un trabajo sueco con un diseño de casos y controles presentó resultados similares (Welén, Faresjö, & Faresjö, 2008). Los casos se seleccionaron a partir de registros de dispepsia funcional diagnosticada en AP y se empleó el cuestionario SF-36. Se incluyeron 176 casos y 688 controles. Los resultados fueron significativamente inferiores tanto en mujeres como en varones. La repercusión en la mayoría de los dominios resultó mayor en mujeres. La encuesta nacional sobre dispepsia realizada en Corea del Sur en 2002, en la que se incluyeron más de 3000 pacientes en estudio por dispepsia (provenientes de centros de AP y consultas de aparato digestivo (AD)) mostró que la dispepsia funcional condicionaba un descenso significativo tanto en los dominios físicos como psicológicos (Choi, Lee, & Rhee, 2002). Aunque no dispongan de grupo control, también resultan de gran interés los trabajos publicados por Monés y cols (Monés et al., 2002) en el que evaluaban el impacto de la cisaprida sobre la calidad de vida en pacientes con dispepsia y por Halling y cols, que realizaron un estudio trasversal multinacional

para comparar la calidad de vida de los pacientes con dispepsia (Halling, Kulich, Carlsson, & Wiklund, 2008). El primero de ellos, en población española, incluyó 328 pacientes evaluados por dispepsia en AP. Presentaban una puntuación global de 84,9 al inicio del estudio, con valores significativamente inferiores a los estándares establecidos en nuestro país en todas las subescalas, oscilando entre los 5 y los 15 puntos de diferencia. El estudio de Halling y cols incluyó 853 pacientes reclutados en 6 países distintos. Los resultados del SF-36 fueron significativamente inferiores a los estándares de cada país en todos los dominios. Puede que estas diferencias se deban a un sesgo de selección, ya que los sujetos de estos tres trabajos (Choi et al., 2002; Halling et al., 2008; Monés et al., 2002) presentaban síntomas lo suficientemente significativos como para haber buscado atención médica.

Las escalas generales nos permiten comparar con otras patologías. La hipertensión arterial condiciona un descenso de 2,4 puntos en el componente físico y de 1,7 en el psíquico respecto a población no hipertensa (Trevisol, Moreira, Kerkhoff, Fuchs, & Fuchs, 2011), mientras que el síndrome de intestino irritable condiciona un descenso de más de 10 puntos en 7 de los 8 dominios del SF-36 (Nellesen, Yee, Chawla, Lewis, & Carson, 2013).

### *4.2. Sobre el sistema económico*

Brook y cols publicaron un trabajo evaluando los costes sanitarios y las bajas laborales durante 3 años de más de 250000 asalariados en Estados Unidos (Brook et al., 2010). El gasto anual de los pacientes dispépticos duplicó al resto (10133 vs 4995\$). Este incremento se producía principalmente a base de

## Introducción

visitas médicas y prescripciones. El mayor número de días de baja anuales, aunque estadísticamente significativo, resulta menos relevante (10,8 vs 9,2 días). Estos datos se ven refrendados por el subanálisis de los datos económicos que realizaron Moayyedi y cols de un trabajo previamente publicado (Moayyedi & Mason, 2002). Observaron que, entre los pacientes con dispepsia que referían haber faltado al trabajo por esta causa, más del 60% habían faltado menos de 3 días al año. No se pudieron cuantificar las ocasiones en las que el trabajador recorta parcialmente su jornada. Otro trabajo noruego observó un incremento en los días de baja en pacientes con síntomas digestivos (Overland, Knapstad, Wilhelmsen, Mykletun, & Glozier, 2011). Se incluyeron más de 18000 participantes. Los participantes habían rellenado una serie de cuestionarios sobre síntomas (digestivos, psíquicos, somáticos) y pasado una exploración física al inicio del estudio. Las bajas se recogieron entre 1997 y 2003. Solo se recogieron las bajas de más de 14 días. El riesgo relativo de presentar bajas prolongadas en los pacientes con síntomas digestivos intensos respecto al resto fue de 1,4.

Otros estudios presentan una repercusión mucho mayor. Un trabajo realizado en Brasil, en el que se incluyeron más de 800 sujetos con dispepsia (investigada o no) según Roma III y reclutados mediante anuncios en prensa, estimó un absentismo laboral de 2,6 horas semanales en relación directa con la dispepsia (Sander et al., 2011). Al mismo tiempo, estimaron una pérdida de productividad de hasta el 35% en estos sujetos. Hu y cols publicaron un trabajo en población china, en el que incluyeron más de 1100 sujetos. Observaron que la proporción de pacientes que precisaban días de baja era mayor en los sujetos con dispepsia que en aquellos sin ella (15% vs 5%,  $p < 0,001$ ) aunque

no especificaba el número total de días de baja anual (Hu et al., 2002). Aún mayor repercusión sobre la actividad laboral se documentó en el trabajo publicado en 1994 por Crean y cols (Crean et al., 1994). El 19% de los sujetos con dispepsia había perdido más de 4 semanas de trabajo en el último año. Hay que tener en cuenta que los pacientes se seleccionaron entre pacientes derivados a AE.

Desde un punto de vista puramente monetario, la repercusión resulta también llamativa. Un trabajo sueco publicado en 2002 estimaba que los costes conjuntos de la dispepsia, la enfermedad ulcerosa péptica y la ERGE sobrepasaban los 63 dólares por adulto. Dependían principalmente de los fármacos y de las bajas laborales (Agréus & Borgquist, 2002). Un cálculo similar ofrece el trabajo realizado en población brasileña previamente mencionado, de aproximadamente 120 dólares por adulto, pero incluyendo también el coste asociado a la disminución de la productividad (Sander et al., 2011). El trabajo de Moayyedi y cols estima una repercusión menor, 11,25 libras por persona (Moayyedi & Mason, 2002).

### *4.3. Sobre el sistema sanitario*

#### *4.3.1. Solicitud de atención médica*

Solo una proporción de los sujetos con dispepsia solicitan atención médica. Varios de los trabajos citados previamente revisaron también la proporción de pacientes que han solicitado atención médica. En el trabajo publicado por Jones y cols en población británica (Jones et al., 1990) solicitaron atención médica un 26% de los sujetos. El grupo noruego de Bernersen

## Introducción

observó una proporción del 27,7% (Bernersen et al., 1990). Otros trabajos realizados en poblaciones cultural y geográficamente más alejadas de la nuestra identificaron proporciones algo mayores. Westbrook publicó en el año 2000 un trabajo con 2300 sujetos en Australia (Westbrook, McIntosh, & Talley, 2000). El 56% de las personas que presentaban dispepsia según los criterios de Roma I había consultado al menos una vez. Ahlawat y cols publicaron una muestra de Rochester, Minnesota, en la que el 48% de los sujetos había buscado atención médica (Ahlawat et al., 2005).

Otros estudios han valorado la proporción de la población que consulta por dispepsia. Bodger y cols estudiaron 2 consultas de AP del Reino Unido (atendiendo una población de más de 11000 sujetos) (Bodger, Eastwood, Manning, Daly, & Heatley, 2000). A lo largo de un año, el 3% de los sujetos fueron valorados por dispepsia, aunque sólo el 0,6% fueron primeras consultas. En otro trabajo holandés que valoró los motivos de consulta de varias consultas de AP durante 1 año (población atendida: 48000 personas), se observó que el 3,4% de las solicitudes fueron por dispepsia (van Bommel, Numans, de Wit, & Stalman, 2001).

En España, únicamente disponemos del trabajo publicado por Caballero Plasencia y cols (Caballero Plasencia, Sofos Kontoyannis, Martín Ruiz, & Valenzuela Barranco, 1994). En este estudio, el 67% de los pacientes había solicitado valoración médica. A la hora de valorar estos resultados, puede ser útil un trabajo sobre las consultas realizadas en pacientes con ERGE en nuestro país. El 28,2% de más de 700 pacientes había sido atendido en el último año (Rey, Moreno-Elola-Olaso, Rodríguez-Artalejo, & Díaz-Rubio, 2005).

#### 4.3.2. Determinantes de la solicitud de atención médica

Ford y cols revisaron las historias de más de 3000 pacientes, con una edad media de 55 años (Ford et al., 2007) evaluando un intervalo de 10 años. El 53% había presentado dispepsia en algún momento; de ellos, el 42% había solicitado atención médica. Los factores asociados a solicitar atención médica fueron la presencia de *H. pylori*, la frecuencia y la intensidad de los síntomas, una mayor edad y un menor nivel económico. De todos estos factores, el único que presentaba una odds ratio (OR) mayor de 2, fue el presentar síntomas más de 1 vez a la semana (OR: 2.6). La revisión sistemática sobre el tema publicada por Hungin y cols en 2009 (Hungin, Hill, & Raghunath, 2009) incluye el trabajo de Ford y otros 5 más, con un total de más de 10000 sujetos. Entre sus resultados lo más destacable es la gran variabilidad, ya que no se identificó ningún predictor que fuera común a todos los trabajos incluidos. Únicamente el nivel socioeconómico, la infección por *H. pylori* y los antecedentes familiares de cáncer gástrico se asociaban de manera positiva a un incremento del riesgo de solicitar atención médica.

#### 4.3.3. Relación entre atención primaria y atención especializada

Antes de evaluar la repercusión de la dispepsia sobre los distintos niveles de atención sanitaria, es importante realizar un inciso sobre la relación entre ambos niveles. En nuestro sistema sanitario, el médico de AP tiene un papel fundamental. Suele ser el primer profesional al que acude el paciente y, por tanto, suele ser quien decide qué exploraciones, al menos inicialmente, precisa o si es necesario que sea valorado por un médico especialista. Este

## Introducción

sistema de filtro (gatekeeping) es el más comúnmente empleado en Europa. La revisión sistemática publicada por Velasco Garrido y cols en 2011 (Velasco Garrido, Zentner, & Busse, 2011), valoraba el efecto de este sistema de filtro sobre distintas variables resultado como la calidad de vida, el coste o el número de hospitalizaciones. Si bien la calidad de los estudios incluidos era deficiente (21 de los 26 estudios se clasificaron como de baja calidad), los hallazgos sugieren que este sistema presenta mejores resultados que el acceso directo al especialista. El gasto sanitario y el número de hospitalizaciones fueron menores en la mayoría de los estudios incluidos. Sin embargo, la calidad de vida referida por los pacientes no presentó diferencias y la satisfacción de los pacientes fue mayor en los sistemas de acceso directo.

El sistema de filtro es muy dependiente de la relación entre los facultativos de AP y de AE. Gené y cols publicaron en 2010 una encuesta valorando la relación entre AP y la especialidad de AD, en la que participaron médicos de AP y gastroenterólogos de varios centros de Cataluña (Gené et al., 2010). La relación entre médicos de familia y gastroenterólogos fue definida como muy insuficiente o insuficiente en más del 50% de ambos grupos y buena o excelente por menos del 20%. A la hora de calificar la calidad asistencial del otro grupo, el principal determinante fue la existencia de una relación personal con los facultativos del otro grupo. Esta asociación entre la existencia de una relación entre facultativos de AP y especializada y una mejor valoración de la calidad asistencial ofrecida desde el otro lado se observó también en otra encuesta en la que participaron más de 500 facultativos en California (Fernandez et al., 2000). Por otro lado, la existencia de una cooperación entre ambos niveles asistenciales no tiene porque asociar un menor número de derivaciones a AE.

En 2011 se publicó un trabajo en el que se valoraba el efecto de un programa de aumento de la capacidad resolutoria de AP en Orense (Quintas Lorenzo et al., 2011). Se desarrollaron protocolos conjuntos de actuación en AP y se dotó de una agenda de gastroscopia de acceso abierto y una agenda de alta resolución para los pacientes con sospecha de patología orgánica. No se observaron diferencias en el número de derivaciones realizadas antes y después de estas intervenciones.

Existen otros factores que repercuten en la relación entre los dos niveles asistenciales. La presión ejercida por los pacientes (o percibida por los facultativos) para ser derivados ha demostrado influir en la tasa de derivaciones. Una encuesta a 122 médicos de AP en el Reino Unido observó una relación directamente proporcional entre la presión percibida y la proporción de pacientes derivados (Armstrong, Fry, & Armstrong, 1991). En esta misma dirección, la relación médico-paciente, apuntan los resultados del trabajo publicado por Preston y cols en 1999, basado en una serie de entrevistas personales con distintos pacientes. Una buena relación médico-paciente, incluida la disponibilidad de acceder al médico de AP habitual, aumentaba la confianza del paciente en las decisiones del médico sobre tratamientos y derivaciones (Preston, Cheater, Baker, & Hearnshaw, 1999).

#### 4.3.4. Sobre atención primaria

La dispepsia es una consulta muy frecuente en AP. En un estudio italiano con más de 5000 facultativos de AP, el 8,3% de las primeras consultas eran por dispepsia (Maconi, Tosetti, Stanghellini, Bianchi Porro, & Corinaldesi, 2002). En otro trabajo finés, en el que se recogieron todas las consultas de AP de un área

## Introducción

de 500000 habitantes durante 15 días de mayo, la dispepsia supuso el 2,1% de todas las consultas (Heikkinen, Pikkarainen, Takala, & Julkunen, 1996).

Parece que el número de consultas por dispepsia se mantiene estable en las últimas décadas. En un estudio realizado en un único centro de salud en Toledo, se compararon las enfermedades crónicas en dos estudios transversales, uno recogido en 1985 y otro en 1995 (Turabián & Gutiérrez, 1996). No se observaron diferencias significativas en las características demográficas de sexo y edad entre ambos grupos. La proporción de pacientes diagnosticados de dispepsia o enfermedad ulcerosa péptica pasó del 8 al 11% en el intervalo descrito. En otro trabajo realizado a partir de bases de datos del sistema de salud escocés, las consultas solicitadas por dispepsia en AP se mantuvieron estables entre 1998 y 2004 (J. H. Baron & Sonnenberg, 2008).

### 4.3.5. Sobre atención especializada

Como se expuso anteriormente, en nuestro sistema la repercusión de la dispepsia sobre la AE es muy dependiente de la función de filtro ejercida desde AP. La proporción de pacientes derivados desde AP a AE puede resultar, por tanto, muy variable. En la encuesta realizada en población general en Minnesota publicada por Ahlawat y cols, el 13% de los sujetos que habían sido valorados por dispepsia en AP fue derivado a un gastroenterólogo (Ahlawat et al., 2005). En otro estudio realizado en población holandesa, se derivaron a AE el 24% de los pacientes (van Bommel et al., 2001). Resulta complicado estimar hasta que punto estas proporciones pueden ser extrapolables a nuestro entorno.

## 5. Etiología

La dispepsia es uno de los síndromes que muestran más claramente los principios de multicausalidad y multiefectividad. La mayoría de los pacientes con dispepsia y una infección por *H. pylori* no presentan mejoría sintomática tras la erradicación (Du et al., 2016) y una proporción importante de las úlceras gástricas son asintomáticas (Lu, Chang, Wang, Chang, & Lee, 2004). Las causas identificadas cumplen algunos de los criterios de causalidad como una asociación fuerte, precedencia temporal de la causa, consistencia de la asociación en diferentes circunstancias y plausibilidad biológica, aunque, como veremos, no siempre se cumplen, especialmente la intensidad de la asociación.

### 5.1. *Dispepsia funcional*

La dispepsia funcional es la causa más frecuente, aunque existen pocos estudios que evalúen qué proporción exacta supone. En el estudio publicado por Bernersen y cols (Bernersen et al., 1990), más del 85% de los sujetos con dispepsia identificados en la población general aceptaron realizarse una endoscopia, identificándose hallazgos macroscópicos en el 10,5%. Un trabajo sueco publicado en 2009 en el que se incluyeron sujetos seleccionados entre la población general mediante una invitación postal, observó que, entre 202 casos de dispepsia no investigada identificados, aproximadamente el 75% eran funcionales (Aro et al., 2009). La importancia de estos dos trabajos radica en el origen poblacional de la muestra y, dados sus resultados tan similares, permiten asumir que la dispepsia supone el 70-90% de las dispepsias no investigadas. Hansen y cols publicaron en 1998 otro trabajo de interés, aunque la selección de pacientes se realizó a partir de pacientes que acudían a

## Introducción

consulta de AP por dispepsia (Hansen, Bytzer, & Schaffalitzky De Muckadell, 1998). Se incluyeron 612 pacientes. No se observaron alteraciones endoscópicas en el 60%. Los hallazgos endoscópicos fueron esofagitis en el 23%, úlcera gástrica en el 6%, úlcera duodenal en el 10% y neoplasias en el 1%. Otro trabajo disponible estimó que la dispepsia funcional supone únicamente el 50% de los casos, pero metodológicamente resulta más criticable (Jones & Lydeard, 1989). Sólo se habían estudiado el 20% de los sujetos (la mayoría con técnicas radiológicas) y los estudios habían sido hechos previamente a la inclusión en el estudio.

### 5.1.1. Causas

Se han planteado múltiples causas de la dispepsia funcional: alteraciones en la motilidad gástrica, de la secreción o del sistema inmune. También se han barajado causas genéticas y neurológicas, tanto a nivel de la transmisión de impulsos como de enfermedades como ansiedad o depresión.

#### 5.1.1.1. Alteraciones de la motilidad gástrica

La acomodación consiste en la relajación del estómago proximal ante la ingesta, aumentando el volumen sin cambiar la presión intragástrica. Se controla por un reflejo vagal desencadenado por la ingesta mediante la formación de óxido nítrico (Carbone & Tack, 2014). Se han observado alteraciones en la acomodación gástrica hasta en el 40% de los pacientes, asociándose con la saciedad precoz en la mayoría de los trabajos y con náuseas y distensión abdominal (Tack, Piessevaux, Coulie, Caenepeel, & Janssens, 1998). Esta alteración

podría originar los síntomas causando una sobrecarga en el antro anormalmente rápida (Salet et al., 1998).

Tras la ingesta, el contenido progresa hacia el antro mediante contracciones tónicas. Una vez en el antro, se mezcla y es empujado hacia el píloro, con un vaciado constante hacia el duodeno. La llegada de nutrientes al duodeno provoca la secreción de colecistocinina y péptido Y que inducen la sensación de saciedad. La gastroparesia se define como un enlentecimiento del vaciado gástrico, demostrado mediante escintigrafía o test del aliento, en ausencia de una causa mecánica. La reproductibilidad y fiabilidad de estos métodos diagnósticos está en entredicho. En primer lugar, en un estudio con 20 voluntarios con dispepsia funcional se repitió el test del aliento con un acuerdo específico positivo de apenas el 22% (Arts, Caenepeel, Verbeke, & Tack, 2005). En segundo lugar, en los ensayos clínicos realizados para valorar distintos procinéticos, el grupo placebo muestra respuestas en los test de vaciado de hasta el 50%, lo que sugiere un fenómeno de regresión a la media (Stanghellini & Tack, 2014). A pesar de esto, y de que existen resultados discordantes, los estudios con mayor tamaño muestral parecen confirmar esta asociación (Bisschops et al., 2008; Talley et al., 2006; Talley, Verlinden, & Jones, 2001). Los criterios de Roma III diferencian la dispepsia funcional de los trastornos que cursan con náuseas y vómitos como síntoma principal (síndrome de rumiación, síndrome del vómito cíclico, náusea idiopática crónica), lo que aún complica más la valoración de la importancia del vaciado gástrico en la dispepsia (Tack et al., 2006).

## Introducción

### 5.1.1.2. Hipersensibilidad visceral

La sensibilidad gástrica está mediada por receptores mecánicos y químicos. Existen dos tipos de receptores mecánicos, aquellos dispuestos en paralelo al músculo liso, que detectan la distensión y aquellos dispuestos en serie, que captan cambios en la tensión de la pared. Los quimiorreceptores detectan distintos estímulos como acidez, tipos de nutrientes o sabor. Ambos sistemas funcionan mediante una cadena de 3 neuronas conectando con el sistema límbico y la corteza sensitiva (Carbone & Tack, 2014).

La aparición de síntomas se relaciona tanto con aumentos de volumen como con aumentos de presión (Notivol et al., 1995). Mertz y cols compararon un grupo de 23 pacientes diagnosticados de dispepsia funcional con 10 casos de dispepsia orgánica y 14 voluntarios sanos (Mertz, Fullerton, Naliboff, & Mayer, 1998). Los pacientes con dispepsia funcional tenían unos umbrales de volumen significativamente menores a partir de los cuales empezaban a notar saciedad, disconfort y dolor. Sin embargo, los voluntarios y la dispepsia orgánica eran superponibles. El papel de la hipersensibilidad se evaluó en la cohorte de 218 sujetos con dispepsia funcional (Bisschops et al., 2008). Aquellos que referían empeoramiento de los síntomas con la ingesta presentaban hipersensibilidad gástrica (definida como un umbral de presión para notar disconfort abdominal inferior al percentil 2,5 de la población general) con mayor frecuencia que los que no (27,5% vs 7,7%).

La sensibilidad mediada por quimiorreceptores se ha evaluado mediante la administración de capsaicina y ácido. En un estudio con 34 sujetos con dispepsia funcional según criterios de Roma III y 42 voluntarios apareados por edad, se evaluó la respuesta a la administración de capsaicina. También se

evaluó la sensibilidad somática. La capsaicina necesaria para causar un dolor moderado fue significativamente menor en los pacientes con dispepsia, mientras que no se observaron diferencias en la sensibilidad somática (Li, Cao, Wong, Ho, & Wilder-Smith, 2013). Se han obtenido resultados análogos en otros trabajos similares (Hammer, Führer, Pipal, & Matiasek, 2008). En pacientes diagnosticados de dispepsia funcional la infusión por sonda de ácido en el duodeno desencadena síntomas con mayor frecuencia y más intensamente que en voluntarios sanos (Oshima et al., 2012; Schwartz, Samsom, & Smout, 2001).

#### 5.1.1.3. Permeabilidad mucosa

La mucosa del tubo digestivo es la principal barrera entre el medio interno y la flora intestinal. El desarrollo de síndrome de intestino irritable tras cuadros de gastroenteritis infecciosas, la presencia de síntomas funcionales en enfermedad inflamatoria intestinal endoscópica y radiológicamente inactiva y la presencia de cifras aumentadas de monocitos, mastocitos y células T en la mucosa en patologías funcionales sugieren que una alteración en la barrera mucosa forma parte de las causas de los trastornos funcionales (Ohman & Simrén, 2010). Una de las posibles causas de estos defectos es el *H. pylori*, condicionando una inflamación de baja intensidad. Sin embargo, se han identificado alteraciones similares en pacientes sin esta infección. Vanheel y cols evaluaron las biopsias duodenales de 15 sujetos con dispepsia funcional según los criterios de Roma III y de 15 controles emparejados por edad y sexo (Vanheel et al., 2014). El grupo de pacientes presentó una mayor permeabilidad, medida mediante test de resistencia eléctrica transepitelial y una mayor

## Introducción

concentración tanto de mastocitos como de eosinófilos. Varios grupos han observado hallazgos similares (Futagami et al., 2010; Talley et al., 2007). No se conoce el motivo de esta inflamación. Se ha planteado la hipótesis de que una infección aguda condicione una ruptura en la barrera mucosa que, posteriormente, mantiene una respuesta inflamatoria de bajo grado anómalamente prolongada.

### 5.1.1.4. Predisposición genética

En un estudio de casos y controles anidado en una cohorte obtenida a partir de una encuesta epidemiológica en la que participaron 659 sujetos, 133 con dispepsia (Gathaiya et al., 2009), la presencia de antecedentes familiares de indigestión (OR: 3,4 (1-11,5)) y de dolor abdominal (OR: 4,7 (1.5-14.9)) se asociaron con la presencia de dispepsia no investigada. Por otro lado, estudios de asociación en parejas de gemelos presentan resultados discordantes. Mientras que un trabajo australiano sí parecía confirmar un componente genético, en otro realizado en Estados Unidos no se obtuvieron resultados significativos (Lembo, Zaman, Jones, & Talley, 2007; Morris-Yates, Talley, Boyce, Nandurkar, & Andrews, 1998).

Las proteínas G son un grupo de receptores transmembrana que influyen en la trasducción intracelular. El alelo GNB3 825T induce un aumento de la actividad de las proteínas G. Varios estudios realizados en distintas poblaciones asiáticas y europeas han documentado esta asociación, con OR que oscilan entre 1,6 y 2,2 (Camilleri et al., 2006; Holtmann et al., 2004; Tadayuki Oshima et al., 2010). Se han valorado otros genes candidatos, aunque el nivel de

evidencia todavía resulta escaso. Entre las alteraciones evaluadas destacan polimorfismos en los genes de la IL-17F, el factor inhibidor de la migración (MIF), la ciclooxygenasa-1 o el TRPV (Tadayuki Oshima et al., 2011).

#### 5.1.1.5. Factores neuroendocrinos

La ghrelina se produce fundamentalmente en las glándulas oxínticas del estómago. A nivel gastrointestinal, tiene un papel sobre el apetito y la ingesta, aparte de estimular el vaciado gástrico y la secreción ácida. Existe una relación inversa entre la concentración de ghrelina y las concentraciones de insulina y glucosa. En un trabajo en el que se compararon 179 sujetos con dispepsia funcional según los criterios de Roma III con 103 controles, se analizaron los niveles plasmáticos de ghrelina y los niveles gástricos de mRNA de la preproghrelina. El grupo diagnosticado de síndrome de distrés postprandial presentó valores significativamente menores en plasma que el grupo control o el grupo con síndrome de dolor epigástrico (Choi et al., 2016). Los pacientes se reevaluaron al año y los sujetos con mejoría sintomática presentaron también una normalización de los valores plasmáticos de ghrelina. En otro trabajo, también en población asiática, en el que se compararon las concentraciones preprandiales de ghrelina en 22 sujetos con dispepsia funcional y 20 controles sanos, si bien no se observaron diferencias en cuanto a las concentraciones, si se observó una correlación lineal negativa entre la intensidad de los síntomas (dolor y saciedad precoz) y los valores de ghrelina (Kim et al., 2012).

## Introducción

### 5.1.1.6. Factores psicológicos

La relación de los trastornos funcionales con el estrés o ansiedad es una de las causas más aducidas a la hora de tratar con el paciente. Sin embargo, su evaluación en estudios trasversales resulta compleja. El trabajo multinacional publicado por Halling y cols, con 853 pacientes diagnosticados de dispepsia funcional en 6 países, reclutados en centros de AP y consultas de gastroenterología, identificó ansiedad entre el 18 y el 43%, según el país de reclutamiento (Halling, Kulich, Carlsson, & Wiklund, 2008). En un trabajo sueco que incluyó una cohorte seleccionada mediante invitación postal, se realizó una endoscopia en 1001 sujetos. De los 202 sujetos que presentaban dispepsia, 157 no presentaron hallazgos endoscópicos. La presencia de ansiedad se asoció con la dispepsia funcional con un OR de 2,6 (1,1-6,2) y no se observó una asociación con la depresión (Aro et al., 2009). Otro trabajo transversal en población australiana invitó a 4500 sujetos, seleccionados mediante un muestreo poblacional (Koloski, Talley, & Boyce, 2002). Con una participación del 72%, identificó una prevalencia de dispepsia no investigada del 38,2%. Aunque en el análisis univariante tanto la depresión como la ansiedad mostraron una asociación con la dispepsia, en el análisis multivariante solo la ansiedad mantuvo la significación estadística, con un OR de 1,5 (1,1-2). Ha de tenerse en cuenta que la ansiedad se evaluó mediante una escala de 5 niveles y que el OR mostrado es por cada nivel respecto al anterior. La duración de la dispepsia también se asocia con mayores grados de ansiedad y depresión (Kindt et al., 2011).

A la hora de valorar estos trabajos, hay que tener en cuenta dos puntos. En primer lugar, la correlación no siempre implica causalidad. En

segundo lugar, y más importante, la correlación no permite establecer la dirección de la causalidad.

Por este motivo resultan de especial interés los diseños longitudinales. Aro y cols publicaron en 2015 un trabajo en el que se contactó a todos los participantes de un estudio previo reclutados entre 1998 y 2001 a los que se había realizado una gastroscopia (Aro, Talley, Johansson, Agréus, & Ronkainen, 2015). De 887 candidatos, contestaron 703. En la segunda evaluación, 10 años tras la primera, un total de 48 sujetos sin síntomas en la primera evaluación, presentaban dispepsia. Se realizaron cuestionarios sobre síntomas digestivos (dispepsia y ERGE) y sobre síntomas psíquicos. La presencia de ansiedad en la primera evaluación se asoció a la presencia de dispepsia en la segunda con una OR ajustada de 4 (1,2-13,2), asociación que no se documentó al evaluar los casos de ERGE. El grupo australiano de Talley publicó un trabajo en el que se incluyeron pacientes que habían participado en un trabajo basado en un muestreo poblacional realizado 12 años antes (Koloski et al., 2012). Los participantes habían realizado una encuesta sobre trastornos funcionales (basados en los criterios de Roma II) y sobre depresión y ansiedad (Delusion Symptom States Inventory). Contactaron a 1002 de los encuestados iniciales. 376 de los cuales habían sido catalogados como trastornos funcionales en la primera encuesta. Los resultados de este trabajo no muestran una asociación evidente. Un total de 217 sujetos habían desarrollado algún diagnóstico funcional durante el seguimiento, mientras que el 30,1% de los diagnosticados en la primera evaluación habían dejado de cumplir criterios.

Una hipótesis de interés es la modulación de la sensibilidad visceral. En un trabajo con 139 sujetos diagnosticados de dispepsia funcional, se evaluó

## Introducción

la relación entre la sensibilidad visceral y los niveles basales de ansiedad, categorizados mediante cuestionarios validados (Van Oudenhove et al., 2007). En los pacientes con hipersensibilidad, niveles basales de ansiedad altos se asociaba de manera significativa a menores umbrales de malestar/ dolor, y a una menor complianza.

### 5.2. Infección por *H. pylori*

La descripción del *H. pylori* como una bacteria gram negativa que se localiza en la superficie luminal del epitelio gástrico (Marshall & Warren, 1984) supuso un hito de la medicina moderna. Su descubrimiento motivó un cambio radical en el manejo de la enfermedad ulcerosa péptica (Malfertheiner, Chan, & McColl, 2009). Ha sido definido por la organización mundial de la salud como un carcinógeno del grupo 1, que incluye aquellos en los que existe suficiente evidencia acerca de su carcinogenicidad (Humans, 1994). Condiciona un incremento de riesgo de cáncer gástrico con OR entre 2 y 2,5 (Danesh, 1999; Eslick, Lim, Byles, Xia, & Talley, 1999).

En un primer momento se planteó que el nexo entre la dispepsia y el *H. pylori* es la enfermedad ulcerosa péptica. Posteriormente surgieron una multitud de estudios valorando la relación entre el *H. pylori* y la dispepsia independientemente de la enfermedad ulcerosa. Para ello, de una manera general, excluyen los pacientes con úlceras y esofagitis en la endoscopia (la exclusión de pacientes con erosiones gástricas y duodenales es habitual pero no sistemática). Aunque estos estudios son relativamente complicados de comparar (emplean distintas escalas sintomáticas, el intervalo de tiempo desde

el tratamiento hasta la evaluación varía, así como los periodos en los que se miden los síntomas y la toma de AAS o AINE no siempre supone un criterio de exclusión) se han realizado varios meta-análisis con resultados similares entre sí. Uno de los más recientes, con 23 trabajos y más de 5000 pacientes analizados, mostró que el tratamiento erradicador conseguía un alivio sintomático al año con más frecuencia que el tratamiento control (placebo, procinéticos y/o IBP) con un riesgo relativo de 1,24 (lo que supone un número necesario a tratar de 12 pacientes) (Du et al., 2016).

#### 5.2.1. Mecanismos de acción

La infección por *H. pylori* causa múltiples alteraciones en el funcionamiento gástrico. Los hallazgos se pueden dividir en tres grandes grupos: alteraciones macroscópicas, alteraciones histológicas y alteraciones funcionales.

Macroscópicamente, la causa más obvia es la enfermedad ulcerosa péptica, que se tratará en un epígrafe aparte posteriormente. Fuera de la enfermedad ulcerosa, resulta difícil identificar alteraciones que puedan relacionar la presencia de *H. pylori* con la dispepsia. La gastritis nodular es un hallazgo muy infrecuente asociado a la infección que aparece en <1% de las exploraciones (Dwivedi, Misra, & Misra, 2008). Histológicamente se caracteriza por un infiltrado eosinofílico en la lámina propia superficial y una hiperplasia linfoide en la mucosa gástrica. Su presencia se asocia a la dispepsia en comparación con pacientes infectados pero con una endoscopia macroscópicamente anodina (Miyamoto et al., 2003). Existen otras alteraciones como la pérdida del

## Introducción

patrón de vénulas colectoras o el aumento del tamaño de las criptas que no han demostrado una asociación significativa con la dispepsia (Anagnostopoulos et al., 2007).

Se han documentado varias alteraciones histológicas asociadas a la infección por *H. pylori*, aunque no se ha logrado demostrar una asociación con los síntomas. La gastritis crónica es prácticamente constante en los infectados (Rugge, Capelle, Cappellesso, Nitti, & Kuipers, 2013). La atrofia gástrica, consiste en la desaparición de las glándulas gástricas apropiadas. La inflamación mucosa asociada al *H. pylori* mantenida de manera prolongada puede conllevar la sustitución de las glándulas habituales por otras estructuras. La metaplasia pseudopilórica afecta principalmente al cuerpo y al fundus, y consiste en la sustitución de las glándulas oxínticas por estructuras glandulares antrales. La metaplasia intestinal se observa en el antro o sobre la metaplasia pseudopilórica y su diagnóstico se basa en la presencia de células caliciformes (Hunt et al., 2015). Estos hallazgos no han demostrado una relación con la dispepsia (Ochi et al., 2013; Suzuki, Matsuzaki, & Hibi, 2011; Turkkan et al., 2009; Wei, Ying, Wen, Mengnan, & Yali, 2014). Sin embargo, en 2007 Gargala y cols publicaron un trabajo en el que se analizaron 12 voluntarios sanos, 20 sujetos con dispepsia funcional y 6 con dispepsia y *H. pylori*, pero sin hallazgos endoscópicos. El número de linfocitos intraepiteliales en el duodeno resultó significativamente mayor en el grupo de infectados que en los otros dos grupos (Gargala et al., 2007).

Es a nivel de las alteraciones funcionales donde se han documentado más hallazgos. Existen discrepancias acerca del efecto de la infección por *H. pylori* sobre la motilidad gástrica, ya que algunos de los trabajos publicados muestran un retraso en el vaciado gástrico e incluso la desaparición de la fase

III del complejo migratorio motor, mientras que otros trabajos no han logrado identificar dicha asociación o incluso presentan una asociación negativa (Talley & Xia, 1998). Otro de los mecanismos propuestos es la alteración de la secreción ácida. La infección por *H. pylori* condiciona un aumento en la producción de gastrina a través del péptido liberador de gastrina y un descenso en los niveles de somatostatina. Esto provoca un incremento en la secreción ácida máxima que puede triplicar la de controles sanos (el-Omar et al., 1995). Por otra parte, al extenderse la atrofia al cuerpo gástrico, se produce un descenso de la secreción ácida. Este hecho sugiere que la hipersecreción sólo justificaría la dispepsia en un subgrupo de pacientes (Hurlimann et al., 1998). Se ha planteado también la posibilidad de que la infección por *H. pylori* tenga un papel a través de alteraciones en la ghrelina, ya que la atrofia gástrica causada por la infección condiciona un descenso de sus niveles en sangre (Suzuki et al., 2011). Otro factor que podría influir en el desarrollo de síntomas es la susceptibilidad genética. Se han observado polimorfismos en el gen TLR que asocian un descenso del riesgo de presentar dispepsia asociada a la infección por *H. pylori*. Estos receptores conservan patrones moleculares de patógenos, activando la formación de citoquinas proinflamatorias (Tahara et al., 2010).

### 5.3. Farmacológica

La dispepsia es un efecto secundario frecuentemente descrito, aunque la causalidad es difícil de establecer. La relación temporal no siempre resulta evidente y además se trata de un síntoma extraordinariamente frecuente.

## Introducción

Existen tres métodos principales para valorar la asociación. En primer lugar, los ensayos clínicos. Si bien los participantes no representan la población general y el tratamiento es limitado, presentan una recogida de datos sistemática. En segundo lugar, los estudios de farmacovigilancia, que resultan muy poco útiles en síndromes leves y/o inespecíficos. Por último, disponemos de análisis de simetría. Este método se basa en el orden en que se prescriben fármacos habitualmente empleados en la dispepsia en relación con otros fármacos. Si no existe una relación, los tratamientos sintomáticos se prescribirán de manera aleatoria y simétrica; si la hubiera, el tratamiento sintomático se prescribirá asimétricamente, (Hallas, 1996).

### 5.3.1. Mecanismos de acción

En la mayoría de los casos se desconocen. Puede deberse a una acción directa sobre la mucosa gástrica o esofágica (AINE, mofetil micofenolato, sulfato ferroso), al efecto sobre la motilidad gástrica (eritromicina), a la hipersecreción ácida como efecto rebote al retirar el fármaco (IBP, antiH2) o a la disminución del tono del esfínter esofágico inferior (calcio-antagonistas, nitratos, sildenafil, teofilina) (P Bytzer & Hallas, 2000).

### 5.3.2. AINE

Hasta el 25% de los sujetos en tratamiento crónico desarrollarán úlceras gastroduodenales (Larkai, Smith, Lidsky, & Graham, 1987) y el 1-2% presentarán complicaciones (Silverstein et al., 2000). Sin embargo, la relación con

la dispepsia está menos estudiada. Un meta-análisis de 37 ensayos clínicos aleatorizados comparando AINE contra placebo y 11 revisiones de la FDA concluyó que, a dosis altas (ibuprofeno  $\geq 3200$  mg/día, diclofenaco  $\geq 200$  mg/día, naproxeno  $\geq 1500$  mg/día...) el consumo de AINE presentaba un riesgo relativo de 2,6 (1,5-4,5) para el desarrollo de dispepsia. Sin embargo, a dosis habituales, sólo un subgrupo (indometacina, meclofenamato y piroxicam) suponían un incremento de riesgo estadísticamente significativo (Ofman et al., 2003). Los inhibidores de la COX-2 presentan un menor riesgo de enfermedad ulcerosa. El meta-análisis de 26 trabajos publicado en 2006 por Spiegel y cols demostró una muy pequeña, aunque estadísticamente significativa, reducción del riesgo de dispepsia respecto a los AINE convencionales, con un riesgo relativo de 0,88 (0,85-0,91) y una reducción absoluta del riesgo del 3,7% (Spiegel, Farid, Dulai, Gralnek, & Kanwal, 2006).

### 5.3.3. AAS

El uso puntual o limitado en el tiempo de AAS asocia un discreto incremento del riesgo de dispepsia, con un OR de 1,3-1,5 en dos meta-análisis publicados (Baron et al., 2013; Lanas et al., 2011). No existen estudios que valoren el efecto del consumo a largo plazo sobre la dispepsia.

### 5.3.4. Corticosteroides

A pesar de ser uno de los fármacos más comúnmente citados como causa de efectos secundarios a nivel del AD, la evidencia científica resulta

## Introducción

escasa. El empleo de esteroides se asoció a un incremento en el uso de procinéticos en un análisis de simetría de prescripciones (P Bytzer & Hallas, 2000).

### 5.3.5. Antibióticos

Las tetraciclinas pueden causar náuseas, vómitos y pirosis hasta en el 15% de los sujetos. Los macrólidos, especialmente la eritromicina, también condicionan la aparición de dispepsia con frecuencia. Otros fármacos como el itraconazol, oseltamivir, ribavirina o abacavir también se han asociado al desarrollo de dispepsia (Bytzer, 2010).

### 5.3.6. Inmunosupresores

La aparición de dispepsia es frecuente con la administración de metotrexato oral, mofetil micofenolato o D-penicilamina (Bytzer, 2010), aunque los datos disponibles son escasos.

### 5.3.7. Otros fármacos

La lista de fármacos que se asocian con la aparición de dispepsia resulta muy extensa. Se presenta en el 10% de los pacientes tratados con dabigatrán, resolviéndose al suspender el tratamiento (Connolly et al., 2009). Los bifosfonatos orales se han asociado a la dispepsia con un OR de 2,3 en un estudio de casos y controles británico con más de 18000 sujetos (Wallander, Johansson, Ruigómez, García Rodríguez, & Jones, 2007). Hasta el 17% de los pacientes tratados con sulfasalazina presenta dispepsia, aunque esta proporción ha descendido con las presentaciones recubiertas (Nielsen, 1982).

#### 5.4. Enfermedad ulcerosa péptica

Independientemente de la causa, la enfermedad ulcerosa péptica es una patología frecuente, con una prevalencia en población general de hasta el 10,9% en estudios asiáticos (Lu et al., 2004) y del 4,5% en Europa (Bernersen et al., 1990). Aunque habitualmente se considera la enfermedad ulcerosa péptica como una patología frecuente, pero en descenso en las últimas décadas, resulta sumamente interesante considerar su evolución temporal durante un intervalo aún mayor. Analizando datos de mortalidad del Reino Unido, se observó que la incidencia aumentó extraordinariamente en las cohortes nacidas en los primeros dos tercios del siglo XIX, produciéndose un descenso progresivo posteriormente (Sonnenberg, 2006). Las condiciones sociosanitarias de la revolución industrial, el hacinamiento y las escasas o nulas medidas de saneamiento, probablemente modificaron los patrones de infección por *H. pylori* durante la infancia. Otro factor de interés fue la comercialización de salicilatos como analgésicos, que se desarrolló de una manera muy importante en la segunda mitad del siglo XIX y que culminó en el descubrimiento y comercialización a escala mundial de la aspirina en 1899.

La infección por *H. pylori* se consideraba la causa de más del 90% de las úlceras duodenales y más del 70% de las gástricas (Kuipers, Thijs, & Festen, 1995), mientras que un porcentaje significativo de las restantes se achacaba a fármacos. Sin embargo, el descenso progresivo de la prevalencia del *H. pylori*, condiciona un incremento relativo de la enfermedad ulcerosa debida a otros motivos. Varios trabajos publicados a partir de 2010 corroboran este cambio de

## Introducción

paradigma, de tal forma que el 8-40,6% de las úlceras no presentan ninguna de las dos causas clásicas (Charpignon et al., 2013; Chen, Luo, & Chang, 2010; Kim et al., 2012). Existe una miscelánea de causas para estas lesiones: enfermedades sistémicas (enfermedad de Crohn, mastocitosis, sarcoidosis, gastroenteritis eosinofílica, vasculitis...), síndrome de Zollinger-Ellison, infecciones (*H. heilmannii*, citomegalovirus, sífilis...) fármacos (antidepresivos, bifosfonatos...) y úlceras idiopáticas (Chung, Chiang, & Lee, 2015).

Por otra parte, hasta dos de cada tres úlceras pépticas en estudios poblacionales son asintomáticas. Los principales determinantes del desarrollo de síntomas son el tamaño de la lesión y su actividad (Lu et al., 2004).

### *5.5. Enfermedad por reflujo gastroesofágico*

Si bien la mentalidad taxonómica separa la ERGE y la dispepsia como dos entidades diferentes, se solapan con frecuencia. En el trabajo de Jones y cols (Jones & Lydeard, 1989), uno de los mayores estudios descriptivos en población general, el 42% de los casos de dispepsia presentaba pirosis. De igual manera, en ensayos clínicos realizados para valorar la ERGE, el 69% de los pacientes incluidos presentaban dolor epigástrico asociado al reflujo (Vakil, Katz, Traxler, & Levine, 2003). Tack y cols publicaron un trabajo en 2005 estudiando mediante pHmetría a 265 sujetos diagnosticados de dispepsia funcional (Tack et al., 2005). Analizaron los distintos síntomas que definen la dispepsia en función del reflujo ácido en la pHmetría. El dolor epigástrico se asoció a un reflujo ácido patológico, asociación que no se observó en la distensión, saciedad precoz, náuseas, vómitos o plenitud postprandial. Teniendo en cuenta que sólo un

tercio de los pacientes con dispepsia presentan una buena respuesta sintomática con IBP, se ha planteado la hipótesis de que el grupo de respondedores sean sujetos con un reflujo ácido patológico. En un pequeño trabajo con apenas 24 pacientes con dispepsia funcional y sin síntomas de reflujo, se analizaron los resultados de la pHmetría en función de si eran respondedores o no al tratamiento con IBP (Farup, Hovde, Torp, & Wetterhus, 1999). En el grupo de respondedores el número de episodios de reflujo en la monitorización previa al tratamiento era significativamente mayor que en el de no respondedores.

#### *5.6. Neoplasias*

Aunque las neoplasias esofagogástricas se mencionan habitualmente entre las causas de dispepsia, los estudios disponibles sugieren que son responsables de una proporción <0,5%. El estudio CADET-PE, evaluó a 1040 pacientes consecutivos con dispepsia captados en AP (Thomson et al., 2003). Únicamente 2 de ellos (0,2%) presentaron neoplasias. En otra publicación también canadiense se evaluaron de manera retrospectiva más de 3000 pacientes menores de 45 años con dispepsia, pero sin datos de alarma. La prevalencia de cáncer gástrico fue similar, del 0,1% (Breslin et al., 2000), mientras que en otro trabajo con 2741 sujetos con dispepsia sin datos de alarma mostró una prevalencia de neoplasias esófago-gástricas del 0,2% (Nimish Vakil et al., 2009). Por otra parte, los síntomas vienen condicionados principalmente por la localización y la extensión del mismo, lo que condiciona que, en estadios

## Introducción

iniciales, los pacientes se encuentren frecuentemente asintomáticos (Maconi, Manes, & Porro, 2008).

### *5.7. Enfermedad celiaca*

La relación entre la enfermedad celiaca y la dispepsia presenta una llamativa disociación entre los datos objetivos y la práctica habitual. Ambas son frecuentes y tienen un espectro sintomático amplio, que puede solaparse, al menos parcialmente. Sin embargo, esta posible asociación no se ha logrado demostrar. Las conclusiones más potentes para valorar su relación provienen de un meta-análisis publicado en 2009 en el que se incluyeron 15 estudios (series de casos y casos y controles en población adulta) en los que habían participado 9105 sujetos (Ford, Ching, & Moayyedi, 2009). Aunque la enfermedad celiaca (diagnosticada mediante serología) se documentó con más frecuencia en los sujetos con dispepsia que en los controles (7,9 vs 3,9%), esta diferencia no resultó estadísticamente significativa. Además, en los trabajos en los que se realizaron biopsias duodenales de manera sistemática, la prevalencia de la enfermedad celiaca fue del 1% de los participantes, muy similar a las cifras esperables en población general.

### *5.8. Diabetes mellitus*

En la práctica clínica es relativamente frecuente encontrar pacientes diabéticos con síntomas digestivos. El diagnóstico de gastroparesia diabética se suele aceptar ante la presencia de náuseas, vómitos y saciedad precoz. La

prevalencia de los síntomas depende de varias variables, como son el tipo de diabetes, la duración de la enfermedad, el control de la misma o la población de la que se han seleccionado los pacientes, pudiendo llegar a presentarse hasta en el 23% de los pacientes (Iber et al., 1993). Aunque se considera que la diabetes condiciona la sintomatología a través de una neuropatía autonómica, no se ha observado correlación con la neuropatía a otros niveles y tampoco se ha logrado documentar una relación lineal entre el enlentecimiento del vaciado y la intensidad de los síntomas (Mearin & Malagelada, 1995). Estos hallazgos plantean la posibilidad de una alteración en la sensibilidad visceral. En pacientes con síntomas típicos la presencia de restos alimentarios al realizar una gastroscopia o un tránsito baritado enlentecido son suficientes para el diagnóstico. En casos atípicos se puede realizar una escintigrafía con radionucleótidos marcados (Mearin & Malagelada, 1995).

### *5.9 Hipercalcemia*

Aunque la hipercalcemia es uno de los sospechosos habituales en las listas de posibles causas, la evidencia para esto es muy débil. No existen estudios poblacionales que demuestren esta asociación, que probablemente se deba a la popularidad del síndrome leche-alcalinos. A principios del siglo XX se popularizó la ingesta de grandes cantidades de leche y sustancias alcalinas (carbonato cálcico, bicarbonato sódico, óxido de magnesio...) para el tratamiento de la úlcera péptica. Esto podía causar un cuadro con náuseas, vómitos, alteración del nivel de consciencia, debilidad muscular e insuficiencia renal (Fernández García, Riancho Moral, & Hernández Hernández, 2011).

### *5.10. Gastroenteritis eosinofílica*

La gastroenteritis eosinofílica es una enfermedad sumamente infrecuente que puede afectar a cualquier parte del tracto gastrointestinal, aunque el estómago y el duodeno son los más comunes (Ingle & Ingle, 2013). Los síntomas son muy variables en función del órgano y las capas de la pared intestinal afectas. Un 80% de los pacientes pueden tener síntomas durante años antes del diagnóstico (Christopher, Thompson, & Hughes, 2002). La afectación gástrica puede presentarse como dolor abdominal, náuseas y vómitos (Ingle & Ingle, 2013).

### *5.11. Pancreatitis crónica*

Algunos de sus síntomas (dolor abdominal postprandial epigástrico, con irradiación hacia la espalda, y frecuentemente asociados a náuseas y vómitos) pueden solaparse con los de la dispepsia, aunque es infrecuente que sean la única manifestación de la pancreatitis crónica. La pancreatitis crónica suelen diagnosticarse ante pancreatitis agudas de repetición y, en fases más avanzadas, esteatorrea, pérdida de peso, malnutrición y deficiencia de vitaminas liposolubles (Majumder & Chari, 2016). Dada su incidencia, entre 3,5-10/100000 habitantes, es muy improbable que suponga una proporción relevante de casos de dispepsia (Witt, Apte, Keim, & Wilson, 2007).

## 6. Exploraciones disponibles para el diagnóstico

### 6.1. Determinaciones analíticas

Habitualmente no se suele recomendar ninguna determinación analítica para el estudio inicial de la dispepsia (Gisbert et al., 2012; Talley, Vakil, & Moayyedi, 2005; Yang et al., 2015). Sin embargo, la anemia se cita prácticamente en todas las guías al tratarse de uno de los datos de alarma clásicos, sin especificarse si ha de estudiarse o cuando. Únicamente la sociedad japonesa de gastroenterología especifica que se debe realizar una bioquímica básica y un hemograma al inicio del estudio (Hiroto Miwa et al., 2015). Se plantea un estudio analítico detallado en casos refractarios para descartar otras posibles causas (diabetes mellitus, hipercalcemia, alteraciones hepáticas, gastroenteritis eosinofílica...).

### 6.2. Test no invasivos para la detección de *H. pylori*

El test del aliento es el más comúnmente empleado, al ser sencillo, preciso y cómodo para el paciente. Detecta la presencia del bacilo a través de su actividad ureasa. Consiste en la administración oral de urea marcada (mediante  $^{13}\text{C}$  o  $^{14}\text{C}$ ). Al hidrolizarse por la ureasa, se libera  $\text{CO}_2$  marcado, que se elimina por vía respiratoria. Un meta-análisis con más de 20 estudios estimó una sensibilidad del 96% y una especificidad del 93% (Ferwana et al., 2015). Puede alterarse por distintos fármacos que disminuyan la concentración gástrica de *H. pylori*, por lo que se recomienda evitar la ingesta de IBP las 2 semanas previas y de antibióticos las 4 semanas previas (McColl, 2010). La

## Introducción

detección de antígenos en heces presenta una sensibilidad y especificidad similares (Okuda et al., 2014; Osman et al., 2014).

### 6.3. *Endoscopia digestiva alta*

Permite la valoración de la mucosa de orofaringe, esófago, estómago y duodeno proximal en tiempo real, la toma de biopsias y realización de intervenciones terapéuticas. Es una técnica con pocos eventos adversos. En función de las definiciones empleadas, las complicaciones pueden oscilar entre 1 cada 200 y 1 cada 10000 exploraciones, con una mortalidad de entre 1 cada 10000 y 1 cada 140000 (T. ASGE Standards of Practice Committee et al., 2012). Aparte de una visión directa de la mucosa y la toma de biopsias, permite la realización de test de ureasa.

Los test de ureasa contienen urea y un indicador de pH. Al introducir el fragmento de mucosa gástrica, la ureasa del *H. pylori* convierte la urea en amoníaco que alcalinizará el pH, cambiando el color del líquido. Ofrecen un diagnóstico en la misma unidad de endoscopia. Los distintos test comercializados presentan una sensibilidad y especificidad por encima del 90% (Nishikawa et al., 2000), aunque, se ven alterados por la toma de IBP o antibióticos.

La toma de biopsias en el contexto del estudio de la dispepsia es un tema controvertido. En pacientes en los que no existen hallazgos específicos (úlceras, neoplasias, pólipos...) se plantea para descartar la infección por *H. pylori*. Se debe realizar si no se dispone de un estudio previo o si se ha realizado un test de ureasa indeterminado o negativo (Sharaf et al., 2013). Si

únicamente se plantea para descartar la presencia de *H. pylori*, con 3 biopsias, una a nivel de la curvatura mayor del antro, otra de la incisura y una tercera de la curvatura mayor del cuerpo es suficiente. En caso de plantearse valorar la presencia y extensión de la atrofia y metaplasia gástricas, la ASGE recomienda seguir el protocolo de Sidney revisado, que incluye dos biopsias antrales (curvaturas mayor y menor), dos corporales (curvatura mayor y menor) y una a nivel de la incisura, mientras que la ESGE considera suficientes las cuatro muestras de antro y cuerpo (Dinis-Ribeiro et al., 2012; Sharaf et al., 2013). Las recomendaciones de la AGA incluyen seguir protocolo de Sidney revisado en pacientes en los que no se dispongan de estudios previos sobre la infección por *H. pylori* (Yang et al., 2015). Otro punto incierto es la posibilidad de tomar biopsias duodenales. La guía del ACG sugiere tomar biopsias duodenales en los pacientes en los que se realice una endoscopia ante la presencia de datos de alarma o síntomas persistentes y no dispongan de una serología, mientras que otras sociedades las reservan para aquellos que presenten datos que sugieran un riesgo elevado (antecedentes familiares, enfermedades autoinmunes, anemia...) (Gisbert et al., 2012; Rubio-Tapia, Hill, Kelly, Calderwood, & Murray, 2013; Yang et al., 2015).

#### 6.4. Tránsito baritado gastroduodenal

Las técnicas radiológicas con contraste oral han quedado desplazadas por las técnicas endoscópicas. Si bien su precisión diagnóstica no presenta diferencias significativas para la detección de neoplasias y úlceras mayores de 5 mm, la detección de úlceras de menor tamaño, erosiones y otras lesiones

## Introducción

planas es significativamente inferior (Shaw et al., 1987, 1991). De esta forma, actualmente quedan relegadas a pacientes con intolerancia a la exploración endoscópica y un riesgo anestésico alto o aquellos que por otros motivos prefieran no realizar una endoscopia.

### *6.5. Ecografía abdominal*

La ecografía abdominal permite valorar la morfología de los órganos sólidos intraabdominales, los grandes vasos y la presencia de adenopatías. Su rentabilidad diagnóstica resulta muy baja en los pacientes que se presentan con dispepsia en AP (Heikkinen et al., 1997) por lo que su papel queda limitado a pacientes refractarios al tratamiento en los que se planteen otras causas (biliares, neoplasias de órganos sólidos, vasculares) de la sintomatología (Talley & Vakil, 2005).

### *6.6. Ecoendoscopia*

Entre 2000 y 2005 se planteó en varios trabajos la utilidad de esta técnica en el estudio de la dispepsia. Lee y cols (Lee et al., 2002) analizaron 200 pacientes en los que se realizó una gastroscopia, una ecografía abdominal y una ecoendoscopia. La ecoendoscopia identificó más hallazgos (cistoadenomas, lesiones quísticas de páncreas, adenopatías mediastínicas...) que la combinación de las otras dos técnicas. Otro estudio publicado el año 2000 comparaba el coste de realizar una ecoendoscopia con la combinación de gastroscopia con otras técnicas de imagen (ecografía, resonancia

magnética...), en pacientes con dispepsia refractaria (Sahai et al., 2001). Se estimó que el coste de la realización combinada de gastroscopia y ecoendoscopia resultaba menor que las demás estrategias. A pesar de este entusiasmo inicial, el coste y la ausencia de una relación causal entre los hallazgos y los síntomas han hecho que se trate de una técnica testimonial.

## **7. Estrategias diagnóstico-terapéuticas**

Al tratarse de una patología prevalente, crónica, en la que existen múltiples técnicas diagnósticas posibles, uno de los principales caballos de batalla es la optimización de recursos. Existen 3 opciones principales, que a su vez se pueden dividir en varias subcategorías. En primer lugar, se puede iniciar un tratamiento sintomático empírico, reservando ulteriores exploraciones para pacientes refractarios. En segundo lugar, se plantea una estrategia de *test and treat*, es decir, un despistaje inicial de la infección por *H. pylori* mediante procedimientos no invasivos. La última estrategia consiste en iniciar el proceso con una endoscopia digestiva alta. En las dos primeras, los pacientes con datos de alarma se remiten directamente a una endoscopia digestiva alta.

### *7.1. Tratamiento empírico*

La administración de un tratamiento empírico tiene una lógica interna potente. Se trata de pacientes en los que, en una proporción muy elevada, no va a haber hallazgos endoscópicos significativos, que presentan una sintomatología que tiende a recidivar y en los que ésta repercute en la calidad

## Introducción

de vida. Dado que el principal beneficio que pueden obtener es el alivio sintomático, identificar un tratamiento eficaz precozmente supondría el mayor beneficio para el paciente.

### 7.1.1. Opciones de tratamiento

#### 7.1.1.1. IBP

Los IBP son los fármacos de primera elección en el tratamiento empírico de la dispepsia. El meta-análisis publicado por Moayyedi y cols en 2004 analizó los datos de 6 trabajos y más de 2000 pacientes (Moayyedi, Delaney, Vakil, Forman, & Talley, 2004). Se había descartado la presencia de úlceras, tumores y esofagitis, no así la infección por *H. pylori*. La repercusión sobre los síntomas se evaluó justo tras 2-8 semanas de tratamiento. Tras éste, el 33% de los sujetos se encontraba asintomático (frente al 23% con placebo) lo que supone un número necesario a tratar de 9. En este mismo meta-análisis no se observaron diferencias significativas con una dosis simple o doble de IBP.

Hay que tener en cuenta que el citado meta-análisis incluye estudios en los que los pacientes disponían de una gastroscopia. Sin embargo, esta estrategia diagnóstica se ofrece en la dispepsia no investigada. Aunque la dispepsia funcional va a suponer el grueso de los pacientes no investigados, es esperable que existan pequeñas proporciones de enfermedad ulcerosa o esofagitis. Dado que estos pacientes deberían presentar respuesta al tratamiento con IBP en mayor proporción, es asumible que los resultados en la dispepsia no investigada fueran algo superiores. En 2002, Rabeneck y cols

publicaron un ensayo clínico aleatorizado comparando omeprazol 20 mg con placebo durante 6 semanas (Rabeneck et al., 2002). El único criterio de inclusión fue haber presentado dispepsia durante al menos la semana previa a la inclusión. Al finalizar las 6 semanas de tratamiento, el 70% de los tratados con omeprazol se catalogaron como respondedores, por el 55% de los tratados con placebo. En otro estudio en el que se comparaba la estrategia de *test and treat* con 4 semanas de tratamiento con omeprazol 20 mg, se observó una mejoría sintomática al acabar este ciclo en el 83% del grupo IBP (Manes, Menchise, de Nucci, & Balzano, 2003). En 2007 van Zanten y cols publicaron un ensayo clínico aleatorizado comparando esomeprazol 40 mg diarios con placebo durante 8 semanas. La proporción de respondedores fue del 47% en el grupo tratado con esomeprazol (van Zanten et al., 2007).

### 7.1.1.2. Anti-H2

Los resultados obtenidos con anti-H2 son inferiores a los obtenidos con IBP. En 2001 se publicó un meta-análisis de 22 trabajos comparándolos con placebo en el tratamiento de la dispepsia no ulcerosa (en todos los estudios se excluyeron los pacientes con úlceras activas en la endoscopia, en 15 además se excluyeron aquellos pacientes con datos de esofagitis y en 10 a aquellos con imágenes sugestivas de úlceras previas; la presencia de *H. pylori* no supuso un criterio de exclusión) (Redstone, Barrowman, & Veldhuyzen Van Zanten, 2001). La duración del tratamiento osciló entre 12 días y 6 semanas. Al finalizar el tratamiento, el dolor epigástrico había desaparecido en el 56,1% del grupo anti-H2 y en el 43% del grupo placebo (OR: 1,8), mientras que, si se incluían

## Introducción

los pacientes con respuesta parcial, las proporciones aumentaban al 75,2% y al 54,5% respectivamente.

En 1997 se publicó un ensayo clínico multicéntrico, doble ciego, comparando lansoprazol 30 mg y ranitidina 150 mg (Jones & Baxter, 1997). Incluyeron 450 pacientes con dispepsia de al menos 2 semanas de evolución (mediana: 6 años) sin antecedentes de ERGE o enfermedad ulcerosa péptica. A las 4 semanas, el 69% de los pacientes tratados con lansoprazol se encontraban asintomáticos en comparación con el 44% de los tratados con ranitidina ( $p < 0,001$ ). En el estudio CADET-HN se incluyeron más de 500 pacientes de AP aleatorizándolos en 4 grupos: omeprazol 20 mg diarios, ranitidina 150 mg cada 12 horas, cisaprida 20 mg cada 12 horas y placebo (Veldhuyzen van Zanten, Chiba, et al., 2005). Tanto la presencia de datos de alarma como la infección por *H. pylori* fueron criterios de exclusión. Tras 4 semanas de tratamiento, el 23,7% de los sujetos tratados con omeprazol presentaba una resolución completa de los síntomas, significativamente superior al 10,7% de los tratados con ranitidina ( $p = 0,005$ ). Si se incluían aquellos con síntomas fácilmente ignorados, las diferencias fueron 51,1% vs 36%. Mason y cols plantearon un estudio remedando condiciones reales, en el que los pacientes fueron aleatorizados a dos estrategias: en una se iniciaba el tratamiento con omeprazol 10 mg diarios, pudiendo subir hasta 40 mg diarios en función del control de síntomas, mientras que la otra comenzaba con antiácidos a demanda y podía subir hasta ranitidina 150 mg cuatro veces al día (Mason et al., 1998). Se excluyeron aquellos con datos de alarma o con antecedentes de patología orgánica gastrointestinal y síndrome de intestino irritable. Se realizó un seguimiento de 16 semanas. Se incluyeron 703 pacientes. A las 16

semanas, el 61% de los tratados con IBP se encontraban asintomáticos, en comparación con el 40% de los manejados con anti-H2 ( $p < 0,001$ ). Por último, aunque se mueve entre la ERGE y la dispepsia, resulta interesante valorar el trabajo del grupo CADET en el que se compararon omeprazol y ranitidina para la dispepsia con síntomas de reflujo (Armstrong et al., 2005). Los pacientes se reclutaron en AP, aleatorizándose 390 sujetos. Se inició el tratamiento con omeprazol 20 mg y ranitidina 150 mg diarios. Se realizaron visitas cada 4 semanas. Al completar 16 semanas, el 74,1% de los pacientes tratados con omeprazol estaban muy o totalmente satisfechos con el resultado, mientras que con ranitidina fueron el 63,4%.

### 7.1.1.3. Procinéticos

Los procinéticos son un grupo heterogéneo que incluyen colinérgicos (neostigmina y piridostigmina), antagonistas dopaminérgicos (domperidona, levosulpirida y metoclopramida), agonistas serotoninérgicos (cisaprida, cinitaprida, tegaserod, prucaloprida y mosaprida) y macrólidos (eritromicina, azitromicina) (Quigley, 2015). Entre los agonistas dopaminérgicos la domperidona es el más frecuentemente empleado ya que, al contrario que la metoclopramida, no atraviesa la barrera hematoencefálica y no presenta reacciones extrapiramidales. Sin embargo, el posible efecto de la domperidona sobre el intervalo QT y el riesgo consiguiente de arritmias han condicionado una limitación de su empleo, a pesar de la controversia sobre la frecuencia de estas alteraciones en las dosis habitualmente empleadas (Ortiz et al., 2015). Entre los agonistas serotoninérgicos, la cisaprida y el tegaserod fueron retirados por

## Introducción

los efectos secundarios cardiovasculares (Tack et al., 2012), por lo que el más empleado es la cinitaprida.

Existen múltiples estudios comparando procinéticos con placebo. Se han realizado varios meta-análisis sobre el tema, publicándose el último de ellos en 2007 (Hiyama et al., 2007). Se analizaron datos de 27 estudios, 1884 pacientes tratados con procinéticos (principalmente cisaprida, aunque también domperidona, metoclopramida y mosaprida) y 1591 con placebo. La duración mínima del tratamiento fue de 2 semanas (18 estudios completaron 4 o más semanas). Sólo 5 estudios presentaban una valoración inferior a 3 en la escala de Jadad. La probabilidad de obtener un beneficio con procinéticos fue un 30% mayor que con placebo.

En el estudio CADET-HN, en el que se incluyeron pacientes sin infección por *H. pylori* y se compararon cuatro estrategias distintas (placebo, cisaprida, ranitidina y omeprazol), se observaron diferencias significativas en la proporción de respondedores entre el grupo tratado con omeprazol (51,1%) y cisaprida (30,5%) (Veldhuyzen van Zanten, Chiba, et al., 2005). Las diferencias entre los tratados con ranitidina y cisaprida no resultaron estadísticamente significativas (36 y 30,5%, respectivamente). Otro estudio similar, aunque con un diseño de peor calidad, fue publicado por un grupo multicéntrico holandés en 2001 (Lewin van den Broek et al., 2001). En este caso se incluyeron pacientes sin datos de alarma con dispepsia no investigada y no tratada previamente, que se aleatorizaron en 4 grupos, tratamiento progresivo en función de síntomas (iniciándose con ranitidina o cimetidina en función del perfil de los síntomas), omeprazol 20 mg diarios, cisaprida 10 mg cada 8 horas o una gastroscopia precoz. Se incluyeron entre 79 y 83 pacientes por rama. El fracaso a las 8

semanas se definió ante la necesidad de añadir fármacos, cambiar el tratamiento para controlar los síntomas o la realización de consultas médicas no establecidas en el protocolo. Tras 8 semanas, no se observaron diferencias entre las proporciones de respondedores, oscilando entre el 40 y el 50%.

#### 7.1.1.4. Otros

Se han valorado múltiples fármacos a la hora de manejar la dispepsia funcional. Varios de ellos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antidepresivos tricíclicos... se reservan para la dispepsia funcional manejada en AE. Sin embargo, existen otras alternativas que se emplean frecuentemente en AP que merecen ser mencionadas.

Más del 20% de los pacientes emplean plantas medicinales de forma habitual (Niknam, Mousavi, Safarpour, Mahmoudi, & Mahmoudi, 2016). El STW 5 (Iberogast ®) es una combinación fija de nueve extractos de plantas, principalmente *Iberia amara totalis*. En 2004, Melzer y cols publicaron un meta-análisis con los 3 estudios aleatorizados en los que se comparó con placebo (Melzer, Rösch, Reichling, Brignoli, & Saller, 2004). Emplearon dosis de 1 ml cada 8 horas y se evaluaron los síntomas a las 4 semanas. La efectividad se midió según la impresión del paciente del síntoma más limitante. Al completar los estudios, el 26% de los tratados con placebo aún presentaban síntomas graves o muy graves comparados con el 7% de los tratados. En un trabajo aleatorizado doble ciego comparándolo con cisaprida en 186 sujetos no se observaron diferencias (Rösch, Vinson, & Sassin, 2002).

## Introducción

Aparte del STW 5, los productos más estudiados provienen de la medicina tradicional china. El Si-Ni-San (SNS) es una combinación de *Radix bupleuri*, *Radix paeoniae alba*, *Fructus aurantii immaturus* y *Radix glycyrrhizae*. Un meta-análisis evaluó los estudios publicados sobre el efecto del SNS sobre la dispepsia funcional (Ling, Li, Jiang, Sui, & Zhao, 2015). Se incluyeron 30 trabajos con 2989 sujetos. En 29 de ellos el grupo control recibió procinéticos (domperidona en 25 de ellos). En 29 la evaluación se realizó a las 4 semanas. Solo el 7,2% eran de alta calidad. El SNS presentó resultados superiores al grupo control, con un OR: 3,94 (3,17-4,9). Otros productos de la medicina tradicional china como el Liu Jun Zi Tang (conocido como Rikkunshito en Japón) o el Xiang Sha Liu Jun Zi Tang, que incorpora *Amomum villosum* al preparado previo, también han sido evaluados en un meta-análisis publicado por Xiao y cols en 2012 (Xiao et al., 2012). Se analizaron 15 trabajos, 3 de alta calidad, en 14 la duración fue de 4 semanas y en todos ellos el grupo control recibió procinéticos. Resulta especialmente llamativa la proporción de respuestas de todos los grupos, 75% con procinéticos y 88,7 y 90% con Liu Jun Zi Tang y Xiang Sha Liu Jun Zi Tang, respectivamente.

### 7.1.2. Respuesta a largo plazo

La evaluación a largo plazo es compleja, ya que se puede hacer en pacientes que mantienen tratamiento o que lo han realizado y la definición de recidiva es variable (se puede establecer un umbral en la intensidad de los síntomas, en su duración o en ambas).

En el estudio publicado por Rabeneck y cols se evaluaron los síntomas al año (tras sólo 6 semanas de tratamiento), observándose un 52% de recidivas en el grupo tratado con omeprazol (Rabeneck et al., 2002). Otro trabajo en el que realizaron 4 semanas de tratamiento con omeprazol también mostró que, al año, prácticamente el 90% de los pacientes presentaban una recidiva (Manes et al., 2003). En un trabajo para evaluar el efecto de la suspensión se reclutaron 78 pacientes con dispepsia y al menos 1 año de tratamiento con IBP, representando una cohorte de respondedores (Reimer & Bytzer, 2010). Al suspenderlo, el 68% reintrodujeron el fármaco, tras una mediana de 14 días desde el cese. El trabajo de van den Broek, descrito con mayor detalle en epígrafes anteriores, en el que se compararon 4 estrategias terapéuticas (Lewin van den Broek et al., 2001), realizó un seguimiento de 1 año a los pacientes incluidos. Definieron el fracaso ante la necesidad de medicación pasadas las 8 semanas iniciales, solicitud de atención médica (en AP, urgencias o AE) por los síntomas o la realización de pruebas diagnósticas. Entre el 70 y el 80% de los pacientes, dependiendo del tratamiento empleado, presentaron un fracaso terapéutico al cabo del año.

Los estudios en los que se permite el tratamiento a largo plazo muestran mejores resultados. En el estudio CADET-HN, tras la fase de inducción con tratamiento pautado de 4 semanas, se siguió a los sujetos incluidos otros 5 meses, tomando el mismo tratamiento a demanda (Veldhuyzen van Zanten, Chiba, et al., 2005). El 44% de los pacientes tratados con omeprazol se catalogaron como respondedores al finalizar los 6 meses del estudio, sin presentar diferencias estadísticamente significativas respecto a las demás ramas: ranitidina (41%), cisaprida (40%) o placebo (35%). Si se toman los

## Introducción

pacientes que cumplieron los criterios de respuesta durante todas las visitas del estudio, un criterio más exigente, esta proporción cae al 31%, pero si presenta diferencias significativas respecto a la ranitidina (20,9%), cisaprida (13,3%) y el placebo (13,5%). Durante la fase de tratamiento a demanda los respondedores tomaron de media 0,6 comprimidos de omeprazol al día.

### 7.1.3. Duración del ensayo terapéutico

Una de las preguntas clave en el tratamiento empírico es su duración. Una duración demasiado corta supone rechazar como ineficaces fármacos que podrían resultar útiles, mientras que una duración excesiva conlleva una demora innecesaria. En general, las guías clínicas disponibles recomiendan una duración de 4 semanas (Gisbert et al., 2012; Talley & Vakil, 2005). Esta recomendación se basa en la duración de la mayoría de los trabajos publicados, en los que la duración del tratamiento oscila entre las 2 y las 6 semanas. Esta recomendación puede suponer una demora de meses hasta el control de los síntomas.

Curiosamente, existen pocos trabajos que investiguen los plazos necesarios. Van Zanten y cols plantearon un estudio en el que se valoró la relación entre la respuesta a una primera semana con esomeprazol 40 mg (una o dos veces al día) y la respuesta al final de 8 semanas de tratamiento (van Zanten et al., 2007). Incluyeron pacientes sin infección por *H. pylori* con dispepsia por lo demás no investigada. La respuesta a la primera semana no se demostró útil para predecir la respuesta al final del estudio. En otro proyecto del mismo grupo se confirmaron estos resultados (Talley et al., 2007).

#### 7.1.4. Secuencia de tratamientos a emplear

Es importante especificar que, dada la preferencia actual por una estrategia de *test and treat*, las recomendaciones que se exponen a continuación se plantean en pacientes que, o bien no presentan una infección por *H. pylori* o bien no han mejorado tras la erradicación.

Las principales guías disponibles concuerdan en el manejo inicial de la dispepsia no investigada, pero difieren en cuanto a la concreción del manejo ulterior. Iniciar el tratamiento con IBP a dosis estándar es una recomendación universal (Gisbert et al., 2012; National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2014; Talley & Vakil, 2005; Veldhuyzen van Zanten, Bradette, et al., 2005). También coinciden en la recomendación de evaluar la respuesta tras 4 semanas de tratamiento, aunque se ofrecen intervalos que oscilan entre las 2-4 semanas del ACG y las 4-8 de la sociedad canadiense.

Únicamente en la guía de la AEG se plantea el tratamiento inicial con procinéticos si los síntomas predominantes son la saciedad y la plenitud postprandial (Gisbert et al., 2012). Por otro lado, sólo en las guías británicas se plantea el empleo de anti-H2 en caso de fracaso terapéutico con IBP (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2014). Finalmente, la guía clínica de la AEG es la que ofrece las recomendaciones más claras en caso de fracasar el tratamiento mediante antiseoretos y/o procinéticos, aunque únicamente especifica que se plantee el empleo de antidepresivos (sin recomendar dosis o fármacos concretos).

## Introducción

No existen muchos trabajos que valoren como optimizar el flujo de pacientes. El estudio DIAMOND, publicado en 2009, incluyó a 660 pacientes con dispepsia reclutados en AP para comparar dos estrategias opuestas (van Marrewijk et al., 2009). En una de ellas, los pacientes iniciaban el tratamiento con antiácidos cada 4 horas, cambiando a ranitidina y a omeprazol si en las evaluaciones mensuales se mantenían los síntomas. El otro grupo realizó una progresión contraria. Se excluyeron aquellos pacientes que habían tenido síntomas similares previamente. Se aceptaron como respondedores aquellos pacientes que referían un control sintomático adecuado a los 6 meses. No se observaron diferencias significativas en los objetivos del estudio (control de los síntomas a los 6 meses, número de visitas, calidad de vida). La proporción de recidivas fue similar. La ranitidina logró controlar los síntomas en un 35% de los sujetos en los que el omeprazol había fracasado, lo que abre la puerta a emplearla tras el fracaso con IBP.

En el trabajo de Mason y cols, con un diseño similar, se incrementaba la dosis del tratamiento hasta el control de los síntomas durante 16 semanas. El aumentar la dosis basal de omeprazol (10 mg/24h) supuso un alivio completo de los síntomas en el 26% de los pacientes que no se controlaron con la dosis inicial (Mason et al., 1998). Por otro lado, los pacientes que tuvieron que aumentar la dosis de ranitidina sólo lograron controlar los síntomas en el 8%.

### 7.1.5. Papel de la gastroscopia

No existen estudios que valoren cual es el momento óptimo para realizar una exploración endoscópica. Ante la presencia de datos de alarma se

recomienda realizar una gastroscopia de manera precoz. En pacientes que no presenten estas características, existe un cierto acuerdo acerca de cuando realizar una gastroscopia. En las guías de la sociedad canadiense y de la AEG se recomienda si tras eliminar la infección por *H. pylori* y completar un ciclo de tratamiento con IBP a dosis simple y otro a dosis doble persisten los síntomas (Gisbert et al., 2012; Veldhuyzen van Zanten, Bradette, et al., 2005). Por otra parte, la sociedad japonesa sugiere la realización de una gastroscopia prácticamente desde el inicio del proceso diagnóstico (Hiroto Miwa et al., 2015). Esta recomendación está condicionada por la importante prevalencia del adenocarcinoma gástrico en el país (Jemal, Center, DeSantis, & Ward, 2010).

Otro punto de interés para la que si que existe más información es la pertinencia de repetir las exploraciones endoscópicas. La dispepsia funcional es un cuadro crónico y recidivante, por lo que es frecuente reevaluar pacientes. Un estudio retrospectivo asiático evaluó 146 pacientes a los que se había realizado dos endoscopias (mediana de tiempo entre ambas: 34 meses), habiendo sido diagnosticados tras la primera de dispepsia funcional (Pongprasobchai, Asanaleykha, & Tantayakom, 2015). Se identificaron hallazgos relevantes en el 21,2% (gastritis erosiva y úlcera péptica, principalmente). El trabajo publicado en 2015 por Chadwick y cols ofrece otra perspectiva (Chadwick et al., 2015). Analizaron retrospectivamente las exploraciones endoscópicas realizadas antes del diagnóstico de cáncer gástrico en más de 2700 pacientes en Inglaterra entre 2011 y 2012. Un 8,3% de los sujetos disponían de una gastroscopia entre 3 y 36 meses antes del diagnóstico histológico (se asumió que las exploraciones realizadas en los 3 meses anteriores al diagnóstico formaban parte del proceso diagnóstico). Se estimó que más de un 6% de las

## Introducción

neoplasias diagnosticadas habían sido pasadas por alto en una exploración previa. Aunque llamativo, en realidad supone un porcentaje muy pequeño respecto a todas las gastroscopias realizadas. La guía británica plantea la repetición de la endoscopia únicamente si aparecen datos de alarma no presentes previamente (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2014).

### 7.2. *Test and treat*

El objetivo inicial es identificar y tratar una posible infección por *H. pylori*. La lógica detrás de esta estrategia se basa en dos puntos. En primer lugar, en aquellos pacientes que presenten patología ulcerosa, ésta estará mayoritariamente causada por el *H. pylori*, luego un tratamiento erradicador les ofrecerá una solución definitiva. Dado que el tratamiento se hará sin saber si presenta una enfermedad ulcerosa o no, este grupo de pacientes, aunque probablemente pequeño respecto al total, será el que presente un mayor beneficio. En segundo lugar, en aquellos que no presentan lesiones endoscópicas, aunque el número necesario a tratar es mayor que con los tratamientos sintomáticos de primera línea, no existe una necesidad de tratamiento a largo plazo para seguir controlando los síntomas, es decir, a los respondedores se les ofrecerá una solución definitiva a sus síntomas. Aparte de esto, existen otros beneficios que, aunque sin relación directa con la dispepsia, han de tenerse en cuenta (Sugano et al., 2015). A nivel individual disminuye el riesgo de patología ulcerosa péptica y neoplasia gástrica, además de bajar el riesgo de complicaciones gástricas de antiagregantes y

antiinflamatorios, tratamientos cada vez más frecuentes en edades avanzadas. A nivel poblacional, se reduce el reservorio de *H. pylori*.

#### 7.2.1. Prevalencia de la infección por *H. pylori*

La efectividad de la estrategia de *test and treat* depende de la prevalencia de la infección. En la comunidad autónoma de Madrid, se dispone de dos trabajos evaluándola. En 1996 se publicó un estudio trasversal en el que se evaluó la seroprevalencia de anticuerpos contra *H. pylori* (Martín-de-Argila et al., 1996). La muestra se seleccionó entre donantes de sangre y personal sanitario, por lo que existe un riesgo de sesgo de selección. El 53% de los 381 pacientes incluidos presentaban anticuerpos; los sujetos menores de 25 presentaron una seroprevalencia del 41%, aquellos entre 26 y 40 del 54% y los mayores de 40 presentaron una seroprevalencia del 63%. Sánchez Ceballos y cols publicaron una serie de 618 sujetos recogidos también en Madrid (Sánchez Ceballos et al., 2007). El reclutamiento se realizó de manera voluntaria entre los visitantes de las 3 ediciones de la Feria Internacional de la Salud por lo que también se plantea la posibilidad de un sesgo de selección. Identificaron una prevalencia del 60,3%, con una relación lineal marcadamente positiva con la edad.

En otros estudios realizados en nuestro país, los resultados son similares. En la provincia de Orense se detectó una prevalencia del 69,1% en un estudio publicado en 2006 con una muestra seleccionada directamente del censo electoral (Macenlle García, Gayoso Diz, Sueiro Benavides, & Fernández Seara,

## Introducción

2006). La relación lineal con la edad también se mantuvo. Otros trabajos presentados en congresos nacionales presentan resultados similares.

Aunque estos estudios fueron publicados hace entre 10 y 20 años, los datos que aportan permiten estimar, asumiendo el efecto cohorte documentado en todos los estudios, que la prevalencia real permanezca por encima del 40%.

### 7.2.2. Opciones de tratamiento

El otro cimiento sobre el que se basa la estrategia de *test and treat*, aparte de una prevalencia significativa de la infección, es un tratamiento efectivo. Para evitar demoras en el proceso diagnóstico-terapéutico, necesitamos que el tratamiento sea efectivo en una proporción lo más elevada posible. Por este motivo, se recomienda emplear tratamientos con una proporción de erradicaciones de al menos el 90% (Gisbert et al., 2016).

Las guías clínicas nacionales y europeas recomiendan emplear terapias cuádruples como primera opción. Mientras que las recomendaciones del consenso de Maastricht ponen al mismo nivel la cuádruple con bismuto (IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol) y sin él (IBP, amoxicilina, claritromicina y metronidazol) (Malfertheiner et al., 2017), en nuestro país se recomienda como primera opción la cuádruple sin bismuto (Gisbert et al., 2016). Se recomienda una duración de 14 días, salvo que, en el tratamiento cuádruple con bismuto, se haya demostrado la misma efectividad con pautas de 10 días en trabajos realizados en el ámbito local. El abandono de la triple terapia clásica se debe a que la resistencia a claritromicina en nuestro medio

condiciona unas tasas de erradicación menores del 85% (Molina-Infante et al., 2015).

### 7.2.3. Resultados de la erradicación sobre la dispepsia

La recomendación actual de realizar un *test and treat* inicial se basa en el meta-análisis publicado por Moayyedi en el año 2000 (Moayyedi, Soo, et al., 2000). Incluyeron 10 ensayos clínicos en los que se excluyó la presencia de enfermedad ulcerosa y esofagitis mediante endoscopia y se comparó el tratamiento erradicador con placebo o placebo e IBP, con 3-12 meses de seguimiento. Los criterios de respuesta, el intervalo de tiempo evaluado y las técnicas de aleatorización resultaron muy diversas. Al año del tratamiento, el 28% de los pacientes tratados con placebo y el 36% de los erradicados o bien no presentaban síntomas o no interferían en la vida diaria. El número de pacientes a tratar se estimó en 15.

Revisando los trabajos incluidos pormenorizadamente, se observan datos interesantes. En el trabajo publicado por McColl y cols en 1998 con 154 pacientes por grupo, la erradicación fue efectiva en el 88% de los tratados (McColl et al., 1998). Pasado un año tras el tratamiento, 21 sujetos en el grupo erradicador y 7 en el grupo control se declararon asintomáticos durante los 6 meses previos. Sin embargo, sólo el 13% de los sujetos con tratamiento erradicador y el 19% de los tratados con placebo habían precisado tratamiento sintomático durante al menos 3 meses. Un estudio muy similar publicado en la misma revista también en 1998 no llegó a mostrar diferencias (27 vs 21% de respuestas) (Blum et al., 1998). Con un diseño multicéntrico y multinacional,

## Introducción

incluyeron sólo pacientes con síntomas moderados graves y la estratificación en bloques de 2 pacientes puede causar un sesgo. Se logró erradicar al 79% de los sujetos en el grupo tratado. La respuesta se definió como la ausencia o presencia mínima de síntomas durante los 7 días previos a la evaluación al año.

En 1999 se publicó otro proyecto multinacional con pacientes reclutados en AE (Talley, Janssens, Lauritsen, Rácz, & Bolling-Sternevald, 1999). Se incluyeron 275 sujetos en el análisis por intención de tratar. Se logró la erradicación en el 85% de los tratados. No se observaron diferencias en cuanto al éxito del tratamiento al año (24% en el grupo erradicado vs 22% en el grupo placebo) ni en cuanto a la utilización de tratamiento sintomático (0.5 y 0.6 pastillas de antiácido diarias). Un año más tarde se publicó un estudio unicéntrico japonés con 90 pacientes a recibir tratamiento erradicador con 7 días de amoxicilina, claritromicina o placebo (Miwa et al., 2000). Todos los pacientes presentaban síntomas de al menos 4 semanas de evolución e infección por *H. pylori*. Se excluyó la presencia de úlceras gástricas o cicatrices. Los síntomas se evaluaron semanalmente durante un total de 12 semanas. Se comprobó la erradicación en el 85% de los erradicados. Los síntomas presentaron una evolución muy similar entre ambos grupos, sin diferencias estadísticamente significativas y con una mejoría progresiva respecto a la situación previa a la inclusión en el estudio.

### 7.2.4. Papel de la gastroscopia

Al igual que en la estrategia de tratamiento sintomático, la gastroscopia también se reservaría para los fracasos tras el tratamiento erradicador y para aquellos pacientes con datos de alarma.

### *7.3. Gastroscopia inicial*

La realización de una gastroscopia inicial a todos los pacientes ha quedado fuera de la disputa acerca de la estrategia a emplear al enfrentarnos a la dispepsia. Únicamente en Asia, en países con elevada prevalencia de neoplasias esofagogástricas y enfermedad ulcerosa péptica, todavía se plantea, ya que aproximadamente un quinto de las neoplasias se diagnostica en sujetos menores de 45 años (Chen et al., 2015). El principal punto a favor de esta estrategia es la capacidad para descartar patología orgánica grave, con el efecto tranquilizador que supone sobre el paciente y el facultativo. Esto puede reducir el número de visitas posteriores. En contra presenta el elevado coste, aún mayor si se tiene en cuenta la tendencia a realizar estas exploraciones bajo sedación, y el hecho de que, una vez realizada la exploración, ha de manejarse el síntoma independientemente del resultado.

En el año 2000 se publicó un trabajo multicéntrico británico en el que se comparó la gastroscopia inicial con el manejo habitual en población atendida en AP (Delaney et al., 2000). El manejo de los pacientes aleatorizados al grupo control (tratamientos realizados, pruebas solicitadas, derivaciones a AE) se dejó en manos de sus médicos habituales, mientras que a los asignados al grupo de endoscopia inicial se les realizó una gastroscopia en las primeras seis semanas desde la inclusión. Los síntomas se evaluaron al finalizar el

## Introducción

seguimiento de 18 meses mediante una escala específica que puntúa entre 0 y 16. En la inclusión la puntuación media del grupo asignado a endoscopia precoz fue de 10,3 y del grupo control de 9,8. Se observó una pequeña diferencia entre ambos grupos al finalizar el seguimiento, con una diferencia de medias de 1,3 puntos ( $p=0,03$ ). Los costes fueron mayores en el grupo asignado a la endoscopia precoz (420 vs 340£). Dentro de la iniciativa canadiense sobre el estudio de la dispepsia, se valoraron los resultados de la gastroscopia inicial en un trabajo publicado en 2003 (Thomson et al., 2003). Se incluyeron 1040 pacientes reclutados en centros de AP con dispepsia de al menos 3 meses de duración. Los pacientes podían presentar pirosis, pero, en caso de presentarla, ésta no debía ser el único síntoma. Se excluyeron pacientes con estudios previos por el mismo motivo. La gastroscopia se realizó en un plazo máximo de 10 días. Definieron como hallazgos clínicamente significativos aquellas lesiones que podrían ser responsables de los síntomas, incluyendo: esofagitis por reflujo, estenosis esofágicas, esófago de Barrett, úlcera gástrica, úlcera duodenal, erosiones gástricas, erosiones duodenales y neoplasias. Identificaron hallazgos significativos en el 58% de los sujetos. En este trabajo no se realizó ningún tipo de seguimiento de los síntomas.

### *7.4. Comparación entre las distintas estrategias diagnósticas*

A la hora de comparar las distintas estrategias diagnósticas, existen 3 tipos de estudios. En primer lugar, se dispone de ensayos clínicos aleatorizados. Como ventajas destacan que son fácilmente entendibles y reproducibles. Su principal inconveniente es, en primer lugar, que no suelen

disponer de seguimientos prolongados, lo que puede sobreestimar los efectos. En segundo lugar, no existe un criterio diagnóstico de curación o respuesta claramente definido. En tercer lugar, no se ha realizado ningún ensayo lo suficientemente grande como para incluir todas las posibles estrategias diagnósticas. Los meta-análisis combinan datos de distintos ensayos clínicos. El inconveniente principal sigue siendo la diversidad de definiciones empleadas en los ensayos. Por último, se dispone de estudios basados en modelos matemáticos. En estos estudios, se dispone de una cohorte ficticia de  $n$  pacientes a los que se simula manejar según cada una de las estrategias evaluadas. Los resultados se estiman según datos provenientes de distintos estudios. Su principal ventaja es el coste, mínimo, y que permiten modificar variables del modelo (prevalencia de la infección por *H. pylori*, prevalencia de la enfermedad ulcerosa péptica, coste del tratamiento...) para establecer grupos que puedan representar muestras de poblaciones muy diversas. Sus inconvenientes radican principalmente en el origen de los datos para el modelo. En caso de emplear una estimación errónea o desfasada, el modelo perdería su vigencia. Por último, la duración del seguimiento realizado en el modelo también influirá en los resultados.

Independientemente de todo esto, todos los trabajos presentan el problema de no basarse en datos provenientes de la práctica clínica habitual. Es decir, no cuentan con las pérdidas frecuentes que suponen los pacientes que han quedado asintomáticos de manera espontánea o porque alguno de los tratamientos empleados ha sido efectivo ni los pacientes que consultan con una frecuencia mayor a las visitas prescritas.

## Introducción

### 7.4.1. Ensayos clínicos y meta-análisis

Como se ha dicho anteriormente, ninguno de los ensayos clínicos realizados es suficientemente grande como para comparar todas las estrategias disponibles.

#### 7.4.1.1. *Test and treat* contra IBP

En 2003 se publicó un trabajo italiano unicéntrico con 219 pacientes seleccionados en AE por dispepsia no investigada comparando ambas estrategias (Manes et al., 2003). En el grupo de *test and treat*, la prevalencia de la infección fue del 61%. Se definió el fracaso ante la reaparición de los síntomas (en una intensidad igual o superior a la presentada al reclutamiento) en algún momento del seguimiento y se compararon el número de días que se cumplía este criterio. En el grupo tratado con IBP la media de días sintomáticos fue de 232 mientras que en el grupo de *test and treat* fue de 139. En el grupo de erradicados, la proporción de pacientes asintomáticos fue de casi el 60%.

Se ha intentado comparar ambas estrategias en AP. En 2004 se publicó un estudio finlandés con más de 1500 participantes en el que el grupo asignado a investigar la presencia de *H. pylori* presentó un menor número de visitas y mejor control sintomático en todos los síntomas abdominales evaluados (Färkkilä, Sarna, Valtonen, Sipponen, & PROSPER Study Group, 2004). Sin embargo, el diseño del estudio (tanto facultativos como pacientes conocían el resultado del test del aliento y el tratamiento recibido) hace que estos resultados tengan que tomarse con cautela. En 2006 se publicó un estudio danés en el que se compararon 3 estrategias distintas, tratamiento sintomático

con IBP, *test and treat* y *test and treat* tras una primera semana con IBP (Jarbol, Kragstrup, Stovring, Havelund, & Schaffalitzky de Muckadell, 2006). Se realizó en AP y, para simplificar el reclutamiento, se aleatorizaron los centros en vez de los pacientes. No había enmascaramiento. El tratamiento erradicador consistió en amoxicilina, omeprazol y claritromicina. En este caso, los síntomas se evaluaron a lo largo de todo el año. Se incluyeron entre 222 y 250 pacientes por grupo. El control de síntomas no presentó diferencias entre los 3 grupos, con una proporción de días asintomáticos de entre 0.64 y 0,57. En el grupo de tratamiento sintomático se realizaron endoscopias en el 36%, mientras que en los otros dos se realizaron en el 28 y el 22%. En 2008 se publicó un ensayo clínico británico también valorando el manejo en AP, pero con un diseño más apropiado (Delaney et al., 2008). El brazo del *test and treat* realizó un tratamiento con claritromicina, metronidazol y omeprazol. La erradicación se comprobó tras el tratamiento, pero no se desveló hasta completado el seguimiento. En ambos grupos su médico de AP tenía permitido un manejo libre en función de los síntomas, con la salvedad de no permitir la erradicación del *H. pylori* en el brazo del tratamiento empírico excepto si se documentara una enfermedad ulcerosa péptica. Tampoco se estableció un calendario de visitas predeterminado. El objetivo primario fue el coste-efectividad, definiéndose los costes según el National Institute of Health. Se incluyeron 699 pacientes de 80 centros de AP distintos. No se alcanzó el tamaño muestral predefinido, aunque la probabilidad de encontrar hallazgos significativos si hubiera alcanzado el tamaño muestral se demostró muy pequeña. La prevalencia de infección por *H. pylori* fue del 29%. No se observaron diferencias en cuanto a la proporción de

## Introducción

pacientes asintomáticos, coste en ambos grupos o prescripción de tratamientos sintomáticos.

En un meta-análisis con trabajos realizados en población atendida en AP (791 sujetos con *test and treat* y 756 con omeprazol) tampoco se documentaron diferencias (Ford, Moayyedi, Jarbol, Logan, & Delaney, 2008). En la evaluación al año, la proporción de sujetos que presentaban síntomas fue prácticamente idéntica entre ambos grupos (83 y 84,3%). Tampoco se observaron diferencias al realizar un análisis por subgrupos.

### 7.4.1.2. *Test and treat* contra endoscopia inicial

En 2005 Ford y cols publicaron un meta-análisis de 5 estudios (sólo 3 publicados como artículo científico) con un total de 1924 sujetos, realizándose 946 de ellos una endoscopia inicial (Ford et al., 2005). Sólo uno excluyó a los pacientes con ERGE. Cuatro de los estudios incluidos estudiaron la presencia del *H. pylori* en el grupo de gastroscopia inicial. La prevalencia fue del 43%. Los síntomas se evaluaron a los 12 meses. Globalmente, el grupo aleatorizado a la endoscopia inicial presentó mejores resultados, aunque con pequeñas diferencias, con un riesgo relativo de 0,95 y una diferencia de riesgos de 0,11.

Al evaluar pormenorizadamente los estudios incluidos se pueden extraer conclusiones interesantes. Arendts y cols publicaron un trabajo realizado en AP en el que se aleatorizaron 270 pacientes (Arends et al., 2003). La aleatorización se realizó en bloques de 4. Se excluyeron aquellos pacientes con síntomas de ERGE, con más de 55 años y con datos de alarma. Los pacientes aleatorizados a la endoscopia inicial recibieron tratamiento

sintomático con IBP si presentaban esofagitis o úlceras sin infección por *H. pylori*, tratamiento erradicador si presentaban infección independientemente de los hallazgos endoscópicos y un procinético si no se documentaban alteraciones ni infección. Los pacientes asignados al brazo de *test and treat* recibieron una semana de tratamiento con lansoprazol, amoxicilina y claritromicina o cisaprida si el test del aliento resultaba negativo. Los síntomas fueron evaluados a los 12 meses de la inclusión. La proporción de sujetos infectados fue del 38%. Los pacientes asignados a la endoscopia precoz presentaron esofagitis en el 29% y enfermedad ulcerosa péptica en el 10%. La mejoría sintomática fue muy similar y la satisfacción alcanzada tampoco presentó diferencias. En un subanálisis económico no se observaron diferencias significativas en cuanto a los años de vida ganados ajustados por calidad de vida y los costes fueron significativamente mayores en el grupo asignado a endoscopia inicial (748€ vs 511€) (Klok et al., 2005).

El publicado por Lassen y cols en Lancet (Lassen, Pedersen, Bytzer, & Schaffalitzky de Muckadell, 2000) se realizó en Dinamarca, reclutando pacientes en 64 consultas de AP. Se excluyeron pacientes con datos de alarma y aquellos que habían recibido previamente antiH2 o IBP. Los pacientes infectados se trataron con lansoprazol, metronidazol y amoxicilina durante 14 días. Los no infectados con lansoprazol 30 mg diarios. Aquellos con recidiva sintomática tras la erradicación o que no presentaran respuesta tras un mes de tratamiento con IBP fueron sometidos a una endoscopia. Los pacientes del grupo de endoscopia recibían tratamiento en función de los hallazgos. El seguimiento duró un año, completando un diario de síntomas. El objetivo principal fue la proporción de días asintomáticos durante el estudio. Se incluyeron un total de

## Introducción

250 sujetos por grupo. En el grupo asignado al tratamiento erradicador la prevalencia de *H. pylori* fue del 26% y a lo largo del estudio el 40% acabaron realizándose una endoscopia. Al finalizar el año de seguimiento no se observaron diferencias en cuanto a la proporción de días asintomáticos (0,63 con *test and treat* y 0,67 con endoscopia inicial), al número de visitas o días de baja.

### 7.4.1.3. Tratamiento empírico vs endoscopia inicial

Existen pocos estudios que comparen estas dos estrategias. En 2004 se publicó un estudio holandés en el que se aleatorizaron 199 pacientes reclutados en AP en tres grupos: en el primero se iniciaba con una endoscopia digestiva alta, en el segundo se iniciaba con un tránsito esofagogástrico y en el tercero se iniciaba con omeprazol (los pacientes con tratamiento sintomático que recidivaban pasaban a un test del aliento) (Laheij et al., 2004). Se excluyeron los pacientes con datos de alarma y aquellos que habían recibido IBP previamente. El tratamiento sintomático consistió en omeprazol 20 mg durante 2 semanas, pudiendo ampliarse hasta un total de 8 semanas. Los pacientes aleatorizados a ramas que se iniciaban con pruebas diagnósticas eran tratados en función del resultado. Los pacientes fueron evaluados pasados 1, 3 y 6 meses desde la aleatorización con un cuestionario específico y el SF-36. Al mismo tiempo se compararon los costes de las 3 estrategias. A los 6 meses no se observaron diferencias entre los 3 grupos ni en cuanto a satisfacción, ni en cuanto a la intensidad de los síntomas ni en cuanto a la calidad de vida. Los costes de la estrategia de tratamiento sintomático inicial fueron

significativamente menores, 276 €/paciente, que los de la gastroscopia inicial, que fueron de 426€/paciente. El mismo grupo publicó otro trabajo similar, aunque de menor tamaño y con sólo dos ramas, endoscopia inicial o tratamiento sintomático, en 1998 (Laheij, Severens, Van de Lisdonk, Verbeek, & Jansen, 1998). El reclutamiento se realizó en AP y el manejo de los pacientes en cada brazo es análogo a lo descrito previamente. En este caso, la valoración de los síntomas se hizo a lo largo de un año mediante un diario de síntomas. Se incluyeron 42 pacientes por grupo. No se observaron diferencias en cuanto al número de días asintomáticos. Las diferencias en el coste por pacientes si fueron significativas (284€ vs 491€).

#### 7.4.2. Modelos matemáticos

Uno de los primeros modelos fue publicado en 1995 (Fendrick, Chernew, Hirth, & Bloom, 1995), aunque las estimaciones empleadas lo dejan obsoleto. En 2002 Ladabaum y cols compararon una estrategia de *test and treat* con un tratamiento empírico con omeprazol (Ladabaum, Chey, Scheiman, & Fendrick, 2002). Se emplearon los siguientes costes: 90\$ por el tratamiento empírico con IBP durante un mes, 200\$ por un tratamiento erradicador, 550\$ por endoscopia y 7095\$ por día de ingreso. Estimaron una prevalencia de enfermedad ulcerosa péptica del 20%, el 75% en relación con *H. pylori*, una proporción de recidiva sintomática en erradicados de sólo el 10% en ulcerosos erradicados y del 30% en no ulcerosos. No observaron diferencias significativas en cuanto al coste. Un análisis interesante que ofrece es la comparación de resultados empleando distintas prevalencias de enfermedad ulcerosa péptica e infección por *H. pylori*,

## Introducción

ya que, según bajan éstas, se incrementan las diferencias a favor de un tratamiento empírico. El mismo año se publicó en *Gastroenterology* otro modelo, en el que se compararon 4 algoritmos distintos (Spiegel, Vakil, & Ofman, 2002). Dos de las estrategias evaluadas planteaban comenzar con un *test and treat* seguido de endoscopia directamente o tratamiento empírico y posteriormente endoscopia y dos iniciaban el manejo con tratamiento empírico, siguiéndose de endoscopia o de test del aliento y posteriormente endoscopia. Los costes fueron los siguientes: 90\$ por mes de tratamiento con omeprazol, 304\$ por tratamiento erradicador, 99\$ la primera visita en AP y 232\$ en AE y 694\$ por endoscopia (con test de ureasa). Incluyeron un 5% de suspensiones del tratamiento antibiótico por efectos secundarios y un 0,5% de complicaciones moderadas con los mismos. Ambas estrategias de 3 pasos presentaban costes y resultados sin diferencias significativas entre si.

En 2010 Barkun y cols publicaron un modelo basado en los distintos estudios CADET (Barkun et al., 2010). Compararon 6 estrategias distintas. Dos de ellas consistían en un *test and treat*, reservando un tratamiento sintomático inicial con omeprazol o ranitidina para los pacientes con síntomas de reflujo. Otras dos consistían en tratamiento empírico, una con omeprazol y otra con ranitidina. Las dos últimas incluían una gastroscopia inicial con toma de muestras para *H. pylori* y tratamiento empírico posterior con omeprazol en un grupo y ranitidina en el otro. Se emplearon los siguientes costes: 43\$ por mes de tratamiento con omeprazol, 63\$ por tratamiento erradicador, 56\$ la primera visita en AP y 127\$ en AE y 334\$ por endoscopia. Se asumió que los pacientes sin mejoría o recidivantes acudirían a consulta cada 3 meses. Las estrategias basadas en la endoscopia inicial resultaron las más efectivas, logrando una

media de tiempo asintomático en el modelo de un año de duración de 6,3 y 6,5 meses, mientras que las estrategias de *test and treat* y tratamiento sintomático con omeprazol alcanzaban 4,6 y 4,3 meses respectivamente. Sin embargo, el coste de cada mes asintomático resultó de 48\$ y 49\$ para las estrategias sin endoscopia inicial y 240\$ para la gastroscopia inicial. Al comparar el *test and treat* con el omeprazol empírico, no se observaron diferencias significativas.

### *7.5. Gastroscopia inicial ante datos de alarma*

La recomendación de realizar una endoscopia como parte inicial del estudio en los pacientes que presentan dispepsia y datos de alarma es común en todas las guías clínicas consultadas (Gisbert et al., 2012; Hiroto Miwa et al., 2015; National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2014; Talley & Vakil, 2005; Veldhuyzen van Zanten, Bradette, et al., 2005). Sin embargo, existen discrepancias al de definir las alarmas a emplear.

#### 7.5.1. Definición de criterios de alarma

El grado de concreción con el que se definen los criterios de alarma a emplear resulta muy variable. La mayoría de las guías clínicas únicamente ofrecen una enumeración de síntomas, signos o antecedentes.

##### 7.5.1.1. Criterios clínicos

## Introducción

La guía clínica conjunta de la AEG y la semFyC incluye una pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos intensos y recurrentes, disfagia, odinofagia, signos de sangrado digestivo (hematemesis, melenas o anemia), masa abdominal palpable, ictericia o adenopatías (Gisbert et al., 2012). La sociedad canadiense limita los datos de alarma a los siguientes: pérdida de peso, vómitos, anemia o datos de sangrado o disfagia (Veldhuyzen van Zanten, Bradette, et al., 2005). La guía de la ASGE sobre el empleo de la endoscopia en la dispepsia establece unas recomendaciones muy similares a las de la guía de la AEG, añadiendo únicamente los antecedentes familiares de primer grado de cáncer del tracto digestivo superior (ASGE Standards of Practice Committee et al., 2015). La guía del ACG ofrece una lista aún más larga, que coincide en varias de los datos de alarma como una pérdida de peso no explicada, vómitos, disfagia progresiva, odinofagia, sangrados, anemia, ictericia, masas abdominales o linfadenopatías. Sin embargo, añade otros datos como anorexia o saciedad precoz y otros basados en los antecedentes personales o familiares, como una historia familiar de neoplasias del tracto digestivo proximal, antecedentes personales de úlcera péptica, de tumores malignos o cirugía gástrica previa (Talley & Vakil, 2005). Finalmente, la guía más específica en cuanto a sus recomendaciones es la británica. Los síntomas de alarma son la disfagia y el sangrado digestivo (ya sea en forma de melenas o hematemesis). La otra indicación es una edad mayor de 55 años, independientemente de los síntomas. Establece además que los pacientes que ya dispongan de una endoscopia previa sólo han de repetirla si presentan datos de alarma de nueva aparición (anemia, trombocitosis, vómitos, pérdida de peso o disfagia) (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2014).

#### 7.5.1.2. Criterios de edad

La inclusión de la edad se basa en que la incidencia de las neoplasias presenta un incremento significativo en las etapas avanzadas de la vida.

En general, casi todas las sociedades la emplean, aunque difieren en el umbral. La guía clínica conjunta de la AEG y la semFyC y la guía del ACG lo sitúan en los 55 años (Gisbert et al., 2012; Talley & Vakil, 2005). La sociedad canadiense de gastroenterología y la ASGE lo sitúan algo antes, a los 50 años (ASGE Standards of Practice Committee et al., 2015; Veldhuyzen van Zanten, Bradette, et al., 2005).

#### 7.5.2. Prevalencia de los criterios de alarma en la dispepsia

En el estudio publicado por Meineche-Schmidt y cols valorando la incidencia de la dispepsia, un 11,4% de los pacientes en AP presentaron además datos de alarma (Meineche-Schmidt & Krag, 1998). Un trabajo iraní en con 2847 sujetos derivados a AE observó que el 39,7% de los pacientes tenía al menos un dato de alarma (disfagia, pérdida de peso, sangrado gastrointestinal o vómitos recurrentes) (Khademi et al., 2012). Un meta-análisis con más de 13000 sujetos estimó la prevalencia de los datos de alarma (excluyendo la edad) en el 30% (Janssen et al., 2005). El mayor estudio publicado hasta la fecha analizó datos de más de 100000 gastroscopias realizadas en un hospital terciario en China, documentando la presencia de datos de alarma en el 14,8% de los sujetos (Bai et al., 2010). Si bien hay que decir que no incluía sujetos identificados

## Introducción

en AP, también es cierto que no se puso un umbral por edad, ya que, en ese caso, un tercio de su muestra era mayor de 55 años. En aquellos en los que se incluye la edad, pueden llegar a presentarse en el 77% de los pacientes (Wallace et al., 2001).

En definitiva, aproximadamente un sexto de los pacientes con dispepsia presenta al menos un dato de alarma. Si se incluye la edad, puede llegar a suponer más de la mitad.

### 7.5.3. Rentabilidad de los criterios de alarma

#### 7.5.3.1. Medidas de evaluación

A la hora de valorar la utilidad de los datos de alarma, un aspecto esencial es la definición de verdadero positivo, es decir, qué hallazgos resultan significativos. La respuesta más obvia es la presencia de tumores malignos. Sin embargo, no es una definición común a todos los estudios lo que complica la posibilidad de compararlos. A continuación, se detallan las definiciones empleadas en los principales trabajos disponibles.

Autor, año	Pacientes	Datos de alarma	Definición de hallazgo significativo
Bai, 2010	102665	14,8% (no incluye edad)	Neoplasias esofagogástricas
Wallace, 2001	3815	77,1% (incluye edad >45)	Neoplasias esofagogástricas, úlceras pépticas, estenosis
Lieberman, 2004	18251	14,5% (no incluye edad)	Neoplasias esofagogástricas, úlceras pépticas, Barrett >2 cm
Lieberman,	18251	64,6% (incluye	Neoplasias esofagogástricas,

2004		edad>50)	úlceras pépticas, Barrett >2 cm
Sung, 2001	2627	61,3% (incluye edad>45)	Neoplasias esofagogástricas
Marmo, 2005	6135	7,6% (no incluye edad)	Neoplasias esofagogástricas
Hsu, 2012	2530	27,4% (no incluye edad)	Neoplasias esofagogástricas

Tabla 1: Definición de hallazgo significativo y datos de alarma empleados en los estudios sobre la precisión diagnóstica de los mismos en la dispepsia

#### 7.5.3.2. Precisión de los datos de alarma

En pequeñas series de neoplasias esofagogástricas, se documentaron datos de alarma entre el 49 y el 93% (Gillen & McColl, 1999; Liou et al., 2005) mientras que en otra serie con más de 2900 pacientes recogida en Escocia, sólo el 0,6% no presentaba ningún dato de alarma (incluyendo una edad mayor de 55 años) (Phull et al., 2006). En 2001 se publicó un trabajo multicéntrico estadounidense con 3815 gastroscopias realizadas por dispepsia (Wallace et al., 2001). Emplearon una edad por encima de 45 años como dato de alarma, con lo que el 77,1% presentaban al menos uno. La sensibilidad y especificidad de los datos de alarma se exponen en la tabla 2, presentando un valor predictivo global bajo, del 38,2%. En el mismo año se publicó otro trabajo de Hong Kong con 2627 (Sung et al., 2001). Como datos de alarma se incluyeron pérdida de peso, anemia, disfagia, edad mayor de 45 años y tratamiento habitual con AINE. Se documentaron neoplasias esofagogástricas en el 0,9%. El valor predictivo global fue del 39,3%. Marmo y cols publicaron una cohorte de 6135 pacientes con dispepsia provenientes de varios centros estadounidenses

## Introducción

(Marmo et al., 2005). Se consideraron datos de alarma una pérdida de peso significativa, vómitos recurrentes, anemia, disfagia, hematemesis, melena o una masa palpable. Este estudio presenta un valor predictivo global, llamativamente alto, dado que el 92,7% de los pacientes fueron correctamente clasificados. Esto se debe a no haber incluido la edad entre los datos de alarma. Bai y cols publicaron un estudio retrospectivo con más de 100000 pacientes evaluados a lo largo de una década en China (Bai et al., 2010). Los datos de alarma evaluados fueron la disfagia, vómitos recurrentes, pérdida de peso significativa y el sangrado gastrointestinal. No se incluyó la edad como dato de alarma. Se identificaron un total de 4362 neoplasias esofagogástricas, pero sólo el 48% presentaba al menos un dato de alarma. Según las tablas de contingencia, presentaría una sensibilidad del 51,8% y especificidad del 86,8%. La prevalencia en menores de 35 años fue del 0,6%, en pacientes entre 36 y 54 fue del 2,4%, entre 55 y 75 del 8,4% y en mayores de 75 del 18%. El trabajo publicado por Lieberman y cols permite observar las diferencias entre incluir o no incluir la edad (Lieberman et al., 2004). Se analizaron más de 36000 pacientes, aproximadamente la mitad con dispepsia. La inclusión de la edad incrementa la sensibilidad hasta situarla por encima del 90%, pero condicionando un extraordinario descenso de la especificidad (del 80% al 35%). Los datos de alarma clínicos fueron pérdida de peso, vómitos, hematemesis, melena, anemia o ferropenia. En el trabajo publicado por Hsu y cols en 2012 (Hsu et al., 2012) se incluyeron 2530 pacientes consecutivos evaluados por dispepsia no investigada en Taiwan. Los datos de alarma incluidos fueron disfagia, vómitos frecuentes, pérdida de peso y hemorragia digestiva. El hecho de que 4 de las 31 neoplasias esofagogástricas se presentaran en menores de 50 años sin

datos de alarma, lastra la sensibilidad. La presencia de un 10-20% de las neoplasias en menores de 50 años es frecuente en estudios asiáticos.

Autor, año	Prevalencia hallazgos significativos	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN
Bai, 2010	4,2%	52%	87%	15%	98%
Wallace, 2001	21% (2% neoplasias)	87%	26%	23%	88%
Sung, 2001	0,9%	83%	39%	1%	99%
Marmo, 2005	0,9%	62,1%	93%	8%	99,6%
Lieberman, 2004	0,4% (neoplasias)	60%	80%	1%	99,9%
Lieberman, 2004*	0,4% (neoplasias)	94%	35%	1%	99,9%
Hsu, 2012	1,2%	52%	73%	2%	99,2%
Hsu, 2012*	1,2%	84%	35%	2%	99,4%

Tabla 2: Precisión diagnóstica de los datos de alarma en la dispepsia

\*Incluye la edad >50 como dato de alarma

#### 7.5.4. Modelos predictivos

Dado que las neoplasias se presentan en <5% de los sujetos y otros hallazgos relevantes en menos del 25% en todos los estudios disponibles, la proporción de sujetos correctamente clasificados mediante los datos de alarma es baja. Se han publicado varios trabajos cuyo objetivo es aumentar la precisión diagnóstica.

## Introducción

En 2004 Lieberman y cols desarrollaron 3 modelos predictivos (para predecir la presencia de neoplasias esófagogástricas, de enfermedad ulcerosa péptica y de esófago de Barrett >2 cm) a partir de una cohorte de más de 36000 pacientes de múltiples centros de Estados Unidos (Lieberman et al., 2004). El modelo predictor de neoplasia presentaba una elevada precisión (AUC: 0,81) e incluía la edad, el sexo, la raza, la presencia de síntomas de ERGE, vómitos y pérdida de peso. Los otros 2 modelos, especialmente el predictor de enfermedad ulcerosa péptica resultaron menos eficientes (AUC: 0,69). En 2005 Kapoor y cols publicaron un trabajo a partir de una cohorte de 1852 pacientes con 70 neoplasias esofagogástricas (Kapoor, Bassi, Sturgess, & Bodger, 2005). Propusieron priorizar los pacientes con disfagia o pérdida de peso independientemente de la edad y aquellos con cualquier otro dato de alarma por encima de 55 años. Aplicando este cambio, en una cohorte de validación de 1785 sujetos lograron disminuir el número de pacientes priorizados en un 31% respecto a los datos de alarma clásicos con una sensibilidad del 92,3% y una especificidad del 32,7%. Este modelo tiene como principal ventaja la sencillez. En 2012 se publicó otro modelo para predecir malignidad a partir de 2847 sujetos con neoplasias gastroesofágicas en el 3,1% (Khademi et al., 2012). El modelo elegido incluía la edad, la pérdida de peso, vómitos persistentes, sangrado gastrointestinal, tabaquismo, antecedentes familiares de neoplasias gastroesofágicas y las interacciones entre pérdida de peso y disfagia y entre sangrado gastrointestinal y disfagia presentando un AUC de 0,85. Ajustando el punto de corte para una sensibilidad del 94%, permitía clasificar correctamente al 53%. La principal desventaja es la necesidad de una calculadora online. En el trabajo publicado por Hsu y cols previamente expuesto, también se generó

un modelo predictivo (Hsu et al., 2012). Incluyeron la edad, el sexo, la pérdida de peso, el consumo de alcohol y los signos de hemorragia digestiva. Alcanzaron una sensibilidad del 71% y una especificidad del 82%.

## Introducción

# MÉTODOS

## **1. Diseño del estudio**

Desarrollamos un estudio observacional, analítico, transversal y prospectivo asociado al proyecto de desarrollo de una agenda de gastroscopias específica para solicitudes desde AP con datos de alarma.

## **2. Establecimiento de la agenda de gastroscopia precoz para pacientes con dispepsia y datos de alarma.**

El presente proyecto supuso el desarrollo de una agenda de gastroscopia preferente para pacientes de AP con dispepsia y datos de alarma. Los resultados de los sucesivos análisis que se mencionan a continuación sirvieron para evaluar la pertinencia del proyecto, recalcular las dimensiones del mismo y modificar el diseño de la agenda.

En junio de 2013 se inició el proyecto piloto de la agenda de gastroscopia preferente para pacientes de AP con dispepsia y datos de alarma. Se inició con la colaboración del centro de salud (CS) Francia, que atiende a una población de 36577 sujetos. Se pusieron a disposición del centro un máximo de 5 exploraciones semanales. Se eligió este centro de salud por su cercanía al centro hospitalario y por su colaboración en proyectos previos propuestos desde nuestro servicio.

A los 9 meses del establecimiento de la agenda, en febrero de 2014, se realizó un primer análisis de los datos disponibles, realizando hincapié en el número de sujetos derivados, la pertinencia de las solicitudes y las valoraciones solicitadas a AE para esos pacientes.

Ante los resultados obtenidos se decidió ampliar la agenda a otros 2 CS, Cuzco y El Naranjo, que atienden a una población de 23863 y 19868 sujetos, respectivamente. Dados los resultados del análisis previo, el número máximo de exploraciones semanales disponibles se mantuvo en 5 gastroscopias.

Pasados otros 6 meses, en septiembre de 2014 se realizó un segundo análisis, de cara a valorar la incorporación de los demás centros de salud a la agenda. Se analizó, al igual que en el análisis previo, el número de derivaciones, la pertinencia de las solicitudes y las valoraciones solicitadas a AE de estos pacientes. En el CS Francia se comparó el número total de derivaciones a AE en el primer año del establecimiento de la agenda desde junio de 2013 hasta junio 2014 con las realizadas en los 2 años previos. Este análisis no se pudo realizar con los otros dos centros incluidos en el programa piloto ya que en junio 2014 se realizaron nuevas iniciativas para disminuir el número de derivaciones desde AP (protocolo de manejo de pacientes con hepatitis crónica por virus de la hepatitis C (VHC) y disponibilidad de solicitud de colonoscopia desde AP). Además, se realizó una encuesta de satisfacción a los facultativos de AP.

Ante los resultados obtenidos, se decidió establecer la agenda de gastroscopia precoz para dispepsia con datos de alarma para todas las áreas de AP asociadas al Hospital Universitario de Fuenlabrada (HUF).

<b>Fecha inicio</b>	Junio 2013	Febrero 2014	Octubre 2014
<b>Centros participantes</b>	CS Francia	CS Francia CS Cuzco CS El Naranjo	CS Francia CS Cuzco CS El Naranjo CS Alicante CS Castilla la Nueva CS Panaderas CS Humanes CS Parque Loranca
<b>Población atendida (&gt;15a)</b>	36577	80308	222753
<b>Exploraciones disponibles/semana</b>	5	5	12
<b>Evaluación de resultados</b>	Febrero 2014	Octubre 2014	Septiembre 2015

Tabla 3: Cronograma del proyecto

### 3. Población a estudio

La población a estudio incluye todos los pacientes derivados desde los distintos CS al HUF para la realización de una gastroscopia dentro de la agenda de dispepsia con datos de alarma.

#### 3.1. Criterios de inclusión

- Ser remitido a la unidad de endoscopias del Hospital Universitario de Fuenlabrada desde AP por el circuito de dispepsia con datos de alarma.
- Ser mayor de 14 años.

### 3.2. Criterios de exclusión

- Imposibilidad de realizar la gastroscopia o realización parcial de la misma.
- Disponer de una gastroscopia previa (desde el inicio de los síntomas por los que consulta).
- Diagnóstico previo de neoplasia gástrica, esofágica o esófago de Barrett.

## 4. Objetivos del estudio

El objetivo primario del estudio es valorar la repercusión de la agenda de gastroscopia precoz para pacientes con dispepsia y datos de alarma sobre las derivaciones desde AP al servicio de AD.

Como objetivos secundarios, se establecieron los siguientes:

- Evaluar la utilidad de los datos de alarma actuales a la hora de establecer la indicación de realizar una gastroscopia de manera preferente. También se propuso la creación de un modelo predictivo que permitiera mejorar la sensibilidad y especificidad de los criterios recomendados por las guías clínicas actuales.
- Describir la población remitida a la agenda de gastroscopia precoz para pacientes con dispepsia y datos de alarma.
- Describir los hallazgos endoscópicos e histológicos en la población remitida.
- Describir la adecuación de la toma de biopsias gástricas a las guías clínicas actuales.

## Métodos

- Describir la actitud de los facultativos de AP hacia la agenda de gastroscopia precoz.
- Evaluar las indicaciones realizadas, tanto en cuanto al número como a su adecuación, de cara a su posible implantación en otros centros.

## 5. Hipótesis

La hipótesis conceptual del proyecto es que una agenda de gastroscopia precoz para pacientes con dispepsia con datos de alarma en AP resulta una herramienta útil tanto desde el punto de vista de AP como de AE.

La hipótesis operativa es que la implantación de la agenda condiciona una disminución de las derivaciones de pacientes desde AP a las consultas de AD comparando los resultados del proyecto piloto con las derivaciones previas desde el mismo CS. Al mismo tiempo, la valoración desde AP se evalúa mediante una encuesta de satisfacción en los CS participantes.

## 6. Variables recogidas

En las definiciones de las variables empleadas en el estudio se incluyen tanto las variables recogidas en la hoja de recogida de datos (v. g: fecha de nacimiento) como las variables calculadas a partir de los datos recogidos (v.g: edad, esofagitis, hallazgos significativos).

### 6.1. Datos demográficos y epidemiológicos

- **Fecha de nacimiento:** recogida en formato dd/mm/aaaa.

- **Fecha de realización de la endoscopia:** recogida en formato dd/mm/aaaa.
- **Fecha de realización de la última endoscopia previa:** recogida en formato dd/mm/aaaa. En caso de disponer únicamente del año de la exploración, se usará el 30 de junio de ese año. En el caso de no tener gastroscopias previas, en la base de datos se recogerá la fecha 01/01/1900 para poder diferenciar los pacientes sin gastroscopia previa de aquellos en los que se haya perdido la información.
- **Edad:** variable cuantitativa continua. Definida como la edad al momento de la gastroscopia. Calculada a partir de las fechas de nacimiento y de realización de la gastroscopia.
- **Sexo:** variable dicotómica. Hombre/mujer.
- **Centro de salud:** variable categórica. Definida como el centro de salud desde el que se remite al paciente. Incluye todos los centros de salud participantes.
- **Facultativo del centro de salud:** variable categórica. Se recogen todos los facultativos que han remitido pacientes a la consulta. Se recogen codificados a partir de sus iniciales y del centro de salud al que pertenecen.
- **Endoscopista:** variable categórica. En función del facultativo responsable de la exploración. Si ha participado un médico interno residente, se recoge únicamente el facultativo responsable.
- **Fumador activo:** variable dicotómica. Aceptada en pacientes que refieren el consumo de al menos 1 cigarrillo diario en el último mes.
- **Tiempo de evolución:** variable cuantitativa. Tiempo transcurrido (en meses) desde el inicio de los síntomas hasta la realización de la gastroscopia. Si el tiempo de evolución es menor de 1 mes, se recoge como 0.
- **Tiempo de evolución corregida:** variable cuantitativa calculada a partir del tiempo de evolución. La corrección consiste en añadir 0,5 meses al tiempo recogido en la variable "tiempo de evolución", dado que es, en realidad, una variable continua que se recoge de manera trunca.
- **Antecedente familiar de primer grado de enfermedad ulcerosa péptica:** variable dicotómica. Se acepta si el paciente refiere presentar antecedentes de úlcera gástrica o duodenal en al menos un familiar de primer grado.
- **Antecedente familiar de primer grado de cáncer gástrico:** variable dicotómica. Se acepta si el paciente refiere presentar antecedentes de cáncer gástrico en al menos un familiar de primer grado.
- **Uso de ácido acetilsalicílico:** variable categórica binaria. Definida como la ingesta regular de AAS; al menos 3 días a la semana en el último mes.

## Métodos

- **Uso de antiinflamatorios no esteroideos (AINE):** variable categórica binaria. Definida como la ingesta regular de AINE; al menos 3 días a la semana en el último mes.
- **Tratamiento para la dispepsia:** variable categórica. Se ofrecen 4 posibles respuestas: “IBP”, “antiH2”, “otros” y “no”. Se define ante la pauta de tratamiento sintomático en los días previos a la realización de la gastroscopia. Se acepta la respuesta “IBP” ante el consumo de cualquier fármaco de la familia, a dosis simple o doble, en los 7 días previos. Se acepta la respuesta “antiH2” ante el consumo de cualquier fármaco de la familia de los inhibidores del receptor de histamina en los 7 días previos. Se acepta la respuesta “otros” ante el consumo de antiácidos o sucralfato en los 7 días previos. Si el paciente no ha tomado ningún tratamiento específico, se acepta la respuesta “no”.
- **Solicitud de valoración por atención especializada en los 2 meses tras la gastroscopia:** variable dicotómica. Definida como la solicitud desde AP, o directamente desde la unidad de endoscopias, de una valoración por parte del servicio de AD de nuestro centro en los dos meses siguientes a la realización de la gastroscopia.

### 6.2. Datos clínicos

#### 6.2.1. Síntomas

Todos los síntomas recogidos se definen como variables dicotómicas.

- **Dolor epigástrico:** definido como la presencia de dolor/molestia entre el apéndice xifoides y el ombligo de intensidad al menos moderada al menos 2 veces a la semana desde el inicio de los síntomas.
- **Distensión abdominal:** definida como la presencia de hinchazón, plenitud o aumento del perímetro abdominal con o sin relación con la ingesta al menos 2 veces a la semana desde el inicio de los síntomas.
- **Saciedad precoz:** definida como la imposibilidad de completar una comida de cuantía normal al menos 2 veces por semana desde el inicio de los síntomas.
- **Enfermedad por reflujo gastroesofágico:** definida de acuerdo a la definición de Montreal (Vakil, Van Zanten, et al., 2006) como la presencia de síntomas de reflujo que condicionan molestias o se presentan al menos 2 veces a la semana.

### 6.2.2. Datos de alarma

Todos los datos de alarma se presentan como variables dicotómicas.

- **Pérdida de peso:** definida como una reducción de al menos el 5% del peso corporal desde el inicio de los síntomas.
- **Disfagia:** definida ante la presencia de una dificultad al tragar, localizada a cualquier nivel del tracto digestivo desde la garganta hasta el abdomen, que condiciona cambios en los hábitos alimentarios (e. g: Si el paciente elimina alimentos de la dieta a los que asocia los síntomas o cambia la forma de cocinar los alimentos).
- **Disfagia progresiva:** definida ante la presencia de disfagia que se intensifica con el tiempo. La intensificación de los síntomas puede producirse tanto a nivel de la frecuencia de presentación (aumento del número de episodios semanales) o en cuanto a la calidad de la disfagia (paso de disfagia a sólidos a disfagia a sólidos y líquidos).
- **Disfagia para sólidos:** definida ante la presencia de disfagia que se presenta únicamente con la ingesta de alimentos sólidos.
- **Disfagia para líquidos:** definida ante la presencia de disfagia que se presenta únicamente con la ingesta de alimentos líquidos.
- **Vómitos persistentes:** definida ante la presencia de vómitos al menos 3 días a la semana desde el inicio de los síntomas.
- **Anemia:** definida ante la presencia de valores de hemoglobina inferiores a 13 g/dL en varones o 12 g/dL en mujeres.
- **Sangrado gastrointestinal:** definida ante la presencia de vómitos con restos hemáticos, heces sugestivas de melenas (aunque no hayan sido observadas por personal sanitario), hematoquecia o rectorragia.
- **Exploración física patológica:** definida ante la presencia de adenopatías, masas abdominales, hepatomegalia, o ictericia.
- **Edad mayor de 55 años:** variable continua calculada.
- **Presencia de datos de alarma:** variable categórica. Definida ante la presencia de al menos un dato de alarma incluyendo la edad mayor de 55 años.
- **Número de datos de alarma:** variable categórica. Definida según el número de datos de alarma presentes.

### 6.3. Variables endoscópicas

Las variables endoscópicas se definen de manera categórica. Los pacientes que presentan varios hallazgos en el mismo órgano (e. g: esofagitis

## Métodos

grado B y esófago de Barrett ó gastritis eritematosa y úlcera gástrica) se categorizan el hallazgo más grave.

La categoría “otros” en la hoja de recogida de datos incluye cualquier otro hallazgo que no se encuentre categorizado (se especifica en un campo abierto en la base de datos). Estos hallazgos incluidos en la categoría de otros se volcaron luego en variables dicótomicas creadas posteriormente para poder analizar los datos recogidos.

Los hallazgos que se definen de acuerdo a los hallazgos histológicos (e. g: esófago de Barrett, adenocarcinoma gástrico, enfermedad celiaca...) para el diagnóstico, únicamente se aceptan si se confirman en el estudio histológico, salvo en los casos en que así se especifique.

Únicamente si el paciente presenta un hallazgo no categorizado y otro categorizado (e. g: divertículo de Zenker y esófago de Barrett) se recogerán ambos empleando el campo abierto “Otros hallazgos”.

### 6.3.1. Esófago

- **Normal:** se define por exclusión, ante la ausencia de hallazgos esofágicos.
- **Esofagitis grado A:** de acuerdo a la clasificación de Los Ángeles (Armstrong et al., 1996) se define como la presencia de una o varias lesiones mucosas menores de 5 mm.
- **Esofagitis grado B:** definida como la presencia de una lesión mucosa mayor de 5 mm, sin continuidad entre la mucosa comprendida entre 2 lesiones.
- **Esofagitis grado C:** definida como la presencia de una lesión mucosa con continuidad entre la parte más prominente de varios pliegues mucosos, pero sin presentar una afectación circunferencial.
- **Esofagitis grado D:** definida como la presencia de una lesión mucosa circunferencial.

- **Esófago de Barrett:** definido como la presencia de metaplasia intestinal proximalmente respecto a la unión gastroesofágica.
- **Neoplasia esofágica:** definido como la presencia tanto de carcinoma epidermoide como de adenocarcinoma esofágico.
- **Otros hallazgos:** campo abierto. A lo largo del desarrollo del estudio se han ido encontrando los siguientes hallazgos, que, posteriormente, para el manejo de datos, se convirtieron en variables categóricas (si/no):
- **Eosinofilia esofágica:** definida de acuerdo a la guía clínica del American College of Gastroenterology (Dellon et al., 2013) como la presencia de eosinófilos en el epitelio esofágico.
- **Anillo esofágico:** definido ante la presencia de una estenosis benigna fija que condiciona una estenosis del calibre esofágico.
- **Anillo de Schatzki:** definido ante la presencia de un anillo esofágico situado justo sobre la unión escamocolumnar de tal forma que su cara distal se encuentra tapizada de mucosa columnar (Schatzki, 1963).
- **Esofagitis candidiásica:** definida ante la presencia de lesiones esofágicas sugestivas (placas blanquecinas, móviles, repartidas a lo largo del esófago) junto con una confirmación microbiológica.
- **Inlet patch:** definido ante la presencia de un área no sobreelevada de mucosa asalmonada en el tercio proximal del esófago. No precisa confirmación histológica.
- **Hernia de hiato:** definida ante la presencia de protrusión hacia el tórax de la cámara gástrica a través del hiato esofágico. Endoscópicamente se define ante la presencia de mucosa gástrica 2 cm por encima de la impresión diafragmática (incluye hernias tipo I y III) o una compresión extrínseca anular sobre el fundus gástrico (tipo II) (Kohn et al., 2013).

### 6.3.2. Estómago

- **Normal:** se define por exclusión ante la ausencia de hallazgos en la cámara gástrica.
- **Gastritis eritematosa:** aceptada la presencia de edema y eritema, de manera homogénea o parcheada, en ausencia de erosiones o úlceras.
- **Gastritis erosiva:** definida ante la presencia de al menos una solución de continuidad de la capa mucosa, de pequeño tamaño (<5 mm), no excavadas, cubiertas de fibrina o coágulos negros, en ausencia de úlceras en cualquier localización de la cámara gástrica.
- **Úlcera gástrica:** definida ante la presencia de al menos una úlcera (lesión excavada de bordes eritematosos con fondo cubierto de fibrina, coágulos o con sangrado activo), independientemente de su tamaño y de su localización en la cámara gástrica.

- **Neoplasia gástrica:** definida ante la presencia de una lesión maligna gástrica. Incluye adenocarcinomas, linfomas o cualquier otro tumor maligno cuyo origen primario sea la cámara gástrica. Requiere confirmación histológica.
- **Otros hallazgos:** campo abierto. A lo largo del desarrollo del estudio se han ido encontrando los siguientes hallazgos:
- **Pólipo gástrico hiperplásico:** definido ante la presencia de pólipos gástricos con una proliferación de células foveolares recubriendo criptas distorsionadas y elongadas que se extienden en la lámina propia (Goddard et al., 2010).
- **Pólipos de glándulas fúndicas:** definidos como aquellos pólipos situados en el cuerpo gástrico que presentan un epitelio gástrico corporal dispuesto en de manera desordenada o microcística, con glándulas tortuosas.
- **Páncreas ectópico:** definido como una lesión de aspecto submucoso, generalmente umbilicada, en la que se confirma la presencia de tejido pancreático en el análisis histológico (ya sea de muestras tomadas en la gastroscopia o en exploraciones posteriores).
- **Lesión subepitelial gástrica:** definido ante la confirmación mediante técnicas de imagen (ecoendoscopia, tomografía computerizada (TC)) o mediante la técnica de biopsia sobre biopsia en la gastroscopia, de la presencia de una lesión de la pared gástrica originada de cualquiera de las capas de la pared gástrica excepto la mucosa. Incluye sólo las lesiones subepiteliales de las que no se dispone una confirmación histológica o endosonográfica al finalizar el periodo del estudio.
- **Estenosis pilórica benigna:** definida ante la presencia de una estenosis pilórica significativa de naturaleza benigna. Se acepta como significativa si condiciona síntomas (vómitos, saciedad precoz...) o si impide el paso del endoscopio.
- **Gastritis crónica atrófica autoinmune:** definida de acuerdo al diagnóstico alcanzado en consultas basado en la presencia de hallazgos endoscópicos (atrofia gástrica a nivel de cuerpo y/o fundus), histológicos (inflamación crónica a nivel principalmente del cuerpo gástrica, atrofia o metaplasia grave a nivel de la mucosa oxíntica, hiperplasia de las células enterocromafin-like en las glándulas atróficas) y analíticos (presencia de anticuerpos anti factor intrínseco, anti células parietales o déficit de vitamina B12) (Varbanova, Frauenschläger, & Malfertheiner, 2014).
- **Adenoma gástrico:** definidas ante la presencia de lesiones adenomatosas vellosas, tubulovellosas o tubulares en ausencia de hallazgos que sugieran malignidad.
- **Lipoma:** definida ante la presencia de aquellas lesiones subepiteliales en las que se dispone un diagnóstico histológico o endosonográfico de lipoma.

- **Ectasia gástrica vascular antral (GAVE):** definida ante la presencia de secciones longitudinales que radian desde el píloro hasta el antro de mucosa rojiza no sobreelevada (Payen et al., 1995).

### 6.3.3. Duodeno

- **Normal:** Se define por exclusión ante la ausencia de hallazgos duodenales.
- **Duodenitis eritematosa:** aceptada la presencia de edema y eritema, de manera homogénea o parcheada, en ausencia de erosiones o úlceras.
- **Duodenitis erosiva:** definida ante la presencia de al menos una solución de continuidad de la capa mucosa, de pequeño tamaño (<5 mm), no excavadas, cubiertas de fibrina o coágulos negros, en ausencia de úlceras en cualquier localización del duodeno.
- **Úlcera duodenal:** definida ante la presencia de al menos una úlcera (lesión excavada de bordes eritematosos con fondo cubierto de fibrina, coágulos o con sangrado activo), independientemente de su tamaño y de su localización en el duodeno.
- **Otros hallazgos:** campo abierto. A lo largo del desarrollo del estudio se han ido encontrando los siguientes hallazgos:
- **Enfermedad celíaca:** definida ante la combinación de síntomas digestivos, hallazgos histológicos compatibles (atrofia vellositaria, hipertrofia de criptas, linfocitosis intraepitelial) y presencia de autoanticuerpos antitransglutaminasa o antiendomiso. En caso de hallazgos incompletos, se acepta el diagnóstico si se cumplen los criterios de Catassi (Catassi & Fasano, 2010).
- **Giardiasis:** definida ante la presencia de protozoos en el estudio histológico.

### 6.3.4. Test de ureasa

- **Test de ureasa:** variable categórica. Se definen 4 posibles respuestas: “positivo”, “negativo”, “indeterminado” y “no realizado”. Se definen como positivo, negativo e indeterminado los test que cumplen los criterios establecidos por el fabricante para dichos resultados. Como no realizados se categorizan todos los pacientes a los que no se les realizó dicho test.

#### 6.4. Variables histológicas

- **Valoración histológica gástrica completa:** variable dicotómica. Se define de acuerdo al número de biopsias tomadas del estómago y a su manejo. Se acepta como tal cuando se han tomado al menos biopsias del antro (curvadura mayor y menor) y del cuerpo gástrico (curvadura mayor y menor) remitiéndose como muestras diferenciadas para el estudio histológico, de acuerdo a las recomendaciones de la Sociedad Europea de Endoscopia Gastrointestinal (ESGE) (Dinis-Ribeiro et al., 2012). Incluye por tanto también las tomadas de acuerdo al protocolo de Sydney modificado (Dixon, Genta, Yardley, & Correa, 1996) y los mapeos gástricos.
- **Identificación de *H. pylori*:** variable dicotómica. Definida ante la presencia de bacilos compatibles con *H. pylori* en al menos una de las biopsias tomadas.
- **Atrofia gástrica:** variable dicotómica. Definida ante la desaparición leve, moderada o grave, de las glándulas apropiadas (mucosecretoras u oxínticas) según la región gástrica valorada.
- **Atrofia gástrica extensa:** variable dicotómica. Aplicable únicamente en los sujetos en los que la variable valoración histológica gástrica completa es positiva. Definida ante la presencia de atrofia en al menos una biopsia del antro y al menos otra del cuerpo.
- **Metaplasia intestinal:** variable dicotómica. Se define como la sustitución del epitelio gástrico, superficial, foveolar y glandular por epitelio intestinal. Incluye todos los subtipos (I, II y III) de metaplasia intestinal.
- **Metaplasia intestinal extensa:** variable dicotómica. Aplicable únicamente en los sujetos en los que la variable valoración histológica gástrica completa es positiva. Definida como la presencia de metaplasia en al menos una biopsia del antro y al menos otra del cuerpo.
- **Displasia:** variable categórica, con 3 opciones posibles: ausente, leve o grave. Se define la presencia de displasia ante la presencia de atipia celular, diferenciación celular alterada y cambios arquitecturales. La displasia leve se define, entre otras características, ante la presencia de núcleos de localización basal, de cromatina densa, mientras que la displasia grave presenta núcleos irregulares, que se extienden en la región apical, con nucléolos prominentes y cromatina menos densa como hallazgos más característicos (Lauwers & Riddell, 1999).

### 6.5. Encuesta de satisfacción

La encuesta de satisfacción se ofreció a los facultativos de todos los centros participantes. La encuesta se realizó pasados al menos 6 meses desde la puesta a disposición de la agenda para ese centro. La encuesta se realizó aprovechando una serie de sesiones formativas sobre el cribado del cáncer de colon realizadas en los distintos centros, entregándose a los asistentes a la sesión y recogiendo el mismo día. Se diseñó una encuesta anónima y voluntaria con las siguientes variables:

- **Uso de la agenda:** variable dicotómica. Definido según lo respondido a la pregunta: “¿Ha usado en alguna ocasión la agenda de gastroscopia para pacientes con dispepsia y datos de alarma?”
- **Razones de no uso:** serie de variables dicotómicas. Definidas a partir de lo respondido a una pregunta a la que se ofrecen varias respuestas posibles y un campo abierto para posibles motivos no recogidos entre las respuestas ofertadas. La pregunta es: “En caso de no haberla usado nunca ¿Podría decirnos la razón?”. Las respuestas, que definen las variables, son:
- **Ausencia de casos de dispepsia con datos de alarma:** variable asociada a la respuesta: “No se me ha presentado ningún caso”
- **Error de comunicación respecto al establecimiento:** variable asociada a la respuesta: “No conocía la existencia de esta agenda”.
- **Error de comunicación respecto al funcionamiento:** variable asociada a la respuesta: “No conocía los criterios de derivación”.
- **Disparidad de criterios: variable asociada a la respuesta:** “Considero que estos pacientes han de ser valorados por un médico especialista en digestivo antes de solicitar ninguna prueba”.
- **Ausencia de utilidad:** variable asociada a la respuesta: “No me parece que aporte ninguna ventaja respecto a lo que a disponemos”.
- **Utilidad de la agenda:** variable dicotómica. Definida según la pregunta: “¿Considera que la disponibilidad de esta agenda resulta útil para su práctica habitual?”. Ofrece 2 opciones: “Si” o “No”.
- **Intención de uso:** variable categórica tipo Likert. Se define según la pregunta: “¿Planea usar esta agenda en el futuro si se le planteara el caso?”. Ofrece 5 posibles respuestas: “Seguramente si”; “posiblemente lo haga”; “no lo sé”; “posiblemente no lo haga”; “seguramente no”.

### 6.6. Variables resultado calculadas

- **Infección por *H. pylori*:** Calculada a partir de las variables “identificación de *H. pylori*” y “test del aliento”. Se acepta la infección por *H. pylori* si en cualquiera de ellas se obtiene un resultado positivo.
- **Enfermedad péptica:** Calculada a partir de las variables “úlcera gástrica”, “ulcera duodenal” o “estenosis pilórica benigna”. Se acepta si en cualquiera de las previas se obtiene un resultado positivo.
- **Neoplasia a otros niveles:** Calculada a partir del campo abierto otros hallazgos. Definida ante el hallazgo de una tumoración maligna extragástrica, demostrada histológicamente, en los dos meses de seguimiento posteriores a la gastroscopia.
- **Esofagitis:** Calculada a partir de la variable categórica “esófago”. Incluye 3 categorías: ausente, si no hay lesiones sugestivas de esofagitis, leve, si se trata de lesiones grado A o B según la clasificación de Los Ángeles o grave si presenta lesiones grado C o D o esófago de Barrett.
- **Esofagitis grave:** Calculada a partir de la variable categórica “Esófago”. Aceptada si en ésta presenta esofagitis grado C, D o esófago de Barrett.
- **Hallazgo significativo:** definida a partir de las variables “úlcera gástrica”, “úlcera duodenal”, “neoplasia gástrica”, “neoplasia esofágica” y “esofagitis grave”. Se acepta si se observa un resultado positivo en cualquiera de estas variables.
- **Hallazgo significativo ampliado:** definida a partir de las variables “úlcera gástrica”, “úlcera duodenal”, “neoplasia gástrica”, “neoplasia esofágica”, “neoplasia a otros niveles”, “enfermedad celiaca”, “estenosis pilórica benigna”, “adenoma gástrico”, “esofagitis eosinofílica”, “anillo esofágico”, “esofagitis candidiásica” “ectasia gástrica vascular antral” y “displasia”. Aceptada ante la presencia de al menos un resultado positivo en cualquiera de estas variables.
- **Ausencia de hallazgos relevantes:** Pretende incluir aquellos pacientes que no precisan seguimiento o intervención y que se hubieran podido diagnosticar con un test del aliento. Definida a partir de las variables “úlcera gástrica”, “úlcera duodenal”, “neoplasia gástrica”, “neoplasia esofágica”, “neoplasia a otros niveles”, “enfermedad celiaca”, “estenosis pilórica benigna”, “adenoma gástrico”, “esofagitis eosinofílica”, “anillo esofágico”, “esofagitis candidiásica”, “esofagitis”, “giardiasis”, “displasia”, “atrofia gástrica difusa”, “metaplasia gástrica difusa”, “pólipo gástrico hiperplásico”, “lesión subepitelial gástrica”, “ectasia gástrica vascular antral”, De esta manera se define como los pacientes que presenten ausencia de hallazgos esofágicos (o hernia de hiato), ausencia de hallazgos gástricos (o gastritis eritematosa, atrofia o metaplasia no difusas) y ausencia de hallazgos duodenales (o duodenitis eritematosa).

También incluye a los pacientes con infección por *H. pylori* sin ningún otro hallazgo significativo ampliado.

### 6.7. *Recogida de datos*

Las variables se recogieron de la siguiente manera: los datos demográficos y epidemiológicos se recogieron en la entrevista clínica previa a la gastroscopia. Aquellos presentes en la historia clínica electrónica (v g: fecha de nacimiento, fecha de la gastroscopia, fecha de endoscopias previas, centro de salud...) se confirmaron en la misma antes de pasarlas desde la hoja de recogida de datos a la base de datos. Los datos clínicos se recogieron en la entrevista previa a la gastroscopia. En caso de haber discrepancias entre la solicitud del médico de AP y lo referido por el paciente (v g: en cuanto a la duración de los síntomas), se recogieron en la base de datos los datos referidos por el paciente. Las variables endoscópicas se recogieron tras la realización de la exploración. Las variables histológicas y la solicitud de valoración por AD, se recogieron 2 meses después de la gastroscopia. La encuesta a los facultativos de AP se entregó en cada uno de los centros. Una vez pasada una semana, se nos remitieron las encuestas cumplimentadas vía fax. Los datos concernientes a las derivaciones desde AP (CS Francia) a las consultas de AD se remitieron desde los servicios administrativos del hospital Universitario de Fuenlabrada.

## 7. **Análisis estadístico**

## Métodos

El análisis estadístico se realizó con el programa Stata (StataCorp 2013. College Station, TX).

### *7.1 Descripción de datos.*

Las variables categóricas se describen con porcentajes e intervalos de confianza al 95% si precisan. La distribución de las variables continuas se valoró mediante la prueba de Shapiro-Wilk e histogramas que representen la distribución de las variables. Las variables continuas con una distribución normal se presentan como media y desviación estándar y aquellas que presentan una distribución no normal se presentan con su mediana y el rango intercuartílico.

Las tasas de solicitudes se calcularon en base a los datos obtenidos una vez la agenda se abrió a todos los CS del área. Se ofrecen las tasas crudas y también estandarizadas por edad mediante procedimientos indirectos.

### *7.2. Contraste de hipótesis*

Se empleó el test de Chi cuadrado para valorar diferencias entre variables categóricas. A la hora de valorar variables continuas de distribución normal se emplearon los test basados en la t de Student y para las variables con distribuciones no normales se emplearon los test de Wilcoxon. Para comparar las derivaciones desde AP se aparearon los datos en función del mes, dada la estacionalidad de las derivaciones. Todos los test se realizaron de

manera bilateral. Se estableció un valor de  $p=0,05$  como el umbral para definir la significación estadística.

### 7.3. Modelos predictivos

Los modelos predictivos se desarrollaron empleando modelos de regresión. Si bien en el proyecto inicial se planteó realizar un modelo predictivo para los hallazgos significativos, ante los hallazgos encontrados, se planteó el desarrollo de dos distintos modelos predictivos, todos basados en la misma metodología, cambiando entre ellos la variable dependiente. De esta forma, según la variable dependiente se definen:

- **Modelo de hallazgos significativos:** la variable dependiente se define según lo establecido en el protocolo inicial del estudio como hallazgos significativos. De esta forma, la variable dicotómica hallazgos significativos se define ante la presencia de úlceras gástricas, úlceras duodenales, esofagitis grave (grados C o D de la clasificación de Los Ángeles) y neoplasias gástricas o esofágicas.
- **Modelo de hallazgos significativos ampliado:** Se decidió realizar este modelo ante la presencia de hallazgos significativos, que requieren una intervención por otros especialistas, endoscopias terapéuticas o seguimiento posterior en las consultas de AD por precisar tratamiento específico. Aparte de los hallazgos significativos descritos previamente incluye también la presencia de estenosis esofágicas o pilóricas, esofagitis eosinofílica, esofagitis candidiásica, esófago de Barrett, enfermedad celiaca, adenomas gástricos, displasia gástrica o neoplasias

## Métodos

a otros niveles. Si bien el diagnóstico de neoplasias a otros niveles no se logra, obviamente, mediante la gastroscopia, creemos que el descartar un origen gastroesofágico en estos pacientes de manera precoz en vez de haberse hecho un manejo sintomático de los síntomas dispépticos, amerita su inclusión en esta categoría.

El proceso empleado en los dos modelos predictivos se describe a continuación. En un primer momento se evalúa la relación entre las variables recogidas, demográficas, epidemiológicas, clínicas o endoscópicas y la variable dependiente mediante técnicas de regresión logística binaria simple. Aquellas que presentaron  $p < 0,15$  en los estudios preliminares de regresión simple se incluyeron en el proceso de construcción del modelo predictivo. Las variables seleccionadas en el estudio preliminar y las interacciones entre ellas se incluyeron en el proceso de construcción de los modelos predictivos. Todos los posibles modelos predictivos se compararon mediante los índices de información de Akaike, el criterio de información bayesiana y la prueba de bondad de ajuste de Hosmer-Lemeshow. En caso de obtenerse modelos similares en estos parámetros, se priorizarán los más parsimoniosos. Dado que, a la hora de decidir los sujetos candidatos a gastroscopia, el objetivo principal de los modelos es una alta sensibilidad (es decir, disminuir al máximo el número de falsos negativos) en los modelos elegidos se valoraron distintos puntos de corte para aumentar la sensibilidad del modelo predictivo.

La valoración de la fiabilidad de los modelos se realizará mediante una valoración interna, en la misma muestra que ha servido para estimar el modelo, mediante un sistema de validación cruzada.

#### *7.4. Precisión diagnóstica*

Para comparar la precisión diagnóstica de los distintos datos de alarma y de la presencia de al menos uno de ellos se emplean las siguientes medidas: sensibilidad (cociente entre los verdaderos positivos y el total de sujetos que presentan la variable resultado), especificidad (cociente entre los verdaderos negativos y el total de sujetos que no presentan la variable resultado), valor predictivo positivo (cociente entre los verdaderos positivos y el total de sujetos con un resultado positivo) valor predictivo negativo (cociente entre los verdaderos negativos y el total de sujetos con un resultado negativo) y valor predictivo global (cociente entre los sujetos correctamente clasificados y el total de sujetos incluidos.). Como medidas de resumen, se emplearán también la razón de verosimilitud positiva (cociente entre la sensibilidad entre 1 menos la especificidad, es la odds preprueba de diagnosticar la enfermedad con un resultado positivo) y la razón de verosimilitud negativa (cociente entre 1 menos la sensibilidad y la especificidad). Por último, la odds ratio diagnóstica es el cociente entre la razón de verosimilitud positiva y la razón de verosimilitud negativa.

#### *7.5. Tamaño muestral*

En el diseño del presente estudio no se estimó un tamaño muestral previamente al inicio. Se establecieron unos marcos temporales en los que valorar la pertinencia de continuar el proyecto. En el establecimiento del proyecto piloto se establecieron 2 evaluaciones, una aproximadamente a los 6

## Métodos

meses de su inicio y otra a los 12 meses. Dado que una de las variables de interés era el número de derivaciones a digestivo de los pacientes con datos de alarma, los análisis se realizaron con una demora de 2 meses respecto a lo inicialmente establecido. Una vez puesta a disposición de todos los CS la agenda, se realizó un análisis de su funcionamiento a los 3 meses, de cara a identificar problemas en el circuito de derivación. El análisis definitivo se produjo a los 6 meses del establecimiento de la agenda. Las encuestas de satisfacción se realizaron en los CS participantes tras al menos 6 meses de disponibilidad de la agenda.

## **8. Consideraciones éticas**

El presente estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada. El día 26 de Julio de 2013 se obtuvo un aprobado condicionado a cambios en el proyecto, obteniéndose el aprobado definitivo a fecha 3 de octubre de 2013 con el número de referencia 13/26.

El estudio se llevó a cabo de acuerdo a las recomendaciones establecidas para estudios científicos de investigación en seres humanos basadas en las Normas de Buena Práctica Clínica internacionales que garantizan los principios de la Declaración de Helsinki, así como en la actual legislación española en materia de proyectos de investigación (ley 14/2007).

Las variables clínicas, endoscópicas e histológicas previamente definidas se recogieron en un primer momento en una hoja de recogida de datos (anexo I) diseñado expresamente para el presente estudio. Esta

información fue posteriormente trasferida a una base de datos creada mediante el programa SPSS (SPSS Inc. Chicago, Illinois).

El manejo de la encuesta de satisfacción realizada a los facultativos de AP se produjo de manera análoga. En primer lugar, se recogieron las encuestas rellenas por los facultativos de AP de manera anónima (anexo II) y en un segundo tiempo se transfirió la información a otra base de datos creada mediante SPSS.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito para la inclusión en el estudio de todos los participantes (Anexo III) previamente a la realización de la gastroscopia.



# RESULTADOS

## **1. Evaluación del proyecto piloto en el CS Francia**

El proyecto piloto en colaboración con el CS Francia se llevó a cabo entre junio 2013 y enero 2014. Pasados 3 meses de su establecimiento se realizó una reunión con los facultativos de AP para una evaluación inicial y valorar mejoras organizativas (cauces de derivación, tipo de solicitud, etc.).

### *1.1. Descripción de la muestra*

En el intervalo descrito se incluyeron un total de 52 sujetos. El 61,5% fueron mujeres. La mediana de edad fue de 56 años (IQR: 45,3-62,3). En cuanto a sus síntomas, la mediana de duración antes de la gastroscopia fue de 5,5 (2-11) meses. El 76,9% presentaba dolor epigástrico, el 36,5% saciedad precoz y el 48,1% distensión abdominal. Se documentó clínica compatible con ERGE en el 53,8%.

### *1.2. Datos de alarma*

El dato de alarma más frecuentemente aducido fue la edad, en el 57,7%. Por orden de frecuencia, los siguientes fueron la pérdida de peso en el 25%, la anemia en el 23,1% y la disfagia en el 11,5%. El sangrado gastrointestinal se presentó en el 7,7% y ningún paciente fue derivado por hallazgos patológicos en la exploración física.

### *1.3. Derivaciones posteriores*

En los dos meses siguientes a la realización de la gastroscopia, se solicitó cita en consultas de AD al 25% (IC 95%: 14,8-39%) de la muestra.

### *1.4. Hallazgos principales*

De una manera somera, ya que los hallazgos de la muestra global se describirán detenidamente, se encontraron hallazgos significativos en el 11,5%. Se identificaron neoplasias gástricas en el 1,9%, úlceras pépticas en el 5,8% y esofagitis graves en el 1,9%.

### *1.5. Adecuación de la indicación*

El 82,7% (69,4-90,9%) de los pacientes remitidos presentaban indicación de realizar una gastroscopia precoz según los criterios establecidos para ello.

### *1.6. Valoración de la primera fase del proyecto*

La valoración del proyecto piloto resultó positiva tanto desde AP como desde AE. Las indicaciones eran correctas en una proporción mayor del 80% y tres de cada cuatro pacientes no requirieron valoración en la consulta de Digestivo. Por parte de AP, la disponibilidad de una gastroscopia en un plazo de aproximadamente 2 semanas fue muy valorada. Dada la mediana de 2 solicitudes semanales (rango: 0-4), se decidió ampliar el proyecto a otros 2 CS.

## **2. Evaluación del proyecto piloto en los CS Francia, Cuzco y El Naranjo**

La ampliación del proyecto piloto a otros dos CS se realizó para evaluar si en otros centros con menor colaboración previa con nuestro servicio se obtenían resultados similares a los observados en el CS Francia. Se ofrecieron un total de 5 exploraciones semanales para los 3 centros de salud participantes.

### *2.1. Descripción de la muestra*

Hasta el 30 de septiembre de 2014 se incluyeron un total de 111 sujetos. El 60,4% fueron mujeres y la mediana de edad fue de 57,4 años (45,5-64,1). La proporción de fumadores fue del 24,5%. El 10,1% presentaba antecedentes de primer grado de cáncer gástrico y el 19,3% de enfermedad ulcerosa péptica. Realizaban tratamiento con AAS el 11% y el 21,3% tomaba AINE regularmente. A la hora de la endoscopia, el 35,8% estaba en tratamiento con IBP, el 7,3% con antiH2, el 2,8% tomaba otros tratamientos para sus síntomas y el 54,1% no estaba tomando ninguna medicación específica.

La mediana de duración de los síntomas antes de la gastroscopia era de 4,5 (2,5-9,5) meses. El 78% presentaba epigastralgia, el 35,8% saciedad precoz y el 37,6% distensión abdominal. Se documentó clínica compatible con ERGE en el 47,7%.

### *2.2. Datos de alarma*

El dato de alarma más frecuente fue la edad, el 57,7% tenía 55 o más años. El 25,7% presentaba una pérdida de peso significativa, el 18,3% anemia y el 11,9% disfagia. Más infrecuentes fueron el sangrado gastrointestinal (9,2%), los vómitos (4,6%) y una exploración física patológica (0,9%).

### *2.3. Derivaciones posteriores*

Pasados dos meses desde la realización de la gastroscopia, se había solicitado valoración en las consultas externas de AD al 20,7% (14,1-29,4%) de la muestra.

### *2.4. Hallazgos principales*

Se identificaron hallazgos significativos en el 9,9% (5,5-17,2%) de la muestra. Se identificaron úlceras pépticas en el 3,6% y neoplasias gástricas o esofágicas en el 1,8%.

### *2.5. Adecuación de la indicación*

El 84,7% (76,6-90,3%) de las exploraciones se consideraron como adecuadamente indicadas, ya que presentaban al menos un dato de alarma.

### *2.6. Impacto sobre las derivaciones a consultas de Aparato Digestivo*

## Resultados

La evaluación del impacto de la agenda de gastroscopia precoz sobre las derivaciones del CS Francia se realizó respecto a las derivaciones en los 2 años previos al establecimiento de la agenda. En esos dos años previos, la mediana mensual de derivaciones fue de 59 pacientes (IQR: 48-64,5; rango: 27-92). Durante el estudio piloto, la mediana mensual fue de 48 pacientes (IQR: 36-54,5; rango: 25-64). Dado que las derivaciones suelen tener fluctuaciones estacionales, se compararon las derivaciones de cada mes con el mismo mes de los 2 años previos. A pesar de lo corto del intervalo evaluado, se observó una reducción significativa en el número de derivaciones mensual, con una diferencia de 11 sujetos (5,9-16),  $p < 0,001$ .

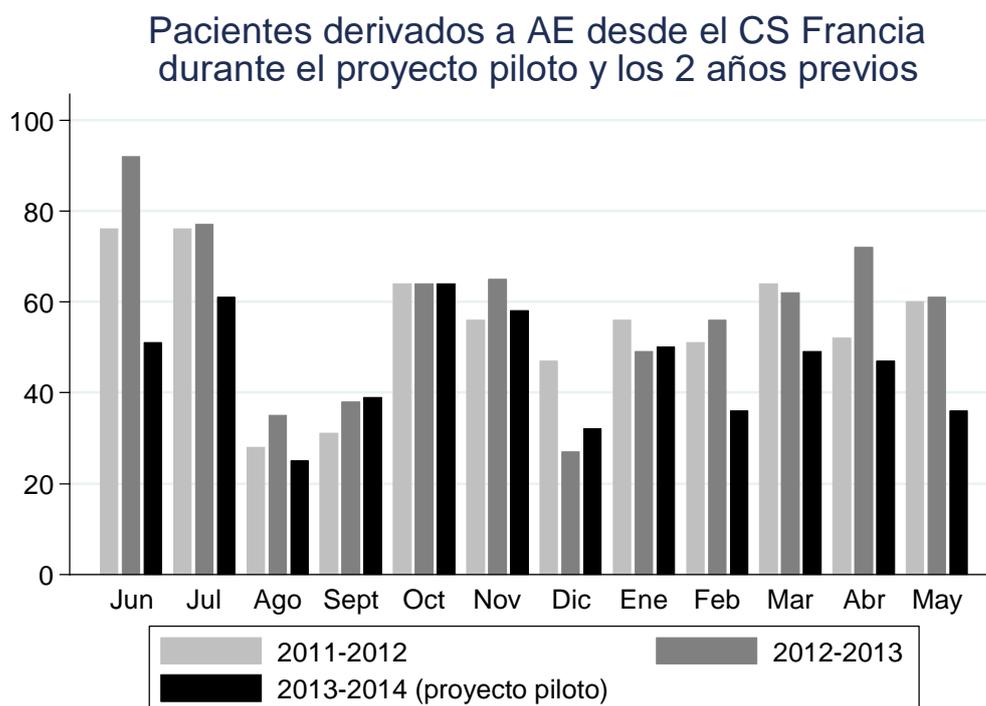


Figura 1: Efecto del proyecto piloto sobre el número de derivaciones

### 2.7. Valoración por los facultativos de AP de los CS Francia y Cuzco

La encuesta de satisfacción fue completada por 24 facultativos, 11 del CS Francia y 13 del CS Cuzco. El 66,7% de los encuestados habían usado la agenda al menos en una ocasión. Entre los facultativos que no habían hecho uso de la agenda, el motivo más frecuente fue el no haber valorado ningún paciente que cumpliera criterios (87,5%) mientras que un facultativo (12,5%) no conocía los criterios de derivación. El 100% de los encuestados consideraba la agenda como útil para su práctica clínica habitual. Al interrogarles sobre el empleo de la agenda, el 95,8% refirieron que seguramente harían uso de ella mientras que el 4,2% posiblemente lo harían.

### *2.8. Valoración de la segunda fase del proyecto*

La valoración de la segunda fase del proyecto resultó similar a la realizada tras la primera fase. Por un lado, los criterios de adecuación se cumplían en una proporción alta, más del 80% de las solicitudes. Por otro, se observó una reducción significativa en las derivaciones a AE desde AP desde el establecimiento de la agenda y la proporción de pacientes sometidos a endoscopia que requerían valoración en consultas de AD se mantuvo por debajo del 25%. Por último, la encuesta realizada a los facultativos de AP mostraba una valoración muy favorable también por su parte. Ante estos datos, se decidió ampliar la agenda para ponerla a disposición de todos los CS adscritos al HUF.

## **3. Muestra global**

## Resultados

### 3.1 Descripción de la validez de los datos

Para evaluar la validez de los datos se establecieron las reglas lógicas que se detallan a continuación:

- Cada identificador (Id) debe corresponder a un único sujeto en la base de datos
- Todos los sujetos han de tener un valor válido en la variable esófago
- Todos los sujetos han de tener un valor válido en la variable estomago
- Todos los sujetos han de tener un valor válido en la variable duodeno
- Todos los sujetos han de tener un valor válido en la variable sexo
- La fecha de la gastroscopia ha de situarse entre el 01/01/2013 y el 31/07/2015
- La diferencia entre la fecha de la gastroscopia y la de nacimiento (la edad) ha de estar entre 14 y 99 años.
- En caso de haberse realizado una gastroscopia previa, la fecha de ésta ha de ser anterior a la de la fecha de la gastroscopia recogida en el estudio.
- En caso de haberse recogido en la variable “valoración histológica gástrica completa” una respuesta positiva, ha de haber un valor válido en la variable “atrofia gástrica extensa”.
- En caso de haberse recogido en la variable “valoración histológica gástrica completa” una respuesta positiva, ha de haber un valor válido en la variable “metaplasia gástrica extensa”.

Mediante este procedimiento se identificaron un total de 29 errores (9 fechas de nacimiento, 6 fechas de gastroscopia, 3 valores ausentes en la

variable duodeno, 3 valores ausentes en la variable atrofia gástrica extensa, 3 variables ausentes en la variable metaplasia gástrica extensa, 2 fechas de gastroscopia previa, 1 ausente en la variable sexo, 1 número identificador erróneo, y 1 ausente en la variable estómago). Estos errores se corrigieron sobre la tabla original en SPSS.

De la muestra inicial de 355 sujetos, se excluyeron 2 pacientes (0,6%), ambos por no poderse realizar una exploración completa por intolerancia.

Las variables en las que se identificaron datos perdidos se exponen en la siguiente tabla. Las variables sintomáticas ausentes consisten en dolor epigástrico, distensión abdominal, saciedad precoz y enfermedad por reflujo gastroesofágico. Los datos de alarma ausentes consisten en pérdida de peso, disfagia, disfagia progresiva, disfagia para sólidos, disfagia para líquidos, vómitos persistentes, anemia, sangrado gastrointestinal, exploración física patológica. Estos datos están ausentes en los mismos dos sujetos de la muestra en todos los casos.

Variable	Nº de casos perdidos	Proporción de casos perdidos
Antecedente familiar de primer grado de cáncer gástrico	24	6,8%
Antecedente familiar de primer grado de enfermedad ulcerosa péptica	22	6,2%
Fumador activo	15	5,1%
Uso de AAS	11	3,1%
Uso de AINE	11	3,1%
Tratamiento para la dispepsia	8	2,3%
Variables sintomáticas	2	0,6%

## Resultados

Datos de alarma	2	0,6%
Tiempo de evolución	2	0,6%

Tabla 4: Proporción de pérdidas según variables.

### 3.2 Descripción de la muestra

Tras eliminar de la base de datos los 2 pacientes que presentaban un criterio de exclusión, la muestra incluyó un total de 353 sujetos.

#### 3.2.1. Características demográficas

La mediana de edad fue de 56,4 años (IQR: 45,5-64,3; rango: 14,7-92,3). El 61,2% eran mujeres y la proporción de fumadores fue del 24,2%.

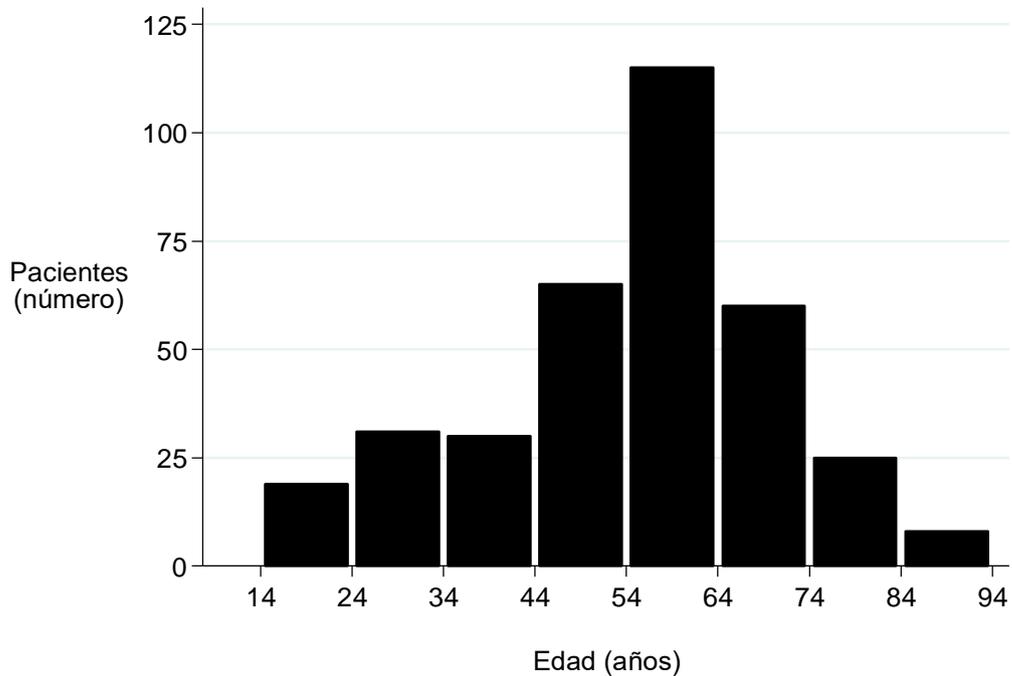


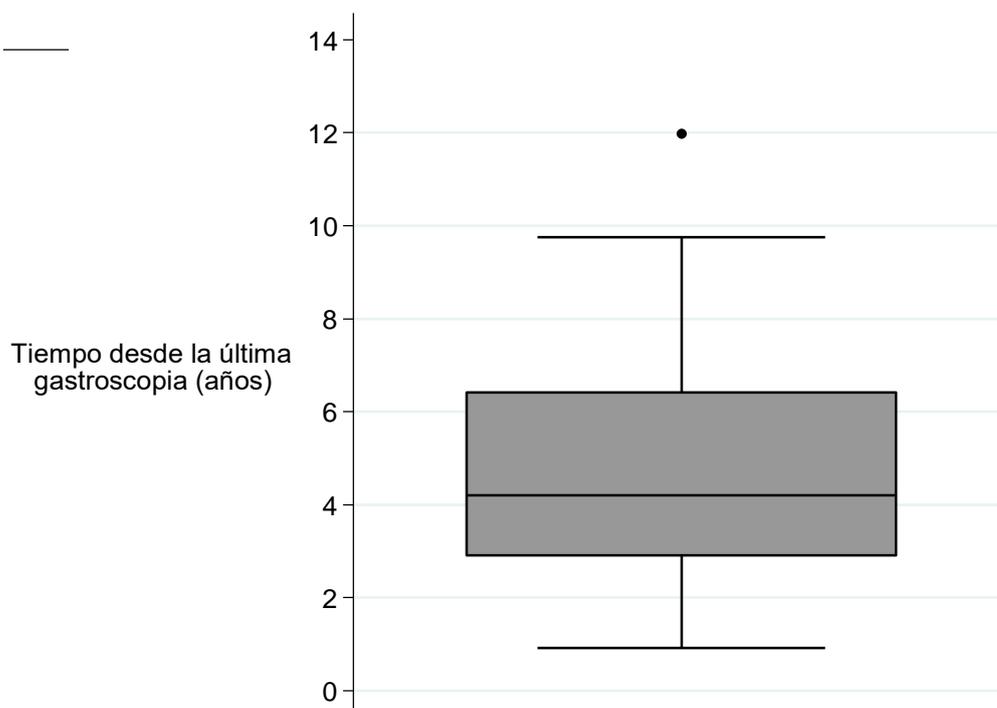
Figura 2: Histograma de la edad de la muestra

Refirieron antecedentes familiares de primer grado de enfermedad ulcerosa péptica el 17,5% y de neoplasia gástrica el 8,5%.

El 11,3% tomaba AAS de manera regular mientras que el 22,5% tomaba antiinflamatorios al menos 3 días a la semana en el mes previo a la gastroscopia. En el 7,1% no se especificó el tipo de AINE. Entre los que especificaron el tipo de AINE, el 11,6% tomaba ibuprofeno, el 2% diclofenaco, el 0,6% naproxeno, el 0,3% dexketoprofeno y el 0,3% etoricoxib.

El 53,9% no realizaba ningún tratamiento sintomático los días previos a la exploración. Entre los que recibían tratamiento, el 40% tomaba un IBP, el 7,2% un anti-H2 y el 0,9% otros fármacos.

El 21,8% se había realizado al menos una gastroscopia previamente. En estos pacientes, la mediana de tiempo transcurrido desde la última gastroscopia fue de 4,2 años (IQR: 2,9-6,4 años; rango: 0,9-12 años).



## Resultados

Figura 3: Intervalo desde la última gastroscopia

### 3.2.2. Síntomas y duración de los mismos

El dolor epigástrico fue el síntoma más frecuente, presentándose en el 72,4%, seguido de la ERGE, con una prevalencia del 45,9%. Menos frecuentes fueron la distensión abdominal, referida por el 38% y la saciedad precoz, presente en el 30%.

Al evaluar la relación entre las características basales y los síntomas, el sexo femenino se asoció a la presencia de todos los síntomas evaluados salvo la ERGE. La toma de AAS se asoció a la presencia de saciedad precoz, con una OR: 2,2 (1,1-4,3). No se observaron otras asociaciones estadísticamente significativas entre los antecedentes familiares de neoplasia gástrica, antecedentes personales de úlcera gástrica, tabaquismo o consumo de AINE y los síntomas.

	Varones (136)	Mujeres (217)	Odds ratio (IC 95%)
Dolor epigástrico, % (n)	61,7% (84)	78,3% (170)	2,2 (1,4-3,6)
ERGE, % (n)	47,1% (64)	45,2% (96)	0,9 (0,6-1,4)
Distensión abdominal, % (n)	28,7% (39)	43,8% (95)	1,9 (1,2-3,1)
Saciedad precoz, % (n)	18,4% (25)	37,3% (81)	2,6 (1,6-4,4)

Tabla 5: Síntomas distribuidos por sexos.

La mediana de duración de los síntomas antes de la gastroscopia fue de 4,5 meses (IQR: 2,5-12,5; rango: 0,5-180,5).

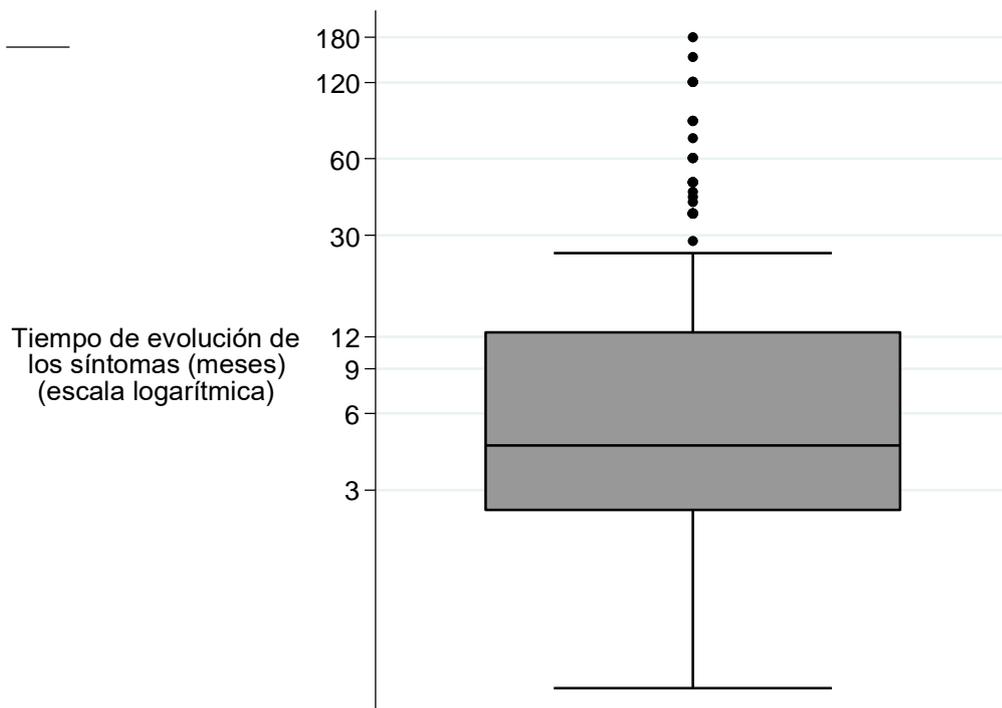


Figura 4: Tiempo de evolución de los síntomas

### 3.2.3. Datos de alarma

La edad fue el dato de alarma más frecuentemente aducido, presentándose en el 56,4%. Si se tiene en cuenta la edad al inicio de los síntomas, ésta fue mayor de 55 años en el 53,3%. La pérdida de peso se presentó en el 26,5%, la anemia en el 20,2%, la disfagia en el 14,8% y los vómitos frecuentes en el 11,7%. Dentro de los casos de disfagia, el 7,7% eran a sólidos, el 2,3% a líquidos y el 4,8% mixtos. Más infrecuentes fueron el sangrado gastrointestinal, 8% y la exploración física patológica 0,3%.

## Resultados

Número de datos de alarma	Proporción de pacientes, (n)
0	17,3% (61)
1	42,5% (150)
2	28,3% (100)
3 o más	11,9% (42)

Tabla 6: Número de datos de alarma por paciente

### 3.2.4. Hallazgos endoscópicos

El 22,7% (18,3-27,1%) de las exploraciones resultaron rigurosamente normales, sin hallazgos a ningún nivel.

#### 3.2.4.1. Esófago

En el 77,9% (73,3-81,9%) de los pacientes no se identificaron alteraciones. La esofagitis fue el hallazgo más frecuente, presente en el 15,3% (11,7-19,5%). De acuerdo a la clasificación de Los Ángeles, la mayoría presentaron un grado A (7,6%; 5,3-10,9%); el grado B se presentó en el 4,2% (2,6-6,9%), grado C en el 2,3% (1,1-4,5%) y D en el 1,1% (0,4-3%). Se identificó un esófago de Barrett en el 2,8% (1,5-5,2%), mientras que sólo un paciente (0,3%; 0-2%) presentó una neoplasia esofágica (carcinoma epidermoide estadio IIA). Otros hallazgos no inicialmente categorizados fueron: anillos esofágicos en el 3,1% (1,7-5,6%) de los cuales la mayoría fueron anillos de Schatzki (2,5%; 1,3-4,8%), esofagitis candidiásicas en el 0,8% (0,3-2,6%) y eosinofílicas en el 0,6% (0,1-2%). Se identificó un *inlet patch* en un paciente y una estenosis en otro (0,3%; 0,1-1,6%).

### 3.2.4.2. Estómago

Sólo el 41,9% (36,9-47,1%) de los sujetos presentaron un estómago sin hallazgos. La alteración más frecuente fue la gastritis eritematosa, presente en el 34% (29,2-39,1%), seguida de la gastritis erosiva en el 12,2% (9,1-16%). Se observaron úlceras en el 6,2% (4,1-9,3%) y neoplasias gástricas en el 1,4% (0,6-3,4%). Las neoplasias gástricas identificadas incluyeron 4 adenocarcinomas gástricos (dos lesiones estadio IV y dos IIIA) y un linfoma difuso de célula grande estadio II. Se identificó una hernia de hiato en el 31,7% (27,1-36,8%). Entre los hallazgos no categorizados se encontraron en más de un paciente los siguientes: pólipos hiperplásicos (2%; 1-4%), pólipos de glándulas fúndicas (1,7%; 0,8-3,6%) y gastritis atrófica autoinmune (0,6%; 0,2-2%). Los siguientes hallazgos se encontraron en un único sujeto (0,3%; 0,1-1,6%): adenoma gástrico, páncreas ectópico, lesiones agudas de la mucosa gástrica, ectasia gástrica vascular antral y estenosis pilórica.

### 3.2.4.3. Duodeno

La mucosa duodenal no presentó alteraciones en el 82,2% (77,8-85,8%). Las proporciones de los otros hallazgos categorizados fueron muy similares: duodenitis eritematosa en el 5,9% (3,9-9%) y erosiva en el 5,4% (3,5-8,3%) y úlceras duodenales en el 4,8% (3-7,6%). Como otros hallazgos se identificaron dos casos de enfermedad celíaca y otros dos de giardiasis (0,6%; 0,2-2%).

## Resultados

### 3.2.5. Hallazgos histológicos

Se tomaron biopsias gástricas en el 82,4% de los pacientes. En total, 9 endoscopistas distintos realizaron las 353 exploraciones incluidas, con una mediana de 25 (rango: 15-108) exploraciones cada uno. La proporción de pacientes en los que se tomaron biopsias fue bastante similar entre los distintos endoscopistas, siendo la mediana el 75% de las exploraciones (rango: 64,3%-93%). Los factores pre-endoscópicos asociados a la toma de biopsias en el análisis univariante fueron la edad, la anemia y el dolor epigástrico, mientras que la disfagia presentó una asociación negativa con la toma de biopsias gástricas. Entre los hallazgos endoscópicos, únicamente los hallazgos gástricos determinaron de manera significativa la toma de biopsias.

	Biopsia (291)	No Biopsia (62)	OR (IC 95%)
Edad (años), mediana (IQR)	55,2 (53,3-57)	50 (45,5-54,5)	1,02 (1-1,04)
Duración de síntomas (meses), mediana (IQR)	4,5 (2,5-10,5)	7 (2,5-12,5)	0,99 (0,98-1)
Dolor epigástrico, % (n)	76,3% (222)	53,3% (32)	2,82 (1,58-5)
Saciedad precoz, % (n)	30,9% (90)	26,7% (16)	1,23 (0,66-2,3)
Distensión abdominal, % (n)	40,2% (117)	28,3% (17)	1,7 (0,93-3,13)
ERGE, % (n)	45,4% (132)	46,7% (28)	0,95 (0,54-1,66)
Tabaquismo, % (n)	23,3% (65)	28,6% (16)	0,76 (0,4-1,44)
AF de úlcera, % (n)	19,3% (53)	8,9% (5)	2,44 (0,93-6,4)
AF de neoplasia gástrica, % (n)	8,4% (23)	9,1% (5)	0,92 (0,33-2,53)

Uso de AAS, % (n)	12,7% (36)	5,1% (3)	2,72 (0,81-9,15)
Uso de AINE, % (n)	23% (65)	20,3% (12)	1,17 (0,58-2,33)
Pérdida de peso, % (n)	26,8% (78)	25% (15)	1,1 (0,58-2,08)
Disfagia, % (n)	12,4% (36)	26,7% (16)	0,39 (0,2-0,76)
Vómitos, % (n)	11,3% (33)	13,3% (8)	0,83 (0,36-1,9)
Anemia, % (n)	22,3% (6)	10% (65)	2,59 (1,07-6,29)
Sangrado GI, % (n)	8,2% (24)	6,7% (4)	1,26 (0,42-3,77)

Tabla 7: Factores pre-endoscópicos asociados a la toma de biopsia

	Biopsia (291)	No Biopsia (62)	OR (IC 95%)
Gastroscoopia normal, % (n)	37,1% (108)	72,6% (45)	Referencia
Gastritis eritematosa, % (n)	38,1% (111)	14,5% (9)	5,14 (2,4-11,02)
Gastritis erosiva, % (n)	12,7% (37)	9,7% (6)	2,57 (1,01-6,51)
Úlcera gástrica, % (n)	7,2% (21)	1,6% (1)	8,75 (1,14-67)

Tabla 8: Factores endoscópicos asociados a la toma de biopsia

Sin embargo, si se observaron diferencias significativas en cómo se tomaron esas biopsias. La toma de biopsias incluía muestras del antro y el cuerpo gástrico por separado en función del endoscopista, en proporciones oscilando entre el 21,4% y el 95,6% de los pacientes. Hay que destacar en este punto que algunos endoscopistas remitían muestras de ambas localizaciones en el mismo bote en los pacientes en los que únicamente pretendían descartar la presencia de infección por *H. pylori*, pero para simplificar el análisis, se asumieron que las biopsias remitidas en un mismo bote correspondían a una

## Resultados

única localización. Globalmente, se tomaron biopsias de, al menos, las curvaturas mayor y menor del antro y del cuerpo en el 58,4%.

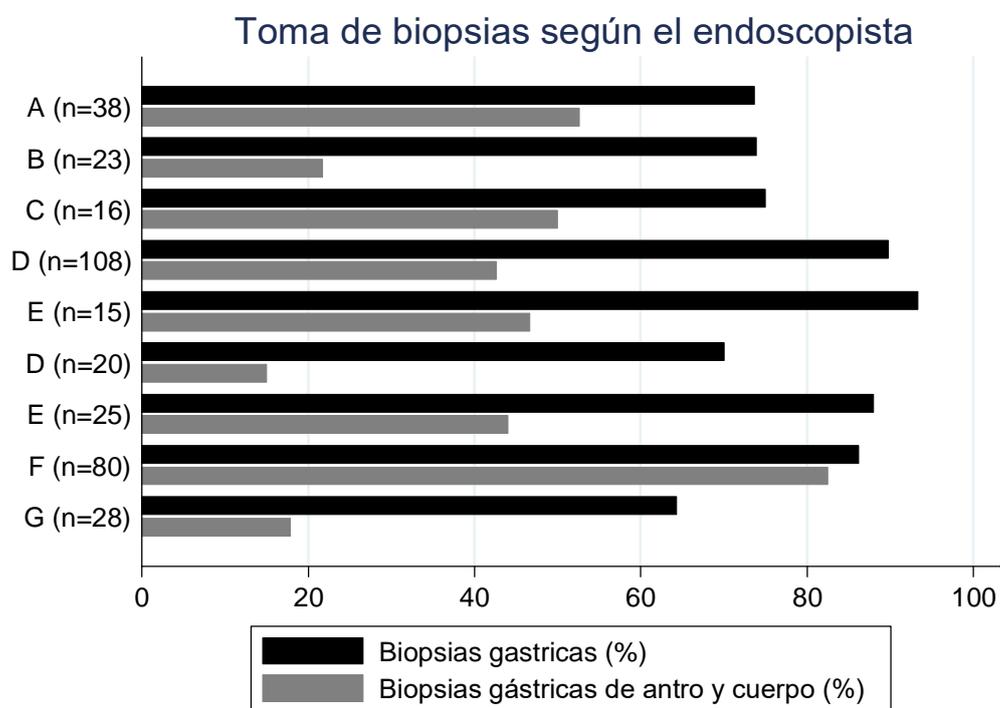
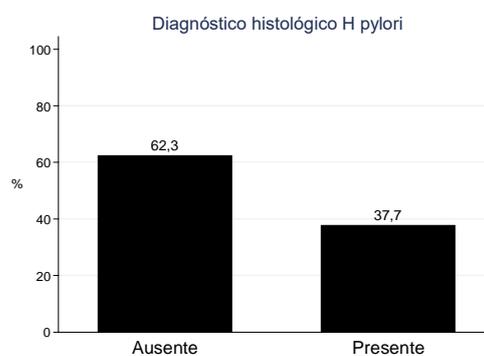
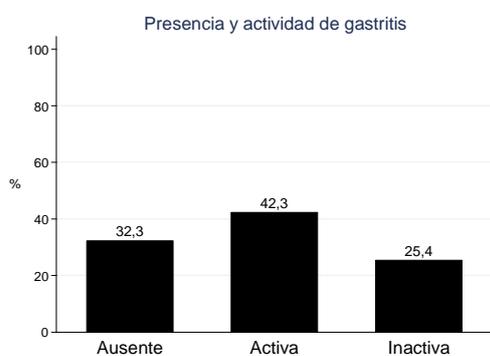


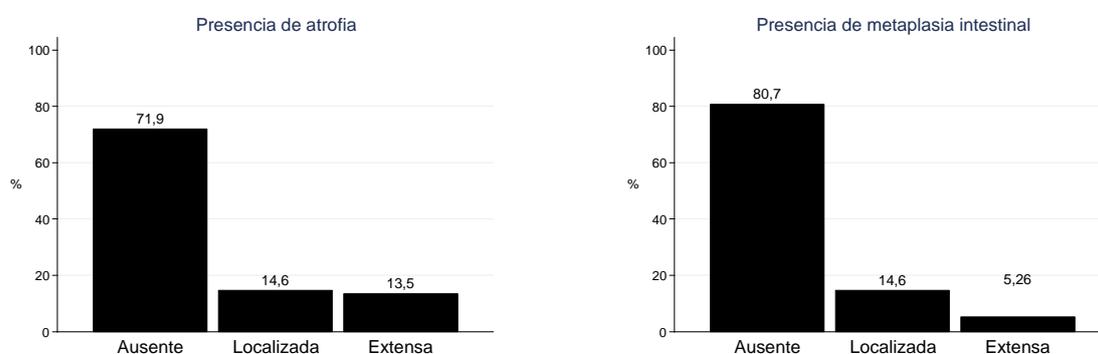
Figura 5: Proporción de toma de biopsias y de toma de biopsias de antro y cuerpo por endoscopista

La presencia y actividad de gastritis y la detección histológica de *H. pylori* se muestran en las siguientes gráficas:



Figuras 6 y 7: Proporción de pacientes con gastritis y proporción de sujetos con infección por *H. pylori*

En los pacientes a los que se realizó biopsias gástricas, se identificó atrofia gástrica en el 25,4% (20,8-30,7%) y metaplasia intestinal en el 18,6% (14,5-23,4%). Se valoró la extensión de la atrofia y la metaplasia intestinal en los 171 pacientes con una valoración histológica del antro y cuerpo.



Figuras 8 y 9: Presencia y extensión de atrofia gástrica y metaplasia intestinal

Se evaluaron como posibles determinantes de la presencia de atrofia y metaplasia extensas todas las variables basales y la presencia de *H. pylori*. El único determinante de una atrofia extensa que alcanzó la significación estadística fue la edad, con un OR: 1,04 (1,01-1,08) por año. De igual manera, la edad fue el único determinante que alcanzó la significación estadística para predecir la presencia de metaplasia extensa con un OR: 1,06 (1-1,13).

### 3.2.6. Infección por *H. pylori*

## Resultados

Se tomaron test de ureasa en 57 sujetos. El 57,9% resultó negativo, el 36,8% resultó positivo y un 5,3% indeterminado. Se tomaron test de ureasa y biopsias al tiempo en un total de 37 sujetos. Aunque se trata de una muestra pequeña que no permite subanálisis en función de tratamientos concomitantes (IBP, antiH2), como se muestra en la tabla 8, destaca la baja sensibilidad (55%; 31,5-76,9%) y valor predictivo negativo (62,5%; 40,6-81,2%) del test de ureasa en los pacientes en los que se realizaron ambas determinaciones.

		Test de ureasa		
		Positivo	Negativo	Indeterminado
Histología	Positivo	11	6	3
	Negativo	2	15	0

Tabla 9: Precisión del test de ureasa

Analizando conjuntamente los pacientes que disponían de estudio histológico y/o test de ureasa, se identificó infección por *H. pylori* en el 38,5% (33,2-44%) de los pacientes evaluados. Se observaron diferencias significativas entre infectados y no infectados en cuanto a los antecedentes familiares de úlcera péptica (más frecuentes en los no infectados), la presentación como sangrado gastrointestinal (más frecuente en los infectados) y la presentación con saciedad precoz (más frecuente en los no infectados)

	Presencia de <i>H. pylori</i> (120)	Ausencia de <i>H. pylori</i> (192)	OR (IC 95%)
Edad (años), mediana (IQR)	56 (53,4-58,7)	53,3 (50,9-55,7)	1,01 (1-1,03)

Duración de síntomas (meses), mediana (IQR)	10,6 (6,6-14,9)	11,3 (8,6-14)	1 (0,99-1,01)
Dolor epigástrico, % (n)	70,8% (85)	77,6% (149)	0,7 (0,42-1,18)
Saciedad precoz, % (n)	24,2% (29)	35,4% (68)	0,58 (0,35-0,97)
Distensión abdominal, % (n)	35,8% (43)	43,2% (83)	0,73 (0,46-1,17)
ERGE, % (n)	44,2% (53)	47,9% (92)	0,86 (0,54-1,36)
Tabaquismo, % (n)	26,5% (31)	21,4% (39)	1,32 (0,77-2,27)
AF de úlcera, % (n)	10,7% (12)	23% (42)	0,4 (0,2-0,8)
AF de neoplasia gástrica, % (n)	9% (10)	7,7% (14)	1,2 (0,51-2,8)
Uso de AAS, % (n)	9,3 (11)	14% (26)	0,63 (0,3-1,33)
Uso de AINE, % (n)	19,8% (23)	25,5% (48)	0,72 (0,41-1,27)
Pérdida de peso, % (n)	30,1% (37)	24%(46)	1,41 (0,85-2,36)
Disfagia, % (n)	15% (18)	12% (23)	1,3 (0,67-2,52)
Vómitos, % (n)	13,3% (16)	11,5% (22)	1,19 (0,6-2,37)
Anemia, % (n)	23,3% (28)	19,8% (38)	1,23 (0,71-2,14)
Sangrado GI, % (n)	12,5% (15)	5,2% (10)	2,6 (1,13-6)

Tabla 10: Factores de riesgo asociados a la presencia de *H. pylori*

La presencia de *H. pylori* supuso un riesgo relativo de 2,2 (1,2-4,02) para la presencia de enfermedad ulcerosa péptica, aunque también supuso un incremento de riesgo para la presencia de esofagitis (grados A-D), con un riesgo relativo de 1,83 (1,07-3,14). No se observó una asociación significativa entre la infección y la presencia de atrofia extensa (RR: 1,51; 0,71-3,23) o la metaplasia extensa (RR: 0,25; 0,03-1,96).

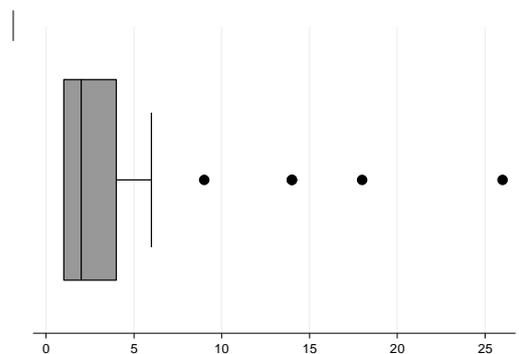
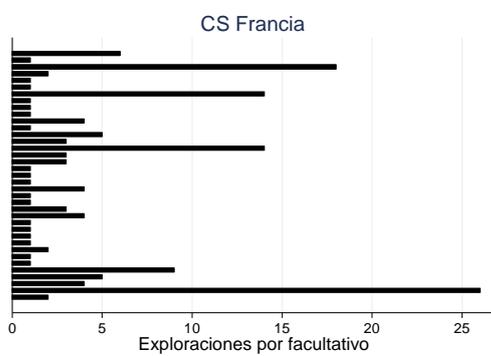
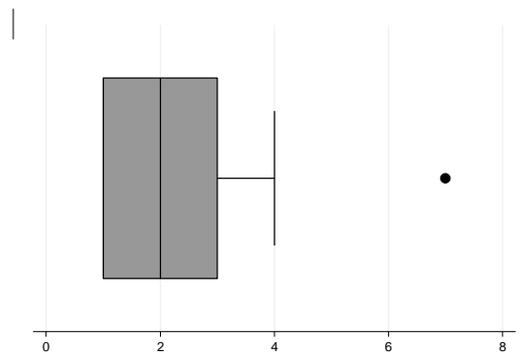
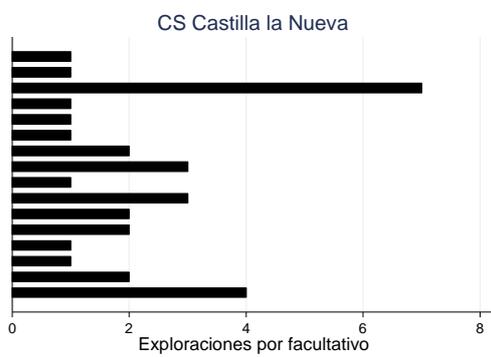
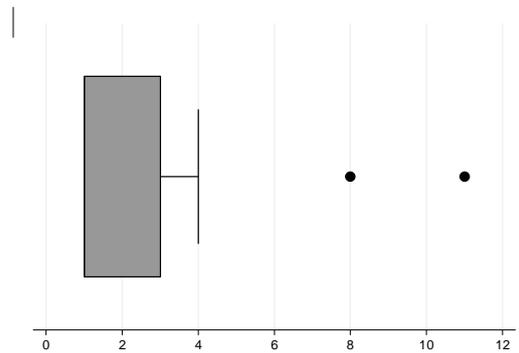
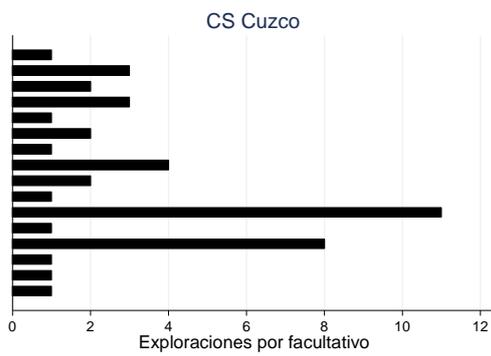
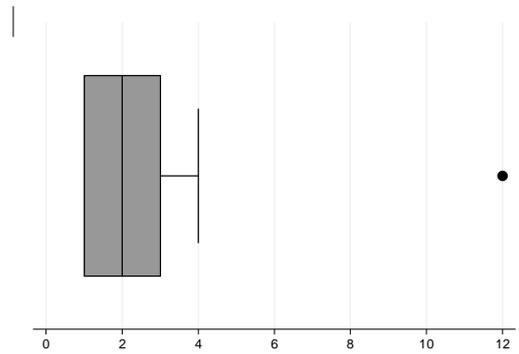
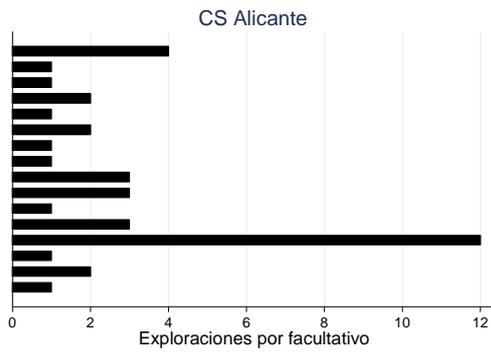
### 3.2.7. Otros hallazgos

Se identificaron neoplasias a otros niveles en los 2 meses siguientes a la gastroscopia en el 1,7% (0,8-3,7%). Las neoplasias diagnosticadas fueron 2 adenocarcinomas de colon estadio IIA y IIIC, un adenocarcinoma de páncreas estadio IV, un cáncer renal estadio IV, un mieloma múltiple y una enfermedad tumoral diseminada de primario incierto.

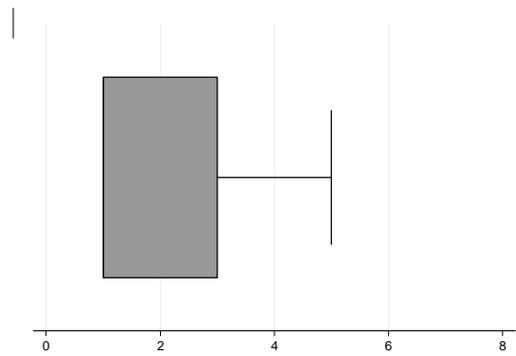
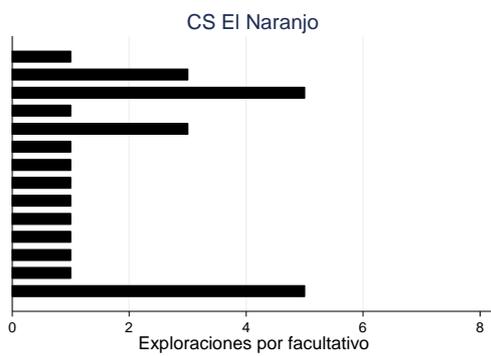
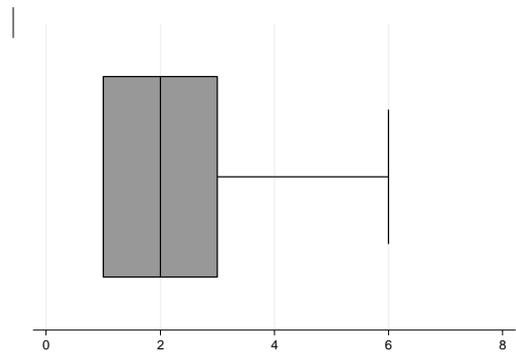
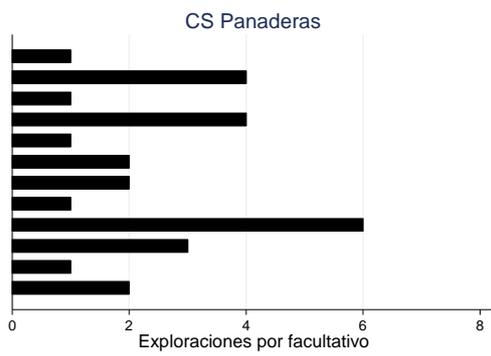
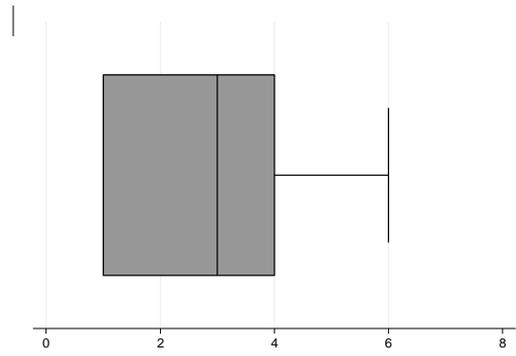
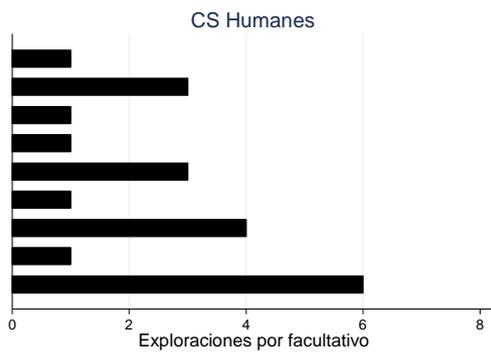
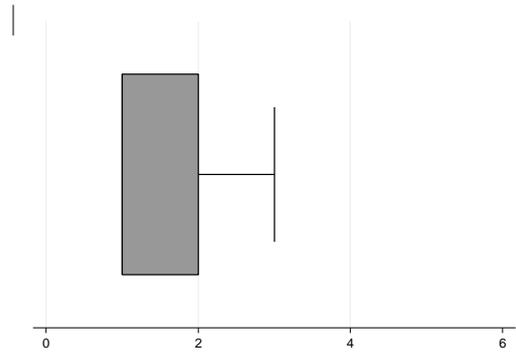
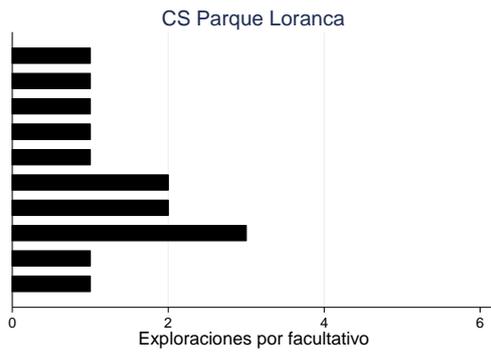
### 3.3. *Evaluación de las solicitudes*

#### 3.3.1. Adecuación de la indicación

Las 353 gastroscopias fueron solicitadas por 128 facultativos distintos desde los 8 CS del área. A continuación, se representan la distribución del número de peticiones por usuario de cada CS por separado, mediante gráficos de barras y diagrama de caja. No se dispone de datos acerca del tiempo trabajado por cada peticionario individual ni del número y edad de pacientes atendidos por cada uno de ellos en el intervalo del estudio, por lo que no se pueden estimar las tasas individuales crudas ni ajustadas.



# Resultados



## Figuras 10-25: Exploraciones solicitadas por facultativo por cada CS

Aunque el número de peticiones por usuario en cada centro es bastante homogéneo, varios centros presentan uno o varios “superusuarios”, aquellos facultativos que se representan como valores atípicos en el diagrama de caja.

Globalmente, el 82,7% (78,4-86,3%) de las 353 exploraciones se ajustaron a los criterios establecidos. Si se tuviera en cuenta la edad de inicio de los síntomas en vez de la edad al momento de la gastroscopia, se reduciría mínimamente, al 81% (76,6-84,8%). Analizando cada uno de los CS participantes, la adecuación osciló entre el 66,7% y el 96,2%. Las indicaciones realizadas desde los CS participantes en las distintas fases del proyecto piloto (CS Francia, CS Cuzco y CS El Naranjo) fueron adecuadas con mayor frecuencia que las realizadas desde los demás CS (88,5% vs 73,3%; diferencia: 15,2%; 6,6-23,8%),  $p < 0,001$ . No se observaron diferencias en la adecuación de las indicaciones de los CS participantes en el proyecto piloto durante este periodo (86,1%; 79,6-92,6%) al compararlas con las realizadas posteriormente (90,1%; 85,5-96,3%),  $p = 0,27$ .

## Resultados

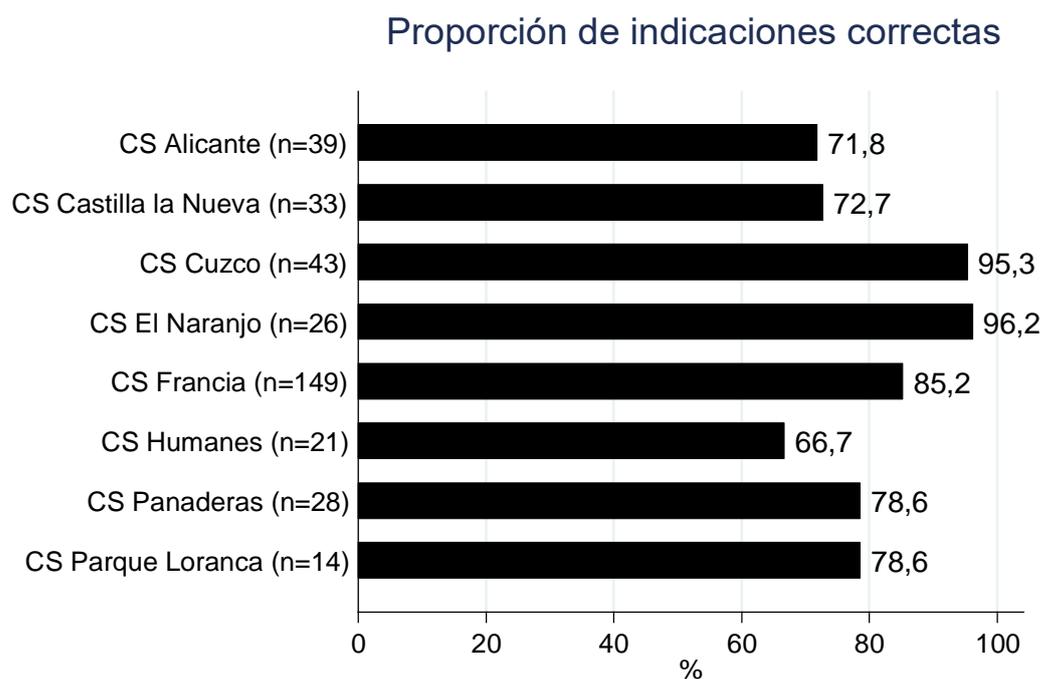


Figura 26: Proporción de indicaciones correctamente realizadas por CS

De manera individual, los 8 “superusuarios” identificados presentaron una adecuación excelente; 5 de ellos habían indicado correctamente el 100% de las exploraciones, 2 presentaban una adecuación por encima del 90% y el último indicó correctamente el 75% de las exploraciones. Al comparar este grupo con el resto de peticionarios, sus indicaciones fueron correctas con mayor frecuencia (94,1% vs 79,1%),  $p=0,001$ . En el otro extremo, 69 facultativos realizaron una única petición. Analizados en conjunto, realizaron una indicación correcta en el 82,6% (72-89,8%) de los casos, sin diferencias significativas al compararlos con el resto de facultativos (82,7%; 78,3-87,1%),  $p=0,98$ .

## 3.3.2. Tasa de indicación de exploraciones

Una vez establecida la agenda para el área del hospital Universitario de Fuenlabrada, se evaluó la tasa de solicitudes. La mediana de solicitudes mensuales fue de 25 (IQR: 22-31; min: 17 max: 35), lo que supone un total de 1,1 solicitudes mensuales por cada 10000 adultos (IQR: 1-1,4 min: 0,8 max: 1,6). Al evaluar los CS por separado, se obtuvieron diferencias llamativas, con unas tasas crudas de 1,8 solicitudes mensuales por cada 10000 habitantes en el centro con más peticiones y 0,7 en el menos activo.

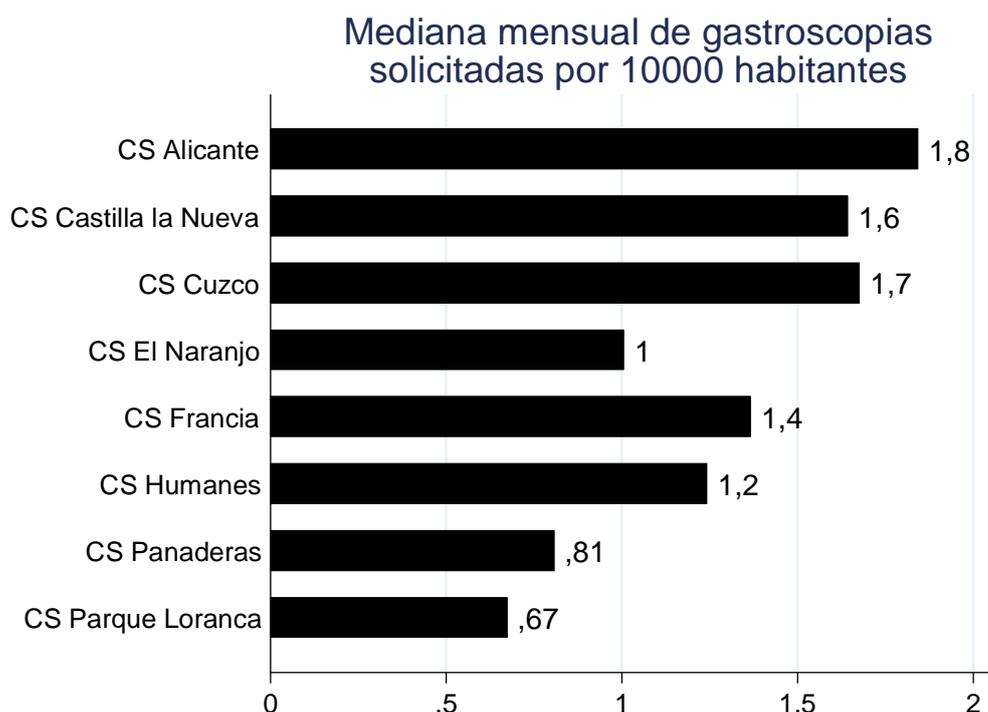


Figura 27: Tasa de solicitudes por CS por 10000 adultos

La estandarización por edad de la tasa mensual de solicitudes reduce discretamente las diferencias entre los distintos CS, aunque los centros más activos duplican la tasa de los más inactivos. No se observó una correlación

## Resultados

relevante entre las tasas estandarizadas y la adecuación de cada centro,  $p=0,76$ .

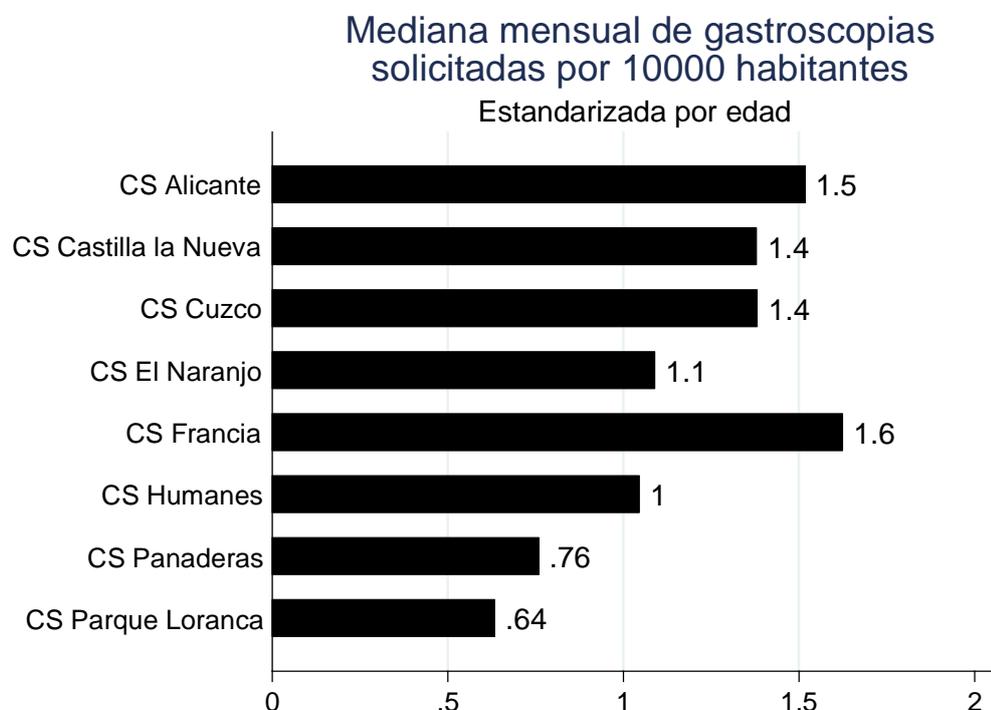


Figura 28: Tasa de solicitudes estandarizada por edad por CS por 10000 adultos

### 3.4. Derivaciones a atención especializada

Se solicitó valoración en consultas externas de AD durante los dos meses siguientes a la exploración al 18,1% (14,5-22,5%) de la muestra. No se incluyó el peticionario entre las variables evaluadas ya que una proporción muy elevada de peticionarios presentan menos de 5 peticiones a lo largo de todo el estudio. Salvo la edad del paciente, ninguna de las variables previas a la endoscopia presentó una asociación significativa con la derivación a consultas

de AD. Los pacientes derivados a consulta de AE eran significativamente mayores que los no derivados (58,7 vs 53,3; diferencia 5,5 (1,1-9,8)),  $p=0,01$ .

	Derivados a consultas AE (64)	No derivados a consultas AE (289)	OR (IC 95%)
Edad (años), mediana (IQR)	58,7 (55-62,5)	53,3 (51,4-55,1)	1,02 (1-1,04)
Duración de síntomas (meses), mediana (IQR)	9,4 (5,6-13,3)	11,9 (9,2-14,5)	0,99 (0,98-1,01)
Dolor epigástrico, % (n)	68,8% (44)	73,2% (210)	0,81 (0,45-1,45)
Saciedad precoz, % (n)	31,3% (20)	30% (86)	1,06 (0,59-1,91)
Distensión abdominal, % (n)	35,9% (23)	38,7% (111)	0,89 (0,51-1,56)
ERGE, % (n)	37,5% (24)	47,4% (136)	0,66 (0,38-1,16)
Tabaquismo, % (n)	25,8% (16)	23,8% (65)	1,11 (0,59-2,1)
AF de úlcera, % (n)	14,3% (9)	18,3% (49)	0,74 (0,34-1,61)
AF de neoplasia gástrica, % (n)	8,1% (5)	8,6% (23)	0,93 (0,34-2,55)
Uso de AAS, % (n)	10,9% (7)	11,5% (32)	0,94 (0,4-2,25)
Uso de AINE, % (n)	19% (12)	23,3% (65)	0,77 (0,39-1,54)
Pérdida de peso, % (n)	32,8% (21)	25,1%(72)	1,46 (0,81-2,62)
Disfagia, % (n)	18,8% (12)	13,9% (40)	1,43 (0,7-2,9)
Vómitos, % (n)	9,4% (6)	12,2% (35)	0,74 (0,3-1,85)
Anemia, % (n)	21,9% (14)	19,9% (57)	1,13 (0,58-2,19)
Sangrado GI, % (n)	7,8% (5)	8% (23)	0,97 (0,35-2,66)

Tabla 11: Factores preendoscópicos asociados a la solicitud de valoración por atención especializada

## Resultados

Los hallazgos endoscópicos tampoco se relacionaron con la derivación a AE. Los 6 casos de neoplasia esofagogástrica fueron derivados directamente desde la unidad de endoscopia. La presencia de enfermedad ulcerosa (OR: 0,64; 0,24-1,69) o esofagitis graves (OR: 0,93; 0,2-4,36) no se asoció tampoco con la solicitud de valoración en AE. Otros hallazgos de interés, aunque poco frecuentes, fueron derivados de manera desigual. Los dos casos de enfermedad celiaca se derivaron a AE, cuatro de los 10 casos de esófago de Barrett, una de las dos gastritis crónicas atróficas autoinmunes y ninguno de los dos casos de eosinofilia esofágica.

Hallazgo endoscópico	Derivados a consultas AE, % (IC 95%)
Neoplasia esofagogástrica	100% (61-100%)
Úlcera péptica	12,8% (5,6-26,7%)
Esofagitis grave	16,7% (4,7-44,8%)
Esofagitis leve	21,4% (11,7-35,9%)
Esófago de Barrett	40% (16,8-68,7%)
Gastritis erosiva	11,6% (5,1-24,5%)
Duodenitis erosiva	26,3% (11,8-48,8%)

Tabla 12: Proporción de pacientes derivados a AE en función de los hallazgos endoscópicos

### 3.5. Valoración por los facultativos de AP

Realizamos una encuesta de satisfacción y sobre el uso de la agenda en 6 de los 8 CS adscritos al centro (no se realizó la encuesta en los CS Panaderas y Humanes).

En total, contestaron la encuesta 61 facultativos. El número de respondedores por centro de salud osciló entre los 6 del CS El Naranjo y los 15 del CS Francia, aunque hay que tener en cuenta que el tamaño de los CS y el número de facultativos en cada uno no es uniforme. El 68,9% de los encuestados habían hecho uso de la agenda en al menos una ocasión. Entre los 19 facultativos que no habían hecho uso de la agenda de gastroscopia preferente, el motivo más frecuentemente aducido fue el no haber presentado ningún paciente que cumpliera criterios en 13 casos, mientras que 3 no conocían la existencia de la agenda y otros 3 no conocían los criterios de derivación. La proporción de facultativos que no había hecho uso de la agenda por desconocimiento (ya sea de su existencia o de sus criterios de derivación) suponía el 9,8% (4,6-19,8%) de los encuestados, pero prácticamente llegaba a un tercio de los que no habían hecho uso de ella.

El 98,4% (91,3-99,7%) de los encuestados consideraban la existencia de una agenda de gastroscopia preferente para pacientes con dispepsia y datos de alarma como una herramienta útil en su práctica habitual y el 100% planeaba hacer uso de ella en el futuro.

### *3.6. Precisión diagnóstica de los datos de alarma*

El cálculo de la precisión diagnóstica depende de la definición de verdadero positivo empleada. Para comparar la capacidad diagnóstica de las

## Resultados

distintas variables se emplearon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo (VPP), valor predictivo negativo (VPN) y valor predictivo global (cociente entre sujetos clasificados correctamente y el total de sujetos evaluados). En la siguiente tabla se exponen la prevalencia de los principales hallazgos en función de la presencia o no de datos de alarma.

	Indicación correcta (≥1 dato de alarma) (292)	Indicación incorrecta (61)
Hallazgos esofágicos		
Neoplasia esofágica	0,3% (1)	0
Esofagitis grave	4,1% (12)	0
Esofagitis leve	11,6% (34)	13,1% (8)
Esófago de Barrett	3,1% (9)	1,6% (1)
Esofagitis eosinofílica	0,7% (2)	0
Esofagitis candidiásica	1% (3)	0
Hallazgos gástricos		
Neoplasia gástrica	1,7% (5)	0
Úlcera gástrica	7,2% (21)	1,6% (1)
Gastritis erosiva	13% (38)	8,2% (5)
Gastritis crónica atrófica autoinmune	0,7% (2)	0
Pólipos hiperplásicos	2,4% (7)	0
Pólipos de glándulas fúndicas	2,1% (6)	0
Hallazgos duodenales		

Úlcera duodenal	5,8% (17)	0
Duodenitis erosiva	6,2% (18)	1,6% (1)
Enfermedad celiaca	0,3% (1)	1,6% (1)

Tabla 13: Hallazgos endoscópicos en función de la presencia de datos de alarma.

### 3.6.1. Hallazgos significativos

En el protocolo original del estudio se definieron como hallazgos significativos los siguientes: úlcera gástrica, úlcera duodenal, neoplasia gástrica, neoplasia esofágica y esofagitis grave. Por tanto, cualquier paciente con al menos alguno de estos hallazgos será definido como un verdadero positivo para el cálculo de la precisión diagnóstica. La prevalencia de hallazgos significativos en la muestra fue del 15,6%.

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
≥1 dato de alarma	98,2% (90,4-99,7%)	20,1% (16-25,1%)
Edad >55	72,7% (59,8-82,7%)	46,6% (41,1-52,3%)
Pérdida de peso	45,5% (33-58,5%)	77% (71,9-81,5%)
Disfagia	32,7% (21,8-45,9%)	88,5% (84,4-91,7%)
Vómitos	27,3% (17,3-40,2%)	91,2% (87,4-93,9%)
Anemia	29,1% (18,8-42,1%)	81,4% (76,6-85,4%)
Sangrado GI	16,4% (8,9-28,3%)	93,6% (90,2-95,9%)

Tabla 14: Sensibilidad y especificidad de los distintos datos de alarma para el diagnóstico de hallazgos significativos

## Resultados

A continuación, se expone el cálculo de los valores predictivos, siendo el valor predictivo global el cociente entre los sujetos correctamente clasificados (verdaderos positivos y verdaderos negativos) y el total de sujetos evaluados. Los valores predictivos vienen determinados por la prevalencia, que en nuestra cohorte está aumentada respecto a la población general por el sesgo que supone el incluir una proporción aumentada de pacientes mayores de 55 años.

	Valor predictivo positivo (IC 95%)	Valor predictivo negativo (IC 95%)	Valor predictivo global (IC 95%)
≥1 dato de alarma	18,5% (14,5-23,5%)	98,4% (91,3-99,7%)	32,3% (27,6-37,3%)
Edad >55	20,1% (15,1-26,2%)	90,3% (84,6-94%)	50,7% (45,5-55,9%)
Pérdida de peso	26,8% (18,9-36,7%)	88,4% (83,9-91,7%)	72,1% (67,2-76,5%)
Disfagia	34,6% (23,2-48,2%)	87,6% (83,4-90,9%)	79,8% (75,3-83,6%)
Vómitos	36,6% (23,6-51,9%)	87,1% (82,9-90,4%)	81,2% (76,8-84,9%)
Anemia	22,5% (14,4-33,5%)	86,1% (81,5-89,6%)	73,2% (68,4-77,6%)
Sangrado GI	32,1% (17,9-50,7%)	85,8% (81,5-89,2%)	81,5% (77,1-85,2%)

Tabla 15: Valores predictivos positivo, negativo y global de los distintos datos de alarma para el diagnóstico de hallazgos significativos

	Razón de verosimilitud positiva (IC 95%)	Razón de verosimilitud negativa (IC 95%)	Razón de odds (IC 95%)
≥1 dato de alarma	1,23 (1,15-1,32)	0,09 (0,01-0,64)	13,61 (2,33-n)
Edad >55	1,36 (1,12-1,65)	0,59 (0,37-0,92)	2,33 (1,24-4,37)
Pérdida de peso	1,98 (1,39-2,83)	0,71 (0,55-0,91)	2,79 (1,55-5,05)
Disfagia	2,85 (1,74-4,67)	0,76 (0,63-0,92)	3,75 (1,94-7,26)
Vómitos	3,12 (1,76-5,47)	0,8 (0,68-0,94)	3,89 (1,92-7,92)
Anemia	1,57 (0,97-2,52)	0,87 (0,73-1,04)	1,8 (0,94-3,43)
Sangrado GI	2,55 (1,22-5,34)	0,89 (0,79-1,01)	2,85 (1,24-6,58)

Tabla 16: Razones de verosimilitud positiva y negativa y razón de odds de los distintos datos de alarma para el diagnóstico de hallazgos significativos

La máxima sensibilidad (98,2%) se alcanza con la combinación de todos los datos de alarma, pero con una muy baja especificidad (20,1%). Dado que la prevalencia de hallazgos significativos es relativamente baja, esto hace que su valor predictivo global sea bajo (32,3%). El parámetro con mayor especificidad es el sangrado GI. Las razones de verosimilitud demuestran que prácticamente ninguno de los datos de alarma resulta útil a la hora de predecir la presencia de hallazgos significativos (no hay ningún valor de verosimilitud positiva elevado)

## Resultados

pero que la ausencia de datos de alarma resulta muy útil para predecir la ausencia de hallazgos significativos.

### 3.6.2. Hallazgos significativos ampliados

Ante los hallazgos endoscópicos, decidimos reevaluar la definición de hallazgo significativo. Desde el advenimiento de los IBP, la importancia del diagnóstico de la enfermedad ulcerosa péptica y la esofagitis se relativiza. Por otra parte, existen otras alteraciones, como las esofagitis eosinofílicas, el esófago de Barrett o la enfermedad celiaca, que precisan de un tratamiento específico o requieren seguimiento. Por lo tanto, decidimos hacer una definición ampliada en la que aparte de los diagnósticos previos (neoplasias esofagogástricas, úlceras pépticas, esofagitis graves) se incluyeron los pacientes en los que se diagnosticaron neoplasias a otros niveles, enfermedad celiaca, estenosis pilóricas benignas, adenomas gástricos, esofagitis eosinofílicas, anillos esofágicos, esofagitis candidiásicas ectasias gástricas vasculares antrales y displasia. Según esta definición ampliada, el 22.9% presentaron hallazgos significativos.

	Sensibilidad (IC 95%)	Especificidad (IC 95%)
≥1 dato de alarma	97,5% (91,4-99,3%)	20,7% (17,2-27%)
Edad >55	71,6% (61-80,3%)	48,2% (42,3-54,1%)
Pérdida de peso	40,7% (30,7-51,6%)	77,8% (72,4-82,3%)
Disfagia	32,1% (22,9-42,9%)	90,4% (86,3-93,3%)
Vómitos	19,8% (12,5-29,7%)	90,7% (86,7-93,7%)

Anemia	24,7% (16,6-35,1%)	81,1% (76-85,3%)
Sangrado GI	12,3% (6,8-21,3%)	93,3% (89,7-95,7%)

Tabla 17: Sensibilidad y especificidad de los distintos datos de alarma para el diagnóstico de hallazgos significativos ampliados

	Valor predictivo positivo (IC 95%)	Valor predictivo negativo (IC 95%)	Valor predictivo global (IC 95%)
≥1 dato de alarma	27,1% (18,9-27,6%)	96,7% (88,8-99,1%)	39,1% (34,1-44,3%)
Edad >55	29,1% (23,3-35,8%)	85,1% (78,6-89,8%)	53,5% (48,3-58,7%)
Pérdida de peso	35,5% (26,5-45,6%)	81,4% (76,2-85,7%)	69,2% (64,2-73,8%)
Disfagia	32,1% (22,9-42,8%)	90,4% (86,3-93,3%)	76,9% (72,2-81%)
Vómitos	39% (25,7-54,3%)	79% (74,2-83,2%)	74,4% (69,5-78,6%)
Anemia	28,2% (19-39,5%)	78,2% (73-82,7%)	68,1% (63-72,7%)
Sangrado GI	35,7% (20,7-54,2%)	78% (73,2-82,2%)	74,6% (69,8-78,9%)

Tabla 18: Valores predictivos positivo, negativo y global de los distintos datos de alarma para el diagnóstico de hallazgos significativos ampliados

	Razón de verosimilitud positiva (IC 95%)	Razón de verosimilitud negativa (IC 95%)	Razón de odds (IC 95%)

## Resultados

≥1 dato de alarma	1,24 (1,16-1,34)	0,11 (0,03-0,46)	10,94 (2,88-n)
Edad >55	1,38 (1,16-1,65)	0,59 (0,41-0,85)	2,34 (1,37-4)
Pérdida de peso	1,83 (1,3-2,59)	0,76 (0,63-0,92)	2,41 (1,42-4,07)
Disfagia	3,33 (2,01-5,41)	0,75 (0,64-0,88)	4,44 (2,4-8,19)
Vómitos	2,13 (1,2-3,8)	0,88 (0,79-0,99)	2,41 (1,23-4,75)
Anemia	1,31 (0,83-2,06)	0,93 (0,81-1,07)	1,41 (0,78-2,53)
Sangrado GI	1,85 (0,89-3,85)	0,94 (0,86-1,03)	1,97 (0,89-4,39)

Tabla 19: Razones de verosimilitud positiva y negativa y razón de odds de los distintos datos de alarma para el diagnóstico de hallazgos significativos ampliados

Aunque con pequeñas variaciones en los valores alcanzados, los resultados son análogos a los obtenidos evaluando los hallazgos significativos originales. La ausencia de datos de alarma resulta muy útil para predecir la ausencia de hallazgos significativos, pero resultan predictores ineficientes.

### 3.7. Desarrollo de modelos predictivos

#### 3.7.1. Modelo predictivo de hallazgos significativos

A continuación, se recogen la relación entre las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas y la presencia de hallazgos significativos. También se incluyen las interacciones entre la edad y los distintos datos de alarma, entre los distintos datos de alarma entre si y entre el tiempo de duración de los síntomas y los datos de alarma.

	Odds ratio (IC 95%)	P
Edad (años)	1,03 (1,02-1,06)	0,001
Sexo (varón referencia)	0,47 (0,26-0,83)	0,01
Tabaquismo	1,56 (0,82-2,95)	0,17
AF de úlcera	0,55 (0,22-1,37)	0,2
AF de neoplasia gástrica	1,51 (0,58-3,93)	0,4
Tratamiento con AAS	3,2 (1,52-6,71)	0,002
Tratamiento con AINE	1,36 (0,71-2,72)	0,36
Dolor epigástrico	0,75 (0,4-1,39)	0,36
Saciedad precoz	0,84 (0,44-1,61)	0,61
Distensión abdominal	0,91 (0,5-1,66)	0,76
ERGE	0,83 (0,47-1,49)	0,54
Tiempo de duración de síntomas (meses)	1 (0,99-1,01)	0,88
Inverso del tiempo de duración de síntomas	1,82 (1,08-3,07)	0,02
Gastroscopia previa en los 3 últimos años	0,55 (0,13-2,45)	0,44
Gastroscopia previa en los 5 últimos años	0,48 (0,16-1,39)	0,18
Gastroscopia previa en los 10 últimos años	0,67 (0,31-1,45)	0,31
Pérdida de peso	2,79 (1,54-5,07)	0,001
Disfagia	3,75 (1,92-7,3)	<0,001
Vómitos	3,89 (1,9-7,98)	<0,001
Anemia	1,8 (0,94-3,45)	0,08
Sangrado GI	2,85 (1,21-6,69)	0,02

Tabla 20: Análisis univariado entre las variables clínicas, demográficas y epidemiológicas y la presencia de hallazgos significativos

## Resultados

	Odds ratio (IC 95%)	P
Edad y pérdida de peso	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Edad y disfagia	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Edad y vómitos	1,03 (1,01-1,04)	<0,001
Edad y anemia	1,01 (1-1,02)	0,02
Edad y sangrado GI	1,02 (1-1,03)	0,01
Tiempo de duración de síntomas y pérdida de peso	2,73 (1,34-5,54)	0,005
Tiempo de duración de síntomas y disfagia	3,73 (1,43-9,72)	0,007
Tiempo de duración de síntomas y vómitos	3,65 (1,01-12,33)	0,04
Tiempo de duración de síntomas y anemia	2,01 (1,04-3,9)	0,04
Tiempo de duración de síntomas y sangrado GI	3,12 (1,32-7,34)	0,01
Pérdida de peso y disfagia	0,83 (0,47-1,49)	0,54
Pérdida de peso y vómitos	1 (0,99-1,01)	0,88
Pérdida de peso y anemia	1,82 (1,08-3,07)	0,02
Pérdida de peso y sangrado GI	0,55 (0,13-2,45)	0,44
Disfagia y vómitos	0,48 (0,16-1,39)	0,18
Disfagia y anemia	0,67 (0,31-1,45)	0,31
Disfagia y sangrado GI	2,79 (1,54-5,07)	0,001
Vómitos y anemia	3,75 (1,92-7,3)	<0,001
Vómitos y sangrado GI	3,89 (1,9-7,98)	<0,001
Anemia y sangrado GI	1,8 (0,94-3,45)	0,08

Tabla 21: Análisis univariado de las distintas interacciones candidatas a entrar en el modelo

Se incluyeron las siguientes variables en la construcción del modelo predictivo: Edad, sexo, tabaquismo, antecedentes familiares de úlcera, tratamiento con AAS, inverso del tiempo de duración de síntomas, gastroscopia previa en los últimos 5 años, disfagia, pérdida de peso, anemia, sangrado

gastrointestinal y vómitos. Las interacciones incluidas fueron edad con cada uno de los datos de alarma, tiempo de duración de los síntomas con cada uno de los datos de alarma, pérdida de peso y anemia, disfagia y vómitos, disfagia y sangrado gastrointestinal, vómitos y anemia, vómitos y sangrado gastrointestinal, anemia y sangrado gastrointestinal. Dentro de todos los modelos obtenidos se seleccionaron aquellos con mejor valoración según los criterios de información de Akaike y Bayesiano y que presentaran una mayor área bajo la curva. Dado el número de eventos disponibles (55) se decidió establecer un máximo de 6 variables por modelo.

Variables	Criterio de información de Akaike	Criterio de información Bayesiano	Área bajo la curva
Modelo I: Edad, sexo, pérdida de peso, disfagia, vómitos, Sangrado GI	242,2	268,6	0,81
Modelo II: Edad, tabaquismo, pérdida de peso, disfagia, vómitos, Sangrado GI	243,5	269,9	0,81
Modelo III: Edad, consumo de AAS, pérdida de peso, disfagia, vómitos, Sangrado GI	243,9	270,2	0,80

Tabla 22: Modelos predictivos con un área bajo la curva  $\geq 0.80$

Aunque los modelos presentan un área bajo la curva aceptable, se trata de modelos inestables, como se demuestra en el número de sujetos influyentes y en la variabilidad observada en la validación interna. La validación interna de cada modelo se muestra en la tabla 21. Los sujetos influyentes, identificados mediante el índice  $\Delta\text{Beta}$  y los sujetos que empeoran el ajuste, identificados

## Resultados

mediante los estadísticos  $\Delta\chi^2$  y  $\Delta\text{Dev}$ , de cada modelo se presentan en las figuras 29-31.

Modelos	Pseudo R2 (empleando 5 grupos)	Pseudo- R2 global
Modelo I	0,24 0,06 0,19 0,04 0,41	0,19
Modelo II	0,14 0,13 0,14 0,13 0,34	0,17
Modelo III	0,25 0,21 0,15 0,31 0,02	0,19

Tabla 23: Validación interna de los modelos finalistas

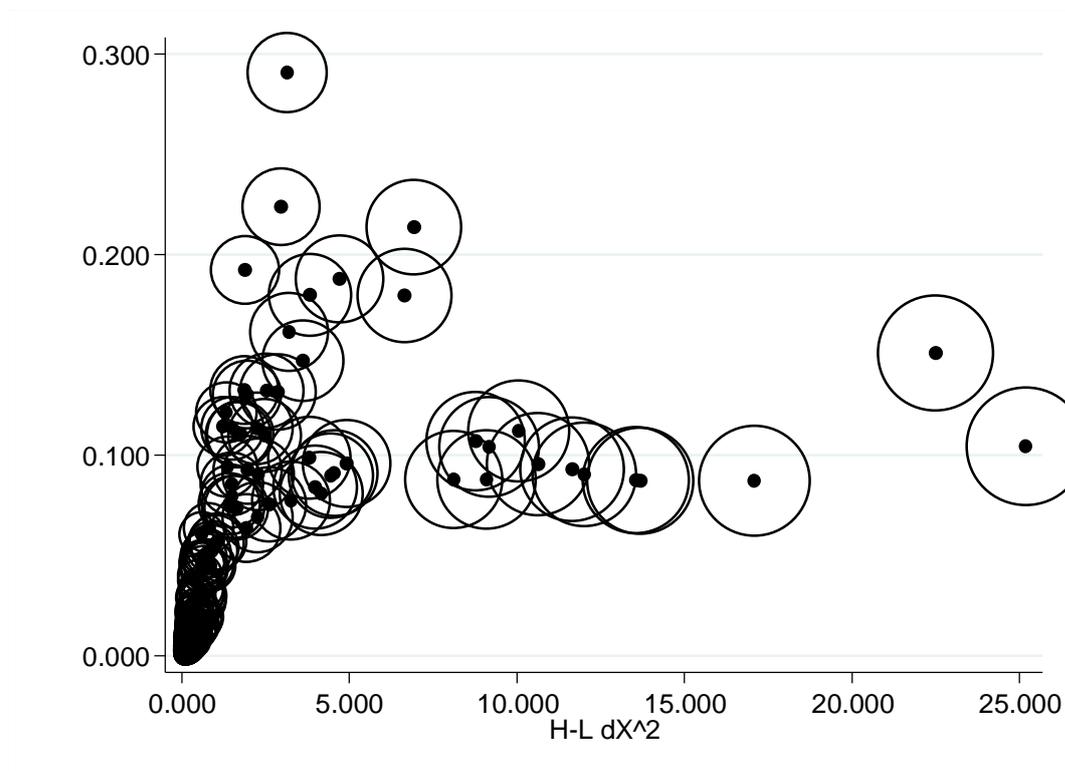


Figura 29: Estadísticos  $\Delta\text{Beta}$ ,  $\Delta\chi^2$  y  $\Delta\text{Dev}$  (representado como el área del círculo alrededor de cada sujeto) del modelo I

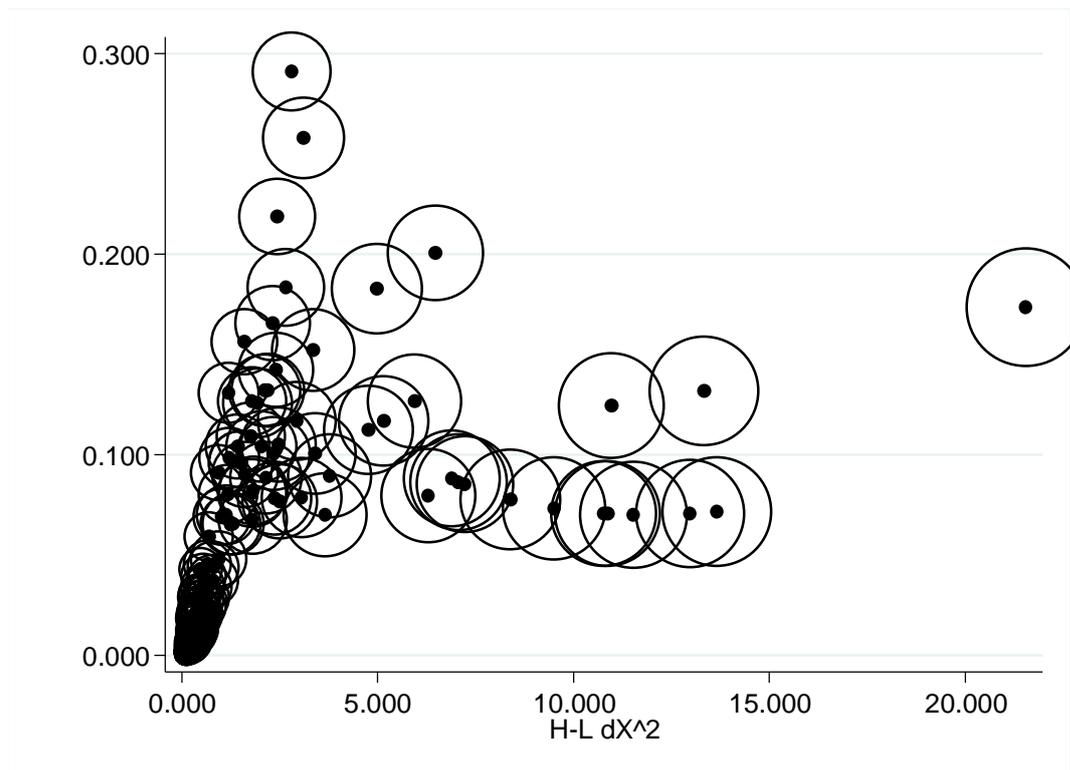
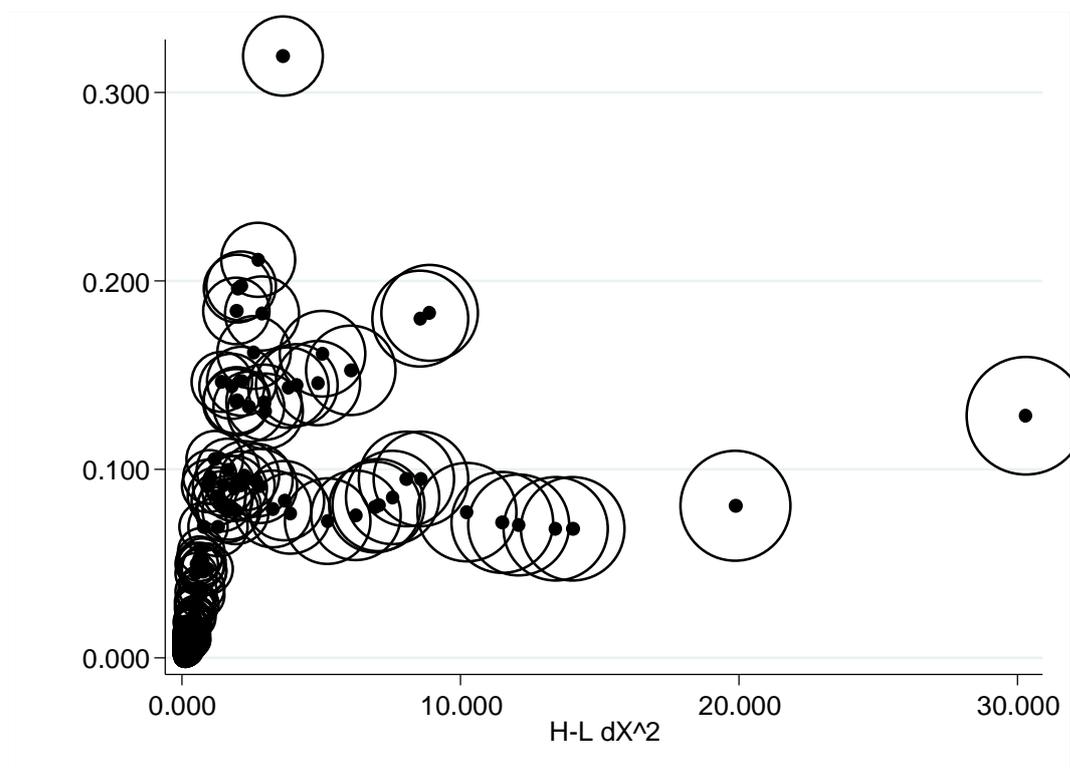


Figura 30: Estadísticos  $\Delta\text{Beta}$ ,  $\Delta\chi^2$  y  $\Delta\text{Dev}$  (representado como el área del círculo alrededor de cada sujeto) del modelo II



## Resultados

Figura 31: Estadísticos  $\Delta\text{Beta}$ ,  $\Delta\chi^2$  y  $\Delta\text{Dev}$  (representado como el área del círculo alrededor de cada sujeto) del modelo III

Dados los resultados similares en los análisis diagnósticos, elegimos el primer modelo por ser el sexo una variable más objetiva que la ingesta de AAS y el tabaquismo. De esta forma, el modelo resultante genera la siguiente ecuación:

$$\text{Ln hallazgo significativo} = -4,6 + 0,04 * \text{Edad} - 0,58(\text{si sexo femenino}) + 0,97(\text{si pérdida de peso}) + 1,63(\text{si disfagia}) + 1,18(\text{si vómitos}) + 1,4(\text{si sangrado GI})$$

Para comparar sus resultados con los datos de alarma, se eligió poner un punto de corte donde la sensibilidad sea  $>90\%$ . Con este modelo, la proporción de exploraciones que cumplen criterios de indicación sería un 30,1% inferior.

	Sensibilidad	Especificidad	VPP	VPN	VP Global
Modelo I	90,9%	48%	24,5%	96,6%	54,7%
$\geq 1$ dato de alarma	98.2%	20,1%	18,5%	98,4%	32,3%

Tabla 24: Comparación entre el modelo I y los datos de alarma clásicos

### 3.7.2. Modelo predictivo de hallazgos significativos ampliados

A continuación, se recogen la relación entre las variables demográficas, epidemiológicas y clínicas y la presencia de hallazgos significativos según la definición ampliada. También se incluyen las interacciones entre la edad y los distintos datos de alarma.

	Odds ratio (IC 95%)	P
Edad (años)	1,03 (1,01-1,05)	0,001
Sexo (varón referencia)	0,33 (0,2-0,56)	<0,001
Tabaquismo	1,52 (0,87-2,67)	0,14
AF de úlcera	0,72 (0,35-1,47)	0,37
AF de neoplasia gástrica	1,65 (0,72-3,83)	0,24
Tratamiento con AAS	2,94 (1,47-5,88)	0,002
Tratamiento con AINE	0,98 (0,54-1,78)	0,94
Dolor epigástrico	0,6 (0,35-1,03)	0,06
Saciedad precoz	0,64 (0,36-1,14)	0,13
Distensión abdominal	0,76 (0,45-1,28)	0,31
ERGE	0,77 (0,47-1,28)	0,32
Tiempo de duración de síntomas (meses)	1 (0,99-1,01)	0,82
Inverso del tiempo de duración de síntomas	1,75 (1,08-2,83)	0,02
Gastroscoopia previa en los 3 últimos años	0,78 (0,25-2,38)	0,66
Gastroscoopia previa en los 5 últimos años	0,67 (0,30-1,51)	0,34
Gastroscoopia previa en los 10 últimos años	0,96 (0,52-1,76)	0,89
Pérdida de peso	2,41 (1,42-4,08)	0,001
Disfagia	4,44 (2,39-8,22)	<0,001
Vómitos	2,41 (1,22-4,78)	0,01
Anemia	1,41 (0,78-2,54)	0,26
Sangrado GI	1,97 (0,87-4,46)	0,1

Tabla 25: Análisis univariado entre las variables clínicas, demográficas y epidemiológicas y la presencia de hallazgos significativos ampliados

	Odds ratio (IC 95%)	p
Edad y pérdida de peso	1,02 (1,01-1,03)	<0,001
Edad y disfagia	1,03 (1,02-1,04)	<0,001
Edad y vómitos	1,02 (1,01-1,03)	0,002
Edad y anemia	1,01 (1-1,02)	0,07
Edad y sangrado GI	1,01 (1-1,03)	0,08
Tiempo de duración de	2,96 (1,43-6,1)	0,003

## Resultados

síntomas y pérdida de peso		
Tiempo de duración de síntomas y disfagia	4,1 (1,44-11,66)	0,008
Tiempo de duración de síntomas y vómitos	3,38 (0,76-7,46)	0,14
Tiempo de duración de síntomas y anemia	1,63 (0,85-3,11)	0,14
Tiempo de duración de síntomas y sangrado GI	2,27 (0,98-5,23)	0,06
Pérdida de peso y disfagia	7,29 (2,13-24,9)	0,002
Pérdida de peso y vómitos	4,61 (1,76-11,21)	0,002
Pérdida de peso y anemia	1,72 (0,62-4,74)	0,29
Pérdida de peso y sangrado GI	3,45 (0,84-14,13)	0,09
Disfagia y vómitos	10,72 (2,12-54,20)	0,004
Disfagia y anemia	1,69 (0,41-6,92)	0,46
Vómitos y anemia	2,56 (0,56-11,67)	0,23
Vómitos y sangrado GI	3,39 (0,47-24,47)	0,23
Anemia y sangrado GI	3,45 (0,84-14,13)	0,09

Tabla 26: Análisis univariado de las distintas interacciones candidatas a entrar en el modelo

Las variables incluidas en la construcción del modelo fueron: edad, sexo, tabaquismo, tratamiento con AAS, dolor epigástrico, saciedad precoz, inverso del tiempo de duración de síntomas, disfagia, pérdida de peso, sangrado gastrointestinal y vómitos. Las interacciones incluidas fueron edad con cada uno de los datos de alarma, tiempo de duración de los síntomas con cada uno de los datos de alarma, pérdida de peso y anemia, disfagia y vómitos, disfagia y sangrado gastrointestinal, vómitos y anemia, vómitos y sangrado gastrointestinal, anemia y sangrado gastrointestinal. Se decidió mantener el número máximo de variables en 6.

Ninguno de los modelos obtenidos alcanzó un AUC de 0,80. Los mejores modelos identificados presentaban un AUC de 0,78, siendo el más parsimonioso el que incluía las siguientes 5 variables: sexo, edad, disfagia, pérdida de peso y saciedad precoz. Los demás modelos con AUC similares añadían a este grupo una de las siguientes variables (sangrado gastrointestinal, toma de AINE, vómitos o la interacción entre edad y pérdida de peso) pero sin una mejoría relevante en el AUC, por lo que se desearon.

En cualquier caso, el ajuste de este modelo es inferior a los desarrollados para los hallazgos significativos anteriormente evaluados, con un criterio de información de Akaike de 311,8 y un criterio de información Bayesiano de 334,5.

$Ln_{\text{hallazgo significativo ampliado}} = -3.2 + 0,04 * \text{Edad} - 0,35(\text{si sexo femenino}) + 1.07(\text{si pérdida de peso}) + 1,70(\text{si disfagia}) - 0.60(\text{si disfagia})$

## Resultados

# DISCUSIÓN

## Discusión

El análisis de la implantación de una agenda de gastroscopia preferente para pacientes con dispepsia y datos de alarma en AP muestra dos vertientes de interés, una puramente práctica, desde el punto de vista de cómo poner en marcha una agenda de este tipo y los beneficios esperables, y otra teórica, en la que se ponen de manifiesto las limitaciones del empleo de los datos de alarma como indicación de la endoscopia digestiva alta.

Desde un punto de vista práctico, nuestros resultados muestran la utilidad de la iniciativa y los requerimientos para implantarla en otros centros. Observamos una reducción significativa en el número de derivaciones a las consultas externas de AD. No identificamos datos que sugieran un abuso desde AP, puesto que el uso realizado se ajustó a los criterios establecidos, con una adecuación global de las indicaciones superior al 80%. Además, recibimos una valoración muy favorable desde AP, siendo considerada como una herramienta útil para su práctica habitual por la práctica totalidad de los facultativos consultados. Al mismo tiempo, el análisis de los resultados permite una estimación del número de exploraciones a ofertar para su implantación en otros centros, con una horquilla de 0,6-1,6 solicitudes mensuales por cada 10000 adultos.

Desde un punto de vista teórico, plantea la necesidad de optimizar los criterios de derivación y de definir qué es un diagnóstico significativo. Al mismo tiempo señala la escasa importancia de disponer de exploraciones previas en los casos en los que existen datos de alarma. Finalmente sirve para recalcar la importancia de establecer iniciativas conjuntas entre los distintos niveles asistenciales, identificando problemas comunes y proponiendo soluciones para optimizar el empleo de recursos.

## 1. Efecto sobre las derivaciones

La elevada prevalencia de la dispepsia hace especialmente importante optimizar su manejo. Se han planteado varias estrategias para ello. Las unidades de endoscopia de acceso abierto son una medida establecida de manera prácticamente universal. Disminuyen los costes, al evitar consultas en AE, a costa de asumir una proporción de indicaciones inadecuadas (V. ASGE Standards of Practice Committee et al., 2015). Por otra parte, las unidades de acceso restringido tampoco garantizan una adecuación óptima a las guías clínicas. En un trabajo en el que se analizaron más de 3000 solicitudes, al comparar las provenientes de AP y de consultas de AD no se observaron diferencias relevantes en la proporción de indicaciones adecuadas (81 y 85%, respectivamente) (Zuccaro & Provencher, 1997). Las consultas de alta resolución son otra opción, mucho menos implantada. Se trata de un proceso asistencial ambulatorio en el que se establece un diagnóstico junto con su correspondiente tratamiento, realizándose ambos en una sola jornada (Zambrana García, Jiménez-Ojeda, Marín Patón, & Almazán González, 2002). Estas consultas acortan los plazos de estudio, pero pueden aumentar el número de exploraciones realizadas y encarecer el proceso diagnóstico (Quintas Lorenzo et al., 2011). Hay que tener en cuenta que la especialidad de AD no está en disposición de implantar estas consultas en la misma medida que otras especialidades, pues buena parte de los procedimientos diagnósticos precisan preparación o sedación, o son de resultado diferido (serologías víricas, estudio de celíaca, etc.), lo que

## Discusión

ineludiblemente obliga a que el paciente tenga una visita sucesiva posterior (Bermejo, 2016).

Los datos provenientes del CS del proyecto piloto muestran una reducción en el número de derivaciones mensual de 11 sujetos (5,9-16),  $p < 0,001$ . No todos los pacientes incluidos en la agenda de endoscopia preferente evitaron ser valorados en consultas externas de AD. En nuestra muestra de 353 sujetos, se derivó al 18,1%. Esta cifra puede parecer alta, pero hay que tener en cuenta que se trata de un subconjunto dentro de los pacientes con dispepsia, que engloba a los pacientes más sintomáticos y a pacientes con patología orgánica grave, y por ello con mayor probabilidad de precisar asistencia por especialista. Para poner este dato en contexto, en un trabajo que incluía 168 pacientes consecutivos a los que se sometió a exploraciones endoscópicas solicitadas desde AP se observó que el 7% fueron valorados en consultas externas de AE durante los 6 meses de seguimiento del estudio (Charles, Cooper, Wong, Sivak, & Chak, 2003), aunque si se tienen en cuenta únicamente las endoscopias digestivas altas, la proporción de pacientes remitidos a AE fue del 13%.

## **2. Uso de la agenda**

Uno de los resultados más llamativos del análisis de las exploraciones solicitadas es la diferencia en la tasa de solicitudes entre los distintos centros. Incluso después de ser estandarizadas por edad, el centro con mayor número de peticiones (1,6/10000 adultos) presenta un número 2,5 veces mayor que el CS con menor número (0,6/10000 adultos). Aunque llamativos, estos datos son

prácticamente superponibles a los publicados por otros grupos. Un estudio británico que incluía más de 6000 centros de AP de todo el país ya observaba que los centros más activos multiplicaban por 2,5 la tasa de peticiones de los más inactivos (Shawihdi et al., 2014). Los datos disponibles para describir nuestra población resultan insuficientes a la hora de evaluar los factores que delimitan estas diferencias, ya que sólo disponíamos de la distribución por edad y sexo de la población atendida por cada CS, mientras que en el trabajo de Shawihdi y cols, la condición económica de la población atendida era el principal determinante a la hora de condicionar la tasa de exploraciones solicitadas por centro (Shawihdi et al., 2014). La importancia de este hecho radica en que, en este trabajo, existía una asociación entre peor situación económica, menor número de exploraciones realizadas por habitante y una menor supervivencia en los tumores esofagogástricos diagnosticados.

Dentro de los resultados, también es destacable que no existiera una correlación entre la tasa de peticiones y la proporción de indicaciones inadecuadas. Esto sugiere que la disparidad en las tasas de solicitud probablemente se debe al cumplimiento más o menos estricto, pero en cualquier caso correcto, de los criterios de derivación, y no a un uso indebido o abusivo por parte de los peticionarios. El uso del criterio de edad puede condicionar que, cuadros aparentemente banales, por su intensidad, duración o síntomas acompañantes, sean priorizados sin realizar una indicación incorrecta. La posibilidad de un uso abusivo o inadecuado en las unidades de endoscopia de acceso abierto se ha valorado en múltiples estudios (Broe, Barry, Patchett, & Hill, 2013; Chan & Goh, 2004; Froehlich et al., 1997; Gonvers et al., 1996), con una proporción de indicaciones inadecuadas muy variable, entre el 8-49%. De

## Discusión

hecho, en los estudios en los que se han valorado los peticionarios en función de su especialidad, las solicitudes realizadas desde AP han presentado resultados similares a las realizadas desde las consultas de AD (Chan & Goh, 2004; Zuccaro & Provencher, 1997).

La adecuación a las indicaciones en nuestro estudio es superior al 80%, que se mueve en el rango alto de la horquilla de estudios evaluando las unidades de acceso abierto, sin detectarse usuarios que realicen un uso abusivo. Esto es algo especialmente importante a la hora de plantear estrategias de priorización, puesto que muchas veces no se llevan a cabo estas medidas por temor a un uso espurio. La realización precoz de estas exploraciones no afecta a la lista de espera, suponiendo únicamente una reorganización de la misma, priorizando unos pacientes sobre otros en función de sus síntomas. Al mismo tiempo, resuelven un problema frecuente en AP, como es la dificultad de acceder a un estudio preferente en los pacientes en los que existe una alta sospecha de patología orgánica. En muchas ocasiones, cuando no se dispone de un acceso eficaz a las exploraciones necesarias, esto se resuelve remitiendo al paciente a urgencias o a consultas externas de AE de manera preferente, para que desde allí se agilicen las peticiones. Si bien no deja de ser un uso incorrecto de los cauces disponibles, muchas veces resulta la única alternativa de la que dispone el facultativo en AP. Sin embargo, esto supone o bien un sobrecoste evidente en el caso del ingreso, o bien, en muchos casos, una demora innecesaria, puesto que habitualmente se solicitará en AE la misma exploración que requería el médico de AP inicialmente.

### 3. Valoración desde atención primaria

Los datos recogidos sugieren una muy buena acogida desde AP, con el 100% de los encuestados planeando usar la agenda y más del 95% considerándola una herramienta útil para su práctica clínica. Estos hallazgos no resultan sorprendentes, dada la valoración favorable que presenta el acceso abierto a las exploraciones endoscópicas (Froehlich et al., 1997). Dentro de los resultados observados en la encuesta realizada entre los facultativos de AP, es especialmente importante destacar que un 10% de los encuestados no habían hecho uso de la agenda por ignorar su existencia o sus criterios de uso. A la hora de valorar este porcentaje, en principio pequeño, hay que tener en cuenta que la muestra de facultativos que respondieron la encuesta no representa de una manera totalmente correcta a los trabajadores de cada CS, ya que no se seleccionaron de una manera aleatoria. La encuesta se realizó coincidiendo con una serie de sesiones formativas de asistencia voluntaria realizadas en los distintos CS a última hora del turno de trabajo de mañana o primera hora del turno de tarde. Esto probablemente condiciona un sesgo de selección, de tal manera que se realizó entre los facultativos más interesados y motivados de cada centro. Esto sugiere que el 10% de usuarios que desconocían cómo usar la agenda se trata de una infraestimación. Hay que considerar además que en un gran número de CS de la periferia de las grandes ciudades y en pueblos con menor población existe un recambio de personal muy frecuente. Por tanto, el éxito de medidas innovadoras muchas veces puede depender de factores externos a las intervenciones en sí, como son una adecuada promoción y comunicación, siendo necesarios recordatorios periódicos.

Un beneficio secundario de la implantación de este tipo de medidas es la mejoría en la relación entre AP y AE. La implantación de este tipo de iniciativas requiere una interacción entre ambos niveles (reuniones explicativas para concretar cauces de derivación, manejo de fármacos antsecretores, anticoagulantes y antiagregantes de cara a la exploración, reuniones de seguimiento para valorar problemas y oportunidades de mejora...) para ponerlas en marcha. La existencia de una relación personal es uno de los principales determinantes de una valoración recíproca favorable entre ambos colectivos (Fernandez et al., 2000; Gené et al., 2010). De esta forma, salvo que ya existan proyectos cooperativos previos, el desarrollo de una agenda preferente puede servir como cabeza de puente para establecer relaciones entre AP y AE.

#### **4. Disponibilidad de exploraciones previas**

El 21,8% de los pacientes incluidos se habían sometido a una gastroscopia alguna vez antes de incluirse en el estudio, el 6% en los 3 años previos y el 13% en los 5 años previos. No existe consenso acerca de la actitud a seguir en estos pacientes. Por un lado, la dispepsia puede presentar un patrón recurrente, con periodos asintomáticos intercalando periodos sintomáticos, por lo que iniciar un estudio diagnóstico cada vez que reaparecen los síntomas puede resultar superfluo. Por otro lado, hasta un 6% de las neoplasias gástricas diagnosticadas pueden haber pasado inadvertidas en exploraciones previas (Chadwick et al., 2015) y en 146 pacientes a los que se había realizado dos endoscopias, habiendo sido diagnosticados tras la primera de dispepsia funcional (Pongprasobchai et al., 2015) con una mediana de

tiempo entre ambas de 34 meses se identificaron hallazgos relevantes en el 21,2% (gastritis erosiva y úlcera péptica, principalmente). Además, al tratarse de síntomas relativamente inespecíficos y comunes, cabe la posibilidad de que se asuma como similar en cuanto a su naturaleza y origen un cuadro distinto al presentado previamente. Nuestro trabajo sugiere que, en el grupo de pacientes con datos de alarma, la importancia de disponer de exploraciones endoscópicas previas se diluye, ya que no observamos una asociación estadísticamente significativa entre disponer de éstas y los hallazgos endoscópicos, a pesar de realizar distintas estimaciones en función del intervalo desde la última exploración. Nuestros hallazgos apoyan las recomendaciones de la guía británica, reservando repetir la exploración a aquellos pacientes con datos de alarma (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2014). Serían necesarios estudios con mayor número de pacientes incluidos para valorar la utilidad individual de cada uno de los datos de alarma.

## **5. Necesidad de revisar los criterios de derivación**

El consenso existente sobre la pertinencia del empleo de los datos de alarma a la hora de priorizar la realización de una endoscopia digestiva se mantiene a pesar del bajo valor predictivo positivo, que oscila entre el 0 y el 11% (Vakil, Moayyedi, Fennerty, & Talley, 2006), y de que la proporción de pacientes con algún dato de alarma puede resultar de hasta el 30% de los pacientes en estudio por dispepsia pudiendo llegar al 50% en función de que punto de corte se emplee en el criterio de edad (Bai et al., 2010; Meineche-Schmidt & Krag, 1998).

## Discusión

Esta priorización y esta asociación presente en todas las guías clínicas disponibles sobre dispepsia conlleva una paradoja cuanto menos curiosa. Aunque la utilidad de los datos de alarma es debida a su valor predictivo negativo y su capacidad para descartar hallazgos graves en su ausencia, se tienden a usar como una medida positiva, es decir, como si su presencia conllevara la presencia de hallazgos relevantes. Esto hace que su presencia se asocie a la derivación a AE con odds ratios de entre 1,5-2,8 (van Bommel et al., 2001). Por otra parte, si bien se acepta de manera casi universal la utilidad de un diagnóstico precoz en las enfermedades neoplásicas, no existen trabajos que demuestren que un diagnóstico precoz (entendiéndose como aquel realizado a base de acortar plazos respecto al manejo habitual) condicione una mayor supervivencia global. Tampoco existen trabajos que evalúen la utilidad de la priorización con objetivos subrogados como pudieran ser la proporción de pacientes con estadios avanzados al diagnóstico o de supervivientes a los 3 o 5 años desde el diagnóstico.

La posibilidad de mejorar la precisión diagnóstica se ha planteado en varios trabajos previos, o bien mediante modelos predictivos que precisan de calculadoras para su cálculo (Khademi et al., 2012) o bien mediante índices realizados a base de sumatorios de signos o síntomas, que resultan más sencillos de calcular (Kapoor et al., 2005). Nuestro trabajo demuestra que, incluso con una muestra relativamente pequeña el desarrollo de un modelo que optimice los resultados de los datos de alarma tradicionales es factible. Sin embargo, se nos plantean varias limitaciones a la hora de cambiar el uso de los datos de alarma tradicionales. En primer lugar, es necesario definir cuáles son los hallazgos que justifican la priorización, o incluso la realización de una

gastroscopia. Las neoplasias esofagogástricas entran, lógicamente, en este grupo; la duda aparece al plantear si debiera incluirse alguna otra lesión. Si se planteara únicamente la detección de neoplasias, sería necesario desarrollar modelos distintos para regiones de alta y baja incidencia, ya que la incidencia puede llegar a ser tres veces mayor en algunos países asiáticos respecto a países occidentales (Colquhoun et al., 2015). En el caso de plantearse la inclusión de otros hallazgos, sería necesario un consenso de las principales sociedades científicas a la hora de definirlos. El acceso a los IBP hace que la importancia del diagnóstico de la enfermedad ulcerosa péptica se haya, en cierto sentido, banalizado, ya que su tratamiento, al menos inicial hasta completar el estudio etiológico, coincide con el tratamiento empírico inicial ante cuadros de dispepsia. Incluso desde un punto de vista etiológico, dado que en España y en otros países con una prevalencia media-alta de infección por *H. pylori* en su población se recomienda una estrategia de *test and treat*, también quedaría cubierto su manejo. Por otra parte, el hallazgo de enfermedades que requieran seguimiento, como el esófago de Barrett, la gastritis crónica atrófica autoinmune o la metaplasia intestinal difusa, si bien requieren de exploraciones endoscópicas para su diagnóstico, demorar su diagnóstico no influiría en su manejo. Es cierto que, en estos casos, una estrategia de tratamiento sintomático o de *test and treat*, puede llevar a que queden sin diagnosticar un grupo de pacientes, pero, por otro lado, todavía no se ha demostrado inequívocamente que un seguimiento endoscópico en estos pacientes prolongue su supervivencia. Otras entidades clínicas como la esofagitis eosinofílica o la enfermedad celíaca, que si presentan un tratamiento específico claramente distintos de los tratamientos empíricos usados habitualmente en el

## Discusión

manejo de los síntomas del tracto digestivo superior, si podrían beneficiarse de una endoscopia precoz, pero, es cierto que resulta poco probable que la historia natural de la enfermedad vaya a modificarse por alcanzar el diagnóstico unos meses antes. Finalmente, habría que valorar el tipo de modelo a desarrollar, Pueden ser basados en ecuaciones, más precisos pero que requieren de calculadoras o basados en recuentos o sumatorios, menos precisos, pero que tendrían una mayor aceptación al poder calcularse fácilmente sobre la marcha en la consulta.

## 6. Limitaciones

El presente proyecto presenta varias limitaciones que pueden poner en duda algunas de las conclusiones que se extraen de los datos recogidos.

En primer lugar, el efecto sobre las derivaciones a AE sólo se pudo valorar en el CS del proyecto piloto. Entre finales de 2014 y 2015 se implantaron de manera paulatina otras estrategias para disminuir el número de derivaciones desde AP (agenda de colonoscopia de acceso abierto en AP, actualización de los protocolos de enfermedad por reflujo gastroesofágico y alteración del perfil hepático en AP e implantación y promoción de un correo electrónico como medio de comunicación para consultas entre AP y AE), solapándose de manera parcial con el primer año de la agenda de gastroscopia para pacientes con dispepsia y datos de alarma en los 7 CS distintos del CS Francia. Al comparar las derivaciones desde AP a AE provenientes desde estos centros con los dos años previos, en ninguno de los 7 CS aumentaron, dos no presentaron diferencias significativas y cinco redujeron las mismas entre

el 10 y el 40% respecto a los dos años previos. Aunque estos datos apoyan la relación entre el establecimiento de la agenda y la disminución en el número de derivaciones, los factores de confusión que suponen las distintas medidas puestas en marcha en el intervalo en el que se inició el acceso a la agenda de gastroscopia para pacientes con datos de alarma impiden una valoración objetiva del efecto. Otro aspecto a tener en cuenta es que no se evaluó el flujo de pacientes hacia todos los servicios de AE en el intervalo estudiado, por lo que cabe la posibilidad que éste se desviara hacia otros servicios hospitalarios, como medicina interna o ginecología, por considerarse razonablemente descartado un origen digestivo de los síntomas. Para poder hacer una valoración integral, hubiera sido necesario disponer de todas las derivaciones a AE en el intervalo de estudio y, al mismo tiempo, confirmar que no se hubieran puesto en marcha medidas para modificar el flujo de pacientes desde los demás servicios del centro durante el periodo de estudio.

En segundo lugar, resulta difícil discernir si el descenso de las derivaciones se debe a la disponibilidad de la agenda o a la colaboración con AP para establecerla. Aunque no podemos cuantificarlo, consideramos especialmente importante esta interacción, como se puede ver en el hecho de que los CS del proyecto piloto presentaban una proporción de indicaciones correctas superior a los demás CS. La proporción de indicaciones correctas en los centros piloto se mantuvo sin cambios en la siguiente fase, por lo que consideramos que las diferencias no se deben a una curva de aprendizaje. Dado que la única diferencia a la hora de implantar las agendas en los distintos centros fue el número de reuniones realizadas, creemos que la transmisión directa en las distintas reuniones realizadas de la importancia de seguir las

## Discusión

indicaciones para no colapsar el sistema fue la causa de estas diferencias. Por otra parte, la hipótesis de que la mera colaboración entre AP y AE presenta un efecto sobre el número de derivaciones no se corroboró en otro trabajo realizado en nuestro país en el que se desarrollaron protocolos conjuntos y se estableció una agenda de gastroscopia de acceso abierto (Quintas Lorenzo et al., 2011). La intensidad del efecto, en nuestro caso la disminución de derivaciones se situó por encima del 15%, pasando de una mediana de 59 a 48 derivaciones mensuales, también viene condicionada por circunstancias inherentes a los centros participantes, como puede ser la lista de espera para las exploraciones endoscópicas, la existencia de agendas diferenciadas en función del origen de la solicitud o la cooperación preexistente entre los distintos niveles de atención sanitaria.

En tercer lugar, la encuesta puede sobreestimar la aceptación desde AP de la agenda. Al ser voluntaria, puede existir un sesgo de selección. El número de facultativos que participaron en la encuesta es inferior al número de usuarios de la agenda y al número de facultativos que han trabajado en los CS del área durante la recogida de datos. No disponemos de datos acerca del número de facultativos que han trabajado en AP, ni durante cuánto tiempo, durante la duración del proyecto. De esta forma, no podemos saber si la proporción de no usuarios en la encuesta refleja de manera veraz la proporción real entre los facultativos de AP. Tampoco sabemos si los contestadores de la encuesta representan adecuadamente a la población de facultativos de nuestro área o si son un subgrupo de personas más motivadas o con mayor participación en las actividades de su centro, ya que las encuestas se

realizaron coincidiendo con una serie de sesiones impartidas en los distintos CS participantes.

En cuarto lugar, y de alguna manera relacionado con el punto previo, no se recogió la valoración por parte de los pacientes de la disponibilidad de una gastroscopia precoz. Cabe la posibilidad de que algunos de ellos prefirieran ser valorados en AE en vez de someterse a una endoscopia. Por otra parte, hubiera sido necesario recoger un grupo control de pacientes con dispepsia y datos de alarma manejados previamente al desarrollo de la agenda para poder comparar los niveles de satisfacción, lo que a posteriori no resulta posible (si bien se recogen los motivos de consulta en las visitas a AP, la presencia o ausencia de datos de alarma no se recoge sistemáticamente).

A la hora de valorar la relación entre la infección por *H. pylori* y la atrofia y metaplasia intestinal en las biopsias gástricas, no se ha tenido en cuenta, dado que no se recogieron los datos, si se había estudiado y tratado previamente la infección. En caso de que un porcentaje relevante de los pacientes hubieran recibido previamente tratamiento erradicador, lo que dada la mediana de duración de síntomas de >4 meses resulta plausible, introduciría un sesgo relevante en las conclusiones alcanzadas, especialmente en la ausencia de relación entre estos hallazgos histológicos y la presencia de *H. pylori*. Al mismo tiempo, la proporción de sujetos bajo tratamiento antisecretor con IBP al momento de realizar la exploración endoscópica, puede condicionar una proporción no desdeñable de falsos negativos.

Por último, a la hora de estandarizar las solicitudes mensuales por 10000 habitantes, no se tuvieron en cuenta el nivel educativo y la situación socioeconómica, que han demostrado influir en la solicitud de atención

## Discusión

sanitaria. También desconocemos la proporción de la población atendida en nuestra área que dispone de seguros de salud privados, aunque estimamos que esa proporción es inferior a la de otras áreas de nuestra comunidad autónoma. Estos datos influirían en el número de solicitudes a ofertar a la hora de desarrollar agendas similares en otras áreas de salud, condicionando infra o sobrestimaciones del número de exploraciones necesarias para poner en marcha la agenda.

## 7. Conclusiones

1. La disponibilidad de una agenda de gastroscopia preferente para pacientes con dispepsia y datos de alarma en Atención Primaria disminuye el número de derivaciones a consultas externas de Aparato Digestivo.
2. No se detectó un uso abusivo por parte de los peticionarios ni en cuanto al número de peticiones totales ni en cuanto a la proporción de indicaciones incorrectas. Observamos una mediana de 1,1 solicitudes mensuales por cada 10000 adultos (IQR: 1-1,4).
3. La disponibilidad de esta agenda es valorada muy positivamente desde atención primaria.
4. Existen diferencias en las tasas de derivación entre los distintos centros, que son independientes de la adecuación de las indicaciones por parte de los facultativos y de la edad y el sexo de la población atendida.
5. Disponer de exploraciones endoscópicas en los años previos en sujetos con datos de alarma no condiciona un descenso de riesgo de presentar úlceras, esofagitis graves o neoplasias digestivas en sujetos sintomáticos.

## Discusión

6. En el manejo actual de la dispepsia, en el que la endoscopia inicial se reserva para un grupo de pacientes con mayor riesgo de patología orgánica, es técnicamente posible optimizar los criterios de derivación mediante técnicas de regresión, aumentando su valor predictivo positivo. Para ello, es necesario consensuar la definición de hallazgo significativo.

# BIBLIOGRAFÍA

## Bibliografía

- Agréus, L., & Borgquist, L. (2002). The cost of gastro-oesophageal reflux disease, dyspepsia and peptic ulcer disease in Sweden. *PharmacoEconomics*, 20(5), 347–355.
- Agréus, L., Svärdsudd, K., Nyrén, O., & Tibblin, G. (1994). The epidemiology of abdominal symptoms: prevalence and demographic characteristics in a Swedish adult population. A report from the Abdominal Symptom Study. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 29(2), 102–109.
- Ahlawat, S. K., Richard Locke, G., Weaver, A. L., Farmer, S. A., Yawn, B. P., & Talley, N. J. (2005). Dyspepsia consultants and patterns of management: a population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 22(3), 251–259.
- Anagnostopoulos, G., Yao, K., Kaye, P., Fogden, E., Fortun, P., Shonde, A., ... Ragunath, K. (2007). High-resolution magnification endoscopy can reliably identify normal gastric mucosa, *Helicobacter pylori*-associated gastritis, and gastric atrophy. *Endoscopy*, 39(3), 202–207.
- Arents, N. L. A., Thijs, J. C., van Zwet, A. A., Oudkerk Pool, M., Gotz, J.-M., van de Werf, G. T., ... Kleibeuker, J. H. (2003). Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing “test-and-treat” with prompt endoscopy. *Archives of Internal Medicine*, 163(13), 1606–1612.
- Armstrong, D., Bennett, J. R., Blum, A. L., Dent, J., De Dombal, F. T., Galmiche, J. P., ... Wallin, L. (1996). The endoscopic assessment of esophagitis: a progress report on observer agreement. *Gastroenterology*, 111(1), 85–92.
- Armstrong, D., Fry, J., & Armstrong, P. (1991). Doctors' perceptions of pressure from patients for referral. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 302(6786), 1186–1188.
- Armstrong, D., Veldhuyzen van Zanten, S. J. O., Barkun, A. N., Chiba, N., Thomson, A. B. R., Smyth, S., ... CADET-HR Study Group. (2005). Heartburn-dominant, uninvestigated dyspepsia: a comparison of “PPI-start” and “H2-RA-start” management strategies in primary care--the CADET-HR Study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 21(10), 1189–1202.
- Aro, P., Talley, N. J., Johansson, S.-E., Agréus, L., & Ronkainen, J. (2015). Anxiety Is Linked to New-Onset Dyspepsia in the Swedish Population: A 10-Year Follow-up Study. *Gastroenterology*, 148(5), 928–937.
- Aro, P., Talley, N. J., Ronkainen, J., Storskrubb, T., Vieth, M., Johansson, S., ... Agréus, L. (2009). Anxiety Is Associated With Uninvestigated and Functional Dyspepsia (Rome III Criteria) in a Swedish Population-Based Study. *Gastroenterology*, 137(1), 94–100.
- Arts, J., Caenepeel, P., Verbeke, K., & Tack, J. (2005). Influence of erythromycin on gastric emptying and meal related symptoms in functional dyspepsia with delayed gastric emptying. *Gut*, 54(4), 455–460.
- ASGE Standards of Practice Committee, T., Ben-Menachem, T., Decker, G. A., Early, D. S., Evans, J., Fanelli, R. D., ... Cash, B. D. (2012). Adverse events of upper GI endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 76(4), 707–718.
- ASGE Standards of Practice Committee, V., Chandrasekhara, V., Eloubeidi, M. A., Bruining, D. H., Chathadi, K., Faulx, A. L., ... DeWitt, J. M. (2015). Open-access endoscopy. *Gastrointestinal Endoscopy*, 81(6), 1326–1329.
- ASGE Standards of Practice Committee, Shaukat, A., Wang, A., Acosta, R. D., Bruining, D. H., Chandrasekhara, V., ... DeWitt, J. M. (2015). The role of endoscopy in dyspepsia. *Gastrointestinal Endoscopy*, 82(2), 227–232.
- Bai, Y., Li, Z.-S., Zou, D.-W., Wu, R.-P., Yao, Y.-Z., Jin, Z.-D., ... Xu, G.-M. (2010). Alarm features and age for predicting upper gastrointestinal malignancy in Chinese patients with dyspepsia with high background prevalence of *Helicobacter pylori* infection and upper gastrointestinal malignancy: an endoscopic database review of 102,665 patients from 1996 to 2006. *Gut*, 59(6), 722–728.
- Barkun, A. N., Crott, R., Fallone, C. A., Kennedy, W. A., Lachaine, J., Levinton, C., ... Nevin, K. (2010). A one-year economic evaluation of six alternative strategies in the management of uninvestigated upper gastrointestinal symptoms in Canadian primary care. *Canadian Journal of Gastroenterology = Journal Canadien de Gastroenterologie*, 24(8), 489–498.
- Baron, J. A., Senn, S., Voelker, M., Lanas, A., Laurora, I., Thielemann, W., ... McCarthy, D. (2013). Gastrointestinal adverse effects of short-term aspirin use: a meta-analysis of published randomized controlled trials. *Drugs in R&D*, 13(1), 9–16.
- Baron, J. H., & Sonnenberg, A. (2008). Hospital admissions and primary care attendances for nonulcer dyspepsia, reflux oesophagitis and peptic ulcer in Scotland 1981-2004. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 20(3), 180–186.

- Bermejo, F. (2016). A one-stop clinic in gastroenterology - Benefits and limitations. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 108(1), 1–2.
- Bernersen, B., Johnsen, R., Straume, B., Burhol, P. G., Jenssen, T. G., & Stakkevold, P. a. (1990). Towards a true prevalence of peptic ulcer: the Sørreisa gastrointestinal disorder study. *Gut*, 31(9), 989–992.
- Bisschops, R., Karamanolis, G., Arts, J., Caenepeel, P., Verbeke, K., Janssens, J., & Tack, J. (2008). Relationship between symptoms and ingestion of a meal in functional dyspepsia. *Gut*, 57(11), 1495–1503.
- Blum, A. L., Talley, N. J., O'Moráin, C., van Zanten, S. V, Labenz, J., Stolte, M., ... Junghard, O. (1998). Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. Omeprazole plus Clarithromycin and Amoxicillin Effect One Year after Treatment (OCAY) Study Group. *The New England Journal of Medicine*, 339(26), 1875–1881.
- Bodger, K., Eastwood, P. G., Manning, S. I., Daly, M. J., & Heatley, R. V. (2000). Dyspepsia workload in urban general practice and implications of the British Society of Gastroenterology Dyspepsia guidelines (1996). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(4), 413–420.
- Boekema, P. J., van Dam van Isselt, E. F., Bots, M. L., & Smout, A. J. (2001). Functional bowel symptoms in a general Dutch population and associations with common stimulants. *The Netherlands Journal of Medicine*, 59(1), 23–30.
- Breslin, N. P., Thomson, A. B., Bailey, R. J., Blustein, P. K., Meddings, J., Lalor, E., ... Sutherland, L. R. (2000). Gastric cancer and other endoscopic diagnoses in patients with benign dyspepsia. *Gut*, 46(1), 93–97.
- Broe, M., Barry, M., Patchett, S., & Hill, A. D. K. (2013). Evaluating the clinical efficacy and cost effectiveness of direct access endoscopy. *The Surgeon: Journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland*, 11(6), 304–308.
- Brook, R. A., Kleinman, N. L., Choung, R. S., Melkonian, A. K., Smeeding, J. E., & Talley, N. J. (2010). Functional dyspepsia impacts absenteeism and direct and indirect costs. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 8(6), 498–503.
- Bytzer, P. (2010). Dyspepsia as an adverse effect of drugs. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 24(2), 109–120.
- Bytzer, P., & Hallas, J. (2000). Drug-induced symptoms of functional dyspepsia and nausea. A symmetry analysis of one million prescriptions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(11), 1479–1484.
- Caballero Plasencia, A. M., Sofos Kontoyannis, S., Martín Ruiz, J. L., & Valenzuela Barranco, M. (1994). [The prevalence of dyspepsia in Spain]. *Medicina Clinica*, 103(18), 717.
- Caballero Plasencia, A. M., Sofos Kontoyannis, S., Valenzuela Barranco, M., Martín Ruiz, J. L., Casado Caballero, F. J., & Guilarte López-Mañas, J. (2000). Epidemiology of dyspepsia in a random mediterranean population. Prevalence of *Helicobacter pylori* infection. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 92(12), 781–792.
- Camilleri, C. E., Carlson, P. J., Camilleri, M., Castillo, E. J., Locke, G. R., Geno, D. M., ... Urrutia, R. (2006). A study of candidate genotypes associated with dyspepsia in a U.S. community. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(3), 581–592.
- Carbone, F., & Tack, J. (2014). Gastrointestinal mechanisms underlying functional gastric disorders. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 32(3), 222–229.
- Catassi, C., & Fasano, A. (2010). Celiac disease diagnosis: simple rules are better than complicated algorithms. *The American Journal of Medicine*, 123(8), 691–693.
- Chadwick, G., Groene, O., Riley, S., Hardwick, R., Crosby, T., Hoare, J., ... Cromwell, D. A. (2015). Gastric Cancers Missed During Endoscopy in England. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 13(7), 1264–1270.e1.
- Chan, Y.-M., & Goh, K.-L. (2004). Appropriateness and diagnostic yield of EGD: a prospective study in a large Asian hospital. *Gastrointestinal Endoscopy*, 59(4), 517–524.
- Charles, R. J., Cooper, G. S., Wong, R. C. K., Sivak, M. V., & Chak, A. (2003). Effectiveness of open-access endoscopy in routine primary-care practice. *Gastrointestinal Endoscopy*, 57(2), 183–186.
- Charpignon, C., Lesgourgues, B., Pariente, A., Nahon, S., Pelaquier, A., Gatineau-Sailliant, G.,

## Bibliografía

- ... Group de l'Observatoire National des Ulcères de l'Association Nationale des Hépatogastroentérologues des Hôpitaux Généraux (ANGH). (2013). Peptic ulcer disease: one in five is related to neither *Helicobacter pylori* nor aspirin/NSAID intake. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *38*(8), 946–954.
- Chen, S. L., Gwee, K. A., Lee, J. S., Miwa, H., Suzuki, H., Guo, P., ... Chen, M. H. (2015). Systematic review with meta-analysis: prompt endoscopy as the initial management strategy for uninvestigated dyspepsia in Asia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *41*(3), 239–252.
- Chen, T.-S., Luo, J.-C., & Chang, F.-Y. (2010). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in duodenal ulcer and gastro-duodenal ulcer diseases in Taiwan. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *25*(5), 919–922.
- Choi, M., Lee, S., & Rhee, J. (2002). The impact of functional dyspepsia on health related quality of life. *Gastroenterology*, *4*(Supl 1), A474.
- Choi, Y. J., Kim, N., Yoon, H., Shin, C. M., Park, Y. S., Park, J. H., ... Jung, H. C. (2016). Increase in plasma acyl ghrelin levels is associated with abatement of dyspepsia following *Helicobacter pylori* eradication. *Journal of Gastroenterology*, *51*(6), 548–559.
- Christopher, V., Thompson, M. H., & Hughes, S. (2002). Eosinophilic gastroenteritis mimicking pancreatic cancer. *Postgraduate Medical Journal*, *78*(922), 498–499.
- Chung, C.-S., Chiang, T.-H., & Lee, Y.-C. (2015). A systematic approach for the diagnosis and treatment of idiopathic peptic ulcers. *The Korean Journal of Internal Medicine*, *30*(5), 559–570.
- Colquhoun, A., Arnold, M., Ferlay, J., Goodman, K. J., Forman, D., & Soerjomataram, I. (2015). Global patterns of cardia and non-cardia gastric cancer incidence in 2012. *Gut*, *64*(12), 1881–1888.
- Connolly, S. J., Ezekowitz, M. D., Yusuf, S., Eikelboom, J., Oldgren, J., Parekh, A., ... RE-LY Steering Committee and Investigators. (2009). Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *The New England Journal of Medicine*, *361*(12), 1139–1151.
- Crean, G. P., Holden, R. J., Knill-Jones, R. P., Beattie, A. D., James, W. B., Marjoribanks, F. M., & Spiegelhalter, D. J. (1994). A database on dyspepsia. *Gut*, *35*(2), 191–202.
- Danesh, J. (1999). *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: systematic review of the epidemiological studies. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *13*(7), 851–856.
- Delaney, B. C., Qume, M., Moayyedi, P., Logan, R. F. A., Ford, A. C., Elliott, C., ... Hobbs, F. D. R. (2008). *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 (Clinical Research Ed.)*, *336*(7645), 651–654.
- Delaney, B. C., Wilson, S., Roalfe, A., Roberts, L., Redman, V., Wearn, A., ... Hobbs, F. D. (2000). Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomised controlled trial in primary care. *Lancet (London, England)*, *356*(9246), 1965–1969.
- Dellon, E. S., Gonsalves, N., Hirano, I., Furuta, G. T., Liacouras, C. A., Katzka, D. A., & American College of Gastroenterology. (2013). ACG clinical guideline: Evidenced based approach to the diagnosis and management of esophageal eosinophilia and eosinophilic esophagitis (EoE). *The American Journal of Gastroenterology*, *108*(5), 679–92; quiz 693.
- Dinis-Ribeiro, M., Areia, M., de Vries, A. C., Marcos-Pinto, R., Monteiro-Soares, M., O'Connor, A., ... Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva. (2012). Management of precancerous conditions and lesions in the stomach (MAPS): guideline from the European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE), European *Helicobacter* Study Group (EHS), European Society of Pathology (ESP), and the Sociedade Portuguesa de Endoscopia Digestiva (SPED). *Endoscopy*, *44*(1), 74–94.
- Dixon, M. F., Genta, R. M., Yardley, J. H., & Correa, P. (1996). Classification and grading of gastritis. The updated Sydney System. International Workshop on the Histopathology of Gastritis, Houston 1994. *The American Journal of Surgical Pathology*, *20*(10), 1161–1181.
- Du, L.-J., Chen, B.-R., Kim, J. J., Kim, S., Shen, J.-H., & Dai, N. (2016a). *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(12), 3486–3495.
- Du, L.-J., Chen, B.-R., Kim, J. J., Kim, S., Shen, J.-H., & Dai, N. (2016b). *Helicobacter pylori* eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, *22*(12), 3486–3495.
- Dwivedi, M., Misra, S. P., & Misra, V. (2008). Nodular gastritis in adults: clinical features, endoscopic appearance, histopathological features, and response to therapy. *Journal of*

- Gastroenterology and Hepatology*, 23(6), 943–947.
- el-Omar, E. M., Penman, I. D., Ardiff, J. E., Chittajallu, R. S., Howie, C., & McColl, K. E. (1995). Helicobacter pylori infection and abnormalities of acid secretion in patients with duodenal ulcer disease. *Gastroenterology*, 109(3), 681–691.
- Eslick, G. D., Lim, L. L., Byles, J. E., Xia, H. H., & Talley, N. J. (1999). Association of Helicobacter pylori infection with gastric carcinoma: a meta-analysis. *The American Journal of Gastroenterology*, 94(9), 2373–2379.
- Färkkilä, M., Sarna, S., Valtonen, V., Sipponen, P., & PROSPER Study Group. (2004). 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. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 39(4), 327–335.
- Farup, P. G., Hovde, O., Torp, R., & Wetterhus, S. (1999). Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 34(6), 575–579.
- Fendrick, A. M., Chernew, M. E., Hirth, R. A., & Bloom, B. S. (1995). Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Annals of Internal Medicine*, 123(4), 260–268.
- Fernandez, A., Grumbach, K., Goitein, L., Vranizan, K., Osmond, D. H., & Bindman, A. B. (2000). Friend or foe? How primary care physicians perceive hospitalists. *Archives of Internal Medicine*, 160(19), 2902–2908.
- Fernández García, M., Riancho Moral, J. A., & Hernández Hernández, J. L. (2011). [Calcium-alkali syndrome: update of an old clinical problem]. *Medicina Clínica*, 137(6), 269–272.
- Ferwana, M., Abdulmajeed, I., Alhajahmed, A., Madani, W., Firwana, B., Hasan, R., ... Knawy, B. (2015). Accuracy of urea breath test in Helicobacter pylori infection: meta-analysis. *World Journal of Gastroenterology*, 21(4), 1305–1314.
- Ford, A. C., Ching, E., & Moayyedi, P. (2009). Meta-analysis: yield of diagnostic tests for coeliac disease in dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(1), 28–36.
- Ford, A. C., Forman, D., Bailey, A. G., Cook, M. B., Axon, A. T. R., & Moayyedi, P. (2007). Who consults with dyspepsia? Results from a longitudinal 10-yr follow-up study. *The American Journal of Gastroenterology*, 102(5), 957–965.
- Ford, A. C., Moayyedi, P., Jarbol, D. E., Logan, R. F. A., & Delaney, B. C. (2008). Meta-analysis: Helicobacter pylori ‘test and treat’ compared with empirical acid suppression for managing dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 28(5), 534–544.
- Ford, A. C., Qume, M., Moayyedi, P., Arents, N. L. A., Lassen, A. T., Logan, R. F. A., ... Delaney, B. C. (2005). Helicobacter pylori ‘test and treat’ or endoscopy for managing dyspepsia: an individual patient data meta-analysis. *Gastroenterology*, 128(7), 1838–1844.
- Froehlich, F., Burnand, B., Pache, I., Vader, J. P., Fried, M., Schneider, C., ... Gonvers, J. J. (1997). Overuse of upper gastrointestinal endoscopy in a country with open-access endoscopy: a prospective study in primary care. *Gastrointestinal Endoscopy*, 45(1), 13–19.
- Futagami, S., Shindo, T., Kawagoe, T., Horie, A., Shimpuku, M., Gudis, K., ... Sakamoto, C. (2010). Migration of eosinophils and CCR2-/CD68-double positive cells into the duodenal mucosa of patients with postinfectious functional dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*, 105(8), 1835–1842.
- Gargala, G., Leclaire, S., François, A., Jacquot, S., Déchelotte, P., Ballet, J.-J., ... Ducrotté, P. (2007). Duodenal intraepithelial T lymphocytes in patients with functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology*, 13(16), 2333–2338.
- Gathaiya, N., Locke, G. R., Camilleri, M., Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R., & Talley, N. J. (2009). Novel associations with dyspepsia: a community-based study of familial aggregation, sleep dysfunction and somatization. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 21(9), 922–e69.
- Gené, E., García-Bayo, I., Barenys, M., Abad, A., Azagra, R., & Calvet, X. (2010). [Coordination between primary and specialized care in gastroenterology is insufficient. A survey of gastroenterologists and general practitioners]. *Gastroenterologia Y Hepatologia*, 33(8), 555–562.
- Gillen, D., & McColl, K. E. (1999). Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *The American Journal of Gastroenterology*, 94(1), 75–79.
- Gisbert, J. P., Calvet, X., Ferrándiz, J., Mascort, J., Alonso-Coello, P., Marzo, M., & Sociedad

## Bibliografía

- Española de Medicina de Familia y Comunitaria. (2012a). [Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012]. *Gastroenterología Y Hepatología*, 35(10), 725.e1-38.
- Gisbert, J. P., Calvet, X., Ferrándiz, J., Mascort, J., Alonso-Coello, P., Marzo, M., & Sociedad Española de Medicina de Familia y Comunitaria. (2012b). [Clinical practice guideline on the management of patients with dyspepsia. Update 2012]. *Gastroenterología Y Hepatología*, 35(10), 725.e1-38.
- Gisbert, J. P., Molina-Infante, J., Amador, J., Bermejo, F., Bujanda, L., Calvet, X., ... McNicholl, A. G. (2016). IV Spanish Consensus Conference on Helicobacter pylori infection treatment. *Gastroenterología Y Hepatología*, 39(10), 697–721.
- Goddard, A. F., Badreldin, R., Pritchard, D. M., Walker, M. M., Warren, B., & British Society of Gastroenterology. (2010). The management of gastric polyps. *Gut*, 59(9), 1270–1276.
- Gonvers, J.-J., Burnand, B., Froehlich, F., Pache, I., Thorens, J., Fried, M., ... Brook, R. H. (1996). Appropriateness and Diagnostic Yield of Upper Gastrointestinal Endoscopy in an Open-Access Endoscopy Unit. *Endoscopy*, 28(8), 661–666.
- Halder, S. L. S., Locke, G. R., Talley, N. J., Fett, S. L., Zinsmeister, A. R., & Melton, L. J. (2004). Impact of functional gastrointestinal disorders on health-related quality of life: a population-based case-control study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 19(2), 233–242.
- Hallas, J. (1996). Evidence of depression provoked by cardiovascular medication: a prescription sequence symmetry analysis. *Epidemiology (Cambridge, Mass.)*, 7(5), 478–484.
- Halling, K., Kulich, K., Carlsson, J., & Wiklund, I. (2008a). An International Comparison of the Burden of Illness in Patients with Dyspepsia. *Digestive Diseases*, 26(3), 264–273.
- Halling, K., Kulich, K., Carlsson, J., & Wiklund, I. (2008b). An international comparison of the burden of illness in patients with dyspepsia. *Digestive Diseases (Basel, Switzerland)*, 26(3), 264–273.
- Hammer, J., Führer, M., Pipal, L., & Matiasek, J. (2008). Hypersensitivity for capsaicin in patients with functional dyspepsia. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 20(2), 125–133.
- Hansen, J. M., Bytzer, P., & Schaffalitzky De Muckadell, O. B. (1998). Management of dyspeptic patients in primary care. Value of the unaided clinical diagnosis and of dyspepsia subgrouping. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 33(8), 799–805.
- Heikkinen, M., Pikkarainen, P., Takala, J., & Julkunen, R. (1996). General practitioners' approach to dyspepsia. Survey of consultation frequencies, treatment, and investigations. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(7), 648–653.
- Heikkinen, M. T., Pikkarainen, P. H., Takala, J. K., Räsänen, H. T., Eskelinen, M. J., & Julkunen, R. J. (1997). Diagnostic methods in dyspepsia: the usefulness of upper abdominal ultrasound and gastroscopy. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 15(2), 82–86.
- Hiyama, T., Yoshihara, M., Matsuo, K., Kusunoki, H., Kamada, T., Ito, M., ... Haruma, K. (2007). Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 22(3), 304–310.
- Holtmann, G., Siffert, W., Haag, S., Mueller, N., Langkafel, M., Senf, W., ... Talley, N. J. (2004). G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology*, 126(4), 971–979.
- Hsu, Y.-C., Yang, T.-H., Liou, J.-M., Hsu, W.-L., Lin, H.-J., Wu, H.-T., ... Wu, M.-S. (2012). Can clinical features stratify use of endoscopy for dyspeptic patients with high background prevalence of upper gastrointestinal cancer? *Digestive and Liver Disease: Official Journal of the Italian Society of Gastroenterology and the Italian Association for the Study of the Liver*, 44(3), 218–223.
- Hu, W. H. C., Wong, W.-M., Lam, C. L. K., Lam, K. F., Hui, W. M., Lai, K. C., ... Wong, B. C. Y. (2002). Anxiety but not depression determines health care-seeking behaviour in Chinese patients with dyspepsia and irritable bowel syndrome: a population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 16(12), 2081–2088.
- Humans, I. W. G. on the E. of C. R. to. (1994). Schistosomes, liver flukes and Helicobacter pylori. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 61, 1–241.
- Hungin, A. P. S., Hill, C., & Raghunath, A. (2009). Systematic review: frequency and reasons for consultation for gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 30(4), 331–342.
- Hunt, R. H., Camilleri, M., Crowe, S. E., El-Omar, E. M., Fox, J. G., Kuipers, E. J., ... Tack, J. (2015). The stomach in health and disease. *Gut*, 64(10), 1650–1668.

- Hurlimann, S., Dür, S., Schwab, P., Varga, L., Mazzucchelli, L., Brand, R., & Halter, F. (1998). Effects of *Helicobacter pylori* on gastritis, pentagastrin-stimulated gastric acid secretion, and meal-stimulated plasma gastrin release in the absence of peptic ulcer disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 93(8), 1277–1285.
- Iber, F. L., Parveen, S., Vandrunen, M., Sood, K. B., Reza, F., Serlovsky, R., & Reddy, S. (1993). Relation of symptoms to impaired stomach, small bowel, and colon motility in long-standing diabetes. *Digestive Diseases and Sciences*, 38(1), 45–50.
- Ingle, S. B., & Hinge Ingle, C. R. (2013). Eosinophilic gastroenteritis: an unusual type of gastroenteritis. *World Journal of Gastroenterology*, 19(31), 5061–5066.
- Janssen, MJR; Fransen, GAJ; Voutilainen, M; Adang, RPR; Sung, JJY; Numans, ME; Thompson, ABR; Manes, G; Hammer, J; Boldys, H; Laheij, RJF; Jansen, J. (2005). Alarm symptoms for gastric/oesophageal malignancy: a meta-analysis using individual patient data. *Gut*, 54, A42.
- Jarbol, D. E., Kragstrup, J., Stovring, H., Havelund, T., & Schaffalitzky de Muckadell, O. B. (2006). Proton pump inhibitor or testing for *Helicobacter pylori* as the first step for patients presenting with dyspepsia? A cluster-randomized trial. *The American Journal of Gastroenterology*, 101(6), 1200–1208.
- Jemal, A., Center, M. M., DeSantis, C., & Ward, E. M. (2010). Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention: A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*, 19(8), 1893–1907.
- Jones, R. H., & Baxter, G. (1997). Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 11(3), 541–546.
- Jones, R. H., Lydeard, S. E., Hobbs, F. D., Kenkre, J. E., Williams, E. I., Jones, S. J., ... Bottomley, J. M. (1990). Dyspepsia in England and Scotland. *Gut*, 31(4), 401–405.
- Jones, R., & Lydeard, S. (1989a). Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 298(6665), 30–32.
- Jones, R., & Lydeard, S. (1989b). Prevalence of symptoms of dyspepsia in the community. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 298(6665), 30–32.
- Kapoor, N., Bassi, A., Sturgess, R., & Bodger, K. (2005). Predictive value of alarm features in a rapid access upper gastrointestinal cancer service. *Gut*, 54(1), 40–45.
- Kay, L., & Jørgensen, T. (1994). Epidemiology of upper dyspepsia in a random population. Prevalence, incidence, natural history, and risk factors. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 29(1), 2–6.
- Kay, L., Jørgensen, T., Schultz-Larsen, K., & Davidsen, M. (1996). Irritable bowel syndrome and upper dyspepsia among the elderly: a study of symptom clusters in a random 70 year old population. *European Journal of Epidemiology*, 12(2), 199–204.
- Khademi, H., Radmard, A.-R., Malekzadeh, F., Kamangar, F., Nasser-Moghaddam, S., Johansson, M., ... Malekzadeh, R. (2012). Diagnostic accuracy of age and alarm symptoms for upper GI malignancy in patients with dyspepsia in a GI clinic: a 7-year cross-sectional study. *PloS One*, 7(6), e39173.
- Kim, J. J., Kim, N., Park, H. K., Jo, H. J., Shin, C. M., Lee, S. H., ... Song, I. S. (2012). [Clinical characteristics of patients diagnosed as peptic ulcer disease in the third referral center in 2007]. *The Korean Journal of Gastroenterology = Taehan Sohwagi Hakhoe Chi*, 59(5), 338–346.
- Kim, Y. S., Lee, J. S., Lee, T. H., Cho, J. Y., Kim, J. O., Kim, W. J., ... Jeong, H. S. (2012). Plasma levels of acylated ghrelin in patients with functional dyspepsia. *World Journal of Gastroenterology*, 18(18), 2231–2237.
- Kindt, S., Van Oudenhove, L., Mispelon, L., Caenepeel, P., Arts, J., & Tack, J. (2011). Longitudinal and cross-sectional factors associated with long-term clinical course in functional dyspepsia: a 5-year follow-up study. *The American Journal of Gastroenterology*, 106(2), 340–348.
- Klok, R. M., Arents, N. L. A., de Vries, R., Thijs, J. C., Brouwers, J. R. B. J., Kleibeuker, J. H., & Postma, M. J. (2005). Economic evaluation of a randomized trial comparing *Helicobacter pylori* test-and-treat and prompt endoscopy strategies for managing dyspepsia in a primary-care setting. *Clinical Therapeutics*, 27(10), 1647–1657.
- Kohn, G. P., Price, R. R., DeMeester, S. R., Zehetner, J., Muensterer, O. J., Awad, Z., ... Fanelli, R. D. (2013). Guidelines for the management of hiatal hernia. *Surgical Endoscopy*, 27(12), 4409–4428.

## Bibliografía

- Koloski, N. A., Jones, M., Kalantar, J., Weltman, M., Zaguirre, J., & Talley, N. J. (2012). The brain-gut pathway in functional gastrointestinal disorders is bidirectional: a 12-year prospective population-based study. *Gut*, *61*(9), 1284–1290.
- Koloski, N. A., Talley, N. J., & Boyce, P. M. (2002). Epidemiology and health care seeking in the functional GI disorders: a population-based study. *The American Journal of Gastroenterology*, *97*(9), 2290–2299.
- Kuipers, E. J., Thijs, J. C., & Festen, H. P. (1995). The prevalence of *Helicobacter pylori* in peptic ulcer disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *9 Suppl 2*, 59–69.
- Ladabaum, U., Chey, W. D., Scheiman, J. M., & Fendrick, A. M. (2002). Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *16*(8), 1491–1501.
- Laheij, R. J. F., Hermsen, J. T., Jansen, J. B. M. J., Horrevorts, A. M., Rongen, R. J., Van Rossum, L. G. M., ... de Koning, R. W. (2004). Empirical treatment followed by a test-and-treat strategy is more cost-effective in comparison with prompt endoscopy or radiography in patients with dyspeptic symptoms: a randomized trial in a primary care setting. *Family Practice*, *21*(3), 238–243.
- Laheij, R. J., Severens, J. L., Van de Lisdonk, E. H., Verbeek, A. L., & Jansen, J. B. (1998). Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *12*(12), 1249–1256.
- Lanas, A., McCarthy, D., Voelker, M., Brueckner, A., Senn, S., & Baron, J. A. (2011). Short-term acetylsalicylic acid (aspirin) use for pain, fever, or colds - gastrointestinal adverse effects: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Drugs in R&D*, *11*(3), 277–288.
- Larkai, E. N., Smith, J. L., Lidsky, M. D., & Graham, D. Y. (1987). Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use. *The American Journal of Gastroenterology*, *82*(11), 1153–1158.
- Lassen, A. T., Pedersen, F. M., Bytzer, P., & Schaffalitzky de Muckadell, O. B. (2000). *Helicobacter pylori* test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomised trial. *Lancet (London, England)*, *356*(9228), 455–460.
- Lauwers, G. Y., & Riddell, R. H. (1999). Gastric epithelial dysplasia. *Gut*, *45*(5), 784–790.
- Lee, Y. T., Lai, A. C. W., Hui, Y., Wu, J. C. Y., Leung, V. K. S., Chan, F. K. I., ... Sung, J. J. Y. (2002). EUS in the management of uninvestigated dyspepsia. *Gastrointestinal Endoscopy*, *56*(6), 842–848.
- Lembo, A., Zaman, M., Jones, M., & Talley, N. J. (2007). Influence of genetics on irritable bowel syndrome, gastro-oesophageal reflux and dyspepsia: a twin study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *25*(11), 1343–1350.
- Lewin van den Broek, N. T., Numans, M. E., Buskens, E., Verheij, T. J., de Wit, N. J., & Smout, A. J. (2001). A randomised controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *The British Journal of General Practice: The Journal of the Royal College of General Practitioners*, *51*(469), 619–624.
- Li, X., Cao, Y., Wong, R. K. M., Ho, K. Y., & Wilder-Smith, C. H. (2013). Visceral and somatic sensory function in functional dyspepsia. *Neurogastroenterology and Motility: The Official Journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, *25*(3), 246–253, e165.
- Lieberman, D., Fennerty, M. B., Morris, C. D., Holub, J., Eisen, G., & Sonnenberg, A. (2004). Endoscopic evaluation of patients with dyspepsia: results from the national endoscopic data repository. *Gastroenterology*, *127*(4), 1067–1075.
- Ling, W., Li, Y., Jiang, W., Sui, Y., & Zhao, H.-L. (2015). Common Mechanism of Pathogenesis in Gastrointestinal Diseases Implied by Consistent Efficacy of Single Chinese Medicine Formula: A PRISMA-Compliant Systematic Review and Meta-Analysis. *Medicine*, *94*(27), e1111.
- Liou, J.-M., Lin, J.-T., Wang, H.-P., Huang, S.-P., Lee, Y.-C., Shun, C.-T., ... Wu, M.-S. (2005). The optimal age threshold for screening upper endoscopy for uninvestigated dyspepsia in Taiwan, an area with a higher prevalence of gastric cancer in young adults. *Gastrointestinal Endoscopy*, *61*(7), 819–825.
- Lu, C.-L., Chang, S.-S., Wang, S.-S., Chang, F.-Y., & Lee, S.-D. (2004). Silent peptic ulcer disease: frequency, factors leading to “silence,” and implications regarding the pathogenesis of visceral symptoms. *Gastrointestinal Endoscopy*, *60*(1), 34–38.
- Macenlle García, R., Gayoso Diz, P., Sueiro Benavides, R. A., & Fernández Seara, J. (2006). Prevalence of *Helicobacter pylori* infection in the general adult population of the province

- of Ourense. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organo Oficial de La Sociedad Espanola de Patologia Digestiva*, 98(4), 241–248.
- Maconi, G., Manes, G., & Porro, G.-B. (2008). Role of symptoms in diagnosis and outcome of gastric cancer. *World Journal of Gastroenterology*, 14(8), 1149–1155.
- Maconi, G., Tosetti, C., Stanghellini, V., Bianchi Porro, G., & Corinaldesi, R. (2002). Dyspeptic symptoms in primary care. An observational study in general practice. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 14(9), 985–990.
- Majumder, S., & Chari, S. T. (2016). Chronic pancreatitis. *Lancet (London, England)*, 387(10031), 1957–1966.
- Malfertheiner, P., Chan, F. K. L., & McColl, K. E. L. (2009). Peptic ulcer disease. *Lancet (London, England)*, 374(9699), 1449–1461.
- Malfertheiner, P., Megraud, F., O'Morain, C. A., Gisbert, J. P., Kuipers, E. J., Axon, A. T., ... European Helicobacter and Microbiota Study Group and Consensus panel. (2017). Management of Helicobacter pylori infection-the Maastricht V/Florence Consensus Report. *Gut*, 66(1), 6–30.
- Manes, G., Menchise, A., de Nucci, C., & Balzano, A. (2003). Empirical prescribing for dyspepsia: randomised controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 326(7399), 1118.
- Marmo, R., Rotondano, G., Piscopo, R., Bianco, M. A., Russo, P., Capobianco, P., & Cipolletta, L. (2005). Combination of age and sex improves the ability to predict upper gastrointestinal malignancy in patients with uncomplicated dyspepsia: a prospective multicentre database study. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(4), 784–791.
- Marshall, B. J., & Warren, J. R. (1984). Unidentified curved bacilli in the stomach of patients with gastritis and peptic ulceration. *Lancet (London, England)*, 1(8390), 1311–1315.
- Martin-de-Argila, C., Boixeda, D., Cantón, R., Mir, N., de Rafael, L., Gisbert, J., ... García Plaza, A. (1996). Helicobacter pylori infection in a healthy population in Spain. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 8(12), 1165–1168.
- Mason, I., Millar, L. J., Sheikh, R. R., Evans, W. M., Todd, P. L., Turbitt, M. L., & Taylor, M. D. (1998). The management of acid-related dyspepsia in general practice: a comparison of an omeprazole versus an antacid-alginate/ranitidine management strategy. Compete Research Group [corrected]. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 12(3), 263–271.
- McColl, K. E. L. (2010). Clinical practice. Helicobacter pylori infection. *The New England Journal of Medicine*, 362(17), 1597–1604.
- McColl, K., Murray, L., El-Omar, E., Dickson, A., El-Nujumi, A., Wirz, A., ... Hilditch, T. (1998). Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *The New England Journal of Medicine*, 339(26), 1869–1874.
- Mearin, F., & Malagelada, J. R. (1995). Gastroparesis and dyspepsia in patients with diabetes mellitus. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 7(8), 717–723.
- Meineche-Schmidt, V., & Krag, E. (1998). Dyspepsia in general practice in Denmark. A 1-year analysis of consultants in general practice. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 16(4), 216–221.
- Melzer, J., Rösch, W., Reichling, J., Brignoli, R., & Saller, R. (2004). Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 20(11–12), 1279–1287.
- Mertz, H., Fullerton, S., Naliboff, B., & Mayer, E. A. (1998). Symptoms and visceral perception in severe functional and organic dyspepsia. *Gut*, 42(6), 814–822.
- Miwa, H., Hirai, S., Nagahara, A., Murai, T., Nishira, T., Kikuchi, S., ... Sato, N. (2000). Cure of Helicobacter pylori infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients—a double-blind placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(3), 317–324.
- Miwa, H., Kusano, M., Arisawa, T., Oshima, T., Kato, M., Joh, T., ... Japanese Society of Gastroenterology. (2015). Evidence-based clinical practice guidelines for functional dyspepsia. *Journal of Gastroenterology*, 50(2), 125–139.
- Miyamoto, M., Haruma, K., Yoshihara, M., Hiyama, T., Sumioka, M., Nishisaka, T., ... Chayama, K. (2003). Nodular gastritis in adults is caused by Helicobacter pylori infection. *Digestive Diseases and Sciences*, 48(5), 968–975.
- Moayyedi, P., Delaney, B. C., Vakil, N., Forman, D., & Talley, N. J. (2004). The efficacy of proton pump inhibitors in nonulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology*, 127(5), 1329–1337.
- Moayyedi, P., Forman, D., Braunholtz, D., Feltbower, R., Crocombe, W., Liptrott, M., & Axon, a.

## Bibliografía

- (2000). The proportion of upper gastrointestinal symptoms in the community associated with *Helicobacter pylori*, lifestyle factors, and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Leeds HELP Study Group. *The American Journal of Gastroenterology*, 95(6), 1448–1455.
- Moayyedi, P., & Mason, J. (2002). Clinical and economic consequences of dyspepsia in the community. *Gut*, 50 Suppl 4, iv10-2.
- Moayyedi, P., Soo, S., Deeks, J., Forman, D., Mason, J., Innes, M., & Delaney, B. (2000). Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. Dyspepsia Review Group. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 321(7262), 659–664.
- Molina-Infante, J., Lucendo, A. J., Angueira, T., Rodriguez-Tellez, M., Perez-Aisa, A., Balboa, A., ... European Registry on H. pylori management (Hp-EuReg). (2015). Optimised empiric triple and concomitant therapy for *Helicobacter pylori* eradication in clinical practice: the OPTRICON study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 41(6), 581–589.
- Monés, J., Adan, A., Segú, J. L., López, J. S., Artés, M., & Guerrero, T. (2002). Quality of life in functional dyspepsia. *Digestive Diseases and Sciences*, 47(1), 20–26.
- Morris-Yates, A., Talley, N. J., Boyce, P. M., Nandurkar, S., & Andrews, G. (1998). Evidence of a genetic contribution to functional bowel disorder. *The American Journal of Gastroenterology*, 93(8), 1311–1317.
- National Institute for Health and Care Excellence [NICE]. (2014). NICE Clinical Guideline 184. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. September 2014.
- Nellesen, D., Yee, K., Chawla, A., Lewis, B. E., & Carson, R. T. (2013). A systematic review of the economic and humanistic burden of illness in irritable bowel syndrome and chronic constipation. *Journal of Managed Care Pharmacy: JMCP*, 19(9), 755–764.
- Nielsen, O. H. (1982). Sulfasalazine intolerance. A retrospective survey of the reasons for discontinuing treatment with sulfasalazine in patients with chronic inflammatory bowel disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 17(3), 389–393.
- Niknam, R., Mousavi, S., Safarpour, A., Mahmoudi, L., & Mahmoudi, P. (2016). Self-medication of irritable bowel syndrome and dyspepsia: How appropriate is it? *Journal of Research in Pharmacy Practice*, 5(2), 121–125.
- Nishikawa, K., Sugiyama, T., Kato, M., Ishizuka, J., Kagaya, H., Hokari, K., & Asaka, M. (2000). A prospective evaluation of new rapid urease tests before and after eradication treatment of *Helicobacter pylori*, in comparison with histology, culture and <sup>13</sup>C-urea breath test. *Gastrointestinal Endoscopy*, 51(2), 164–168.
- Notivol, R., Coffin, B., Azpiroz, F., Mearin, F., Serra, J., & Malagelada, J. R. (1995). Gastric tone determines the sensitivity of the stomach to distention. *Gastroenterology*, 108(2), 330–336.
- Ochi, M., Tominaga, K., Tanaka, F., Tanigawa, T., Yamagami, H., Watanabe, K., ... Arakawa, T. (2013). Clinical classification of subgroups according to the Rome III criteria cannot be used to distinguish the associated respective pathophysiology in Japanese patients with functional dyspepsia. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*, 52(12), 1289–1293.
- Ofman, J. J., Maclean, C. H., Straus, W. L., Morton, S. C., Berger, M. L., Roth, E. A., & Shekelle, P. G. (2003). Meta-analysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis and Rheumatism*, 49(4), 508–518.
- Ohman, L., & Simrén, M. (2010). Pathogenesis of IBS: role of inflammation, immunity and neuroimmune interactions. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 7(3), 163–173.
- Okuda, M., Osaki, T., Kikuchi, S., Ueda, J., Lin, Y., Yonezawa, H., ... Fukuda, Y. (2014). Evaluation of a stool antigen test using a mAb for native catalase for diagnosis of *Helicobacter pylori* infection in children and adults. *Journal of Medical Microbiology*, 63(Pt 12), 1621–1625.
- Ortiz, A., Cooper, C. J., Alvarez, A., Gomez, Y., Sarosiek, I., & McCallum, R. W. (2015). Cardiovascular safety profile and clinical experience with high-dose domperidone therapy for nausea and vomiting. *The American Journal of the Medical Sciences*, 349(5), 421–424.
- Oshima, T., Nakajima, S., Yokoyama, T., Toyoshima, F., Sakurai, J., Tanaka, J., ... Miwa, H. (2010). The G-protein beta3 subunit 825 TT genotype is associated with epigastric pain syndrome-like dyspepsia. *BMC Medical Genetics*, 11(1), 13.
- Oshima, T., Okugawa, T., Tomita, T., Sakurai, J., Toyoshima, F., Watari, J., ... Miwa, H. (2012). Generation of dyspeptic symptoms by direct acid and water infusion into the stomachs of

- functional dyspepsia patients and healthy subjects. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(1), 175–182.
- Oshima, T., Toyoshima, F., Nakajima, S., Fukui, H., Watari, J., & Miwa, H. (2011). Genetic factors for functional dyspepsia. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 26 Suppl 3, 83–87.
- Osman, H. A., Hasan, H., Suppian, R., Bahar, N., Hussin, N. S. C., Rahim, A. A., ... Zilfalil, B.-A. (2014). Evaluation of the Atlas Helicobacter pylori stool antigen test for diagnosis of infection in adult patients. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention: APJCP*, 15(13), 5245–5247.
- Overland, S., Knapstad, M., Wilhelmsen, I., Mykletun, A., & Glozier, N. (2011). Do gastrointestinal complaints increase the risk for subsequent medically certified long-term sickness absence? The HUSK study. *BMC Gastroenterology*, 11(1), 88.
- Payen, J. L., Calès, P., Voigt, J. J., Barbe, S., Pilette, C., Dubuisson, L., ... Chayvialle, J. A. (1995). Severe portal hypertensive gastropathy and antral vascular ectasia are distinct entities in patients with cirrhosis. *Gastroenterology*, 108(1), 138–144.
- Phull, P. S., Salmon, C. A., Park, K. G. M., Rapson, T., Thompson, A. M., & Gilbert, F. J. (2006). Age threshold for endoscopy and risk of missing upper gastrointestinal malignancy--data from the Scottish audit of gastric and oesophageal cancer. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 23(2), 229–233.
- Pongprasobchai, S., Asanaleykha, N., & Tantayakom, P. (2015). Repeat upper gastrointestinal endoscopy in patients with functional dyspepsia: yield, findings, and predictors of positive findings. *Gastroenterology Research and Practice*, 2015, 904683.
- Preston, C., Cheater, F., Baker, R., & Hearnshaw, H. (1999). Left in limbo: patients' views on care across the primary/secondary interface. *Quality in Health Care: QHC*, 8(1), 16–21.
- Quigley, E. M. M. (2015). Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 21(3), 330–336.
- Quintas Lorenzo, P., Dacal Rivas, A., González, M. F., Cubiella Fernández, J., López Sánchez, L., García García, M. J., & Fernández Seara, J. (2011). [Referrals to a gastroenterology outpatient clinic from primary care: evaluation of two programs]. *Gaceta Sanitaria*, 25(6), 468–473.
- Rabeneck, L., Soucek, J., Wristers, K., Menke, T., Ambriz, E., Huang, I., & Wray, N. (2002). A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*, 97(12), 3045–3051.
- Redstone, H. A., Barrowman, N., & Veldhuyzen Van Zanten, S. J. (2001). H2-receptor antagonists in the treatment of functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 15(9), 1291–1299.
- Reimer, C., & Bytzer, P. (2010). Discontinuation of long-term proton pump inhibitor therapy in primary care patients: a randomized placebo-controlled trial in patients with symptom relapse. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 22(10), 1182–1188.
- Rey, E., Moreno-Elola-Olaso, C., Rodriguez-Artalejo, F., & Diaz-Rubio, M. (2005). Medical Consultation for Gastro-Oesophageal Reflux Symptoms: Reasons and Associated Factors. *Digestion*, 70(3), 173–177.
- Rösch, W., Vinson, B., & Sassin, I. (2002). A randomised clinical trial comparing the efficacy of a herbal preparation STW 5 with the prokinetic drug cisapride in patients with dysmotility type of functional dyspepsia. *Zeitschrift Fur Gastroenterologie*, 40(6), 401–408.
- Rubio-Tapia, A., Hill, I. D., Kelly, C. P., Calderwood, A. H., & Murray, J. a. (2013). ACG clinical guidelines: diagnosis and management of celiac disease. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(5), 656–76; quiz 677.
- Rugge, M., Capelle, L. G., Cappellesso, R., Nitti, D., & Kuipers, E. J. (2013). Precancerous lesions in the stomach: from biology to clinical patient management. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 27(2), 205–223.
- Sahai, A. V., Penman, I. D., Mishra, G., Williams, D., Pearson, A., Wallace, M. B., ... Hawes, R. H. (2001). An assessment of the potential value of endoscopic ultrasound as a cost-minimizing tool in dyspeptic patients with persistent symptoms. *Endoscopy*, 33(8), 662–667.
- Salet, G. A., Samsom, M., Roelofs, J. M., van Berge Henegouwen, G. P., Smout, A. J., & Akkermans, L. M. (1998). Responses to gastric distension in functional dyspepsia. *Gut*, 42(6), 823–829.

## Bibliografía

- Sánchez Ceballos, F., Taxonera Samsó, C., García Alonso, C., Alba López, C., Sainz de Los Terreros Soler, L., & Díaz-Rubio, M. (2007). [Prevalence of Helicobacter pylori infection in the healthy population of Madrid (Spain)]. *Revista Espanola de Enfermedades Digestivas: Organó Oficial de La Sociedad Espanola de Patología Digestiva*, 99(9), 497–501.
- Sander, G. B., Mazzoleni, L. E., Francesconi, C. F. de M., Balbinotto, G., Mazzoleni, F., Wortmann, A. C., ... Helicobacter Eradication Relief of Dyspeptic Symptoms Trial Investigators. (2011). Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. *Value in Health: The Journal of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research*, 14(5 Suppl 1), S126-9.
- SCHATZKI, R. (1963). THE LOWER ESOPHAGEAL RING. LONG TERM FOLLOW-UP OF SYMPTOMATIC AND ASYMPTOMATIC RINGS. *The American Journal of Roentgenology, Radium Therapy, and Nuclear Medicine*, 90, 805–810.
- Schwartz, M. P., Samsom, M., & Smout, A. J. (2001). Chemospecific alterations in duodenal perception and motor response in functional dyspepsia. *The American Journal of Gastroenterology*, 96(9), 2596–2602.
- Sharaf, R. N., Shergill, A. K., Odze, R. D., Krinsky, M. L., Fukami, N., Jain, R., ... Cash, B. D. (2013). Endoscopic mucosal tissue sampling. *Gastrointestinal Endoscopy*, 78(2), 216–224.
- Shaw, P. C., van Romunde, L. K., Griffioen, G., Janssens, A. R., Kreuning, J., & Eilers, G. A. (1987). Peptic ulcer and gastric carcinoma: diagnosis with biphasic radiography compared with fiberoptic endoscopy. *Radiology*, 163(1), 39–42.
- Shaw, P. C., van Romunde, L. K., Griffioen, G., Janssens, A. R., Kreuning, J., & Lamers, C. B. (1991). Detection of gastric erosions: comparison of biphasic radiography with fiberoptic endoscopy. *Radiology*, 178(1), 63–66.
- Shawihdi, M., Thompson, E., Kapoor, N., Powell, G., Sturgess, R. P., Stern, N., ... Bodger, K. (2014). Variation in gastroscopy rate in English general practice and outcome for oesophagogastric cancer: retrospective analysis of Hospital Episode Statistics. *Gut*, 63(2), 250–261.
- Silverstein, F. E., Faich, G., Goldstein, J. L., Simon, L. S., Pincus, T., Whelton, A., ... Geis, G. S. (2000). Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study. *JAMA*, 284(10), 1247–1255.
- Sonnenberg, A. (2006). Causes underlying the birth-cohort phenomenon of peptic ulcer: analysis of mortality data 1911-2000, England and Wales. *International Journal of Epidemiology*, 35(4), 1090–1097.
- Spiegel, B. M. R., Farid, M., Dulai, G. S., Gralnek, I. M., & Kanwal, F. (2006). Comparing rates of dyspepsia with Coxibs vs NSAID+PPI: a meta-analysis. *The American Journal of Medicine*, 119(5), 448.e27-36.
- Spiegel, B. M. R., Vakili, N. B., & Ofman, J. J. (2002). Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology*, 122(5), 1270–1285.
- Stanghellini, V., Chan, F. K. L., Hasler, W. L., Malagelada, J. R., Suzuki, H., Tack, J., & Talley, N. J. (2016). Gastrointestinal Disorders. *Gastroenterology*, 150(6), 1380–1392.
- Stanghellini, V., & Tack, J. (2014). Gastroparesis: separate entity or just a part of dyspepsia? *Gut*, 63(12), 1972–1978.
- Sugano, K., Tack, J., Kuipers, E. J., Graham, D. Y., El-Omar, E. M., Miura, S., ... faculty members of Kyoto Global Consensus Conference. (2015). Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis. *Gut*, 64(9), 1353–1367.
- Sung, J. J., Lao, W. C., Lai, M. S., Li, T. H., Chan, F. K., Wu, J. C., ... Chung, S. J. (2001). Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications for screening strategies. *Gastrointestinal Endoscopy*, 54(4), 454–458.
- Suzuki, H., Matsuzaki, J., & Hibi, T. (2011). What is the difference between Helicobacter pylori-associated dyspepsia and functional dyspepsia? *Journal of Neurogastroenterology and Motility*, 17(2), 124–130.
- Tack, J., Caenepeel, P., Arts, J., Lee, K.-J., Sifrim, D., & Janssens, J. (2005). Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut*, 54(10), 1370–1376.
- Tack, J., Camilleri, M., Chang, L., Chey, W. D., Galligan, J. J., Lacy, B. E., ... Stanghellini, V. (2012). Systematic review: cardiovascular safety profile of 5-HT(4) agonists developed for gastrointestinal disorders. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 35(7), 745–767.
- Tack, J., Piessevaux, H., Coulie, B., Caenepeel, P., & Janssens, J. (1998). Role of impaired

- gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology*, 115(6), 1346–1352.
- Tack, J., Talley, N. J., Camilleri, M., Holtmann, G., Hu, P., Malagelada, J.-R., & Stanghellini, V. (2006). Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology*, 130(5), 1466–1479.
- Tahara, T., Shibata, T., Wang, F., Yamashita, H., Hirata, I., & Arisawa, T. (2010). Genetic Polymorphisms of Molecules Associated with Innate Immune Responses, TLR2 and MBL2 Genes in Japanese Subjects with Functional Dyspepsia. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 47(3), 217–223.
- Talley, N. J., Janssens, J., Lauritsen, K., Rácz, I., & Bolling-Sternevald, E. (1999). Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomised double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter* Induced Dyspepsia (ORCHID) Study Group. *BMJ (Clinical Research Ed.)*, 318(7187), 833–837.
- Talley, N. J., Locke, G. R., Lahr, B. D., Zinsmeister, A. R., Tougas, G., Ligozio, G., ... Tack, J. (2006). Functional dyspepsia, delayed gastric emptying, and impaired quality of life. *Gut*, 55(7), 933–939.
- Talley, N. J., Stanghellini, V., Heading, R. C., Koch, K. L., Malagelada, J. R., & Tytgat, G. N. (1999). Functional gastroduodenal disorders. *Gut*, 45 Suppl 2, II37-42.
- Talley, N. J., & Vakil, N. (2005). Guidelines for the management of dyspepsia. *American Journal of Gastroenterology*, 100(10), 2324–2337.
- Talley, N. J., Vakil, N. B., & Moayyedi, P. (2005). American gastroenterological association technical review on the evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology*, 129(5), 1756–1780.
- Talley, N. J., Vakil, N., Lauritsen, K., van Zanten, S. V., Flook, N., Bolling-Sternevald, E., ... STARS I Study Group. (2007). Randomized-controlled trial of esomeprazole in functional dyspepsia patients with epigastric pain or burning: does a 1-week trial of acid suppression predict symptom response? *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(5), 673–682.
- Talley, N. J., Verlinden, M., & Jones, M. (2001). Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *The American Journal of Gastroenterology*, 96(5), 1422–1428.
- Talley, N. J., Walker, M. M., Aro, P., Ronkainen, J., Storskrubb, T., Hindley, L. A., ... Agréus, L. (2007). Non-ulcer dyspepsia and duodenal eosinophilia: an adult endoscopic population-based case-control study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 5(10), 1175–1183.
- Talley, N. J., & Xia, H. H. (1998). *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia. *British Medical Bulletin*, 54(1), 63–69.
- Thomson, A. B. R., Barkun, A. N., Armstrong, D., Chiba, N., White, R. J., Daniels, S., ... Van Zanten, S. J. O. V. (2003). The prevalence of clinically significant endoscopic findings in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian Adult Dyspepsia Empiric Treatment - Prompt Endoscopy (CADET-PE) study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 17(12), 1481–1491.
- Trevisol, D. J., Moreira, L. B., Kerkhoff, A., Fuchs, S. C., & Fuchs, F. D. (2011). Health-related quality of life and hypertension: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Journal of Hypertension*, 29(2), 179–188.
- Turabián, J. L., & Gutiérrez, V. (1996). [Variation in the frequency of chronic diseases and risk factors in primary care: 1985-1995]. *Atencion Primaria*, 18(2), 65–69.
- Turkkan, E., Uslan, I., Acarturk, G., Topak, N., Kahraman, A., Dilek, F. H., ... Yuksel, S. (2009). Does *Helicobacter pylori*-induced inflammation of gastric mucosa determine the severity of symptoms in functional dyspepsia? *Journal of Gastroenterology*, 44(1), 66–70.
- Vakil, N., Halling, K., Ohlsson, L., & Wernersson, B. (2013). Symptom Overlap Between Postprandial Distress and Epigastric Pain Syndromes of the Rome III Dyspepsia Classification. *The American Journal of Gastroenterology*, 108(5), 767–774.
- Vakil, N., Katz, P., Traxler, B., & Levine, D. (2003). Resolution of epigastric pain accompanies resolution of heartburn in endoscopy-negative GERD. *Gastroenterology*.
- Vakil, N., Moayyedi, P., Fennerty, M. B., & Talley, N. J. (2006). Limited value of alarm features in the diagnosis of upper gastrointestinal malignancy: systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology*, 131(2), 390-401-60.
- Vakil, N., Talley, N., van Zanten, S. V., Flook, N., Persson, T., Björck, E., ... STARS I Study Group. (2009). Cost of detecting malignant lesions by endoscopy in 2741 primary care dyspeptic patients without alarm symptoms. *Clinical Gastroenterology and Hepatology: The Official Clinical Practice Journal of the American Gastroenterological Association*, 7(7), 756–761.

## Bibliografía

- Vakil, N., Van Zanten, S. V., Kahrilas, P., Dent, J., Jones, R., Bianchi, L. K., & Cesario, K. B. (2006). The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: A global evidence-based consensus. *American Journal of Gastroenterology*, 101(8), 1900–1920.
- van Bommel, M. J., Numans, M. E., de Wit, N. J., & Stalman, W. A. (2001). Consultations and referrals for dyspepsia in general practice--a one year database survey. *Postgraduate Medical Journal*, 77(910), 514–518.
- van Marrewijk, C. J., Mujakovic, S., Fransen, G. A. J., Numans, M. E., de Wit, N. J., Muris, J. W. M., ... Laheij, R. J. F. (2009). Effect and cost-effectiveness of step-up versus step-down treatment with antacids, H<sub>2</sub>-receptor antagonists, and proton pump inhibitors in patients with new onset dyspepsia (DIAMOND study): a primary-care-based randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*, 373(9659), 215–225.
- Van Oudenhove, L., Vandenberghe, J., Geeraerts, B., Vos, R., Persoons, P., Demyttenaere, K., ... Tack, J. (2007). Relationship between anxiety and gastric sensorimotor function in functional dyspepsia. *Psychosomatic Medicine*, 69(5), 455–463.
- van Zanten, S. V., Flook, N., Talley, N. J., Vakil, N., Lauritsen, K., Bolling-Sternevald, E., ... STARS II Study Group. (2007). One-week acid suppression trial in uninvestigated dyspepsia patients with epigastric pain or burning to predict response to 8 weeks' treatment with esomeprazole: a randomized, placebo-controlled study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 26(5), 665–672.
- Vanheel, H., Vicario, M., Vanuytsel, T., Van Oudenhove, L., Martinez, C., Keita, A. V., ... Farré, R. (2014). Impaired duodenal mucosal integrity and low-grade inflammation in functional dyspepsia. *Gut*, 63(2), 262–271.
- Varbanova, M., Frauenschläger, K., & Malfertheiner, P. (2014). Chronic gastritis - an update. *Best Practice & Research. Clinical Gastroenterology*, 28(6), 1031–1042.
- Velasco Garrido, M., Zentner, A., & Busse, R. (2011). The effects of gatekeeping: a systematic review of the literature. *Scandinavian Journal of Primary Health Care*, 29(1), 28–38.
- Veldhuyzen van Zanten, S. J. O., Bradette, M., Chiba, N., Armstrong, D., Barkun, A., Flook, N., ... Woodland, R. (2005). 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. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 19(5), 285–303.
- Veldhuyzen van Zanten, S. J. O., Chiba, N., Armstrong, D., Barkun, A., Thomson, A., Smyth, S., ... Sinclair, P. (2005). A randomized trial comparing omeprazole, ranitidine, cisapride, or placebo in helicobacter pylori negative, primary care patients with dyspepsia: the CADET-HN Study. *The American Journal of Gastroenterology*, 100(7), 1477–1488.
- Wallace, M. B., Durkalski, V. L., Vaughan, J., Palesch, Y. Y., Libby, E. D., Jowell, P. S., ... Cotton, P. B. (2001). Age and alarm symptoms do not predict endoscopic findings among patients with dyspepsia: a multicentre database study. *Gut*, 49(1), 29–34.
- Wallander, M.-A., Johansson, S., Ruigómez, A., García Rodríguez, L. A., & Jones, R. (2007). Dyspepsia in general practice: incidence, risk factors, comorbidity and mortality. *Family Practice*, 24(5), 403–411.
- Wei, Z., Ying, L., Wen, G., Mengnan, Z., & Yali, Z. (2014). Rome III criteria cannot distinguish patients with chronic gastritis from those functional dyspepsia patients. *Helicobacter*, 19(2), 124–128.
- Welén, K., Faresjö, A., & Faresjö, T. (2008). Functional dyspepsia affects women more than men in daily life: a case-control study in primary care. *Gender Medicine*, 5(1), 62–73.
- Westbrook, J. I., McIntosh, J., & Talley, N. J. (2000). Factors associated with consulting medical or non-medical practitioners for dyspepsia: an australian population-based study. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 14(12), 1581–1588.
- Witt, H., Apte, M. V., Keim, V., & Wilson, J. S. (2007). Chronic pancreatitis: challenges and advances in pathogenesis, genetics, diagnosis, and therapy. *Gastroenterology*, 132(4), 1557–1573.
- Xiao, Y., Liu, Y.-Y., Yu, K.-Q., Ouyang, M.-Z., Luo, R., & Zhao, X.-S. (2012). Chinese herbal medicine liu jun zi tang and xiang sha liu jun zi tang for functional dyspepsia: meta-analysis of randomized controlled trials. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine : eCAM*, 2012, 936459.
- Yang, Y.-X., Brill, J., Krishnan, P., Leontiadis, G., American Gastroenterological Association Clinical Practice Guidelines Committee, M. A., Dorn, S. D., ... Yang, Y.-X. (2015). American Gastroenterological Association Institute Guideline on the Role of Upper

- Gastrointestinal Biopsy to Evaluate Dyspepsia in the Adult Patient in the Absence of Visible Mucosal Lesions. *Gastroenterology*, 149(4), 1082–1087.
- Zambrana García, J. L., Jiménez-Ojeda, B., Marín Patón, M., & Almazán González, S. (2002). [Unique or high resolution consultation as an efficiency alternative to conventional hospital outpatients consultations]. *Medicina Clinica*, 118(8), 302–305.
- Zuccaro, G., & Provencher, K. (1997). Does an open access system properly utilize endoscopic resources? *Gastrointestinal Endoscopy*, 46(1), 15–20.

## Bibliografía

# ANEXOS

## 1. Anexo I: Hoja de recogida de datos

### “Gastroscoopia en dispepsia con síntomas de alarma o > 55 años”

N Id \_\_\_\_\_ CS \_\_\_\_\_ Iniciales AP \_\_\_\_\_ Sexo H / M  
Fecha nacimiento \_\_\_\_\_ Fecha \_\_/\_\_/\_\_\_\_\_ Fecha gastro previa: \_\_\_\_\_ Tabaquismo S / N

#### Síntomas:

Dolor epigástrico:  No  Sí

Distensión abdominal:  No  Sí

Saciedad precoz:  No  Sí

Síntomas de RGE:  No  Sí

Tiempo de evolución con síntomas: \_\_\_\_\_ meses

AF de 1er grado de úlcera péptica  No  Sí

AF de 1er grado de neo gástrica  No  Sí

Uso de AAS  No  Sí

Uso de otros AINEs  No  Sí

Tratamientos concomitantes: \_\_\_\_\_

#### Datos de alarma:

- Pérdida de peso  No  Sí
- Disfagia  No  Sí:
  - Progresiva:  No  Sí
  - Sólidos  Sólidos y líquidos
- Vómitos persistentes  No  Sí
- Anemia  No  Sí
- Sangrado gastrointestinal  No  Sí

EF patológica  No  Sí (masa, ictericia, adenopatías) \_\_\_\_\_

#### Hallazgos de la gastroscopia:

- |  |   |
|--|---|
| <input type="checkbox"/> UG                      | <input type="checkbox"/> UD   |
| <input type="checkbox"/> Neo gástrica            | <input type="checkbox"/> Neo esofágica                                |
| <input type="checkbox"/> Gastritis:              | eritematosa <input type="checkbox"/> erosiva <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Duodenitis:             | eritematosa <input type="checkbox"/> erosiva <input type="checkbox"/> |
| <input type="checkbox"/> Hernia de hiato         |   |
| <input type="checkbox"/> Esofagitis: grado _____ |   |
| <input type="checkbox"/> Barrett                 |   |

*H. pylori*:                      test ureasa       biopsia

Otros \_\_\_\_\_

**Hallazgos de las Biopsias:** \_\_\_\_\_

**Revisión solicitada a los 2 meses**

## 2. Anexo II: Encuesta de satisfacción

Estimado colega:

En los últimos meses se ha puesto a disposición de los facultativos de su centro de salud una agenda de gastroscopias de alta resolución para pacientes con dispepsia con datos de alarma. Para valorar su verdadera utilidad, nos sería muy útil conocer tu opinión.

Agradeceríamos enormemente que rellenara la encuesta que sigue a continuación. La información que ofrezca es anónima y nos resultará de gran ayuda para mejorar este servicio.

1. ¿Ha usado en alguna ocasión la agenda de gastroscopia para pacientes con dispepsia y datos de alarma?
  - Si
  - No
2. En caso de no haberla usado nunca, ¿Podría decirnos la razón? (pueden ser varias):
  - No se me ha presentado ningún caso
  - No conocía la existencia de esta agenda
  - No conocía los criterios de derivación.
  - Considero que estos pacientes han de ser valorados por un médico especialista en digestivo antes de solicitar ninguna prueba.
  - No me parece que aporte ninguna ventaja respecto a lo que ya disponemos
  - Otras (especifíquese): \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_
3. ¿Considera que la disponibilidad de esta agenda resulta útil para su práctica habitual?
  - Si
  - No
4. ¿Planea usar esta agenda en el futuro si se le presentara el caso?
  - Seguramente si
  - Posiblemente lo haga
  - No lo sé
  - Posiblemente no lo haga
  - Seguramente no

Por último, si tuviera alguna sugerencia acerca de cómo mejorar el funcionamiento de esta agenda, escríbala a continuación:

---

---

---

Gracias por su colaboración.

### 3. Anexo III: Consentimiento informado

## **HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE Y CONSENTIMIENTO INFORMADO**

**TÍTULO DEL ESTUDIO:** Utilidad de los datos de alarma para la detección de lesiones significativas durante la gastroscopia en pacientes con dispepsia

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Francisco Javier García Alonso  
Servicio de Aparato Digestivo  
Hospital Universitario de Fuenlabrada  
Camino del Molino, 2. 28942. Fuenlabrada  
(Madrid).

**CENTRO:** Hospital Universitario de Fuenlabrada  
Camino del Molino, 2.  
28942. Fuenlabrada (Madrid).

### **INTRODUCCION**

Nos dirigimos a usted para informarle sobre el desarrollo de un estudio de investigación en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del Hospital Universitario de Fuenlabrada.

Nuestra intención es tan solo que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si quiere o no participar en este estudio. Para ello lea esta hoja informativa con atención y nosotros le aclararemos las dudas que le puedan surgir después de la explicación. Además, puede consultar con las personas que considere oportuno.

### **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA**

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que **puede decidir no participar o cambiar su decisión y retirar el consentimiento** en cualquier momento, cumpliendo con la ley 41/2002 de autonomía del paciente sin que por ello se altere la relación con su médico ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

También debe saber que puede ser (será) excluido del estudio si los investigadores lo consideran oportuno, ya sea por motivos de seguridad, por cualquier complicación que surja durante el desarrollo del estudio o porque consideren que no está cumpliendo con los procedimientos establecidos.

En cualquiera de los casos, usted recibirá una explicación adecuada del motivo que ha ocasionado su retirada del estudio.

### **DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO:**

Su médico de atención primaria le ha solicitado una gastroscopia por presentar molestias abdominales y al menos una de las siguientes características: edad mayor de 55 años, pérdida de peso, disfagia (dificultad al tragar), odinofagia (dolor al tragar) vómitos persistentes, anemia, sangrado digestivo o alteraciones en la exploración física.

El objetivo de nuestro estudio es conocer lo mejor posible a los pacientes que presentan síntomas como los suyos. Por ello pretendemos recoger una serie de datos, como serían su edad, sexo, tipo de síntomas, antecedentes familiares y hallazgos en la endoscopia.

Su participación en el estudio no cambiará en absoluto la duración, características muestras tomadas o molestias que ocasionará la prueba que ha solicitado su médico de atención primaria.

### ***BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO***

Dado que el estudio no supone ningún cambio respecto al manejo habitual de los pacientes que, como Vd, presentan dispepsia con datos de alarma, este estudio no implicará para Vd ninguna diferencia (ni beneficios ni perjuicios) respecto a si se negara a participar en el estudio. El presente estudio no requerirá una póliza de seguro por responsabilidad civil.

El hecho de poder disponer de sus datos (síntomas, resultados de la endoscopia...) nos puede ayudar a identificar qué pacientes se beneficiarían de una endoscopia por vía preferente, a cuales no sería necesario realizarla en un primer momento o cuales tienen más riesgo de presentar enfermedades graves, lo que nos permitiría ofrecer una mejor atención a los futuros pacientes que presenten síntomas como los suyos

### ***CONFIDENCIALIDAD***

Todos los datos que usted nos facilitará, tanto para la elaboración de su *Historia clínica*, como para el resto de documentos del estudio, quedarán archivados en nuestro Servicio, en soporte papel y en formato informático. Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo el investigador principal/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica.

Los datos serán incluidos en una base de datos que sigue la Ley 15/1999 de Protección de Datos de Carácter Personal. Así mismo, la transmisión de datos se hará con las medidas de seguridad adecuadas en cumplimiento de dicha ley y el R.D. 994/99. Usted tiene derecho de acceso, rectificación y cancelación de sus datos en cualquier momento, poniéndose en contacto con el investigador principal

El acceso a su información personal quedará restringido al médico del estudio/colaboradores, autoridades sanitarias, al Comité Ético de Investigación Clínica y personal autorizado por el promotor, cuando lo precisen para comprobar los datos y procedimientos del estudio, pero siempre manteniendo la confidencialidad de los mismos de acuerdo a la legislación vigente.

Tampoco se revelará su identidad si se publican los resultados del estudio.

### **OTRAS CONSIDERACIONES IMPORTANTES**

En caso de duda respecto a sus derechos debe dirigirse al Servicio de Atención al Paciente del Hospital.

Cualquier nueva información referente a los procedimientos utilizados en el estudio y que pueda afectar a su disposición para participar en el estudio, que se descubra durante su participación, le será comunicada por su médico lo antes posible.

Si usted decide retirar el consentimiento para participar en este estudio, ningún dato nuevo será añadido a la base de datos y, puede exigir la destrucción de todas las muestras identificables previamente retenidas para evitar la realización de nuevos análisis.

Al firmar la hoja de consentimiento adjunta, se compromete a cumplir con los procedimientos del estudio que se le han expuesto.

### **PERSONAS DE CONTACTO**

Usted tendrá en todo momento a su disposición un equipo de profesionales sanitarios a los que no debe dudar en preguntar cualquier duda que le surja sobre medicación, comidas y bebidas que pueden tomar, etc. En caso de necesitar cualquier información o por cualquier otro motivo no dude en contactar con los investigadores principales del estudio, el Dr. García Alonso en el teléfono 91 600 6303

**Firma del paciente:**

**Firma del investigador:**

**Nombre:**

**Nombre:**

**Fecha:**

**Fecha:**

