

# American Gastroenterological Association

## Technical review on the evaluation of dyspepsia

Nicholas J. Talley,\* Nimish B. Vakil,\*\* Paul Moayyedi\*\*\*

\* División de Gastroenterología y Hepatología y Medicina Interna, Clínica Mayo, Facultad de Medicina Rochester, Minnesota. \*\* Universidad de Wisconsin, Facultad de Medicina Madison, Wisconsin Marquette University College of Health Sciences Milwaukee, Wisconsin. \*\*\* McMaster University Hamilton, Ontario, Canadá

Correspondencia: Chair, Clinical Practice and Economics Committee, AGA National Office, c/o Membership Department, 4930 Del Ray Avenue, Bethesda, Maryland 20814. Fax: (301) 654-5920.

## Asociación Americana de Gastroenterología

### Revisión técnica sobre la evaluación de la dispepsia<sup>†</sup>

Abreviaturas utilizadas en este artículo:

**IC:** intervalo de confianza, **RMD:** razón de momios diagnóstico, **EGD:** esofagogastroduodenoscopia, **ERGE:** enfermedad por reflujo gastroesofágico, **H2RA:** antagonista de receptor H2, **SII:** síndrome de intestino irritable, **NNT:** número necesario a tratar, **IBPs:** inhibidor de bomba de protones, **RR:** riesgo relativo.

Debido a la publicación de la revisión técnica inicial de dispepsia en 1998,<sup>1</sup> la estrategia de estudiar y tratar para *Helicobacter pylori* ha sido ampliamente aceptada como el enfoque de elección en la dispepsia crónica sin signos de alarma.<sup>2-6</sup> Sin embargo, esta elección está basada principalmente en los resultados de los análisis de decisión, ya que la evidencia del ensayo de manejo limitado estaban disponibles desde hace siete años. De hecho, en la atención primaria, la terapia antisecretora empírica se prescribe con frecuencia, pero aún continúa el debate acerca de si éste es el enfoque más costo-efectivo y seguro.<sup>7-9</sup> Además, los gastroenterólogos con frecuencia eligen llevar a cabo una esofagogastroduodenoscopia temprana (EGD) en todos los casos para tranquilizar al paciente y al médico y para tratar la enfermedad específica (por ejemplo, úlcera péptica, esofagitis, esófago de Barrett o malignidad) en lugar de confiar en el enfoque empírico.<sup>9</sup> Sin embargo, se sabe que la prevalencia de la infección por *H. pylori* ha tenido un descenso dramático, al igual que la identificación de enfermedad ulcerosa péptica y adenocarcinoma gástrico (pero no del cardias o del esófago) en EGD.<sup>9</sup> Además, la prevalencia de la infección por *H. pylori* varía ampliamente a todo lo largo de Estados

Unidos y varía según la edad y raza.<sup>10</sup> El uso de antiinflamatorios no esteroideos selectivos (AINEs) ciclooxigenasa-2 fue muy frecuente, pero ahora es menos común, mientras que el uso profiláctico de aspirina en dosis bajas es creciente, con efecto variable en las tasas de úlceras.<sup>11,12</sup> Por otro lado, la prevalencia de esofagitis detectada en EGD puede estar aumentando a pesar de una clasificación más rigurosa y confiable (por ejemplo, la clasificación LA).<sup>13</sup> Los bloqueadores de H2 y los inhibidores de bomba de protones (IBPs) que se venden sin receta significan que muchos pacientes terminan en terapia antisecretora como primera opción, sin importar lo que recomiendan los médicos,<sup>14</sup> y su uso puede impedir la capacidad de la EGD para detectar esofagitis o ulcerosa péptica.

Nuestro objetivo fue revisar todas las estrategias de manejo disponibles en la literatura y evaluarlas críticamente para ayudar a desarrollar recomendaciones prácticas para dispepsia y dispepsia funcional (no ulcerosa). Para hacer esto, se realizaron búsquedas en MEDLINE y en Current Contents desde abril de 1997 (fecha en que se completó el informe anterior) a julio de 2004 usando los términos del Encabezado de Tema Médico (MeSH) dispepsia, dispepsia no ulcerosa, dispepsia funcional y

---

<sup>†</sup> Traducción del artículo publicado en *Gastroenterology* 2005; 129: 1756-1780.

Copyright Elsevier, American Gastroenterological Association.

Esta revisión de literatura y las recomendaciones fueron preparadas por el Comité de Práctica Clínica y Economía de la Asociación Americana de Gastroenterología. El trabajo tuvo la aprobación del Comité el 22 de abril de 2005 y del Consejo Regulador de la AGA el 6 de octubre de 2005.

*H. pylori*. Además se realizaron búsquedas específicas con el apoyo del Grupo Cochrane para Enfermedades Gastrointestinales Altas y Pancreáticas, y éstos se resaltarán en las secciones adecuadas. Los reportes que consideraron el manejo de dispepsia y dispepsia funcional se recuperaron y revisaron, y sus listas de referencias se verificaron para encontrar citas adicionales. Los autores se reunieron para revisar los datos disponibles para producir recomendaciones de aplicación actual para los Estados Unidos.

## DEFINICIONES

La definición de dispepsia sigue siendo controversial.<sup>15</sup> Los lineamientos para el Reino Unido<sup>16</sup> y Canadá<sup>4</sup> usan el término para significar todos (o casi todos) los síntomas con referencia al tubo digestivo superior, mientras que la definición de Roma II<sup>17</sup> excluye a pacientes con predominio de síntomas de reflujo. La lógica para la definición de Roma II es que cuando la pirosis clásica o la regurgitación son los únicos síntomas o los predominantes, o se presentan con frecuencia (más de una vez a la semana), es común identificar evidencias objetivas de reflujo gastroesofágico (ERGE). El problema es que no hay una prueba de oro para diagnosticar ERGE; los pacientes con frecuencia ven difícil describir un síntoma predominante, e incluso cuando esto es posible, el síntoma predominante puede cambiar con el tiempo.<sup>18</sup> Además, en la práctica clínica, hay una superposición considerable entre síntomas de reflujo y dispepsia; en un estudio canadiense de atención primaria, el número promedio de síntomas reportados por los pacientes que se catalogaron como dispéptico fue de 6 y con frecuencia incluía pirosis típica.<sup>13</sup> Por lo tanto, es difícil establecer la precisión de los síntomas de reflujo para el diagnóstico de ERGE en un paciente no investigado en atención primaria.

Con estas consideraciones, esta revisión seguirá la definición de Roma II y el término “dispepsia” se restringirá al dolor o malestar crónico o recurrente localizado en el abdomen superior (en el epigastrio); no se incluirán síntomas de reflujo tal como fueron definidos anteriormente, ni condiciones abdominales agudas.<sup>17</sup> Hemos tomado este punto de vista, ya que los criterios de Roma II y sus modificaciones han sido y continúan siendo los de uso más generalizado en ensayos clínicos aleatorios grandes con nuevos medicamentos para dispepsia funcional.<sup>19,20</sup> Existen datos que muestran que la pirosis generalmente se superponen con el dolor epigástrico;<sup>13</sup> sin embargo, con base en la opinión de expertos,

donde los síntomas de reflujo son importantes, la ERGE debe ser el diagnóstico hasta que se pruebe lo contrario en la práctica de la gastroenterología.

Debido a que los síntomas relacionados con los alimentos no son discriminantes, la relación con los alimentos no se ha considerado como parte de la definición aunque es probable que un subgrupo grande tenga síntomas relacionadas con los alimentos.<sup>1,21-23</sup> Se ha propuesto que la pérdida de peso es un síntoma específico de dispepsia asociado con la saciedad temprana y una ingesta reducida, pero esto es controversial.<sup>24,25</sup> La distensión es difícil de localizar en un sitio abdominal específico y es típicamente un síntoma del síndrome de intestino irritable (SII),<sup>26</sup> por lo que puede ser mejor no considerarla como característica de la dispepsia. Se ha sugerido que si el dolor o malestar abdominal superior se alivian con la defecación o se asocia con evacuaciones alteradas, el diagnóstico de SII se sustenta fuertemente,<sup>17</sup> pero la importancia de la distinción no está establecida. La náusea puede deberse a causas gástricas, intestinales o extraintestinales; por sí sola no es suficiente para identificar la dispepsia, pero puede formar parte del conjunto de síntomas dispépticos.<sup>27</sup> Los eructos recurrentes son comunes, pero con frecuencia se atribuyen a deglución de aire<sup>28</sup> y por sí mismo no se considera parte de la dispepsia en ausencia de malestar abdominal superior.

Se asume que cuando se identifica la dispepsia, el médico que evalúa el paciente, después del historial y el examen físico, considera que los síntomas probablemente surjan del tracto gastrointestinal superior y no de los músculos de la pared abdominal, el tórax o de otro lado.<sup>1</sup> Los comités de Roma han endosado previamente criterios similares.<sup>17</sup> La “dispepsia no investigada” se refiere a los pacientes con síntomas de dispepsia que no se han hecho pruebas para excluir enfermedad ulcerosa péptica o cáncer gastrointestinal alto. “Dispepsia investigada” se usa aquí para describir a los pacientes que han pasado por una evaluación estructural relevante. “Dispepsia funcional” es un síndrome clínico, sin evidencias de úlcera péptica, malignidad gastrointestinal superior, o ERGE en pruebas de rutina.

## ALCANCE DE LA REVISIÓN

Los síntomas de reflujo y el dolor epigástrico se tratan con supresión de ácido y se investigan con endoscopia, por lo que hay superposición frecuente entre los síntomas. La revisión se enfocará en pacientes que presentan dolor o malestar epigástrico predominante y no evaluará

el manejo de la ERGE.<sup>29</sup> El manejo óptimo del esófago de Barrett tampoco se aborda por razones similares.<sup>30,31</sup>

El manejo de dispepsia relacionada con AINEs, incluyendo aspirina, es un problema importante. El manejo adecuado del riesgo de las complicaciones de úlcera péptica asociado con el uso a largo plazo de los AINEs también es un asunto relevante, pero está más allá del alcance de este documento.<sup>32-34</sup>

## EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia anual del dolor o malestar abdominal superior recurrentes en Estados Unidos y otros países occidentales es de aproximadamente 25%; si también se considera la pirosis frecuente (definidas como dolor urente retroesternal ascendente semanalmente o con más frecuencia), la prevalencia es de 40%.<sup>1,35</sup> La incidencia de la dispepsia (número de casos nuevos de enfermedad por población en riesgo) está deficientemente documentada; sin embargo, en Escandinavia, en un periodo de tres meses, la dispepsia se desarrolló en < 1%.<sup>36</sup> De manera notable, el número de sujetos que desarrollaron dispepsia parece corresponder a un número similar de sujetos que pierden sus síntomas, por lo que la prevalencia permanece estable de un año a otro.<sup>37,38</sup> El patrón del ciclo de los síntomas individuales en dispepsia no se ha documentado de manera adecuada, pero la reaparición de los síntomas probablemente es la regla.

Las definiciones de dispepsia también tienen impacto en la prevalencia.<sup>15</sup> Por ejemplo, en un estudio de voluntarios en Estados Unidos, la prevalencia de dispepsia fue de 13%; un tercio de la población tenía pirosis.<sup>39</sup> Sin embargo, si la pirosis y los síntomas de SII se excluyeron de la categoría de dispepsia, sólo el 3% de la población todavía tenía diagnóstico de dispepsia.<sup>39</sup>

La dispepsia sigue siendo una condición cara y crónica, y los costos de medicamentos en particular siguen incrementándose rápidamente.<sup>40,41</sup> En muchos casos, los síntomas son de corta duración, de intensidad leve y se automanejan.<sup>1,42,43</sup> Menos de la mitad en Estados Unidos y Europa buscan atención médica por dispepsia.<sup>1,35,44</sup> Además, el tratamiento de la dispepsia representa un componente principal de la práctica clínica; 2-5% de las consultas de medicina familiar son por dispepsia.<sup>1,45</sup> Los factores que determinan si un paciente consulta a un médico pueden incluir la gravedad de los síntomas, una edad mayor, clase social baja, miedo a una enfermedad grave, comorbilidad psicológica y condiciones del seguro médico.<sup>1,46,49</sup> La dispepsia funcional tiene un impacto negativo en la calidad de vida.<sup>50</sup> Aquí, la atención estará

enfocada al manejo de los individuos con dispepsia que buscan atención médica (pacientes) en lugar de aquellos con dispepsia en la comunidad general que no buscan atención médica.

## DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE DISPEPSIA

Los pacientes que se presentan con dolor o malestar epigástrico predominante que no han sido investigados se definen como dispepsia no investigada. Aquellos pacientes con una fuente obvia tales como dolor en la pared abdominal no se consideran como que tengan dispepsia. En pacientes con dispepsia que se investigan, hay cuatro causas principales: enfermedad ulcerosa péptica, reflujo gastroesofágico (con o sin esofagitis), malignidad y dispepsia funcional (o no ulcerosa). Esta última sigue siendo esencialmente un diagnóstico de exclusión.

### Anormalidades estructurales

Varios estudios han informado la prevalencia de hallazgos endoscópicos en pacientes con síntomas dispépticos en atención primaria y consultas de gastroenterología.<sup>1</sup> Muchos de estos estudios se realizaron antes del conocimiento de la infección por *H. pylori* y de su tratamiento, y antes de que los medicamentos antisecretores estuvieran disponibles ampliamente. Por lo tanto, estos estudios tienen utilidad limitada en la práctica actual. Los estudios recientes sugieren que la prevalencia de anomalías subyacentes en pacientes dispépticos no seleccionados sometidos a endoscopia pueden depender en cierto grado de la definición de dispepsia y de la prevalencia de la infección por *H. pylori* y ERGE en la población.<sup>35</sup>

Una úlcera péptica se encuentra en cerca del 5-15% de pacientes con dispepsia en Estados Unidos.<sup>1,4</sup> Sin embargo, una úlcera puede no encontrarse si el paciente ya está en terapia antisecretora empírica (un escenario común y agravado por la disponibilidad de IBP vendidos sin receta en Estados Unidos). Una úlcera duodenal crónica generalmente es causada por *H. pylori* (hasta 90% de los pacientes se infectan, pero varía geográficamente); la úlcera gástrica crónica es resultado de *H. pylori* (aproximadamente 70% de los casos) o el uso de AINEs no selectivos, incluyendo aspirina en bajas dosis.<sup>1,51</sup> Los síntomas dispépticos individuales no se pueden usar para identificar la enfermedad ulcerosa péptica en dispepsia no investigada.<sup>21,22</sup> Los expertos han sugerido que la subdivisión de dispepsia en subgrupos con base en los patrones de síntomas ayudan a identificar una enfermedad

estructural subyacente, así como a las poblaciones más homogéneas que responderían a terapia médica dirigida.<sup>17</sup> Sin embargo, los subgrupos sintomáticos y los sistemas de calificación de los síntomas han fallado en distinguir la dispepsia orgánica de la funcional.<sup>21,52</sup> Una historia de enfermedad ulcerosa péptica sigue siendo altamente relevante, incluso si la infección por *H. pylori* en este escenario se ha diagnosticado y tratado con éxito, hasta un tercio de pacientes con “úlceras” curadas pueden desarrollar dispepsia funcional.<sup>53</sup>

La esofagitis por reflujo (definida como la presencia de rupturas de la mucosa esofágica) se identificará en la endoscopia en 5-15% de los casos,<sup>54</sup> aunque en un estudio de Canadá se notó una prevalencia de > 40%,<sup>13</sup> la prevalencia probablemente es menor en pacientes de raza negra.<sup>55</sup> La ausencia de esofagitis por reflujo en la endoscopia no excluye ERGE; el papel de la prueba de pH esofágico de 24 horas o el uso de la cápsula Bravo durante 48 horas en la situación en la que los síntomas por reflujo clásicos están ausentes es incierto, pero el rendimiento es probablemente modesto (estimado alrededor de 20%).<sup>1,56,57</sup> Sin embargo, la enfermedad por reflujo no erosiva y la dispepsia funcional probablemente se confunden con frecuencia en la consulta de gastroenterología clínica. Se ha sugerido que identificar el síntoma predominante o principal es útil clínicamente para distinguir ERGE de dispepsia. Sin embargo, la pirosis dominante no es en sí misma un factor de predicción adecuado de ERGE. Si la prevalencia de ERGE es de 25% en dispepsia, entonces, con base en la sensibilidad y especificidad publicadas de pirosis dominante para identificar ERGE (definido por la prueba de pH de 24 horas),<sup>58</sup> la probabilidad de ERGE en el escenario de pirosis dominante es un poco mejor a un volado (54%).<sup>59</sup> La frecuencia de los síntomas de ERGE puede ayudar a mejorar la discriminación, los síntomas infrecuentes de ERGE (menos de dos veces por semana) generalmente no impiden la calidad de vida y es improbable que se asocien con patología grave de acuerdo con la opinión de expertos,<sup>60</sup> pero faltan datos fuertes para confirmarlo.

El adenocarcinoma gástrico o esofágico se identifica en < 2% de todos los pacientes referidos para endoscopia para evaluación de dispepsia.<sup>1</sup> El dolor biliar probablemente se puede distinguir de la dispepsia; el dolor biliar generalmente es severo, impredecible y puede durar desde horas hasta días.<sup>17</sup> Entre los ataques, el paciente no tiene dolor. El rendimiento diagnóstico de un ultrasonido es bajo en la dispepsia en ausencia de dolor biliar típico.<sup>61,62</sup> La pancreatitis crónica probablemente es una causa no común de dispepsia inexplicable,<sup>63</sup> y la

enfermedad celiaca es una causa relativamente poco frecuente la dispepsia.<sup>64</sup> La intolerancia a la lactosa puede coexistir con dispepsia pero es probablemente una causa poco común.<sup>65</sup> Varios medicamentos teóricamente pueden inducir dispepsia, incluyendo alendronato, algunos antibióticos orales, tales como eritromicina, el agente antiobesidad orlistat, digital, teofilina, suplementos de potasio y el agente antidiabético acarbosa. Sin embargo, faltan datos que apoyen el papel de los medicamentos además de los AINEs en la génesis de la dispepsia en la población.<sup>66-68</sup> Si un paciente que recién tuvo síntomas está tomando un AINE no selectivo o aspirina, entonces estos síntomas tienen más probabilidad de deberse a enfermedad ulcerosa péptica. Se ha recomendado la endoscopia para descartar úlcera, aunque muchos médicos considerarían sólo suspender el AINE y sólo realizar endoscopia en aquellos cuyos síntomas no se resolvieron. Los AINEs ciclooxigenasa-2-selectivos pueden inducir dispepsia y retrasar la curación de la úlcera.<sup>11,69</sup> Los productos herbales o los remedios caseros a veces se han implicado en la dispepsia, aunque aquí faltan buenos datos. Otras causas poco frecuentes de dispepsia incluyen enfermedades infiltrativas del estómago (por ejemplo, gastritis eosinofílica, enfermedad de Crohn, sarcoidosis), radiculopatía diabética, trastornos metabólicos (por ejemplo, hipercalcemia, metal pesado), hepatoma, esteatohepatitis y angina intestinal.<sup>1,65</sup>

### DISPEPSIA FUNCIONAL (NO ULCEROSA O IDIOPÁTICA)

La dispepsia funcional se define por la historia de al menos tres meses de dispepsia en la que no hay explicación estructural obvia para los síntomas.<sup>1,17</sup> Una historia de seis meses o mayor es típica y ayuda a excluir un cáncer que pasó desapercibido. Esta categoría de diagnóstico representa hasta 60% de los pacientes que se presentan con dispepsia. La presencia de algunas anomalías endoscópicas, incluyendo erosiones gástricas, eritema esofágico o duodenal, o una hernia hiatal en la EGD, no excluyen el diagnóstico de dispepsia funcional.

La fisiopatología de la dispepsia funcional no está clara.<sup>70</sup> Los mecanismos putativos incluyen trastornos de la función motora y sensitiva del tubo digestivo superior. Aproximadamente de 25 a 40% de los casos tienen vaciamiento gástrico retrasado.<sup>71</sup> Sin embargo, es controversial si un perfil de síntomas específico identifica a los pacientes con vaciado gástrico lento del resto.<sup>72-74</sup> Además, 40% tienen una acomodación fúndica anormal a un alimento,<sup>24,75-77</sup> esto se ha relacionado con la sacie-

dad temprana (y pérdida de peso) en algunos estudios, pero no en otros.<sup>24,78</sup> La sensibilidad visceral alterada (por ejemplo, hipersensibilidad gástrica aumentada a la distensión mecánica, e hipersensibilidad duodenal) se presenta en cerca de un tercio de los pacientes;<sup>79-81</sup> algunos síntomas específicos se han relacionado con esta anomalía, pero requiere de confirmación independiente.<sup>81</sup> La neuropatía vagal puede contribuir a una disfunción mecanosensorial en la dispepsia funcional.<sup>82</sup> Las pruebas con carga de nutrientes o de agua evalúan de manera no invasiva la capacidad de tolerar una carga líquida específica, como grupo, los pacientes con dispepsia funcional ingieren volúmenes significativamente menores, y esto se puede relacionar con una relajación fúndica disminuida o una sensibilidad visceral anormal.<sup>83,84</sup> La secreción de ácido gástrico no está aumentada, pero la sensibilidad incrementada a la infusión de ácido puede presentarse en algunos casos, en parte debida a la pobre eliminación del ácido por el duodeno.<sup>85-87</sup> Esta anomalía puede inducir náusea y otros síntomas y puede ser bloqueada con la supresión de ácido.

Los trastornos psicológicos, incluyendo al abuso, se han asociado con la dispepsia funcional, pero no establecen una relación causa-y-efecto.<sup>88</sup> La dispepsia funcional postinfecciosa se ha reportado, pero no confirmado.<sup>89</sup> Un polimorfismo específico de genes (CC GNB3) se ha relacionado con la dispepsia funcional, pero requiere también de confirmación.<sup>90</sup> La detección de anomalías fisiológicas todavía está mayormente confinada a los estudios de investigación debido a que la relevancia clínica directa todavía no se documenta.

Entre 20 y 60% de los pacientes con dispepsia funcional documentada tienen gastritis inducida por *H. pylori*.<sup>91</sup> Sin embargo, esta infección también es prevalente en la población de general y se incrementa con la edad.<sup>91</sup> No hay asociación entre *H. pylori* y algún perfil de síntomas específico en dispepsia funcional.<sup>91,92</sup> Existe un pequeño beneficio de la terapia anti-*H. pylori* en dispepsia funcional;<sup>93</sup> por lo tanto, los pacientes con infección por *H. pylori* sin hallazgos endoscópicos se incluyen en la categoría de dispepsia funcional.

### HISTORIA NATURAL DE DISPEPSIA Y SUS CAUSAS

Los pacientes con un historial de dispepsia generalmente tienen una evolución con recaídas.<sup>1,35</sup> Un estudio en Estados Unidos observó que 86% seguía reportando dispepsia después de 12-20 meses,<sup>38</sup> mientras que otro en el Reino Unido informó que la dispepsia persistió en 74%

de los casos después de dos años.<sup>94</sup> La úlcera péptica también es una enfermedad crónica a menos que se erradique el *H. pylori* o se suspendan los AINEs; la recaída sintomática se presenta en 50-80% de los pacientes durante más de un año tanto en enfermedad duodenal no tratada como en úlcera gástrica.<sup>95</sup> La ERGE es recidivante en aproximadamente 50-80% de casos en un año si se suspende el tratamiento terapéutico.<sup>96</sup> La evolución natural de la dispepsia funcional, enfermedad ulcerosa y ERGE necesita tomarse en cuenta en el manejo.

### EL DIAGNÓSTICO CLÍNICO EN DISPEPSIA NO INVESTIGADA

Varios trabajos bien realizados han investigado la utilidad de la evaluación de síntomas dispépticos por parte de médicos de atención primaria y gastroenterólogos.<sup>54,65,97,98</sup> En un estudio, la endoscopia realizada a los cinco días se usó como el estándar de oro. La úlcera péptica se encontró en 15%; esofagitis, en 14%; y dispepsia funcional, en 71%; sin casos de cáncer.<sup>54</sup> La sensibilidad y especificidad de la evaluación clínica para el diagnóstico de dispepsia funcional fueron 61 y 84% para médicos de atención primaria y 73 y 37% para gastroenterólogos, respectivamente. Otro estudio de 400 pacientes en atención primaria usaron un seguimiento de un año como el estándar de oro para el diagnóstico correcto.<sup>65</sup> La sensibilidad y especificidad para un diagnóstico de dispepsia funcional fueron de 43 y 69%, respectivamente. Un estudio en 612 pacientes dispépticos evaluados en atención primaria también usó la endoscopia como estándar de oro.<sup>97</sup> La sensibilidad del diagnóstico clínico no instrumentado para diagnosticar dispepsia funcional fue de 52% y la especificidad fue de 67%, con un valor predictivo positivo de 70% y un valor predictivo negativo de 49%. Un estudio en Australia evaluó los síntomas de alarma en dispepsia funcional y concluyó que el valor de los síntomas en el diagnóstico de dispepsia funcional fue deficiente.<sup>98</sup>

La evaluación de los síntomas predominantes se ha propuesto como una alternativa a la evaluación global de síntomas en pacientes dispépticos. En un estudio grande canadiense, se evaluaron 1,040 pacientes sometidos a endoscopia dentro de los 10 días después de ser referidos.<sup>13</sup> Sin embargo, el síntoma predominante no fue predictivo de los hallazgos endoscópicos y la presencia de síntomas de alarma no se correlacionó con la demostración de hallazgos clínicamente significativos en la endoscopia.<sup>13</sup> Estos datos sugieren que la evaluación de síntomas por parte de médicos de atención pri-

maria y los gastroenterólogos es de valor limitado en el estudio de la dispepsia.

### VALOR DE LAS PRUEBAS DIAGNÓSTICAS EN LA DISPEPSIA

En un estudio de pacientes que se presentaron en una clínica de dispepsia manejada por el gastroenterólogo McColl, et al.<sup>99</sup> encontraron que la infección por *H. pylori* fue un determinante de lo que se encontró en la endoscopia. En pacientes que no estaban infectados con *H. pylori*, la úlcera duodenal se encontró en 2%; úlcera gástrica, en 3%; y esofagitis, en 17%. En contraste, en pacientes que estaban infectados con *H. pylori*, la úlcera duodenal se encontró en 40%, úlcera gástrica en 13%, duodenitis erosiva en 2%, y esofagitis en 12%. Los pacientes que tomaban AINEs se excluyeron de este estudio. Se debe hacer notar que la prevalencia de la infección por *H. pylori* fue alta en este estudio (56%) y que los datos no pueden ser representativos de otras poblaciones.<sup>100</sup> Un estudio canadiense reciente evaluó 1,040 pacientes dispépticos sometidos a endoscopia en 49 consultorios de médicos de cuidado primario.<sup>13</sup> Las tasas de infección con *H. pylori* fueron de 30%, que está en relación a lo que ocurre en países en desarrollo. El uso de aspirina o AINEs se reportó en 20% de la población del estudio menor a 50 años de edad y en 28% de los pacientes mayores a 50 años de edad. Los hallazgos clínicamente significativos se informaron en 58% de la población. Se encontró esofagitis en 43%, la mayor proporción de los casos tuvieron esofagitis ligera (Los Ángeles grado A, 51%; grado B, 37.5%; grado C, 10%; grado D, 3%). Se observó úlcera péptica en 5% de los casos y no se detectó ningún caso de malignidad gastrointestinal superior en la endoscopia, aunque se encontraron dos neoplasias malignas detectadas por biopsia de hallazgos no específicos. El estudio incluyó individuos mayores a 50 años de edad y encontró que los hallazgos endoscópicos significativos tenían mayor probabilidad en la población dispéptica de mayor edad. Este estudio indica claramente la baja prevalencia de úlcera y malignidad en pacientes de Estados Unidos que se presentan con dispepsia. El estudio puede sobrerrepresentar pacientes con esofagitis debido a que la definición de dispepsia en el estudio canadiense permitió la inclusión de síntomas típicos de reflujo bajo el título de dispepsia.

El rendimiento de la endoscopia en pacientes que se están investigando por dispepsia incrementa con la edad avanzada, pero es bajo.<sup>1</sup> La falta de detección de un cáncer gástrico temprano (y por lo tanto curable) con fre-

cuencia es la mayor inquietud para el médico que considera la terapia empírica, especialmente en un paciente de edad avanzada.<sup>1,101</sup> El miedo al cáncer gástrico debe tomarse en cuenta cuando se planea el manejo de la dispepsia.

Las radiografías gastrointestinales superiores se siguen ordenando con frecuencia para excluir la úlcera péptica y otras enfermedades en pacientes con dispepsia en atención primaria. Sin embargo, la endoscopia se ha establecido para proporcionar una precisión superior de diagnóstico en la detección de causas estructurales de dispepsia comparada con la radiografía.<sup>1,102</sup> La endoscopia generalmente se ha preferido sobre la radiografía con bario cuando, después de los procedimientos, se compararon directamente.<sup>103</sup>

Un beneficio potencial de la endoscopia es que las úlceras gástricas se pueden confirmar como benignas realizando biopsias; sin embargo, en las naciones occidentales, la prevalencia de cáncer no sospechado en úlcera gástrica permanece muy baja y varía 0 a 3%.<sup>1,104,105</sup> La endoscopia permite que los especímenes de biopsia gástrica se tomen para diagnosticar el estatus de *H. pylori*; las pruebas rápidas de ureasa (por ejemplo, CLO test) es relativamente barata, sensible (95%) y específica (hasta 95%).<sup>1,106</sup> Sin embargo, note que una sola biopsia no detectará 5-10% de los casos, y el uso reciente de antibióticos o de terapia antisecretora incrementará la tasa de falsos negativos.<sup>107,108</sup>

Hay evidencia limitada y no convincente de que la endoscopia lleva a la mejora en las calificaciones de satisfacción del paciente con dispepsia.<sup>109</sup> Bytzer, et al. realizaron una prueba aleatoria comparando la endoscopia temprana con terapia empírica con bloqueador de receptores H2 en dispepsia. Encontraron una mejora importante en las calificaciones de satisfacción un mes después de la endoscopia comparado con el brazo de terapia antisecretora. Además, 66% de los pacientes con terapia empírica finalmente eventualmente son sometidos a endoscopia a los 12 meses de seguimiento. Sin embargo, este estudio no cegado pudo haber sido sesgado por las expectativas del paciente y el médico de que la endoscopia es la estrategia de manejo preferida, y el estatus del *H. pylori* no fue considerado.

Otros estudios han sugerido que los pacientes con dispepsia se tranquilizan con el resultado de la EGD y pueden requerir menos prescripciones, aunque la duración de este efecto no se ha establecido y los resultados se pueden deber, en parte, a una regresión a la media.<sup>110-112</sup>

Los individuos con dispepsia que buscan atención médica pueden estar más preocupados por la posible

gravedad de sus síntomas y miedo al cáncer.<sup>49,113</sup> Se ha mostrado que la ansiedad por el estado de salud ha llevado a un ciclo de consultas médicas repetidas. En un estudio en pacientes en atención primaria sometidos a endoscopia de acceso abierto, Hungin, et al. demostraron que las consultas para dispepsia disminuyeron en 57% en pacientes con hallazgos normales en la endoscopia y en 37% en pacientes con anomalías menores al examen endoscópico;<sup>114</sup> 60% de los pacientes con hallazgos normales en la endoscopia, suspendieron o disminuyeron el uso de medicamentos.<sup>114</sup> Quadri y Vakil demostraron que un tercio de los pacientes referidos para endoscopia de acceso abierto por dispepsia en Estados Unidos tuvieron niveles altos de ansiedad relacionada con la salud, preocupación por la enfermedad y miedo a la muerte.<sup>111</sup> Después de una endoscopia normal o la demostración de anomalías menores y el consejo del endoscopista, las escalas para preocupación por la salud o el miedo a la enfermedad y a la muerte mostraron una mejora significativa y los efectos se conservaron durante seis meses.<sup>111</sup>

Los riesgos de la endoscopia superior son muy bajos; han variado entre 1 en 330 a 1 en 2,700, pero los datos recientes son limitados.<sup>1,115,116</sup> Las complicaciones cardiopulmonares se han reportado como las más frecuentes (variando de 1/690 variando de 1/690 a 1/2,600) seguido de perforación (1/900 a 1/4,200) y sangrado (1/3,400 a 1/10,000).<sup>1</sup> Las muertes son poco frecuentes (van de 1/3,300 a 1/40,000).<sup>1</sup> Estas tasas incluyen endoscopias terapéuticas, que representan una cantidad desproporcionada de complicaciones. Actualmente los riesgos de una endoscopia diagnóstica simple tal vez correspondan a las cifras más bajas enlistadas.<sup>1</sup> Si se toma la decisión de investigar a un paciente con dispepsia, la endoscopia sigue siendo la prueba de diagnóstico inicial de elección (el estándar de oro).

Una vez que se ha realizado la endoscopia única adecuada, el valor de la mayoría de las pruebas adicionales se limita con base en los mejores datos disponibles. La prueba de vaciamiento gástrico puede detectar vaciado retrasado de sólidos o líquidos en 25-40% de los pacientes con dispepsia funcional, pero esto generalmente no modifica el manejo.<sup>1,70</sup> La ultrasonografía de la vesícula biliar en dispepsia tiene un rendimiento del 1-3%, pero el hallazgo de litiasis con frecuencia es accidental.<sup>1,61,62,117</sup>

### Pruebas para *H. pylori*

La elección de la prueba diagnóstica para *H. pylori* debe depender de las circunstancias clínicas, la probabilidad de infección y de su sensibilidad y espe-

cificidad (o de manera más correcta, la razón de verosimilitud de un resultado positivo o negativo), la relación costo-beneficio y la disponibilidad de la prueba.

Aunque la prueba serológica no es cara, sus características de desempeño como prueba son deficientes en poblaciones de baja prevalencia y no es útil en la confirmación de erradicación. Un metaanálisis de 21 estudios con serología por ELISA disponible comercialmente reportó una sensibilidad y especificidad de 85 y 79%, respectivamente.<sup>118</sup> Un gran número de pruebas de ELISA se evaluaron en la Agencia de Dispositivos Médicos de Gran Bretaña; se estudiaron 588 muestras de suero con 16 pruebas diferentes. La precisión general de los ensayos promedió 78% (rango, 68-82%) para todos los sueros.<sup>119</sup> La prueba del antígeno de heces y la prueba de aliento con urea han mostrado ser precisas para el diagnóstico inicial de la infección por *H. pylori* y en la confirmación de la erradicación.<sup>120-122</sup>

La precisión de las pruebas serológicas se ha cuestionado, y la prueba de antígeno de heces y de aliento con urea, por lo tanto, se recomiendan para el diagnóstico inicial y para la confirmación de erradicación.<sup>120</sup> El uso de la serología para el diagnóstico inicial de infección por *H. pylori* requiere de validación a nivel local. Esto es difícil de lograr en práctica de rutina; por lo tanto, para propósitos prácticos, la prueba serológica para *H. pylori* ya no se recomienda.<sup>120</sup> La serología no se puede usar para demostrar si la erradicación se ha logrado con éxito.<sup>120</sup> El uso de pruebas serológicas en consultorio o cerca del paciente no se recomienda.<sup>120</sup>

Los estudios de costo-beneficio sugieren que la opción de una prueba no invasiva se debe basar en la prevalencia de infección en la comunidad. En situaciones de prevalencia baja e intermedia, la prueba del antígeno en heces o la prueba de aliento con urea son las que predominan.<sup>123</sup> Mientras mayor sea el costo de estas pruebas, más se compensan con su precisión.<sup>123</sup> La prueba del antígeno en heces ahora está disponible a través de las cadenas grandes de laboratorios nacionales en Estados Unidos, dejándola accesible para pequeños centros de consulta. La terapia con IBPs debe suspenderse por dos semanas si la prueba de antígeno de heces o la prueba de aliento con urea se usan para diagnosticar infección por *H. pylori* debido a que estos medicamentos pueden inhibir la enzima ureasa y dar un resultado falso-negativo.<sup>124</sup>

### ERRADICACIÓN DE *H. PYLORI*: RIESGOS Y BENEFICIOS

La terapia de erradicación de *H. pylori* cura la mayoría de los casos de enfermedad ulcerosa péptica y una pe-

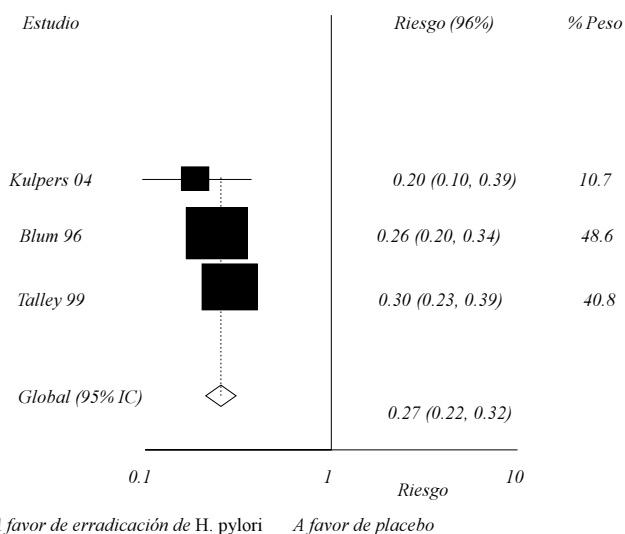
queña proporción de casos con dispepsia funcional.<sup>93</sup> *H. pylori* también es una causa importante de adenocarcinoma gástrico. Una revisión sistemática de 12 estudios prospectivos de casos y controles (Figura 1) sugirió que los sujetos con infección por *H. pylori* durante por lo menos 10 años, tuvo un riesgo incrementado de seis veces para adenocarcinoma gástrico no localizado al cardias.<sup>125</sup> La pregunta sigue siendo si la erradicación de *H. pylori* puede reducir este riesgo de cáncer gástrico y, si es así, a qué edad es efectivo.

El cáncer gástrico difuso e intestinal se presenta en proporciones aproximadamente iguales, y el *H. pylori* se asocia con ambos tipos. También se cree que el cáncer gástrico difuso se desarrolla a partir de la gastritis crónica. El *H. pylori* es la causa principal de gastritis crónica, y tres ensayos controlados aleatorios han mostrado que la terapia de erradicación regresa la mucosa a la normalidad en un año<sup>126-128</sup> (el riesgo relativo [RR] es mayor en gastritis crónica leve comparado con placebo, 0.27; 95% intervalo de confianza [IC], 0.22-0.33 [Figura 1]). La terapia de erradicación de *H. pylori* puede, por lo tanto, evitar el cáncer gástrico, siempre y cuando se prescriba antes de que se haya desarrollado la neoplasia. Debido a que esto representa 50% de todo el adenocarcinoma gástrico, la erradicación de *H. pylori* tiene el potencial de tener un mayor impacto en el riesgo subsecuente de cáncer gástrico, aunque se necesitan más datos. Esto está apoyado en nuevas evidencias a partir de 1,630 sujetos posi-

vos para *H. pylori* de una población china de alto riesgo sorteada para terapia de erradicación o placebo y con seguimiento promedio de 7.5 años.<sup>129</sup> En general, la erradicación de *H. pylori* no tuvo un efecto estadísticamente significativo; sin embargo, en un análisis post-hoc de sujetos que no tenían lesiones precancerosas al inicio, ninguno de los que recibieron terapia de erradicación desarrolló cáncer gástrico comparado con seis en el grupo de control ( $p = 0.02$ ).

Se cree que el cáncer gástrico tipo intestinal se desarrolla en un trasfondo de metaplasia intestinal y atrofia gástrica, y éstas son causadas por el *H. pylori*. Por lo tanto, siempre y cuando la terapia de erradicación se indique antes de que éstas se desarrollen, también es probable que se evite el cáncer gástrico de tipo intestinal. El impacto de la erradicación del *H. pylori* una vez que la metaplasia intestinal y/o atrofia gástrica están presentes, es menos clara. Dos grandes ensayos controlados aleatorios en pacientes colombianos<sup>130</sup> y europeos<sup>126</sup> con atrofia gástrica y/o metaplasia intestinal sugirió que la erradicación de *H. pylori* causó regresión de ambas, de la atrofia<sup>126,130</sup> y de la metaplasia intestinal.<sup>130</sup> Otros dos ensayos controlados aleatorios en pacientes chinos<sup>131,132</sup> y del Reino Unido<sup>133</sup> sugirieron que la erradicación de *H. pylori* evita la progresión en lugar de causar regresión, mientras que no hubo un cambio estadísticamente significativo entre el tratamiento y el placebo después de un año en un ensayo aleatorio en voluntarios sanos mexicanos con lesiones gástricas preneoplásicas.<sup>134</sup> Por lo tanto, el balance de las evidencias sugiere que la erradicación de *H. pylori* reducirá el riesgo de cáncer incluso cuando la metaplasia intestinal y/o atrofia estén presentes, aunque es probable que el impacto sea menos marcado.

Un metaanálisis en estudios observacionales sugirió que los pacientes con ERGE tienen una menor prevalencia de *H. pylori*.<sup>135</sup> Sin embargo, una revisión sistemática por parte de los mismos investigadores no encontró evidencia de que la erradicación de *H. pylori* causa ERGE en pacientes con úlcera péptica.<sup>136</sup> En tres ensayos aleatorios, tampoco hubo evidencia de que la erradicación de *H. pylori* empeora los síntomas en pacientes con ERGE.<sup>137-139</sup> Esto se apoya con dos ensayos controlados aleatorios de erradicación de *H. pylori* en casi 3,000 sujetos en la población en general, sin incremento en los síntomas de reflujo en aquéllos asignados a un tratamiento activo.<sup>140,141</sup> Esto enfatiza la calificación dada en todos los estudios epidemiológicos de que la asociación no significa causalidad y que la baja prevalencia de *H. pylori* en ERGE podría deberse a uno o más factores



**Figura 1.** Resumen de los ensayos controlados aleatorios de erradicación de *H. pylori* vs. placebo sobre el riesgo de que la persistencia de gastritis crónica leve. Heterogeneidad Ji cuadrada = 1.58 (d.f. = 2)  $p = 0.45$ .



confusores.<sup>142</sup> Por ejemplo, es plausible que aquéllos con mayor producción de ácido estén protegidos contra la infección por *H. pylori*, pero tienen una mayor susceptibilidad a la ERGE.<sup>143</sup>

Dos estudios observacionales han sugerido que la prevalencia de la infección por *H. pylori* es menor en pacientes con adenocarcinoma esofágico,<sup>144,145</sup> aunque esto no está apoyado por otro estudio.<sup>146</sup> De manera interesante, uno de estos estudios<sup>145</sup> reportó que el riesgo de carcinoma escamoso esofágico incrementó en aquellos infectados con *H. pylori* y que este efecto se asoció con la atrofia gástrica. Por lo tanto, el balance de la evidencia sugiere que la infección por *H. pylori* es menos común en pacientes con adenocarcinoma esofágico, pero el hecho de si esta asociación es causal o debido a factores confusores se necesita evaluar en ensayos controlados aleatorios.

En general, ahora existen evidencias más fuertes de que la erradicación de *H. pylori* reducirá el riesgo de cáncer gástrico. Los datos que sugieren que puede haber riesgos a largo plazo asociados con la terapia son menos convincentes, pero no se pueden descontar pequeños efectos dañinos.

### MANEJO DE DISPEPSIA NO INVESTIGADA

La estrategia de manejo óptimo para el paciente que se presenta con dispepsia de inicio reciente y sin signos de alarma ha sido dominada por la investigación de *H. pylori* y el tratamiento empírico de todos los casos positivos con terapia antibacteriana. Sin embargo, hay otras opciones, incluyendo la terapia médica empírica (por ejemplo, un agente antisecreto) con la investigación posterior reservada para fallas o la evaluación inmediata mediante endoscopia superior en todos los casos y la terapia dirigida con base en los resultados.

En atención primaria, la terapia empírica antisecretora sigue siendo popular. Sólo una minoría de pacientes con dispepsia tiene úlceras pépticas, e incluso menos tienen cáncer. Por lo tanto, en 1985, el Colegio Americano de Médicos recomendó, con base en la revisión de literatura de los resultados y el costo, que la terapia médica antisecretora es preferible para pacientes sin enfermedades orgánicas obvias con edades menores a 45 años.<sup>7</sup> El Colegio Americano de Médicos también sugirió que la endoscopia (en lugar de la serie gastroduodenal) se debe reservar para pacientes que tengan poca o ninguna respuesta a la terapia después de 7-10 días o para pacientes cuyos síntomas no se hayan resuelto después de 6-8 semanas. Sin embargo, aún se está

debatido la aplicabilidad de este umbral de edad y la utilidad de la terapia empírica, especialmente en términos de continuar con dicho tratamiento a largo plazo en aquellos con una infección por *H. pylori* no diagnosticada.<sup>6</sup>

Se han publicado un número sustancial de ensayos controlados aleatorios y metaanálisis para ayudar a guiar el manejo, pero aún se sigue debatiendo el costo-beneficio de la estrategia de investigar y tratar contra la terapia empírica antisecretora. El análisis de decisiones se puede usar para comparar las alternativas usando la información disponible acerca de la historia natural de las condiciones que causan la dispepsia, la respuesta de estas condiciones a la terapia y los costos. El análisis de decisión es un método útil para sopesar de manera cuantitativa las distintas opciones con base en las mejores pruebas disponibles. Después de una revisión de toda la literatura relevante sobre los ensayos de tratamiento, se presenta un análisis crítico de todos los análisis de decisión disponibles para evaluar las principales alternativas e identificar el manejo óptimo.

### MANEJO EN PRESENCIA DE SIGNOS DE ALARMA (“BANDERAS ROJAS”)

Los signos de alarma se usan para tratar de identificar pacientes que necesitan investigación temprana con endoscopia.

Las características de alarma generalmente aceptadas se enlistan en el *cuadro 1*.

Hemos realizado una revisión sistemática de la literatura para establecer la precisión de los signos de alarma en el diagnóstico de cáncer del tubo digestivo superior. Hubo 15 estudios<sup>2,97,147-159</sup> que fueron elegibles con datos extraíbles, que evaluaron a 18,971 pacientes con 285 casos de cáncer. La prevalencia de síntomas de alarma en aquellos referidos para endoscopia varió entre 33 y 61% en estudios que evaluaron síntomas de manera pros-

**CUADRO 1**  
SIGNOS DE ALARMA EN LA DISPEPSIA

---

Edad mayor a 55 años al inicio de la dispepsia
Historia familiar de cáncer de tubo digestivo superior
Pérdida de peso no intencionada
Hemorragia gastrointestinal
Disfagia progresiva
Odinofagia
Anemia por deficiencia de hierro sin explicación
Vómito persistente
Masa palpable o linfadenopatía
Ictericia

---

pectiva. Los signos de alarma se estudiaron ya sea directa o indirectamente a través de la opinión clínica, calificaciones por modelo de computadora o criterios de adecuación. La sensibilidad de las características de alarma varió de 0 a 100% y la especificidad de 16 a 98%. Esta amplia variación en la sensibilidad se debió al número pequeño de cánceres detectados en muchos de los estudios, y el rango de especificidades reflejó los distintos métodos para evaluar síntomas de alarma. Hubo menos variación en los valores predictivos positivos y negativos. El valor predictivo positivo fue generalmente bajo. Con excepción de un estudio, el valor predictivo positivo fue de < 11% y con frecuencia bajó hasta 1%. El valor predictivo negativo siempre fue de > 97%, reflejando el hecho de que el cáncer fue un diagnóstico poco frecuente (la tasa de detección de cáncer encuestada fue de 15%).

El desempeño decepcionante de los síntomas de alarma se reflejó en las pobres razones de momios diagnósticas (RMD). Una RMD  $\leq 10$  casi nunca hace una alteración apreciable en la probabilidad de enfermedad.<sup>160,161</sup> Once<sup>52,97,147,148,150-153,155,157,158</sup> de los 15 reportes tuvieron RMD  $\leq 10$ . Tres trabajos reportaron una RMD infinita, debido a que tuvieron un 100% de sensibilidad. Un reporte sólo tuvo dos cánceres,<sup>159</sup> mientras que otros dos reportes<sup>151,156</sup> usaron sistemas de calificación donde el corte se podría alterar para lograr 100% de sensibilidad. Los mismos sistemas de calificación sólo lograron una RMD de 2<sup>151</sup> o 1<sup>52</sup> cuando se probaron de manera prospectiva.

La utilidad del diagnóstico de los síntomas de alarma es, por lo tanto, no satisfactoria con un valor predictivo positivo deficiente. Sin embargo, la ausencia de síntomas de alarma tiene un valor predictivo negativo alto, debido a que el cáncer gástrico y el esofágico son raros, esto también sería válido para cualquier criterio, tal como la ausencia de eructos.

### OPCIONES DE MANEJO EN AUSENCIA DE CARACTERÍSTICAS DE ALARMA

Hay cinco abordajes iniciales para el manejo de la dispepsia:

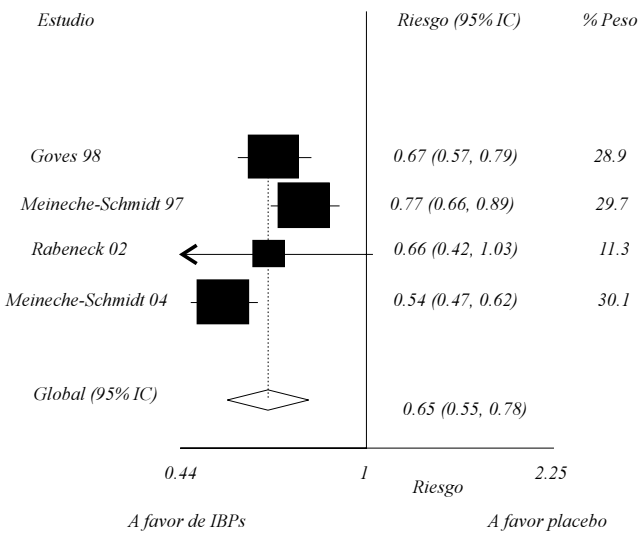
1. Supresión empírica de ácido.
2. Una prueba no invasiva para *H. pylori*, con una prueba de aliento con urea, antígeno en heces, o serología y reservando la endoscopia para casos positivos.
3. Una prueba no invasiva para *H. pylori* y terapia de erradicación para casos positivos.
4. Terapia de erradicación de *H. pylori* empírica.
5. Endoscopia temprana.

### Ensayos terapéuticos

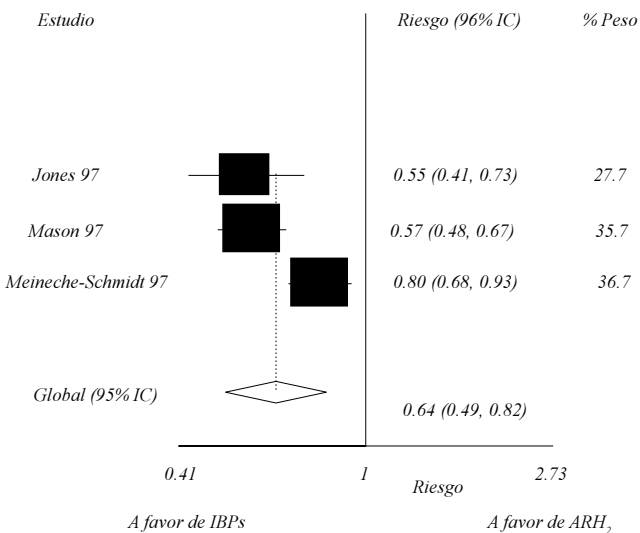
Tres ensayos controlados aleatorios sugieren la investigación de *H. pylori* y endoscopia para aquellos infectados (estrategia de “investigación y endoscopia”); esta estrategia no ofrecía beneficio sobre la supresión de ácido empírica y fue más cara.<sup>162-164</sup> La terapia de erradicación de *H. pylori* empírica sin ninguna prueba sólo sería sensible para las comunidades con una prevalencia muy alta de la infección.<sup>59</sup> En Estados Unidos, la prevalencia de la infección generalmente es baja y la terapia de erradicación de *H. pylori* empírica incrementaría la prescripción inadecuada de antibióticos. Por lo tanto, las tres estrategias que han sufrido una evaluación intensa en Estados Unidos son la supresión empírica de ácido, investigar y tratar *H. pylori*, y endoscopia temprana. Una revisión sistemática de Cochrane de ensayos controlados aleatorios que han investigado estas estrategias se han actualizado hasta mayo de 2004 para esta revisión.<sup>165</sup>

**Supresión empírica de ácido en dispepsia no investigada.** Con frecuencia, a los pacientes se les prescriben medicamentos antisecretores empíricos en centros de atención primaria, y es importante establecer la eficacia de este enfoque en dispepsia no investigada. Un ensayo<sup>166</sup> reportó que la terapia con antagonista de receptor H2 (ARH2) no fue más efectiva que los antiácidos en 255 pacientes, con un RR de permanecer dispéptico bajo tratamiento activo dispéptico de 0.98 (95% IC, 0.78-1.24). Cuatro ensayos<sup>167-170</sup> compararon la terapia con IBP contra placebo y antiácidos en 2,164 pacientes (*Figura 2*). La terapia con IBPs fue más efectiva (RR, 0.65; 95% IC, 0.55-0.78), con un número necesario para tratar (NNT) de 5 (95% IC, 4-7). La terapia con IBPs fue más efectiva para la pirosis (RR, 0.52; 95% IC, 0.45-0.60) que para el dolor epigástrico (RR, 0.83; 95% IC, 0.72-0.96) en los dos ensayos<sup>167,168</sup> que evaluaron estos síntomas por separado. Tres estudios<sup>167,171,172</sup> compararon IBPs con ARH2 en 1,267 pacientes con dispepsia no investigada (*Figura 3*). La terapia con IBPs fue más efectiva (RR, 0.64; 95% IC, 0.58-0.72), con un NNT de 5 (95% IC, 3-8).

**Supresión empírica de ácido versus investigar y tratar de *H. pylori*.** Cinco estudios<sup>163,173-176</sup> han comparado la estrategia de investigar y tratar *H. pylori* con la supresión empírica de ácido, pero éstos fueron demasiado heterogéneas. Un ensayo en Estados Unidos<sup>173</sup> sorteó a 650 pacientes para recibir supresión de ácido a largo plazo, investigar y tratar *H. pylori* o el cuidado usual. Al año, hubo una mayor reducción en los síntomas dispépticos en el grupo de investigar y tratar *H. pylori*, pero los costos fueron mayores. Otro estudio en Estados Unidos<sup>174</sup> evaluó el im-



**Figura 2.** Diagrama de Forest de ensayos controlados aleatorios comparando IBPs con placebo en dispepsia no investigada.



**Figura 3.** Diagrama de Forest de los ensayos clínicos aleatorios que comparan IBPs con ARH<sub>2</sub> en dispepsia no investigada.

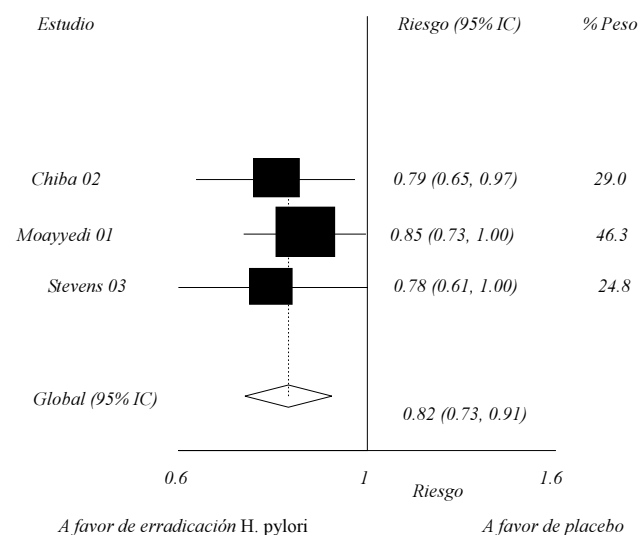
pacto de un programa educativo para alentar la estrategia de investigar y tratar *H. pylori* en tres centros de atención primaria en comparación con tres controles de atención usuales. El paquete educativo incrementó el uso de investigar y tratar *H. pylori* y redujo las prescripciones de medicamentos antisecretores, pero no hubo diferencia en los síntomas dispépticos entre los dos grupos. Un estudio italiano<sup>175</sup> sorteó a pacientes de cuidados secundario con dispepsia para investigar y tratar *H. pylori* o para tratamiento con IBPs. Los pacientes asignados investigar y tratar *H. pylori* tuvieron menor probabilidad de recaída de los síntomas dispépticos y

requirieron menos endoscopias subsecuentes. La prevalencia de *H. pylori* fue particularmente alta (61%) en este estudio, y todos los pacientes debían hacerse una endoscopia si tenían recaída de los síntomas. Un ensayo aleatorio danés en conjunto<sup>176</sup> comparó los centros de atención primaria asignados a terapia empírica con IBPs, investigar y tratar *H. pylori*, o terapia empírica con IBPs seguida de investigar y tratar *H. pylori* si los síntomas no se resolvieron; 722 pacientes con dispepsia se incluyeron en el estudio, y no hubo diferencia en las calificaciones de dispepsia, satisfacción del paciente, o calidad de vida entre los tres grupos. Los costos de la dispepsia en servicios de salud no se reportaron. Un estudio aleatorio del Reino Unido<sup>163</sup> no encontró diferencia en los síntomas o costos de dispepsia un año después entre la supresión empírica de ácido e investigar y tratar *H. pylori*. Dos de los estudios<sup>175,176</sup> notó que la mejora en la dispepsia fue principalmente en pacientes con *H. pylori* positivo que reciben terapia de erradicación. Esto es consistente con tres ensayos controlados aleatorios<sup>177-179</sup> que evaluaron a 1,106 pacientes comparando la erradicación de *H. pylori* con antibióticos placebo (todos recibieron supresión de ácido) en sujetos con dispepsia en atención primaria. La erradicación de *H. pylori* fue superior al placebo (RR, 0.82; 95% IC, 0.73-0.91), con un NNT de 9 (95% IC, 6-20) (Figura 4). Los costos de la dispepsia para los servicios de salud a partir de estos estudios fueron menores en el brazo de investigar y tratar *H. pylori*, pero esto no alcanzó significancia estadística en ninguno de los estudios.

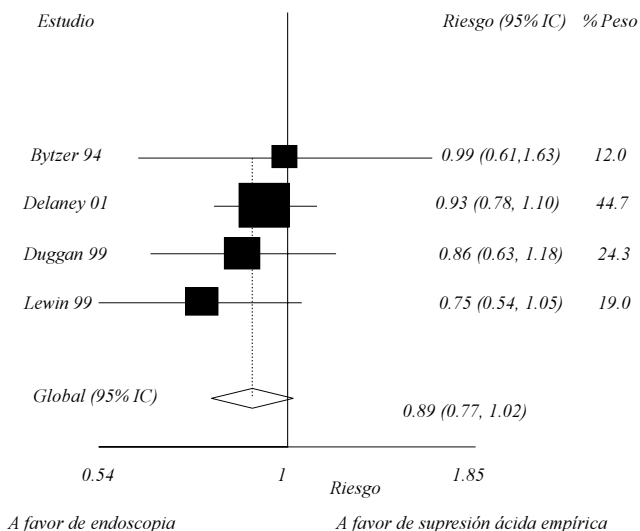
En general, estos datos sugieren que investigar y tratar *H. pylori* es más rentable que la terapia empírica con IBPs en pacientes con dispepsia. La eficacia de esta estrategia varía según se realice en centros de atención primaria o secundaria y de la prevalencia de la infección en la población.

#### **Supresión empírica de ácido contra endoscopia.**

Hubo cuatro ensayos controlados aleatorios<sup>109,163,177,180</sup> que compararon la supresión empírica de ácido con endoscopia temprana en 1,125 pacientes que reportaron la proporción de curación de la dispepsia en un año. La supresión de ácido se dejó a discreción del médico de atención primaria en dos ensayos, y la terapia con IBPs se especificó en los otros dos estudios. La estrategia de investigar y tratar *H. pylori* no se realizó como parte del brazo de endoscopia en ninguno de los estudios, a menos que se encontrara una úlcera péptica. Hubo una tendencia para la endoscopia a ser más efectiva que la supresión empírica de ácido en la cura de la dispepsia al año (RR, 0.89; 95% IC, 0.77-1.02), pero esto



**Figura 4.** Diagrama de Forest de ensayos aleatorizados de erradicación de *H. pylori* contra antibióticos placebo en pacientes con *H. pylori* positivo con dispepsia.

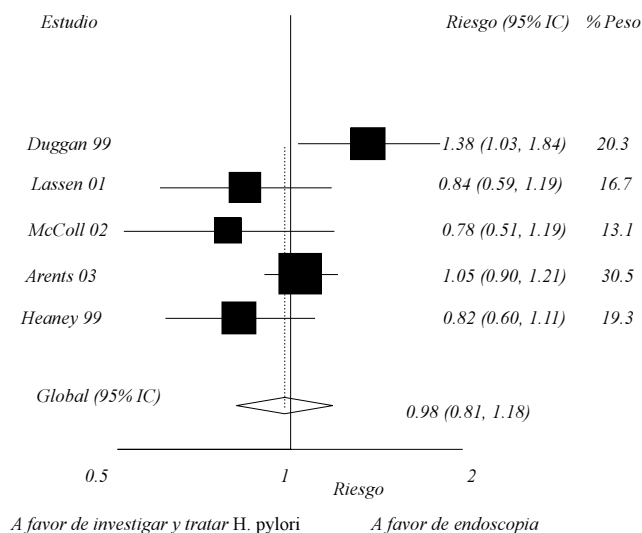


**Figura 5.** Diagrama de Forest de ensayos controlados aleatorios de endoscopia contra supresión empírica de ácido en pacientes con dispepsia.

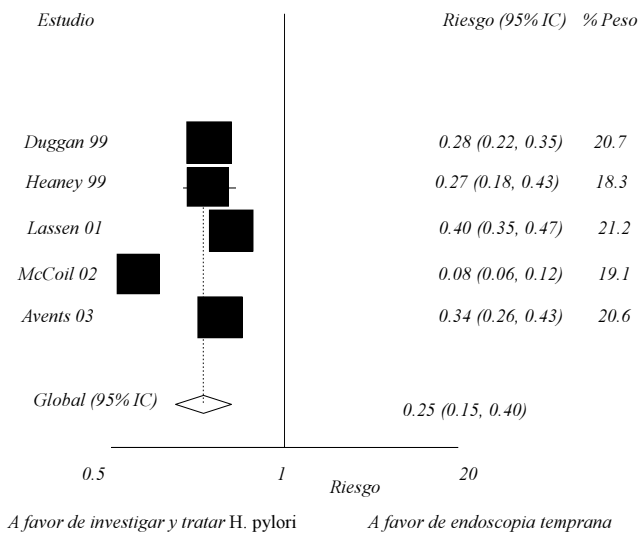
no tuvo significancia estadística (Figura 5). Un estudio posterior<sup>181</sup> no reportó diferencias en la proporción de días con síntomas dispépticos en 621 pacientes aleatorizados para la terapia con IBPs o endoscopia temprana. Los investigadores de estas cinco pruebas proporcionaron sus conjuntos de datos para que se realizara un metaanálisis de paciente individual. Éste indicó que la endoscopia, a pesar de los costos adicionales, no fue superior a la supresión empírica de ácido (RR, 1.02; 95% IC, 0.96-1.08) en la cura de dispepsia. Un ensayo danés posterior<sup>182</sup> que sorteó a 368

pacientes para endoscopia temprana o terapia con IBPs empírica no se incluyó en el metaanálisis. La dispepsia se curó en 21% del grupo de IBPs comparado con 31% del grupo de endoscopia, pero esto no alcanzó significancia estadística ( $p = 0.12$ ). En general, parece haber un beneficio muy pequeño de la endoscopia sobre la supresión empírica de ácido en la cura de dispepsia, pero la estrategia invasiva es considerablemente más cara.

**Investigar y tratar *H. pylori* contra endoscopia.** Cinco ensayos<sup>163,183-186</sup> han comparado la estrategia de investigar y tratar *H. pylori* con endoscopia temprana en 1,682 pacientes. En cuatro estudios, los pacientes en el brazo de endoscopia también se investigaron y trataron para *H. pylori* si eran positivos. Hubo heterogeneidad en los resultados de los estudios, pero en general no hubo diferencia en la proporción de pacientes curados de dispepsia al año en el grupo de investigar y tratar *H. pylori* comparado con el grupo de endoscopia (RR, 0.98; 95% IC, 0.81-1.18) (Figura 6). Sin embargo, hubo una reducción importante en las endoscopias realizadas en el grupo de investigar y tratar *H. pylori* (RR, 0.25; 95% IC, 0.15-0.40) (Figura 7). Los investigadores de estas cinco pruebas proporcionaron sus conjuntos de datos para el metaanálisis por individuo.<sup>187</sup> Estos datos no mostraron heterogeneidad, con una mayor proporción de pacientes asignados a endoscopia que mostraron alivio de la dispepsia después de un año (RR, 0.96; 95% IC, 0.92-0.99). Sin embargo, el efecto fue pequeño, con un NNT de 25 (95% IC, 14-100), y la estrategia de endoscopia fue más



**Figura 6.** Diagrama de Forest de ensayos aleatorios de erradicación de *H. pylori* contra endoscopia en pacientes con dispepsia. Proporción de pacientes con cura de dispepsia.



**Figura 7.** Diagrama de Forest de ensayos aleatorios de erradicación de *H. pylori* erradicación contra endoscopia en pacientes con dispepsia. Proporción de pacientes sometidos a endoscopia.

cara, costando en promedio de \$255 USD (95% IC, \$204-\$306) más. Esto se traduce en \$7,000 por curación de la dispepsia y es improbable que sea rentable. Un estudio dio seguimiento a pacientes durante 6.7 años en promedio, y la estrategia de investigar y tratar *H. pylori* siguió siendo más efectiva que la endoscopia temprana.<sup>188</sup> Aunque una proporción importante de los pacientes de investigar y tratar *H. pylori* finalmente se refirieron a endoscopia, esto se compensó en una proporción similar de pacientes aleatorizados para endoscopia que se refieren para una segunda endoscopia durante el seguimiento.<sup>188</sup> Los síntomas fueron similares entre los dos grupos.

**Resumen general de ensayos controlados aleatorios de manejo de dispepsia.** Estos datos sugieren que la terapia con IBPs es más efectiva que el placebo o ARH2 para aliviar los síntomas en pacientes con dispepsia no investigada. Probablemente, investigar y tratar *H. pylori* tiene un beneficio adicional sobre la terapia empírica con IBPs en pacientes infectados, pero el impacto de la estrategia probablemente sea pequeño si la prevalencia de infección es baja. El costo-beneficio de investigar y tratar *H. pylori* comparado con la terapia empírica con IBPs es incierta. La endoscopia proporciona un pequeño beneficio adicional sobre investigar y tratar *H. pylori*, pero es improbable que sea costo-benefícica. Los resultados aplican al alivio de la dispepsia solamente y no toman en cuenta ningún beneficio de investigar y tratar *H. pylori* en la prevención del cáncer gástrico distal o el posible beneficio de la endoscopia en el diagnóstico de neoplasia gástrica temprana y esófago de Barrett.

## Modelos económicos

Los modelos económicos se han desarrollado usando análisis de decisiones para calcular el costo-beneficio de las diferentes estrategias en dispepsia no investigada. Los modelos económicos se dirigen por suposiciones, que con frecuencia se derivan de la literatura o del consenso de expertos. Los análisis de decisión normalmente usan árboles de decisión para representar gráficamente las alternativas explícitas consideradas en el análisis. Los análisis de decisión consideran las probabilidades de eventos o resultados y los valores adjuntos a la presencia de eventos clínicos y resultados. Estos valores o “utilidades” pueden incluir costos u otras medidas; por ejemplo, la duración del tiempo que un paciente experimenta una condición en particular, tal como el tiempo libre de úlcera duodenal o tiempo sin síntomas.<sup>1,189</sup>

**Endoscopia temprana contra una estrategia de investigar y tratar.** Se desarrollaron varios modelos económicos que sugieren que la erradicación de *H. pylori* puede ahorrar costos en la dispepsia. Silverstein, et al.<sup>190</sup> reportaron que los cobros médicos de un año por el manejo inicial de un episodio incidental de dispepsia eran de \$2,163 por endoscopia superior temprana contra \$2,123 por terapia empírica, una diferencia de sólo 2%; la decisión fue un volado en todos los grupos de edad y los estratos clínicos en donde aplican los cobros por servicios médicos.<sup>190</sup>

Otros modelos apoyan la terapia empírica de *H. pylori* como menos costosa. Fendrick, et al.,<sup>191</sup> en un modelo restringido a personas con síntomas que sugieren úlcera péptica, reportaron que la estrategia más cara fue la endoscopia y la biopsia para *H. pylori* en \$1,584, mientras que los costos por paciente tratado fueron los más bajos para la prueba serológica para *H. pylori* (y tratar casos seropositivos) en \$894 y terapia antsecretora empírica combinada con antibióticos (para todos los casos) en \$818. Sólo si la endoscopia superior cuesta \$500 o menos resulta en una estrategia mejor.

Ofman, et al.,<sup>192</sup> en un modelo de pacientes con *H. pylori* positivo con dispepsia, encontraron que el tratamiento empírico era menos caro (\$820 vs. \$1,276), en gran parte debido a menos endoscopia superior (52%). Ellos calcularon que los costos relacionados con la endoscopia tenían que reducirse en 96% antes de la endoscopia inicial y el tratamiento de *H. pylori* fue costo-efectivo de manera similar. Otros modelos han sugerido que los beneficios pueden ser marginales<sup>193</sup> o tomará por lo menos cinco años para observarlos.<sup>189</sup> En

otro modelo de Estados Unidos,<sup>194</sup> la radiología gastro-intestinal superior todavía se practica en algunos escenarios de atención primaria, pero no fue una alternativa costo-benéfica comparada con la de investigar y tratar *H. pylori*.

Los resultados de todos los análisis de decisión dependen de manera crítica de las suposiciones incluidas. En particular, muchos de estos modelos usaron las tasas de prevalencia más altas de enfermedad ulcerosa en pacientes dispépticos que se reportaron en los años 80 y principios de los 90. Éstos no pueden reflejar la práctica clínica actual, y los resultados de los análisis de decisión se deben ver con mucho cuidado debido a que pueden sobreestimar los beneficios de la erradicación de *H. pylori* en términos económicos.

**Combinación de estrategias híbridas (inhibición de ácido y erradicación de *H. pylori*).** Las estrategias híbridas toman en cuenta la prevalencia decreciente de infección por *H. pylori* en algunas poblaciones combinando la erradicación con la supresión de ácido. Esto permite que la estrategia de erradicación y la posibilidad de una “cura” que se va a ofrecer a los pacientes que están infectados y un enfoque alterno para aquéllos que son negativos en la investigación. En un estudio reciente<sup>195</sup> el potencial impacto clínico y económico de implementar las cuatro estrategias se calculó por separado mediante análisis de costo-beneficio y costo-utilidad. Las cuatro estrategias evaluadas fueron:

1. Una prueba empírica con IBPs y endoscopia reservada para fallas con la supresión de ácido.

2. Investigar y tratar *H. pylori* con endoscopia para los que no responden.
3. Investigar y tratar *H. pylori* al inicio, con un curso empírico con IBPs para los que no responden y aquéllos que son negativos a la prueba, y la endoscopia reservada para fallas con ambas estrategias.
4. Terapia con IBPs inicial seguida de investigar y tratar *H. pylori* para los que no responden, y endoscopia reservada para fallas (Cuadro 2).

Las estrategias 3 y 4 fueron las más efectivas, con 83% de pacientes sin síntomas en ambos análisis y 0.98 años de vida ganados ajustados en calidad,<sup>196</sup> comparadas con 75% de pacientes y 0.93 años de vida ganados ajustada en calidad para la estrategia 2. La estrategia 3 fue el enfoque más rentable en general. El costo-beneficio de estrategias de competencia depende en parte del uso de recursos que incluyen pruebas de diagnóstico y medicamentos que se venden con receta. La estrategia 3 requería sólo 5% de incremento en el uso de los IBPs a largo plazo y 15% de incremento en consultas de atención primaria comparada con la estrategia 2. Sin embargo, esto se compensó financieramente con una reducción de 30% en ambos procedimientos endoscópicos y consultas en centros de subespecialidad contra los lineamientos actuales. Se han reportado datos similares usando un modelo de simulación de evento-discreto y costos en el Reino Unido.<sup>197</sup> Ladabaum, et al. observaron que como la probabilidad de *H. pylori* (y de úlcera) disminuye a menos de 20%, la terapia empírica con IBPs empieza a dominar sobre investigar y tratar

**CUADRO 2**  
RESULTADOS DE LA SIMULACIÓN MONTE CARLO USANDO 1,000 ESTUDIOS

Estrategia	Costo promedio/ paciente tratado	Costo marginal promedio <sup>a</sup>	Efectividad promedio (% sin síntomas al año)	Efectividad Marginal promedio <sup>b</sup>	Rentabilidad promedio (\$/sin síntomas al año)	Rentabilidad marginal promedio <sup>c</sup>
T&T→EGD	\$1930	—	76%	—	\$2539	—
T&T→IBP → EGD	\$1726	-\$204	86%	+10%	\$2007	Valor negativo
IBP→EGD	\$1548	-\$382	82%	+6%	+ \$1888	Valor negativo
IBP→T&T→ EGD	\$1795	-\$135	84%	+8%	\$2137	Valor negativo

Nota: Los datos fueron comparables cuando se simularon 100, 500 y 2,000 ensayos.

<sup>a</sup> Costo medio por paciente tratado contra los lineamientos actuales. <sup>b</sup> Proporción media de pacientes sin síntomas a un año contra los lineamientos actuales.

<sup>c</sup> Costo medio por paciente sin síntomas adicional a un año contra los lineamientos actuales. Reimpreso con permiso de Spiegel, et al.<sup>195</sup> T&T, investigar y tratar.

*H. pylori* en dispepsia no investigada,<sup>198</sup> mientras que Spiegel, et al. sugirieron que investigar y tratar *H. pylori* fue dominada por la terapia empírica con IBPs seguida de endoscopia con una prevalencia de *H. pylori* de 12% en dispepsia.<sup>195</sup>

### MANEJO DE DISPEPSIA FUNCIONAL (NO ULCEROSA)

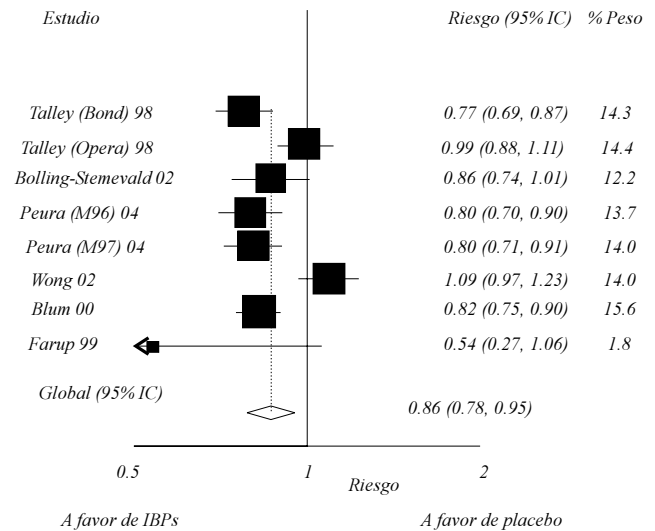
Cualquiera que sea la estrategia óptima para dispepsia, una proporción de pacientes será referida para endoscopia. Ésta puede mostrar esofagitis, que generalmente se trata con éxito con IBPs,<sup>199</sup> o enfermedad ulcerosa péptica, donde el tratamiento de elección es la terapia de erradicación en pacientes infectados.<sup>200</sup> Sin embargo, el diagnóstico más común en la endoscopia es dispepsia funcional o no ulcerosa, y la eficacia de la terapia para este trastorno es menos clara. Las revisiones sistemáticas de Cochrane que evalúan supresión de ácido,<sup>201</sup> procinéticos,<sup>201</sup> tratamiento de erradicación de *H. pylori*,<sup>19</sup> y terapias psicológicas<sup>202</sup> se actualizaron a septiembre de 2004 para abordar este asunto.

#### Eficacia del tratamiento con ARH2

Once ensayos<sup>203-213</sup> compararon la terapia con ARH2 con placebo en 2,164 pacientes con dispepsia funcional. La proporción de pacientes que continuaron con síntomas dispépticos se redujo de manera significativa en aquéllos asignados a la terapia con ARH2 (RR, 0.78; 95% IC, 0.65-0.93). Hubo una heterogeneidad importante entre los estudios, y la calidad de la metodología de los ensayos influyó en los resultados, los ensayos de mejor calidad que mostraron una eficacia reducida del tratamiento con ARH2.<sup>214</sup> Por lo tanto, es difícil establecer si este tratamiento tiene alguna eficacia en dispepsia funcional debido a que algunos, si no todos los efectos aparentes, se pueden deber a la forma en que se realizó el ensayo.

#### Eficacia de la terapia con IBPs

Ocho ensayos reportadas en seis trabajos<sup>212,215-219</sup> compararon el tratamiento con IBPs con placebo en 3,293 pacientes con dispepsia funcional. El tratamiento con IBPs se administró durante 2-8 semanas y fue estadísticamente superior al placebo (RR, 0.86; 95% IC, 0.78-0.95), con un NNT de 9 (95% IC = 6-25) (Figura 8). Hubo una heterogeneidad importante entre los resultados, pero ni el sesgo de publicación ni la calidad de los ensayos explican este hallazgo. El principal pro-



**Figura 8.** Diagrama de Forest de ensayos controlados aleatorios con terapia con IBPs contra placebo en pacientes con dispepsia sin úlcera.

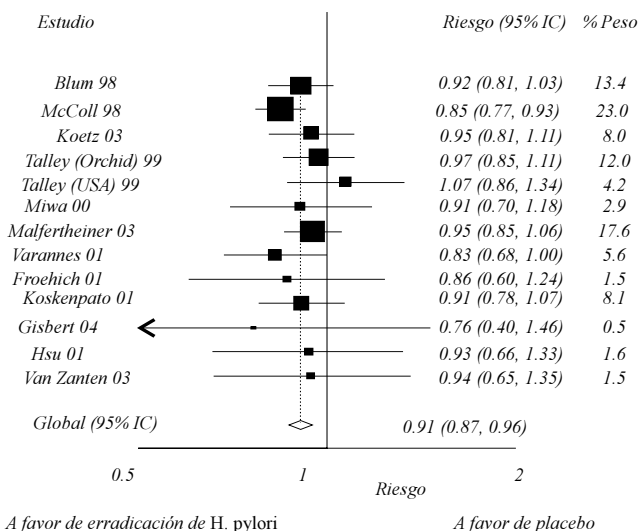
blema con los ensayos sigue siendo la potencial clasificación equívoca en términos de ERGE.

#### Eficacia de la erradicación de *H. pylori*

Una revisión bien realizada en EUA<sup>220</sup> no encontró ningún beneficio estadísticamente importante de la terapia de erradicación de *H. pylori* en pacientes con dispepsia funcional. Se ha acumulado más evidencia desde entonces, dando más poder para detectar pequeños efectos del tratamiento.<sup>93</sup> La revisión actualizada de Cochrane<sup>19</sup> identificó 13 ensayos<sup>127,128,221-231</sup> en 3,180 pacientes con dispepsia sin úlcera. Se evaluó a pacientes después de 12 meses en siete de los estudios. La terapia de erradicación fue estadísticamente importante y superior al placebo (RR, 0.91; 95% IC, 0.87-0.96), con un NNT de 17 (95% IC, 11-33) (Figura 9). Hubo una heterogeneidad significativa entre las pruebas, y otros estudios de calidad más deficiente arrojaron resultados similares con aquéllos de buena calidad.<sup>214</sup>

#### Eficacia de la terapia con procinéticos

Catorce documentos compararon la terapia procinética con placebo<sup>203,232-244</sup> en 1,053 pacientes con dispepsia funcional y reportaron el resultado como dispepsia con mejoría/sin mejoría. Hubo una mejoría importante en la dispepsia en el grupo con procinéticos comparado con placebo (RR, 0.52; 95% IC, 0.37-0.73). También hubo heterogeneidad significativa entre los estudios y una gráfica de embudo mostró una asimetría importante; to-



**Figura 9.** Diagrama de Forest de ensayos controlados aleatorios de terapia de erradicación de *H. pylori* contra placebo antibióticos en pacientes con *H. pylori* positivo con dispepsia sin úlcera.

dos los ensayos pequeños mostraron un marcado efecto del tratamiento y los estudios más grandes no demostraron beneficio sobre el placebo.<sup>245</sup> Esto sugiere que los resultados reportados con procinéticos en dispepsia funcional se pueden deber al sesgo de publicación u otros efectos de los estudios pequeños. Además, todos los estudios, excepto uno, evaluaron la cisaprida, que se ha retirado del mercado de Estados Unidos debido a la preocupación por los eventos cardíacos adversos. No hay ningún dato disponible de ensayos publicados con tegaserod. Por lo tanto, hay una evidencia inadecuada de que la terapia procinética tiene eficacia en la dispepsia funcional.

### Eficacia de las sales de bismuto

Una revisión sistemática<sup>201,245</sup> identificó siete reportes<sup>246-252</sup> que evaluaron 415 pacientes con dispepsia funcional, dispepsia que compararon sales de bismuto con placebo. Los ensayos evaluaron principalmente a los pacientes con *H. pylori* positivo, ya que la mayoría evaluó la eficacia de la erradicación de *H. pylori* en dispepsia funcional. La monoterapia con bismuto no tuvo éxito en el tratamiento de la infección, por lo que estos estudios evaluaron la eficacia del agente mismo en lugar del impacto en la erradicación de *H. pylori*. Cinco ensayos<sup>248-252</sup> reportaron una mejoría de la dispepsia con un resultado dicotómico y hubo una tendencia a que las sales de bismuto son más efectivas que el placebo, aunque con una significancia estadística marginal (RR, 0.60; 95% IC, 0.35-1.03). Dos estudios<sup>246,247</sup> reportaron mejo-

ría de la dispepsia como un resultado continuo, y otra vez hubo una tendencia benéfica no significativa para las sales de bismuto (1.25 de reducción promedio estandarizada en la calificación de dispepsia para sales de bismuto; 95% IC, 3.37 a -0.87).

### Eficacia del misoprostol

Dos estudios<sup>253,254</sup> en 177 pacientes con dispepsia funcional compararon el misoprostol con placebo.<sup>201</sup> Un pequeño ensayo<sup>254</sup> en 40 pacientes evaluó la mejoría en la dispepsia como una variable dicotómica y reportó una reducción importante en la dispepsia en el grupo tratado con misoprostol (RR, 0.32; 95% IC, 0.13-0.79). Un estudio más grande<sup>253</sup> en 137 pacientes evaluó los síntomas dispépticos como una variable continua y mostró una pequeña mejoría con el tratamiento (promedio de mejoría en la calificación, 4.2; 95% IC, 12.7 a -4.3), pero no fue estadísticamente significativa.

### Eficacia del sucralfato

Tres ensayos<sup>246,255,256</sup> compararon el sucralfato con placebo en 274 pacientes.<sup>201,245</sup> Dos estudios<sup>255,256</sup> reportaron mejoría de la dispepsia como resultado dicotómico, pero no hubo una reducción estadísticamente significativa en los síntomas (RR, 0.71; 95% IC, 0.38-1.40). Un ensayo posterior,<sup>246</sup> que evaluó 28 pacientes, reportó síntomas dispépticos como resultado continuo y no encontró diferencia entre el sucralfato y el placebo (mejoría promedio en el puntaje de síntomas de 0.8 en el grupo de placebo comparado con el grupo de sucralfato; 95% IC, -83 a 2.43).

### Eficacia de anticolinérgicos y antimuscarínicos

Una revisión sistemática<sup>201</sup> identificó dos ensayos aleatorios controlados<sup>257,258</sup> que compararon la pirenzepina antimuscarínica con placebo en un total de 163 pacientes. Ambos estudios reportaron mejoría en los síntomas dispépticos como una variable dividida. Un metaanálisis sugirió que hubo una reducción estadísticamente significativa en la dispepsia en pacientes tratados (RR, 0.5; 95% IC, 0.31-0.81).

### Eficacia de antidepresivos

Los antidepresivos se usan con frecuencia en dispepsia funcional resistente a la terapia habitual. Los datos de la revisión sistemática sugieren que los antidepresivos son efectivos en una gran variedad de enfermedades



que causan dolor crónico.<sup>259</sup> Un metaanálisis<sup>260</sup> también ha sugerido que la terapia con antidepresivos es más efectiva que el placebo en los trastornos gastrointestinales funcionales, con un NNT de 3 (95% IC, 2-7). Hemos actualizado esta revisión a mayo de 2004, evaluando específicamente pruebas que evaluaron dispepsia funcional. Tres reportes<sup>261-263</sup> fueron elegibles para su inclusión; sin embargo, en dos de los reportes, los datos no se pudieron extraer como dispepsia funcional y otros trastornos gastrointestinales funcionales no se informaron por separado. Un estudio doble ciego cruzado<sup>263</sup> que incluyó a siete pacientes mostró que la dispepsia mejoró en cinco de siete pacientes (71%) que tomaron 50 mg de amitriptilina por la noche en comparación con dos de siete (28%) que tomaron placebo (RR, 0.4; 95% IC, 0.11-1.21;  $p = 0.29$ , prueba exacta de Fisher).

Hay datos insuficientes para evaluar la eficacia de los antidepresivos en dispepsia funcional, y se necesitan más ensayos en este trastorno. Los antidepresivos pueden ser eficaces en otros trastornos funcionales,<sup>259</sup> incluyendo SII,<sup>260</sup> y puede ser razonable intentar este abordaje a partir de la extrapolación de estos datos.

### Eficacia de terapias psicológicas

Cuatro ensayos<sup>264-267</sup> compararon terapias psicológicas con el "tratamiento de apoyo" en 404 pacientes con dispepsia funcional. Cada estudio usó diferentes intervenciones psicológicas, incluyendo la terapia de relajación aplicada, psicoterapia psicodinámica, terapia cognitiva e hipnoterapia. Las pruebas no reportaron los datos en un formato que se podría sintetizar, pero todos informaron una mejoría en los puntajes calificaciones de dispepsia en la intervención y se compararon con los controles. Sin embargo, no hay evidencias suficientes para recomendar las terapias psicológicas para dispepsia funcional con base en la calidad de los estudios disponibles.<sup>202,268</sup>

### Eficacia de terapias herbales

Estudios limitados han sugerido que algunas preparaciones herbales pueden ser eficaces en la dispepsia funcional,<sup>269,270</sup> pero faltan más datos convincentes.

### Resumen de datos de eficacia

En general, las únicas terapias que han establecido la eficacia en dispepsia funcional son la erradicación de *H. pylori* y el tratamiento con IBPs. La erradicación de *H. pylori*

es el enfoque más costo-benéfico en pacientes que son positivos debido a que este tratamiento sólo se indica una vez para un efecto a largo plazo.<sup>271</sup>

En pacientes *H. pylori* negativos con dispepsia funcional y aquellos que no pueden responder a la terapia de erradicación, se recomienda un mes de tratamiento con IBPs.<sup>20</sup> El hecho de que los IBPs a altas dosis incrementen la tasa de respuesta no queda claro, pero parece ser menos probable considerando los datos de dosis-respuesta disponibles.<sup>20</sup>

## ENFOQUE CLÍNICO PARA EL PACIENTE CON DISPEPSIA

### Evaluación inicial

El médico que evalúa a un paciente con síntomas dispepticos debe reconocer las limitaciones de la historia clínica y del examen físico en este escenario. La utilidad principal del historial clínico y el examen físico es:

1. Identificar a pacientes con ERGE y dispepsia inducida por AINEs.
2. Identificar a pacientes con síntomas de alarma que pueden requerir una investigación temprana.

Los pacientes que tienen síntomas típicos de enfermedad por reflujo se deben manejar como si tuvieran ERGE. Los pacientes cuyos síntomas se relacionan de manera predominante con la función del intestino pueden tener SII y se deben tratar apropiadamente. La dispepsia relacionada con AINEs es común y se ha reportado hasta en 20% de pacientes que toman antiinflamatorios. Los individuos que toman inhibidores de ciclooxigenasa-2 también informan con frecuencia síntomas dispepticos. En estos individuos, suspender el antiinflamatorio, cambiar a otro medicamento o la adición de un IBP al régimen, pueden ser todas, estrategias efectivas. Los pacientes con características de alarma (enlistados en el *cuadro 1*) se deben considerar para endoscopia temprana.

El rendimiento de la endoscopia en este escenario es bajo, y el valor predictivo de los signos de alarma para una patología subyacente es deficiente. Sin embargo, la endoscopia temprana se recomienda para excluir una enfermedad grave. El médico puede, en algunos casos, seleccionar el tratamiento de un paciente y vigilar el síntoma de "alarma" para ver si desaparece, pero esto requerirá de un seguimiento riguroso. Por ejemplo, la disfagia no progresiva leve es común en

pacientes con ERGE y puede desaparecer rápidamente con una terapia adecuada.<sup>272</sup> La evaluación endoscópica puede, por lo tanto, diferirse hasta después de un prueba terapéutica corta en este escenario. Por otro lado, la pérdida de peso grave, el sangrado gastrointestinal, o el vómito persistente sugieren una patología subyacente más compleja y obligan a realizar endoscopia temprana.

Debido al pequeño, pero evidente riesgo de cáncer gastrointestinal superior, los síntomas de alarma con inicio después de los 55 años de edad, deben indicar la endoscopia temprana. Este corte se elige debido que el riesgo de malignidad en la mayoría de las poblaciones de EUA es de < 10 por cada 100,000 por debajo de los 55 años de edad.<sup>273</sup> Por lo tanto, la probabilidad de detectar un cáncer gástrico temprano es muy baja por debajo de esta edad, y esto se apoya por la serie de casos de los países occidentales.<sup>274,275</sup> El umbral de edad para endoscopia sigue siendo tema de debate, y puede ser razonable en algunas poblaciones de las naciones desarrolladas considerar la edad de 60 o 65 años como la edad de umbral en las que la endoscopia se debe ofrecer a todos los nuevos pacientes dispépticos. Por otro lado, un corte de edad de 45 o 50 años puede ser más adecuado para pacientes de EUA de extracción asiática, hispánica o afrocaribeña. La recomendación de que los pacientes mayores de 55 años de edad y aquéllos con síntomas de alarma deben hacerse una endoscopia se basa en la opinión de expertos.

### PACIENTES CON DISPEPSIA Y SIN SÍNTOMAS DE ALARMA

En los pacientes con dispepsia y sin características de alarma debe seguirse la estrategia de investigar y tratar *H. pylori*. A pesar de la prevalencia decreciente del *H. pylori* en las sociedades occidentales,<sup>276</sup> los ensayos clínicos y los modelos de costos siguen mostrando un beneficio modesto, pero persistente para la erradicación *H. pylori* en pacientes dispépticos.<sup>165,277</sup> El beneficio clínico del alivio de síntomas se puede aumentar mediante la prevención potencial de cáncer gástrico relacionado con *H. pylori*, que agrega una mayor utilidad para esta estrategia a largo plazo.<sup>125,129</sup> Debido a que investigar y tratar ofrece la posibilidad de una cura, aunque para un número pequeño de pacientes, es una estrategia inicial atractiva. En muchas áreas de Estados Unidos, la prevalencia de la infección por *H. pylori* en pacientes más jóvenes con dispepsia es ahora baja. Los modelos económicos en salud sugieren que con una prevalencia de *H. pylori* menor de 12-20%, investigar

y tratar puede no ser costo-benéfica.<sup>195,198</sup> Sin embargo, estos modelos no evalúan el impacto que investigar y tratar *H. pylori* puede tener en la reducción de la mortalidad por cáncer gástrico distal. La magnitud del beneficio, así como los daños potenciales de esta estrategia, no están claros. Sin embargo, en general, las evidencias sugieren que investigar y tratar *H. pylori* reducirá la mortalidad. Esto se basa en estudios ecológicos,<sup>278</sup> de casos y controles anidados,<sup>125</sup> y de cohorte,<sup>279,280</sup> junto con modelos animales<sup>281</sup> y en evidencias iniciales de ensayos controlados aleatorios.<sup>129</sup> La fuerza de la evidencia es análoga a la del tabaquismo y cáncer de pulmón y es mucho más fuerte que los datos que apoyan el uso de la endoscopia en pacientes con signos de alarma y/o en aquéllos mayores de 55 años de edad.

Por lo tanto, recomendamos investigar y tratar *H. pylori* como la estrategia de manejo inicial de elección para dispepsia no complicada en pacientes de 55 años de edad o más jóvenes, siempre que la prevalencia de la infección sea > 10%. Ante una prevalencia de 5-10%, la estrategia óptima es incierta; cuando es < 5%, investigar y tratar no parece proporcionar un beneficio apreciable y el tratamiento empírico con IBPs debe ser el enfoque inicial. El punto de vista de que investigar y tratar *H. pylori* debe ser la estrategia de manejo inicial de elección en la dispepsia no complicada siempre que la prevalencia de infección sea de > 10% se basa en un metaanálisis de ensayos controlados aleatorios<sup>165</sup> junto con estudios ecológicos, de casos y controles, y de cohorte y en estudios animales para el efecto de la erradicación de *H. pylori* en la mortalidad del cáncer gástrico distal.<sup>125-129,282</sup>

La sensibilidad y especificidad de la serología para la detección de la infección por *H. pylori* son deficientes como para recomendarla como la prueba de evaluación inicial en la estrategia de investigar y tratar.<sup>100,118</sup> El sobretratamiento de falsos positivos y la sobreinvestigación causada por la confusión del diagnóstico probablemente negaría cualquier beneficio obtenido del costo menor de la serología. Las pruebas de diagnóstico iniciales para *H. pylori* que se recomiendan son el antígeno en heces o la prueba de aliento con urea.

La terapia triple (IBPs más amoxicilina más claritromicina) para *H. pylori* es el de más uso para la estrategia de tratamiento en Estados Unidos. Los regímenes de tratamiento de siete, 10 y 14 días se han descrito, y todos son eficaces.<sup>283-285</sup> Un metaanálisis sugiere que los regímenes de duración mayor son ligeramente más efecti-

vos,<sup>286</sup> aunque las tasas de erradicación en un estudio grande más reciente en Estados Unidos fueron de 77% durante siete días (95% IC, 71-83%) y 78% durante 10 días (95% IC, 72-84%).<sup>285</sup> los pacientes que permanecen con síntomas después de un curso inicial de tratamiento para *H. pylori* deben volver a investigarse cuatro semanas después de completar el tratamiento usando el antígeno en heces o la prueba de aliento.<sup>120</sup> Si el paciente permanece infectado, el retratamiento debe intentarse. Aunque se ha tenido éxito al repetir el régimen de terapia triple usado inicialmente, es preferible cambiar a otro esquema que no contenga claritromicina, suponiendo que la resistencia a la claritromicina pueda ser la causa de la falla de tratamiento en aproximadamente un tercio de los casos.<sup>286</sup> Una estrategia efectiva es la combinación de un IBPs más metronidazol más bismuto más tetraciclina.<sup>287</sup>

A los pacientes negativos en la prueba para *H. pylori* o con erradicación exitosa, pero con síntomas persistentes se les debe ofrecer un tratamiento corto con IBPs. La lógica para esta estrategia es que los IBPs mejoran los síntomas en algunos pacientes, los cuales pueden suspender la terapia después de cuatro semanas sin recurrencia. Asegurar que la dispepsia es común y no grave es un aspecto importante del tratamiento. El IBPs se debe suspender si los síntomas del paciente responden. Si existe recidiva, entonces se puede considerar el tratamiento con IBPs a largo plazo, pero la necesidad de supresión de ácido se deben revisar cada 6-12 meses.<sup>20</sup> Si fallan las dosis de IBPs estándar, una prueba con doble dosis se debe considerar con base en la opinión de expertos. En los pacientes que fallan a estas estrategias empíricas, se debe insistir en la educación y tranquilizar al enfermo. Es tradicional considerar la endoscopia en este momento y plantearse a los pacientes, pero el rendimiento de la endoscopia en este escenario es tan pobre que no se puede recomendar como herramienta de diagnóstico. En algunos pacientes puede servir para el propósito de aliviar la ansiedad acerca de la posibilidad de un trastorno subyacente grave que pueda ser el factor para solicitar consulta en centros de salud. Una inquietud teórica es que el retraso en la realización de la endoscopia puede llevar a que un cáncer curable se vuelva incurable. Sin embargo, hay evidencias de que esta estrategia no altera el resultado que ya es generalmente deficiente.<sup>288,289</sup>

### Endoscopia en pacientes dispépticos

En caso de que se encuentre una anormalidad, el tratamiento debe orientarse dependiendo de la alteración

identificada. Los hallazgos no específicos tales como eritema antral no identifican el origen de síntomas y son de poco valor. En pacientes que se han tratado para *H. pylori*, la endoscopia ofrece la oportunidad para volver a investigar el *H. pylori* y para obtener especímenes de biopsia para histología o cultivo dependiendo de las circunstancias clínicas.

### Dispepsia funcional sin respuesta

Los pacientes con síntomas dispépticos persistentes que no están infectados con *H. pylori* o que han quedado libres de la infección con *H. pylori*, que no responden a un curso corto de tratamiento con IBPs, que tienen hallazgos negativos en endoscopia, y que permanecen sintomáticos a pesar de la información proporcionada es un grupo de reto. En estos individuos, inicialmente se debe reevaluar el diagnóstico y considerar los trastornos que a veces pueden confundirse con dispepsia. La gastroparesia debe tomarse en cuenta en pacientes con saciedad posprandial persistente o náusea y vómito.<sup>70</sup> Los trastornos biliares o pancreáticos se deben considerar en pacientes con dolor recurrente. Los pacientes se deben interrogar una vez más sobre signos de SII, y las características del trastorno por ansiedad o los ataques de pánico se deben buscar y tratar si están presentes. La exclusión de enfermedad celiaca se debe considerar. Hay datos limitados sobre antidepresivos,<sup>263</sup> hipnoterapia,<sup>267</sup> psicoterapia,<sup>265</sup> y agentes procinéticos.<sup>290</sup> Estas estrategias se pueden intentar en pacientes refractarios y su selección dependerá del costo, la disponibilidad local y el patrón de síntomas. Los autores que están ahora a favor de tratar con antidepresivos tricíclicos a bajas dosis como analgésico visceral en este escenario, aunque faltan datos convincentes.<sup>291</sup>

### Resultados que se esperan de las siguientes recomendaciones

El manejo de la dispepsia que usa las recomendaciones debe resultar en la realización de menos endoscopias gastrointestinales superiores, en especial en pacientes de 55 años de edad y menores. Habrá un incremento en el número de pruebas no invasivas de *H. pylori* realizadas y de tratamientos para la infección. Debido a que éstas son menos caras que la endoscopia, el costo general del manejo de la dispepsia debe disminuir y el número de pacientes con dispepsia que reciben tratamiento efectivo debe incrementarse.

## CONCLUSIONES

El enfoque hacia la dispepsia no investigada con base en la mejor evidencia disponible es el siguiente.

Para pacientes de 55 años de edad y menores sin características de alarma:

- Investigar y tratar *H. pylori*, seguido de tratamiento con IBPs si el paciente permanece sintomático o no está infectado, es la estrategia de manejo de elección.
- La prueba de aliento con <sup>13</sup>C-urea o el antígeno en heces deben usarse en lugar de la serología.
- La endoscopia no es obligatoria incluso en pacientes que permanecen sintomáticos a pesar de esta estrategia, aunque esto se debe considerar caso por caso.

Para pacientes mayores de 55 años, y aquellos con características de alarma:

- La endoscopia temprana con biopsia para *H. pylori* es el enfoque inicial preferido.
- El manejo dirigido se basa en el diagnóstico.

Las recomendaciones hechas en este reporte son un marco para el manejo de la dispepsia en una población de EUA. La selección de poblaciones con una alta incidencia de cáncer gástrico en individuos jóvenes o comunidades de inmigrantes recientes en Estados Unidos pueden necesitar una estrategia distinta. Las recomendaciones no pretenden reemplazar el juicio clínico en estos escenarios.

## AGRADECIMIENTOS

El Clinical Practice and Economics Committee reconoce a los siguientes individuos cuyas críticas de esta revisión proporcionaron una guía valiosa a los autores: James A. Allison, MD; John M. Inadomi, MD; Uri Ladabaum, MD; Kenneth McQuaid, MD; and David Metz, MD. Los autores agradecen al Cochrane Upper Gastrointestinal and Pancreatic Diseases Group por su apoyo con la actualización de la revisión sistemática sobre el manejo de dispepsia y dispepsia funcional y al Profesor Brendan Delaney y al Dr. Pelham Barton por su consultoría en las decisiones sobre el corte de edad adecuado para la endoscopia temprana en pacientes con dispepsia no complicada.

El Dr. Talley es consultor para AstraZeneca, Novartis, Axcan, EB Med, Giaconda, Medscape, Solvay, The-

ravance, y Yamanouchi y recibió apoyo de investigación de Merck, Novartis, y TAP.

El Dr. Moayyedi es consultor para AstraZeneca, Wyeth Laboratories, y Takeda. Su Cátedra magistral también se funda parcialmente con una donación no restringida de AstraZeneca.

El Dr. Vakil es consultor para Meridian Diagnostics, Orexo, y Astra-Zeneca, y recibió apoyo de investigación de Janssen, AstraZeneca, y Novartis.

## REFERENCIAS

1. Talley NJ, Silverstein MD, Agréus L, Nyrén O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114: 582-95.
2. Talley NJ, Axon AT, Bytzer P, Holtmann G, Lam SK, Van Zanten SJ. Management of uninvestigated and functional dyspepsia: A Working Party report for the World Congresses of Gastroenterology 1998. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 1135-48.
3. Tytgat GN, Hungin A, Malfertheiner P, Talley NJ, Hongo M, Mc-Coll K, Soule JC, Agréus L, Bianchi-Porro G, Freston J, Hunt R. Decision-making in dyspepsia: controversies in primary and secondary care. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 223-30.
4. Veldhuyzen van Zanten S, Flook N, Chiba N, Armstrong D, Barkun A, Bradette M, Thomson A, Bursey F, Blackshaw PE, Frail D, Sinclair P. An evidence-based approach to the management of uninvestigated dyspepsia in the era of *Helicobacter pylori*. *CMAJ* 2000; 162(Suppl. 12): S3-S23.
5. Talley NJ, Lam SK, Goh KL, Fock KM. Management guidelines for uninvestigated and functional dyspepsia in the Asia-Pacific region: First Asian Pacific Working Party on Functional Dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol* 1998; 13: 335-53.
6. Talley NJ, Vakil N, Delaney B, Marshall B, Bytzer P, Engstrand L, de Boer W, Jones R, Malfertheiner P, Agréus L. Management issues in dyspepsia: current consensus and controversies. *Scand J Gastroenterol* 2004; 39: 913-18.
7. Health and Public Policy Committee. Endoscopy in the evaluation of dyspepsia. *Ann Intern Med* 1985; 102: 266-9.
8. Chiba N. Treat the patients' main dyspepsia complaint, not the ROME criteria. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1059-62.
9. Talley NJ. Dyspepsia management in the millennium: the death of test and treat? *Gastroenterology* 2002; 122: 1521-5.
10. Everhart JE, Kruszon-Moran D, Perez-Perez GI, Tralka TS, Mc-Quillan G. Seroprevalence and ethnic differences in *Helicobacter pylori* infection among adults in the United States. *J Infect Dis* 2000; 181: 1359-63.
11. Hawkey CJ, Langman MJ. Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Overall risks and management. Complementary roles for COX-2 inhibitors and proton pump inhibitors. *Gut* 2003; 52: 600-8.
12. Feldman M, McMahon AT. Do cyclooxygenase-2 inhibitors provide benefits similar to those of traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs, with less gastrointestinal toxicity? *Ann Intern Med* 2000; 132: 134-43.
13. Thomson A, Barkun A, Armstrong D, Chiba N, White R, Daniel S, Escobedo S, Chakraborty B, Sinclair P, van Zanten S. 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. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1481-91.
14. Jacobson BC, Ferris TG, Shea TL, Mahlis EM, Lee TH, Wang TC. Who is using chronic acid suppression therapy and why? *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 51-8.

15. Westbrook JI, McIntosh JH, Talley NJ. The impact of dyspepsia definition on prevalence estimates: considerations for future researchers. *Scand J Gastroenterol* 2000; 3: 227-33.
16. Dyspepsia: managing adults in primary care. London, England: National Institute of Clinical Excellence; 2004.
17. Talley NJ, Stanghellini V, Heading RC, Koch KL, Malagelada J, Tytgat GN. Functional gastroduodenal disorders. In: Drossman DA, ed. Rome II: the functional gastrointestinal disorders. McLean, VA: *Degnon* 2000; 299-350.
18. Moayyedi P, Duffy J, Delaney B. New approaches to enhance the accuracy of the diagnosis of reflux disease. *Gut* 2004; 53: 55-7.
19. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, Oakes R, Wilson S, Roalfe A, Bennett C, Forman D. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD002096.
20. Moayyedi P, Delaney B, Vakili N, Forman D, Talley N. The efficacy of proton pump inhibitors in non-ulcer dyspepsia: a systematic review and economic analysis. *Gastroenterology* 2004; 127: 1329-37.
21. Talley NJ, Weaver AL, Tesmer DL, Zinsmeister AR. Lack of discriminant value of dyspepsia subgroups in patients referred for upper endoscopy. *Gastroenterology* 1993; 105: 1378-86.
22. Talley NJ, McNeil D, Piper DW. Discriminant value of dyspeptic symptoms: A study of the clinical presentation of 221 patients with dyspepsia of unknown cause, peptic ulceration, and cholelithiasis. *Gut* 1987; 28: 40-6.
23. Feinle-Bisset C, Vozzo R, Horowitz M, Talley NJ. Diet, food intake, and disturbed physiology in the pathogenesis of symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 170-81.
24. Tack J, Piessevaux H, Coulie B, Caenepeel P, Janssens J. Role of impaired gastric accommodation to a meal in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 115: 1346-52.
25. Bredenoord AJ, Chial HJ, Camilleri M, Mullan BP, Murray JA. Gastric accommodation and emptying in evaluation of patients with upper gastrointestinal symptoms. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003; 1: 264-72.
26. Zar S, Benson MJ, Kumar D. Review article: bloating in functional bowel disorders. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1867-76.
27. Eslick GD, Howell SC, Hammer J, Talley NJ. Empirically derived symptom subgroups correspond poorly with diagnostic criteria for functional dyspepsia and irritable bowel syndrome. A factor and cluster analysis of a patient sample. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 133-40.
28. Quigley EMM. From comic relief to real understanding; how intestinal gas causes symptoms. *Gut* 2003; 52: 1659-61.
29. DeVault KR, Castell DO. Updated guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 190-200.
30. Sampliner RE. Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Updated guidelines for the diagnosis, surveillance, and therapy of Barrett's esophagus. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 1888-95.
31. Management of Barrett's esophagus. The Society for Surgery of the Alimentary Tract (SSAT), American Gastroenterological Association (AGA), American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE) Consensus Panel. *J Gastrointest Surg* 2000; 4: 115-16.
32. Goldstein JL. Challenges in managing NSAID-associated gastrointestinal tract injury. *Digestion* 2004; 69(Suppl 1): 25-33.
33. Hunt RH, Bazzoli F. Should NSAID/low-dose aspirin takers be tested routinely for *H. pylori* infection and treated if positive? Implications for primary risk of ulcer and ulcer relapse after initial healing. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19(Suppl 1): 9-16.
34. Rostom A, Dube C, Wells G, Tugwell P, Welch V, Jolicoeur E, McGowan J. Prevention of NSAID-induced gastroduodenal ulcers. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 4: CD002296.
35. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: the prevalence and clinical course of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 643-54.
36. Agreus L, Svardsudd K, Nyren O, Tibblin G. Irritable bowel syndrome and dyspepsia in the general population: overlap and lack of stability over time. *Gastroenterology* 1995; 109: 671-80.
37. Agreus L, Svardsudd K, Talley NJ, Jones MP, Tibblin G. Natural history of gastroesophageal reflux disease and functional abdominal disorders: A population-based study. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2905-14.
38. Talley N, Weaver A, Zinsmeister A, Melton LJ III. Onset and disappearance of gastrointestinal symptoms and functional gastrointestinal disorders. *Am J Epidemiol* 1992; 136: 165-77.
39. Drossman D, Li Z, Andruzzi E, Temple R, Talley N, Thompson W, Whitehead W, Janssens J, Funch-Jensen P, Corazziari E. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38: 1569-80.
40. Henke CJ, Levin TR, Henning JM, Potter LP. Work loss costs due to peptic ulcer disease and gastroesophageal reflux disease in a health maintenance organization. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 788-92.
41. Kurata JH, Nogawa AN, Everhart JE. A prospective study of dyspepsia in primary care. *Dig Dis Sci* 2002; 47: 797-803.
42. Shi CW, Gralnek IM, Dulai GS, Towfigh A, Asch S. Consumer usage patterns of nonprescription histamine2-receptor antagonists. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 606-10.
43. Shaw MJ, Fendrick AM, Kane RL, Adlis SA, Talley NJ. Self-reported effectiveness and physician consultation rate in users of over-the-counter histamine-2 receptor antagonists. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 673-6.
44. Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ III. Dyspepsia and dyspepsia subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992; 102: 1259-68.
45. Majumdar SR, Soumerai SB, Farraye FA, Lee M, Kemp JA, Henning JM, Schrammel P, LeCates RF, Ross-Degnan D. Chronic acid-related disorders are common and under investigated. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2409-14.
46. Koloski N, Talley N, Boyce P. Predictors of health care seeking for irritable bowel syndrome and non ulcer dyspepsia: A critical review of the literature on symptom and psychosocial factors. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1340-9.
47. Koloski NA, Talley NJ, Huskic SS, Boyce PM. Predictors of conventional and alternative health care seeking for irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 841-51.
48. Talley NJ, Boyce P, Jones M. Dyspepsia and health care seeking in a community: how important are psychological factors? *Dig Dis Sci* 1998; 43: 1016-22.
49. Howell S, Talley NJ. Does fear of serious disease predict consulting behaviour amongst patients with dyspepsia in general practice? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 881-6.
50. El-Serag HB, Talley NJ. Systematic review: Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 387-93.
51. Soll AH. Consensus conference. Medical treatment of peptic ulcer disease: practice guidelines. Practice Parameters of the American College of Gastroenterology. *JAMA* 1996; 275: 622-9.
52. Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell O. Prediction of major pathological conditions in dyspeptic patients referred for endoscopy. A prospective validation study of a scoring system. *Scand J Gastroenterol* 1992; 27: 987-92.
53. Hsu PI, Lai KH, Lo GH, Tseng HH, Lo CC, Chen HC, Tsai WL, Jou HS, Peng NJ, Chien CH, Chen JL, Hsu PN. Risk factors for ulcer development in patients with non-ulcer dyspepsia: a prospective two year follow up study of 209 patients. *Gut* 2002; 51: 15-20.
54. The Danish Dyspepsia Group. Value of the unaided clinical diagnosis in dyspeptic patients in primary care. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1417-21.
55. El-Serag HB, Petersen NJ, Carter J, Graham DY, Richardson P, Genta RM, Rabeneck L. Gastroesophageal reflux among different racial groups in the United States. *Gastroenterology* 2004; 126: 1692-9.
56. Quigley EM. Non-erosive reflux disease: part of the spectrum of gastro-oesophageal reflux disease, a component of functional dyspepsia, or both? *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2001; 13(Suppl 1): S13-S18.

57. Small PK, Loudon MA, Waldron B, Smith D, Campbell FC. Importance of reflux symptoms in functional dyspepsia. *Gut* 1995; 36: 189-92.
58. Klauser G, Schindbeck NE, Muller-Lissner SA. Symptoms in gastroesophageal disease. *Lancet* 1990; 335: 205-8.
59. Moayyedi P, Axon AT. The usefulness of the likelihood ratio in the diagnosis of dyspepsia and gastroesophageal reflux disease. *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 3122-5.
60. Dent J, Brun J, Fendrick AM, et al. An evidence-based appraisal of reflux disease management-the Genval Workshop Report. *Gut* 1999; 44(Suppl 2): S1-S16.
61. Kraag N, Thijs C, Knipschild P. Dyspepsia-how noisy are gallstones? A meta-analysis of epidemiologic studies of biliary pain, dyspeptic symptoms, and food intolerance. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 411-21.
62. Berger MY, van der Velden JJ, Lijmer JG, de Kort H, Prins A, Bohnen AM. Abdominal symptoms: do they predict gallstones? *Scand J Gastroenterol* 2000; 35: 70-6.
63. Sahai AV, Mishra G, Penman ID, Williams D, Wallace MB, Hadzijahic N, Pearson A, Vanvelse A, Hoffman BJ, Hawes RH. EUS to detect evidence of pancreatic disease in patients with persistent or nonspecific dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2000; 52: 153-9.
64. Locke GR III, Murray JA, Zinsmeister AR, Melton LJ III, Talley NJ. Celiac disease serology in irritable bowel syndrome and dyspepsia: A population-based case-control study. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 476-82.
65. Heikkinen M, Pikkarainen P, Takala J, Rasanen H, Julkunen R. Etiology of dyspepsia: four unselected consecutive patients in general practice. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 519-23.
66. Hallas J, Bytzer P. Screening for drug related dyspepsia: An analysis of prescription symmetry. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1998; 10: 27-32.
67. Bytzer P, Hallas J. Drug-induced symptoms of functional dyspepsia and nausea. A symmetry analysis of one million prescriptions. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 1479-84.
68. Ofman JJ, Maclean CH, Straus WL, Morton SC, Berger ML, Roth EA, Shekelle PG. Metaanalysis of dyspepsia and nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum* 2003; 49: 508-18.
69. Laine L. The gastrointestinal effects of nonselective NSAIDs and COX-2-selective inhibitors. *Semin Arthritis Rheum* 2002; 32(Suppl. 1): 25-32.
70. Camilleri M, Talley NJ. Pathophysiology as a basis for understanding symptom complexes and therapeutic targets. *Neurogastroenterol Motil* 2004; 16: 135-42.
71. Quartero AO, de Wit NJ, Lodder AC, Numans ME, Smout AJ, Hoes AW. Disturbed solid-phase gastric emptying in functional dyspepsia: A meta-analysis. *Dig Dis Sci* 1998; 43: 2028-33.
72. Stanghellini V, Tosetti C, Paternico A, Barbara G, Morselli-La-bate AM, Monetti N, Marengo M, Corinaldesi R. Risk indicators of delayed gastric emptying of solids in patients with functional dyspepsia. *Gastroenterology* 1996; 110: 1036-42.
73. Sarnelli G, Caenepeel P, Geypens B, Janssens J, Tack J. Symptoms associated with impaired gastric emptying of solids and liquids in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 783-8.
74. Talley NJ, Verlinden M, Jones M. Can symptoms discriminate among those with delayed or normal gastric emptying in dysmotility-like dyspepsia? *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 1422-8.
75. Caldarella MP, Azpiroz F, Malagelada JR. Antro-fundic dysfunctions in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2003; 124: 1220-9.
76. Gilja OH, Hausken T, Wilhelmsen I, Berstad A. Impaired accommodation of proximal stomach to a meal in functional dyspepsia. *Dig Dis Sci* 1996; 41: 689-96.
77. Thumshirn M, Camilleri M, Saslow SB, Williams DE, Burton DD, Hanson RB. Gastric accommodation in non-ulcer dyspepsia and the roles of *Helicobacter pylori* infection and vagal function. *Gut* 1999; 44: 55-64.
78. Boeckxstaens G, Hirsch D, Kuiken S, Heisterkamp S, Tytgat G. The proximal stomach and postprandial symptoms in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 40-8.
79. Holtmann G, Gschossmann J, Buenger L, Gerken G, Talley NJ. Do changes in visceral sensory function determine the development of dyspepsia during treatment with aspirin? *Gastroenterology* 2002; 123: 1451-8.
80. Holtmann G, Gschossmann J, Neufang-Huber J, Gerken G, Talley NJ. Differences in gastric mechanosensory function after repeated ramp distensions in non-consulters with dyspepsia and healthy controls. *Gut* 2000; 47: 332-6.
81. Tack J, Caenepeel P, Fischler B, Piessevaux H, Janssens J. Symptoms associated with hypersensitivity to gastric distention in functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2001; 121: 526-35.
82. Holtmann G, Goebell H, Jockenhoevel F, Talley NJ. Altered vagal and intestinal mechanosensory function in chronic unexplained dyspepsia. *Gut* 1998; 42: 501-6.
83. Tack J, Caenepeel P, Piessevaux H, Cuomo R, Janssens J. Assessment of meal induced gastric accommodation by a satiety drinking test in health and in severe functional dyspepsia. *Gut* 2003; 52: 1271-7.
84. Boeckxstaens GE, Hirsch DP, van den Elzen BD, Heisterkamp SH, Tytgat GN. Impaired drinking capacity in patients with functional dyspepsia: relationship with proximal stomach function. *Gastroenterology* 2001; 121: 1054-63.
85. Samsom M, Verhagen MA, van Berge Henegouwen GP, Smout AJ. Abnormal clearance of exogenous acid and increased acid sensitivity of the proximal duodenum in dyspeptic patients. *Gastroenterology* 1999; 116: 515-20.
86. Simren M, Vos R, Janssens J, Tack J. Acid infusion enhances duodenal mechanosensitivity in healthy subjects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2003; 285: G309-G315.
87. Lee KJ, Vos R, Janssens J, Tack J. Influence of duodenal acidification on the sensorimotor function of the proximal stomach in humans. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2004; 286: G278-G284.
88. Talley NJ, Fett SL, Zinsmeister AR, Melton LJ. Gastrointestinal tract symptoms and self-reported abuse: A population-based study. *Gastroenterology* 1994; 107: 1040-9.
89. Tack J, Demedts I, Dehondt G, Caenepeel P, Fischler B, Zandekki M, Janssens J. Clinical and pathological characteristics of acute-onset functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2002; 122: 1738-47.
90. Holtmann G, Siffert W, Haag S, Mueller N, Langkafel M, Senf W, Zotz R, Talley NJ. G-protein beta 3 subunit 825 CC genotype is associated with unexplained (functional) dyspepsia. *Gastroenterology* 2004; 126: 971-9.
91. Talley NJ, Hunt RH. What role does *Helicobacter pylori* play in dyspepsia and non ulcer dyspepsia? Arguments for and against *H. pylori* being associated with dyspeptic symptoms. *Gastroenterology* 1997; 113(6 Suppl): S67-S77.
92. Talley NJ, Quan C. *Helicobacter pylori* and non ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16(Suppl 1): 58-65.
93. Moayyedi P, Deeks J, Talley NJ, Delaney B, Forman D. An update of the Cochrane systematic review of *Helicobacter pylori* eradication therapy in non ulcer dyspepsia: resolving the discrepancy between systematic reviews. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 2621-6.
94. Jones R, Lydeard S. Dyspepsia in the community: a follow-up study. *Br J Clin Pract* 1992; 46: 95-7.
95. Leodolter A, Kulig M, Brasch H, Meyer-Sabellek W, Willich SN, Malfertheiner P. A meta-analysis comparing eradication, healing and relapse rates in patients with *Helicobacter pylori*-associated gastric or duodenal ulcer. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1949-58.
96. Locke GR III. Natural history of non erosive reflux disease. Is all gastroesophageal reflux disease the same? What is the evidence? *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31(4 Suppl): S59-S66.
97. Hansen J, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Management of dyspeptic patients in primary care. *Scand J Gastroenterol* 1998; 33: 799-805.
98. Hammer J, Eslick G, Howell S, Altiparmak E, Talley NJ. Diagnostic yield of alarm features in irritable bowel syndrome and functional dyspepsia. *Gut* 2004; 53: 666-72.

99. McColl KE, el-Nujumi A, Murray L, el-Omar E, Gillen D, Dickson A, Kelman A, Hilditch TE. The *Helicobacter pylori* breath test: A surrogate marker for peptic ulcer disease in dyspeptic patients. *Gut* 1997; 40: 302-6.
100. Xia HH, Kalantar JS, Mitchell HM, Talley NJ. Can *Helicobacter pylori* serology still be applied as a surrogate marker to identify peptic ulcer disease in dyspepsia? *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 615-24.
101. Hallissey MT, Allum WH, Jewkes AJ, Ellis DJ, Fielding JW. Early detection of gastric cancer. *BMJ* 1990; 301: 513-5.
102. Dooley CP, Larson AW, Stace NH, Renner IG, Valenzuela JE, Eliasoph J, Colletti PM, Halls JM, Weiner JM. Double-contrast barium meal and upper gastrointestinal endoscopy: a comparative study. *Ann Intern Med* 1984; 101: 538-45.
103. Stevenson GW, Norman G, Frost R, Somers S. Barium meal or endoscopy? A prospective randomized study of patient preference and physician decision making. *Clin Radiol* 1991; 44: 317-21.
104. Maniatis AG, Eisen GM, Brazer SR. Endoscopic discrimination of gastric ulcers. *J Clin Gastroenterol* 1997; 24: 203-6.
105. Bustamante M, Devesa F, Borghol A, Ortuno J, Ferrando MJ. Accuracy of the initial endoscopic diagnosis in the discrimination of gastric ulcers: is an endoscopic follow-up study always needed? *J Clin Gastroenterol* 2002; 35: 25-8.
106. Laheij RJ, de Boer WA, Jansen JB, van Lier HJ, Sneeberger PM, Verbeek AL. Diagnostic performance of biopsy-based methods for determination of *Helicobacter pylori* infection without a reference standard. *J Clin Epidemiol* 2000; 53: 742-6.
107. Graham DY, Opekun AR, Hammoud F, Yamaoka Y, Reddy R, Osato MS, El-Zimaity HM. Studies regarding the mechanism of false negative urea breath tests with proton pump inhibitors. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1005-9.
108. Laine L, Estrada R, Trujillo M, Knigge K, Fennerty MB. Effect of proton-pump inhibitor therapy on diagnostic testing for *Helicobacter pylori*. *Ann Intern Med* 1998; 129: 547-50.
109. Bytzer P, Hansen JM, Schaffalitzky de Muckadell OB. Empirical H2-blocker therapy or prompt endoscopy in management of dyspepsia. *Lancet* 1994; 343: 811-16.
110. Wiklund I, Glise H, Jerndal P, Carlsson J, Talley NJ. Does endoscopy have a positive impact on quality of life in dyspepsia? *Gastrointest Endosc* 1998; 47: 449-54.
111. Quadri A, Vakil N. Health-related anxiety and the effect of open-access endoscopy in US patients with dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 835-40.
112. Rabeneck L, Wristers K, Soucek J, Ambriz E. Impact of upper endoscopy on satisfaction in patients with previously uninvestigated dyspepsia. *Gastrointest Endosc* 2003; 57: 295-99.
113. Lydeard S, Jones R. Factors affecting the decision to consult with dyspepsia: comparison of consultants and nonconsultants. *JR Coll Gen Pract* 1989; 39: 495-8.
114. Hungin A, Thomas P, Bramble M, Corbett WA, Idle N, Contractor BR, Berridge DC, Cann G. What happens to patients following open access gastroscopy? An outcome study from general practice. *Br J Gen Pract* 1994; 44: 519-21.
115. Hart R, Classen M. Complications of diagnostic gastrointestinal endoscopy. *Endoscopy* 1990; 22: 229-33.
116. Daneshmend TK, Bell GD, Logan RF. Sedation for upper gastrointestinal endoscopy: results of a nationwide survey. *Gut* 1991; 32: 12-15.
117. Nyren O, Adami HO, Gustavsson S, Lindgren PG, Loof L, Nyberg A. The "epigastric distress syndrome." A possible disease entity identified by history and endoscopy in patients with nonulcer dyspepsia. *J Clin Gastroenterol* 1987; 9: 303-9.
118. Loy CT, Irwig LM, Katelaris PH, Talley NJ. Do commercial serological kits for *Helicobacter pylori* infection differ in accuracy? A meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 1996; 91: 1138-44.
119. Stevens M, Livsey S, Swann R. Evaluation of sixteen EIAs for the detection of antibodies to *Helicobacter pylori*. London, England: Department of Health, 1997: 1-46.
120. Malfertheiner P, Megraud F, O'Morain C, Hungin AP, Jones R, Axon A, Graham DY, Tytgat G, European *Helicobacter Pylori* Study Group (EHPSG). Current concepts in the management of *Helicobacter pylori* infection-the Maastricht 2-2000 Consensus Report. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 167-80.
121. Vaira D, Malfertheiner P, Megraud F, Axon AT, Deltenre M, Hirschl AM, Gasbarrini G, O'Morain C, Garcia JM, Quina M, Tytgat GN. Diagnosis of *Helicobacter pylori* infection with a new non-invasive antigen-based assay. HpSA European Study Group. *Lancet* 1999; 354: 30-3.
122. Vaira D, Vakil N, Menegatti M, van't Hoff B, Ricci C, Gatta L, Gasbarrini G, Quina M, Pajares Garcia J, van Der Ende A, van Der Hulst R, Anti M, Duarte C, Gisbert J, Miglioli M, Tytgat G. The stool antigen test for detection of *Helicobacter pylori* after eradication therapy. *Ann Intern Med* 2002; 136: 280-7.
123. Vakil N, Rhew D, Soll A, Ofman J. The cost-effectiveness of diagnostic testing strategies for *Helicobacter pylori*. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 1691-8.
124. Gatta L, Vakil N, Ricci C, Osborn JF, Tampieri A, Perna F, Miglioli M, Vaira D. Effect of proton pump inhibitors and antacid therapy on 13C urea breath tests and stool test for *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 823-9.
125. *Helicobacter and Cancer Collaborative Group*. Gastric cancer and *Helicobacter pylori*: a combined analysis of 12 case control studies nested within prospective cohorts. *Gut* 2001; 49: 347-53.
126. Kuipers EJ, Nelis GF, Klinkenberg-Knol EC, Snel P, Goldfain D, Kolkman JJ, Festen HP, Dent J, Zeitoun P, Havu N, Lamm M, Walan A. Cure of *Helicobacter pylori* infection in patients with reflux oesophagitis treated with long term omeprazole reverses gastritis without exacerbation of reflux disease: results of a randomized controlled trial. *Gut* 2004; 53: 12-20.
127. Blum AL, Talley NJ, O'Morain C, van Zanten SV, Labenz J, Stolte M, Louw JA, Stubberod A, Theodors A, Sundin M, Bolling-Sternevald E, Junghard O. Lack of effect of treating *Helicobacter pylori* infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1875-81.
128. Talley NJ, Janssens J, Lauritsen K, Racz I, Bolling-Sternevald E. Eradication of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia: randomized double blind placebo controlled trial with 12 months' follow up. The Optimal Regimen Cures *Helicobacter Induced Dyspepsia* (ORCHID) Study Group. *BMJ* 1999; 318: 833-7.
129. Wong BC, Lam SK, Wong WM, Chen JS, Zheng TT, Feng RE, Lai KC, Hu WH, Yuen ST, Leung SY, Fong DY, Ho J, Ching CK, Chen JS, China Gastric Cancer Study Group. *Helicobacter pylori* eradication to prevent gastric cancer in a high-risk region of China: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 187-94.
130. Correa P, Fontham ET, Bravo JC, Bravo LE, Ruiz B, Zarama G, Realpe JL, Malcom GT, Li D, Johnson WD, Mera R. Chemoprevention of gastric dysplasia: randomized trial of antioxidant supplements and anti-*Helicobacter pylori* therapy. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1881-8.
131. Sung JJ, Lin SR, Ching JY, Zhou LY, To KF, Wang RT, Leung WK, Ng EK, Lau JY, Lee YT, Yeung CK, Chao W, Chung SC. Atrophy and intestinal metaplasia one year after cure of *H. pylori* infection: a prospective, randomized study. *Gastroenterology* 2000; 119: 7-14.
132. Leung WK, Lin SR, Ching JY, To KF, Ng EK, Chan FK, Lau JY, Sung JJ. Factors predicting progression of gastric intestinal metaplasia: results of a randomized trial on *Helicobacter pylori* eradication. *Gut* 2004; 53: 1244-9.
133. Moayyedi P, Wason C, Peacock R, Walan A, Bardhan K, Axon AT, Dixon MF. Changing patterns of *Helicobacter pylori* gastritis in longstanding acid suppression. *Helicobacter* 2000; 5: 206-14.
134. Ley C, Mohar A, Guarner J, Herrera-Goepfert R, Figueroa LS, Halperin D, Johnstone I, Parsonnet J. *Helicobacter pylori* eradication and gastric preneoplastic conditions: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 4-10.
135. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Prevalence of *Helicobacter pylori* in patients with gastro-oesophageal reflux disease: systematic review. *BMJ* 2003; 326: 737.

136. Raghunath A, Hungin AP, Wooff D, Childs S. Systematic review: the effect of *Helicobacter pylori* and its eradication on gastroesophageal reflux disease in patients with duodenal ulcers or reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 733-44.
137. Moayyedi P, Bardhan C, Young L, Dixon MF, Brown L, Axon AT. *Helicobacter pylori* eradication does not exacerbate reflux symptoms in gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 2001; 121: 1120-6.
138. Schwizer W, Thumshirn M, Dent J, Guldenschuh I, Menne D, Cathomas G, Fried M. *Helicobacter pylori* and symptomatic relapse of gastroesophageal reflux disease: a randomized controlled trial. *Lancet* 2001; 357: 1738-42.
139. Wu JC, Chan FK, Wong SK, Lee YT, Leung WK, Sung JJ. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on oesophageal acid exposure in patients with reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 545-52.
140. Moayyedi P, Feltbower R, Brown J, Mason S, Mason J, Nathan J, Richards ID, Dowell AC, Axon AT. Effect of population screening and treatment for *Helicobacter pylori* on dyspepsia and quality of life in the community: a randomized controlled trial. Leeds HELP Study Group. *Lancet* 2000; 355: 1665-9.
141. Harvey RF, Lane JA, Murray LJ, Harvey IM, Donovan JL, Nair P, Bristol *Helicobacter* Project. Randomized controlled trial of effects of *Helicobacter pylori* infection and its eradication on heartburn and gastroesophageal reflux: Bristol *Helicobacter* Project. *BMJ* 2004; 328: 1417-9.
142. Delaney BC, Moayyedi P. Eradicating *H. pylori* does not cause gastroesophageal reflux disease. *BMJ* 2004; 328: 1388-9.
143. Axon AT. Personal view: to treat or not to treat? *Helicobacter pylori* and gastroesophageal reflux disease-an alternative hypothesis. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 253-61.
144. Chow WH, Blaser MJ, Blot WJ, Gammon MD, Vaughan TL, Risch HA, Perez-Perez GI, Schoenberg JB, Stanford JL, Rotterdam H, West AB, Fraumeni JFJ. An inverse relation between *cagA+* strains of *Helicobacter pylori* infection and risk of esophageal and gastric cardia adenocarcinoma. *Cancer Res* 1998; 58: 588-90.
145. Ye W, Held M, Lagergren J, Engstrand L, Blot WJ, McLaughlin JK, Nyren O. *Helicobacter pylori* infection and gastric atrophy: risk of adenocarcinoma and squamous-cell carcinoma of the esophagus and adenocarcinoma of the gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 388-96.
146. Wu AH, Crabtree JE, Bernstein L, Hawtin P, Cockburn M, Tseng CC, Forman D. Role of *Helicobacter pylori CagA+* strains and risk of adenocarcinoma of the stomach and esophagus. *Int J Cancer* 2003; 103: 815-21.
147. Bytzer P, Hansen JM, Havelund T, Malchow-Moller A, Schaffalitzky de Muckadell O. Predicting endoscopic diagnosis in the dyspeptic patient: the value of clinical judgment. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1996; 8: 359-63.
148. Heikkinen M, Pikkarainen P, Eskelinen M, Julkunen R. GP's ability to diagnose dyspepsia based only on physical examination and patient history. *Scand J Prim Health Care* 2000; 18: 99-104.
149. Manes G, Balzano A, Marone P, Lioniello M, Mosca S. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open access endoscopy system: a prospective observational study based on Maastricht guidelines. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 105-10.
150. Meineche-Schmidt V, Jorgensen T. Alarm symptoms in patients with dyspepsia: a three-year prospective study from general practice. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 999-1007.
151. Numans ME, van der Graaf Y, De Wit NJ, de Melker RA. How useful is selection based on alarm symptoms in requesting gastroscopy? An evaluation of diagnostic determinants for gastroesophageal malignancy. *Scand J Gastroenterol* 2001; 36: 437-43.
152. Rossi A, Bersani G, Ricci G, DeFariis G, Pollino V, Suzzi A, Gorini B, Alvisi V. ASGE guidelines for the appropriate use of upper endoscopy: association with endoscopic finding. *Gastrointest Endosc* 2002; 56: 714-9.
153. Sung JJ, Lao WC, Lai MS, Li TH, Chan FK, Wu JC, Leung VK, Luk YW, Kung NN, Ching JY, Leung WK, Lau J, Chung SJ. Incidence of gastroesophageal malignancy in patients with dyspepsia in Hong Kong: implications for screening strategies. *Gastrointest Endosc* 2001; 54: 454-8.
154. Fjosne U, Kleveland PM, Waldum H, Halvorsen T, Petersen H. The clinical benefit of routine upper gastrointestinal endoscopy. *Scand J Gastroenterol* 1986; 21: 433-40.
155. Mann J, Holdstock G, Harman M, Machin D, Loehry CA. Scoring system to improve cost effectiveness of open access endoscopy. *BMJ* 1983; 287: 937-40.
156. Holdstock G, Harman M, Machin D, Patel C, Lloyd RS. Prospective testing of a scoring system designed to improve case selection for upper gastrointestinal investigation. *Gastroenterology* 1986; 90: 1164-9.
157. Voutilainen M, Mantynen T, Kunnamo I, Juhola M, Mecklin J-P, Farkkila M. Impact of clinical symptoms and referral volume on endoscopy for detecting peptic ulcer and gastric neoplasia. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 109-13.
158. Westbrook JJ, McIntosh JH, Duggan JM. Accuracy of provisional diagnosis of dyspepsia in patients undergoing first endoscopy. *Gastrointest Endosc* 2001; 53: 283-8.
159. Gonvers JJ, Burnand B, Froehlich F, Pache I, Thorens J, Fried M, Koscoff J, Vader JP, Brook RH. Appropriateness and diagnostic yield of upper gastrointestinal endoscopy in an open-access endoscopy unit. *Endoscopy* 1996; 28: 661-6.
160. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. Users guides to the medical literature: III How to use an article about a diagnostic test B. What are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703-7.
161. Deeks JJ. Systematic reviews of evaluations of diagnostic and screening tests. In: Egger M, Davey Smith G, Altman DG, eds. *Systematic reviews in health care*. London, England: *BMJ Publishing Group*, 2001.
162. Asante M, Lord J, Mendall M, Northfield T. Endoscopy for *Helicobacter pylori* seronegative young dyspeptic patients: an economic evaluation based on a randomized trial. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1999; 11: 851-6.
163. Duggan A, Elliott C, Logan RPH, Hawkey C, Logan RFA. Does near patient *H. pylori* testing in primary care reduce referral for endoscopy? Results from a randomized trial (abstr). *Gastroenterology* 1998; 114: 2615.
164. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, Hobbs FD. Randomized controlled trial of *Helicobacter pylori* testing and endoscopy for dyspepsia in primary care. *BMJ* 2001; 322: 898-901.
165. Delaney BC, Moayyedi P, Forman D. Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 2: CD001961.
166. Paton S. Cost-effective treatment of gastroesophageal reflux disease-a comparison of two therapies commonly used in general practice. *Br J Econ* 1995; 8: 85-95.
167. Meineche-Schmidt V, Krag E. Antisecretory therapy in 1017 patients with ulcer-like or reflux-like dyspepsia in general practice. *Eur J Gen Pract* 1997; 3: 125-30.
168. Goves J, Oldring JK, Kerr D, Dallara RG, Roffe EJ, Powell JA, Taylor MD. First line treatment with omeprazole provides an effective and superior alternative strategy in the management of dyspepsia compared to antacid/alginate liquid: a multicentre study in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 147-57.
169. Rabeneck L, Souček J, Wristers K, Menke T, Ambriz E, Huang I, Wray N. A double blind, randomized, placebo-controlled trial of proton pump inhibitor therapy in patients with uninvestigated dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3045-51.
170. Meineche-Schmidt V. Empiric treatment with high and standard dose of omeprazole in general practice: two-week randomized placebo-controlled trial and 12 month follow-up of health-care consumption. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1050-8.
171. Jones BH, Baxter G. Lansoprazole 30 mg daily versus ranitidine 150 mg b.d. in the treatment of acid-related dyspepsia in general practice. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 541-6.



172. Mason I, Millar LJ, Sheikh RR, Evans WM, Todd PL, Turbitt ML, Taylor MD. The management of acid-related dyspepsia in general practice: a comparison of an omeprazole versus an antacid-alginate/ranitidine management strategy. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 263-71.
173. Allison JE, Hurley LB, Hiatt RA, Levin TR, Ackerson LM, Lieu TA. A randomized controlled trial of test-and-treat strategy for Helicobacter pylori: clinical outcomes and health care costs in a managed care population receiving long-term acid suppression therapy for physician-diagnosed peptic ulcer disease. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1165-71.
174. Ladabaum U, Fendrick AM, Glidden D, Scheiman JM. Helicobacter pylori test-and-treat intervention compared to usual care in primary care patients with suspected peptic ulcer disease in the United States. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3007-14.
175. Manes G, Menchise A, de Nucci C, Balzano A. Empirical prescribing for dyspepsia: randomized controlled trial of test and treat versus omeprazole treatment. *BMJ* 2003; 326: 1118-24.
176. Jarbol D, Kragstrup J, Havelund T, Schaffalitzky de Muckadell OB. Efficacy of three strategies based on empirical antisecretory therapy and Helicobacter pylori status-for management of dyspepsia in general practice (abstr). *Gastroenterology* 2004; 126: A69.
177. Delaney BC, Wilson S, Roalfe A, Roberts L, Redman V, Wearn A, Briggs A, Hobbs FD. Cost effectiveness of initial endoscopy for dyspepsia in patients over age 50 years: a randomized controlled trial in primary care. *Lancet* 2000; 356: 1965-9.
178. Chiba N, Van Zanten SJ, Sinclair P, Ferguson RA, Escobedo S, Grace E. Treating Helicobacter pylori infection in primary care patients with uninvestigated dyspepsia: the Canadian adult dyspepsia empiric treatment-Helicobacter pylori positive (CADET-Hp) randomized controlled trial. *BMJ* 2002; 324: 1012-6.
179. Stevens R, Baxter G. Benefits of Helicobacter pylori eradication in the treatment of ulcer-like dyspepsia in primary care (abstr). *Gastroenterology* 2001; 120: 260.
180. Lewin van den Broek NT, Numans ME, Buskens E, Verheij TJ, De Wit NJ, Smout AJ. A randomized controlled trial of four management strategies for dyspepsia: relationships between symptom subgroups and strategy outcome. *Br J Gen Pract* 2001; 51: 619-24.
181. Laheij RJ, Severens JL, Van de Lidsdonk EH, Verbeek AL, Cansen JB. Randomized controlled trial of omeprazole or endoscopy in patients with persistent dyspepsia: a cost-effectiveness analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1249-56.
182. Kjeldsen HC, Lauritzen T, Mainz J, Christensen VI. Evaluation of prompt proton pump inhibitor versus prompt endoscopy for management of people with dyspepsia: a one year randomized clinical trial in general practice (abstr). *Gastroenterology* 2004; 126: A70.
183. Lassen AT, Pedersen FM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test-and-eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: a randomized trial. *Lancet* 2000; 356: 455-60.
184. Heaney A, Collins JS, Watson RG, McFarland RJ, Bamford KB, Tham TC. A prospective randomized trial of a "test and treat" policy versus endoscopy based management in young Helicobacter pylori positive patients with ulcer-like dyspepsia, referred to a hospital clinic. *Gut* 1999; 45: 186-90.
185. Arents NL, Thijs JC, van Zwet AA, Oudkerk Pool M, Gotz JM, van de Werf GT, Reenders K, Sluiter WJ, Kleibeuker JH. Approach to treatment of dyspepsia in primary care: a randomized trial comparing "test-and-treat" with prompt endoscopy. *Arch Intern Med* 2003; 163: 1606-12.
186. McColl KE, Murray LS, Gillen D, Walker A, Wirz A, Fletcher J, Mowat C, Henry E, Kelman A, Dickson A. Randomized trial of endoscopy with testing for Helicobacter pylori compared with non-invasive H. pylori testing alone in the management of dyspepsia. *BMJ* 2002; 324: 999-1002.
187. Ford AC, Qume M, Moayyedi P, Delaney BC. Prompt endoscopy versus a "test and treat" strategy in the initial management of dyspepsia: an individual patient data meta-analysis of randomized controlled trials (abstr). *Gastroenterology* 2004; 126: A70.
188. Lassen AT, Hallas J, Schaffalitzky de Muckadell OB. Helicobacter pylori test and eradicate versus prompt endoscopy for management of dyspeptic patients: 6.7 year follow up of a randomized trial. *Gut* 2004; 53: 1758-63.
189. Briggs AH, Sculpher MJ, Logan RP, Aldous J, Ramsay ME, Baron JH. Cost effectiveness of screening for and eradication of Helicobacter pylori in management of dyspeptic patients under 45 years of age. *BMJ* 1996; 312: 1321-5.
190. Silverstein MD, Petterson T, Talley NJ. Initial endoscopy or empirical therapy with or without testing for Helicobacter pylori for dyspepsia: a decision analysis. *Gastroenterology* 1996; 110: 72-83.
191. Fendrick AM, Chernew ME, Hirth RA, Bloom BS. Alternative management strategies for patients with suspected peptic ulcer disease. *Ann Intern Med* 1995; 123: 260-8.
192. Ofman JJ, Etchason J, Fullerton S, Kahn KL, Soll AH. Management strategies for Helicobacter pylori-seropositive patients with dyspepsia: clinical and economic consequences. *Ann Intern Med* 1997; 126: 280-91.
193. Sonnenberg A, Townsend WF, Muller AD. Evaluation of dyspepsia and functional gastrointestinal disorders: a cost-benefit analysis of different approaches. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1995; 7: 655-9.
194. Rich M, Scheiman JM, Tierney W, Fendrick AM. Is upper gastrointestinal radiography a cost-effective alternative to a Helicobacter pylori "test and treat" strategy for patients with suspected peptic ulcer disease? *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 651-8.
195. Spiegel BM, Vakil NB, Ofman JJ. Dyspepsia management in primary care: a decision analysis of competing strategies. *Gastroenterology* 2002; 122: 1270-85.
196. Moayyedi P, Talley NJ. Gambling with gastroesophageal reflux disease: should we worry about the QALY? *Am J Gastroenterol* 2005; 100: 534-6.
197. Delaney B, Moayyedi P, Deeks J, Innes M, Soo S, Barton P, Wilson S, Oakes R, Harris A, Raftery J, Hobbs R, Forman D. The management of dyspepsia: a systematic review. *Health Technol Assess* 2000; 4: iii-v, 1-189.
198. Ladabaum U, Chey WD, Scheiman JM, Fendrick AM. Reappraisal of non-invasive management strategies for uninvestigated dyspepsia: a cost-minimization analysis. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1491-501.
199. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, Hunt RH. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-810.
200. Ford A, Delaney B, Forman D, Moayyedi P. Eradication therapy for peptic ulcer disease in Helicobacter pylori positive patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 4: CD003840.
201. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; 1: CD001960.
202. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 4: CD002301.
203. Hansen JM, Bytzer P, Schaffalitzky de Muckadell O. Placebo-controlled trial of cisapride and nizatidine in unselected patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 368-74.
204. Delattre M, Malesky M, Prinzie A. Symptomatic treatment of non-ulcer dyspepsia with cimetidine. *Curr Ther Res* 1985; 37: 980-91.
205. Gotthard R, Bodemar G, Brodin U, Jonsson KA. Treatment with cimetidine, antacid, or placebo in patients with dyspepsia of unknown origin. *Scand J Gastroenterol* 1988; 23: 7-18.
206. Hadi S. Clinical investigation of ranitidine in patients with gastritis. *Clin Ther* 1989; 11: 590-4.
207. Kelbaek H, Linde J, Eriksen J, Mungaard S, Moesgaard F, Bonnevie O. Controlled clinical trial of treatment with cimetidine for non-ulcer dyspepsia. *Acta Med Scand* 1985; 217: 281-7.

208. Nesland AA, Berstad A. Effect of cimetidine in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. *Scand J Gastroenterol* 1985; 20: 629-35.
209. Saunders JH, Oliver RJ, Higson DL. Dyspepsia: Incidence of a non-ulcer disease in a controlled trial of ranitidine in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 292: 665-8.
210. Singal AK, Kumar A, Broor SL. Cimetidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia: results of a randomized double-blind, placebo-controlled study. *Curr Med Res Opin* 1989; 11: 390-7.
211. Müller P, Hotz J, Franz E, Simon B. Ranitidine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study in the Federal Republic of Germany. *Arzneimittelforschung* 1994; 44: 1130-2.
212. Blum AL, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Koelz HR. Short course acid suppressive treatment for patients with functional dyspepsia: Results depend on *Helicobacter pylori* status. *Gut* 2000; 47: 473-80.
213. Olubuyide IO, Atoba MA. Non-ulcer dyspepsia in Nigerians clinical and therapeutic results. *Scand J Gastroenterol* 1986; 124(Suppl.): 83-7.
214. Abraham NS, Moayyedi P, Daniels B, Veldhuyzen Van Zanten SJO. Systematic review: the methodological quality of trials affects estimates of treatment efficacy in functional (non-ulcer) dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 631-41.
215. Talley NJ, Meineche-Schmidt V, Pare P, Duckworth M, Raisanen P, Pap A, Kordecki H, Schmid V. Efficacy of omeprazole in functional dyspepsia: double-blind, randomized, placebo-controlled trials (the Bond and Opera studies). *Aliment Pharmacol Ther* 1998; 12: 1055-65.
216. Wong WM, Wong BC, Hung WK, Yee YK, Yip AW, Szeta ML, Fund FM, Tong TS, Lai KC, Hu WH, Yuen MF, Lam SK. Double blind, randomized, placebo controlled study of four weeks of lansoprazole for the treatment of functional dyspepsia in Chinese patients. *Gut* 2002; 51: 502-6.
217. Bolling-Sternevald E, Lauritsen K, Aalykke C, Havelund T, Knudsen T, Unge P, Ekstrom P, Jaup B, Norrby A, Stubberod A, Melen K, Carlsson R, Jerndal P, Junghard O, Glise H. Effect of profound acid suppression in functional dyspepsia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 2002; 37: 1395-402.
218. Farup PG, Hovde O, Torp R, Wetterhus S. Patients with functional dyspepsia responding to omeprazole have a characteristic gastro-oesophageal reflux pattern. *Scand J Gastroenterol* 1999; 34: 575-9.
219. Peura DA, Kovacs TOG, Metz DC, Siepmann N, Pilmer BL, Talley NJ. Lansoprazole in the treatment of functional dyspepsia: Two double blind, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Med* 2004; 116: 740-8.
220. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. A metaanalysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134: 361-9.
221. Veldhuyzen van Zanten S, Fedorak RN, Lambert J, Cohen L, Vanjaka A. Absence of symptomatic benefit of lansoprazole, clarithromycin, and amoxicillin triple therapy in eradication of *Helicobacter pylori* positive, functional (non-ulcer) dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 1963-9.
222. Talley NJ, Vakil N, Ballard ED, Fennerty MB. Absence of benefit of eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1999; 341: 1106-11.
223. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Blum AL. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: A double blind randomized trial with a six month follow-up. *Gut* 2003; 52: 40-6.
224. Froehlich F, Gonvers JJ, Wietlisbach V, Burnand B, Hildebrand P, Schneider C, Saraga E, Beglinger C, Vader JP. *Helicobacter pylori* eradication treatment does not benefit patients with non-ulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2329-36.
225. Bruley des Varannes S, Flojou JF, Colin R, Zaim M, Meunier A, Bidaud-Mazel C. There are some benefits for eradicating *Helicobacter pylori* in patients with non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 1177-85.
226. Malfertheiner P, Mossner J, Fischback W, Layer P, Leodolter A, Stolte M, Demleitner K, Fuchs W. *Helicobacter pylori* eradication is beneficial in the treatment of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 18: 615-25.
227. Miwa H, Hirai S, Nagahara A, Murai T, Nishira T, Kikuchi S, Takei Y, Watanabe S, Sato N. Cure of *Helicobacter pylori* infection does not improve symptoms in non-ulcer dyspepsia patients—a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther* 2000; 14: 317-24.
228. Hsu PI, Lai KH, Tseng HH, Lo GH, Lo CC, Lin CK, Cheng JS, Chan HH, Ku MK, Peng NJ, Chien EJ, Chen W, Hsu PN. Eradication of *Helicobacter pylori* prevents ulcer development in patients with ulcer-like functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 195-201.
229. Koskenpato J, Farkkila M, Sipponen P. *Helicobacter pylori* eradication and standardized 3-month omeprazole therapy in functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 2866-72.
230. Gisbert JP, Cruzado AI, Garcia-Gravalos R, Pajares JM. Lack of benefit of treating *H. pylori* infection in patients with functional dyspepsia. Randomized one-year follow-up study. *Hepatogastro-enterology* 2004; 51: 303-8.
231. McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, Kelman A, Penny C, Knill-Jones R, Hilditch T. Symptomatic benefit from eradicating *Helicobacter pylori* infection in patients with non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339: 1869-74.
232. Yeoh KG, Kang JY, Tay HH, Gwee KA, Tan CC, Wee A, Teh M, Choo HF, Chintana-Wilde W. Effect of cisapride on functional dyspepsia in patients with and without histological gastritis: a double-blind placebo-controlled trial. *J Gastroenterol Hepatol* 1997; 12: 13-18.
233. Champion MC, MacCannell KL, Thomson AB, Tanton R, Eberhard S, Sullivan SN, Archambault A. A double-blind randomized study of cisapride in the treatment of non-ulcer dyspepsia. The Canadian Cisapride Nud Study Group. *Can J Gastroenterol* 1997; 11: 127-34.
234. Chung JM. Cisapride in chronic dyspepsia: results of a double-blind, placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1993; 195: 11-14.
235. al-Quorain A, Larbi EB, al-Shedoki F. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cisapride in Saudi Arabs with functional dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* 1995; 30: 531-4.
236. Bekhti A, Rutgeerts L. Domperidone in the treatment of functional dyspepsia in patients with delayed gastric emptying. *Postgrad Med J* 1979; 55(Suppl. 1): 30-2.
237. De Nutte N, Van Ganse W, Witterhulghem M, Defrance P. Relief of epigastric pain in non-ulcer dyspepsia: controlled trial of the promotility drug cisapride. *Clin Ther* 1989; 11: 62-8.
238. François I, De Nutte N. Non-ulcer dyspepsia: effect of the gastrointestinal prokinetic drug cisapride. *Curr Ther Res* 1987; 41: 891-8.
239. Hannon R. Efficacy of cisapride in patients with non-ulcer dyspepsia. A placebo-controlled study. *Curr Ther Res* 1987; 42: 814-22.
240. Kellow JE, Cowan H, Shuter B, Riley JW, Lunzer MR, Eckstein RP, Hoschl R, Lam SK. Efficacy of cisapride therapy in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 153-60.
241. Rosch W. Cisapride in non-ulcer dyspepsia. Results of a placebo-controlled trial. *Scand J Gastroenterol* 1987; 22: 161-4.
242. De Groot GH, De Both PSM. Cisapride in functional dyspepsia in general practice. A placebo controlled, randomized, double blind study. *Aliment Pharmacol Ther* 1997; 11: 193-9.
243. Wood SF, Penney SC, Cochran KM. Cisapride in functional dyspepsia: A double-blind, placebo-controlled randomized trial in general practice patients. *Scand J Gastroenterol* 1993; 195(Suppl.): 5-10.
244. Holtmann G, Gschossmann J, Mayr P, Talley NJ. A randomized placebo-controlled trial of simethicone and cisapride for the treatment of patients with functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2002; 16: 1641-8.
245. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Harris A, Innes M, Delaney B. Systematic review: antacids, H2-receptor antagonists, prokinetics, bismuth and sucralfate therapy for non-ulcer dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther* 2003; 17: 1215-27.
246. Kumar M, Yachha SK, Aggarwal R, Shukla S, Pandey R, Prasad KN, Ayyagari A, Naik SR. Healing of chronic antral gastritis: Effect of su-

- cralfate and colloidal bismuth subcitrate. *Ind J Gastroenterol* 1996; 15: 90-3.
247. Goh KL, Parasakthi N, Peh SC, Wong NW, Lo YL, Puthuchery SD. *Helicobacter pylori* infection and non-ulcer dyspepsia: The effect of treatment with colloidal bismuth subcitrate. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 1123-31.
  248. Lambert JR, Dunn K, Borromeo M, Korman MG, Hansky J. *Campylobacter pylori* -a role in non-ulcer dyspepsia? *Scand J Gastroenterol* 1989; 160(Suppl.): 7-13.
  249. Kang JY, Tay HH, Wee A, Guan R, Math MV, Yap I. Effect of colloidal bismuth subcitrate on symptoms and gastric histology in non-ulcer dyspepsia. A double blind placebo controlled study. *Gut* 1990; 31: 476-80.
  250. Kazi JI, Jafarey NA, Alam SM, Zuberi SJ, Kazi AM, Qureshi H, Ahmed W. A placebo controlled trial of bismuth salicylate in *Helicobacter pylori* associated gastritis. *J Pak Med Assoc* 1990; 40: 154-6.
  251. Loffeld RJ, Potters HV, Stobberingh E, Flendrig JA, van Spreuwel JP, Arends JW. *Campylobacter* associated gastritis in patients with non-ulcer dyspepsia: a double blind placebo controlled trial with colloidal bismuth subcitrate. *Gut* 1989; 30: 1206-12.
  252. Vaira D, Holton J, Ainley C, Falzon M, Osborn J, D'Anna L, Romanos A, Chandrakumaran K, McNeil I. Double blind trial of colloidal bismuth subcitrate versus placebo in *Helicobacter pylori* positive patients with non-ulcer dyspepsia. *Ital J Gastroenterol* 1992; 24: 400-4.
  253. Hausken T, Stene-Larsen G, Lange O, Aronsen O, Nerdrum T, Hegbom F, Schulz T, Berstad A. Misoprostol treatment exacerbates abdominal discomfort in patients with non-ulcer dyspepsia and erosive prepyloric changes. A double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *Scand J Gastroenterol* 1990; 25: 1028-33.
  254. Pazzi P, Gamberini S, Scagliarini R, Dalla Libera M, Merighi A, Gullini S. Misoprostol for the treatment of chronic erosive gastritis: a double-blind placebo-controlled trial. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 1007-13.
  255. Gudjonsson H, Oddsson E, Bjornsson S, Gunnlaugsson O, Theodors A, Jonasson TA, Bonnevie O, Thjodleifsson B. Efficacy of sucralfate in treatment of non-ulcer dyspepsia. A double-blind placebo-controlled study. *Scand J Gastroenterol* 1993; 28: 969-72.
  256. Kairaluoma MI, Hentilae R, Alavaikko M, Kelloso J, Stahlberg M, Jalovaara P, Olsen M, Jaervensivu P, Laitinen S. Sucralfate versus placebo in treatment of non-ulcer dyspepsia. *Am J Med* 1987; 83: 51-5.
  257. Gad A, Dobrilla G. *Campylobacter pylori* and non-ulcer dyspepsia. 1. The final results of a double-blind multicentre trial for treatment with pirenzepine in Italy. *Scand J Gastroenterol* 1989; 167(Suppl): 39-43.
  258. Hradsky M, Wikander M. Effect of pirenzepine in the treatment of non-ulcer dyspepsia. A double-blind study. *Scand J Gastroenterol* 1982; 17: 251-2.
  259. Onghena P, Houdenhove BV. Antidepressant-induced analgesia in chronic non-malignant pain: a meta-analysis of 39 placebo-controlled trials. *Pain* 1992; 49: 205-19.
  260. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Balden E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108: 65-72.
  261. Lodrup D, Langemark M, Hansen HJ, Olesen J, Bech P. Clomipramine and mianserin in chronic idiopathic pain syndrome. *Psychopharmacology* 1989; 99: 1-7.
  262. Tanum L, Malt UF. A new pharmacologic treatment of functional gastrointestinal disorder. A double-blind placebo-controlled study with Mianserin. *Scand J Gastroenterol* 1996; 31: 318-25.
  263. Mertz H, Fass R, Kodner A, Yan-Go F, Fullerton S, Mayer EA. Effect of amitriptyline on symptoms, sleep, and visceral perception in patients with functional dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 160-5.
  264. Bates S, Sjoden PO, Nyren O. Behavioral treatment of non-ulcer dyspepsia. *Scand J Behav Ther* 1988; 17: 155-65.
  265. Haug TT, Wilhelmsen I, Svebak S, Berstad A, Ursin H. Psychotherapy in functional dyspepsia. *J Psychosom Res* 1994; 38: 735-44.
  266. Hamilton J, Guthrie E, Creed F, Thompson D, Tomenson B, Bennett R, Moriarty K, Stephens W, Liston R. A randomized controlled trial of psychotherapy in patients with chronic functional dyspepsia. *Gastroenterology* 2000; 119: 661-9.
  267. Calvert EL, Houghton LA, Cooper P, Morris J, Whorwell P. Long-term improvement in functional dyspepsia using hypnotherapy. *Gastroenterology* 2002; 123: 1778-85.
  268. Soo S, Forman D, Delaney B, Moayyedi P. A systematic review of psychological therapies for nonulcer dyspepsia. *Am J Gastroenterol* 2004; 99: 1817-22.
  269. Melzer J, Rosch W, Reichling J, Brignoli R, Saller R. Meta-analysis: phytotherapy of functional dyspepsia with the herbal drug preparation STW 5 (Iberogast). *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 1279-87.
  270. Madisch A, Holtmann G, Plein K, Hotz J. Treatment of irritable bowel syndrome with herbal preparations: results of a double-blind, randomized, placebo-controlled, multi-centre trial. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 271-9.
  271. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Forman D, Mason J, Innes M, Delaney B. Systematic review and economic evaluation of *Helicobacter pylori* eradication treatment for non-ulcer dyspepsia. *Dyspepsia Review Group. BMJ* 2000; 321: 659-64.
  272. Vakil NB, Traxler B, Levine D. Dysphagia in patients with erosive esophagitis: prevalence, severity, and response to proton pump inhibitor treatment. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2004; 2: 665-8.
  273. SEER database. Incidence: stomach cancer. Available at: [http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc\\_stomach.html](http://seer.cancer.gov/faststats/html/inc_stomach.html).
  274. Gillen D, McColl KE. Does concern about missing malignancy justify endoscopy in uncomplicated dyspepsia in patients aged less than 55? *Am J Gastroenterol* 1999; 94: 75-9.
  275. Sue-Ling HM, Martin I, Griffith J, Ward DC, Quirke P, Dixon MF, Axon AT, McMahon MJ, Johnston D. Early gastric cancer: 46 cases treated in one surgical department. *Gut* 1992; 33: 1318-22.
  276. Loffeld RJ, van der Putten AB. Changes in prevalence of *Helicobacter pylori* infection in two groups of patients undergoing endoscopy and living in the same region in the Netherlands. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 938-41.
  277. Laheij RJ, Hermsen JT, Jansen JB, Horrevorts AM, Rongen RJ, Van Rossum LG, Witteman E, de Koning RW. 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. *Fam Pract* 2004; 21: 238-43.
  278. An international association between *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer. The EUROGAST Study Group. *Lancet* 1993; 341: 1359-62.
  279. Uemura N, Okamoto S, Yamamoto S, Matsumura N, Yamaguchi S, Yamakido M, Taniyama K, Sasaki N, Schlemper RJ. *Helicobacter pylori* and the development of gastric cancer. *N Engl J Med* 2001; 345: 784-9.
  280. Uemura N, Mukai T, Okamoto S, Yamaguchi S, Mashiba H, Taniyama K, Sasaki N, Haruma K, Sumii K, Kajiyama G. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on subsequent development of cancer after endoscopic resection of early gastric cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6: 639-42.
  281. Hirayama F, Takagi S, Iwao E, Yokoyama Y, Haga K, Hanada S. Development of poorly differentiated adenocarcinoma and carcinoid due to long-term *Helicobacter pylori* colonization in Mongolian gerbils. *J Gastroenterol* 1999; 34: 450-4.
  282. Moayyedi P, Dixon MF. Significance of *Helicobacter pylori* infection and gastric cancer: implications for screening. *Gastrointest Endosc Clin North Am* 1997; 7: 47-64.
  283. Laine L, Fennerty MB, Osato M, Sugg J, Suchower L, Probst P, Levine JG. Esomeprazole-based *Helicobacter pylori* eradication therapy and the effect of antibiotic resistance: results of three US multicenter, double-blind trials. *Am J Gastroenterol* 2000; 95: 3393-8.
  284. Laine L, Suchower L, Frantz J, Connors A, Neil G. Twice-daily, 10-day triple therapy with omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for

- Helicobacter pylori eradication in duodenal ulcer disease: results of three multicenter, double-blind, United States trials. *Am J Gastroenterol* 1998; 93: 2106-12.
285. Vakil N, Lanza F, Schwartz H, Barth J. Seven-day therapy for Helicobacter pylori in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 20: 99-107.
286. Ford A, Moayyedi P. How can the current strategies for Helicobacter pylori eradication therapy be improved? *Can J Gastroenterol* 2003; 17(Suppl B): 36B-40B.
287. Laine L, Hunt R, El-Zimaity H, Nguyen B, Osato M, Spenard J. Bismuth-based quadruple therapy using a single capsule of bismuth biscaltrate, metronidazole, and tetracycline given with omeprazole versus omeprazole, amoxicillin, and clarithromycin for eradication of Helicobacter pylori in duodenal ulcer patients: a prospective, randomized, multicenter, North American trial. *Am J Gastroenterol* 2003; 98: 562-7.
288. Panter SJ, O'Flanagan H, Bramble MG, Hungin AP. Empirical use of antisecretory drug therapy delays diagnosis of upper gastrointestinal adenocarcinoma but does not effect outcome. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 981-88.
289. Maconi G, Kurihara H, Panizzo V, Russo A, Cristaldi M, Marrelli D, Roviello F, de Manzoni G, Di Leo A, Morgagni P, Bechi P, Bianchi Porro G, Taschieri AM, Cancer Italian Research Group for Gastric Cancer. Gastric cancer in young patients with no alarm symptoms: focus on delay in diagnosis, stage of neo-plasm and survival. *Scand J Gastroenterol* 2003; 38: 1249-55.
290. Veldhuyzen van Zanten SJ, Jones MJ, Verlinden M, Talley NJ. Efficacy of cisapride and domperidone in functional (nonulcer) dyspepsia: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2001; 96: 689-96.
291. Cremonini F, Delgado-Aros S, Talley NJ. Functional dyspepsia: drugs for new (and old) therapeutic targets. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2004; 18: 717-33.