

Tratamiento empírico de la enfermedad ácido-péptica

Martín A. Gómez, Roberto Olivares, Héctor Cardona

Resumen

La enfermedad ácido-péptica (EAP), comprende dos grandes grupos de enfermedades, enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y dispepsia. En la práctica primaria el médico desconoce como debe enfocar éste grupo de pacientes y con frecuencia utiliza de manera indiscriminada la prueba terapéutica, sin tener en cuenta la alta prevalencia que existe en nuestro país de cáncer gástrico y la forma en que éstas medicaciones pueden interferir en los hallazgos endoscópicos de los pacientes.

Objetivo: Estimar la prevalencia con la cual se formula la prueba terapéutica con inhibidores de la secreción ácida en los pacientes con EAP, específicamente aquellos con dispepsia y reflujo gastroesofágico, y la forma en que éstos medicamentos interfieren en los hallazgos endoscópicos.

Materiales y Métodos: Se trata de un estudio de prevalencia analítico "o cross/seccional", en el cual se incluyeron pacientes enviados al servicio de gastroenterología para endoscopías de vías digestivas altas (EVDA) cuya indicación fuera exclusivamente EAP. Una vez el paciente ingresaba al servicio de gastroenterología era entrevistado por una enfermera la cual llenaba un formulario que contenía los siguientes datos: identificación, síntomas gastrointestinales y consumo de drogas para la EAP. Los pacientes que venían recibiendo tratamiento continuo por más de 4 semanas se incluyeron en el grupo I, y los que no recibían tratamiento se incluyeron en el grupo II, el resto eran excluidos. Posteriormente se realizó la endoscopia y se analizaron los dos grupos de acuerdo a los hallazgos endoscópicos.

Resultados: En total fueron evaluados 609 pacientes con un promedio de edad de 49 años, 58% de sexo femenino. El tratamiento empírico o prueba terapéutica fue utilizado en 43% de los pacientes (grupo I). No se encontraron diferencias significativas en las principales características de los dos grupos con respecto a edad o sexo. En 42% de los pacientes sin tratamiento se encontraron hallazgos estructurales a la EVDA contra el 24% de pacientes que consumían IBP, o bloqueadores H2 ($p=0.0000$, OR 2,3(1.6-3.3)).

La frecuencia de esofagitis fue de 26.9% en el grupo NO tratado vs 12.3 % en el grupo tratado ($p=$

0.000-OR:2.63(1.66-4.18). La úlcera péptica (duodenal y gástrica) se presentó en 10.3% vs 9.2% ($p=ns$) del grupo no tratado vs el tratado y el cáncer gástrico en casi el doble de pacientes no tratados (4.8%) vs (2.6%) el grupo tratado. Cuando se evaluó la población general de acuerdo al tipo de EAP encontramos que los pacientes con ERGE que no venían recibiendo tratamiento presentaban esofagitis péptica en 62.2%; el 51.5% de los pacientes con ERGE que recibían (anti-H2) tenían esofagitis comparado con solo 6.3% ($p=0.0005$ OR 15.23 (3.5-76) de los que recibían inhibidores de bomba de protones (IBP). Cuando se analizó el grupo con dispepsia (440 pacientes) se encontró que 6.6% de los que no recibían tratamiento tenían cáncer gástrico vs 2.2% de los que recibían inhibidores de bomba de protones (IBP); no hubo diferencias en cuanto a úlcera gástrica o duodenal (UD), pero el 100% de los pacientes con UD tenían infección por *H. pylori*.

Conclusiones: La prueba terapéutica se usa muy frecuentemente en nuestro medio (46.2%) y de forma indiscriminada. Los pacientes con ERGE que reciben prueba terapéutica presentan menos hallazgos endoscópicos en el esófago (esofagitis), más significativos cuando se usa un IBP que un anti-H2, por lo cual en éste grupo sería costo efectivo dar prueba terapéutica pero con IBP. Por el contrario debido a que los pacientes con dispepsia presentan una frecuencia importante de úlcera péptica (asociada a infección con *H. pylori*) y además a que observamos un porcentaje elevado de cáncer gástrico, no está justificado en nuestro medio darle una prueba terapéutica sin endoscopia previa a un paciente con dispepsia.

Palabras Claves: EAP, dispepsia, ERGE, prueba terapéutica, endoscopia, cáncer gástrico

Summary

Empiric treatment in acid peptic disease (dyspepsia and GERD): prevalence, endoscopic findings and impact in the clinical evolution. Carlos Lleras hospital-ISS.

The acid peptic disease (APD) includes two big groups of diseases, dyspepsia and gastroesophageal reflux. In the non-specialized clinical practice, the physician ignores the way to treat these patients, and usually uses in an indiscriminate way the empiric therapy, without keeping in mind the high prevalence of gastric cancer in our country and the way these medications can interfere in the endoscopic findings of the patients.

Objective: To estimate the prevalence of the empiric therapy prescription with acid secretion inhibitors in patients with

Martín A. Gómez Z., MD. Internista gastroenterólogo U. Nacional- Clínica Carlos Lleras - ISS, Hospital El Tunal. Clínica Carlos Lleras. Roberto Olivares, MD. Internista- Servicio de Gastroenterología. Clínica Carlos Lleras Gastroenterología. Hector Cardona, MD. Interenista gastroenterólogo. U. Nacional. Hospital Pablo VI- Bosa. Bogotá, D.C., Colombia.

APD (*dyspepsia and gastroesophageal reflux*) and the way they interfere with the endoscopic findings.

Materials and Methods: It is a study of prevalence or cross/sectional study. It included patients that were sent to the gastroenterology service for endoscopy, with the exclusive indication of APD. All the patients were interviewed by a nurse who filled out a form with the following information: identification, gastrointestinal symptoms and medications given for the APD. The patients who received continuous treatment for more than 4 weeks were included in group I and the ones who did not received any treatment were included in group II, the rest were excluded. All the patients went through an endoscopy and then the groups were analyzed according to the endoscopic findings.

Results: The total of evaluated patients were 609 with a mean age of 49.5 years, 57.8% were females. The empiric treatment was used in 42.6% of the patients (group I). There were not significant differences in the main characteristics of the two groups, with regard to age and sex. 42.1% of the patients without treatment had structural findings at the endoscopy, against 24.1% of the patients that received PPI, or H2-antagonists ($p = 0.0000$, OR 2,3 (1.6-3.3). The frequency of esophagitis was of 26.9% in the group that was NOT treated vs 12.3% the treated group ($P = 0.000$ -OR:2.63 (1.66-4.18). Ulcer peptic disease (duodenal and gastric) was present in 10.3% vs 9.2% ($p=ns$): non treated vs treated group. The gastric cancer was almost twice as fre-

quent in treated patients (4.8%) vs (2.6%) non treated. When the general population was evaluated according to the type of APD we found that 62.2% of patients with GERD that didn't receive treatment presented with peptic esophagitis, 51.5% of the patients with ERGE that received H2-antagonist had esophagitis compared with 6.3% ($p=0.0005$ OR 15.23(3.5-76) of those that received PPI. When the group with dyspepsia was analyzed (440) we found that 6.6% of those that didn't receive treatment had gastric cancer vs 2.2% of those that received PPI; there were not differences between gastric or duodenal ulcers, but 100% of the patients with duodenal ulcers had *H. pylori* infection.

Conclusions: The therapeutic test is very frequently used in our daily clinical practice (46.2%) and in an indiscriminate way. The patients with GERD that receive therapeutic test show less endoscopic findings in the esophagus (esophagitis), more significant when a PPI was used instead of an H2-antagonist; for this reason in this group it is cost-effective to give therapeutic test but with PPI. On the contrary since the patients with dyspepsia present with a frequency of peptic ulcer disease with *H. pylori* infection, and as we observed a high percentage of gastric cancer, we don't justify to give a therapeutic test without previous endoscopy to a patient with dyspepsia.

Key words: *Dyspepsia, therapeutic test, endoscopy, gastric cancer.*

Rev Colomb Gastroenterol 2004;19: 26-36.

Introducción

La enfermedad ácido péptica (EAP) comprende los grandes subgrupos de enfermedades; dispepsia y reflujo gastroesofágico (ERGE), estas dos enfermedades representan 50% de la consulta externa del gastroenterólogo y la quinta causa de consulta en la medicina general (1).

La enfermedad por reflujo gastroesofágico es reconocida como una de las enfermedades digestivas con mayor prevalencia, se estima que en promedio 40% de la población presentan pirosis al menos una vez por semana y que hasta 10% pueden presentarla tres veces por semana (2); de igual forma hay suficiente evidencia que identifica a la ERGE como una entidad que compromete de manera significativa la calidad de vida de los individuos que la padecen, superando incluso aquella asociada a la enfermedad coronaria sintomática (3). Hoy por hoy se le reconoce como el principal factor de riesgo para el desarrollo de esófago de Barrett y cáncer esofágico; el tratamiento médico se fundamenta en la formulación de medicamentos que limiten la producción de ácido, aunque la respuesta terapéutica después de 8 semanas de tratamiento es del orden de 70-90%, la tasa de recurrencia a 6 meses es de 80%, evolución que hace necesario considerar la necesidad de formulación prolon-

gada de medicamentos con las consecuentes implicaciones económicas (4).

De otro lado la dispepsia tiene una gran relación con el desarrollo de patología orgánica (ulcera y cáncer) y de manera similar a la ERGE compromete seriamente la calidad de vida de los individuos que la padecen y tiene efectos deplorables sobre los fondos financieros de las empresas prestadoras de salud (5).

No existen guías de manejo avaladas por la mejor evidencia disponible que oriente la manera como se debe abordar a este grupo de pacientes desde la perspectiva diagnóstica y terapéutica, en promedio; 40% de los pacientes con enfermedad ácido péptica cuando se estudian tienen evidencia de enfermedad orgánica, bien sea úlcera péptica asociada a infección por *Helicobacter pylori*, enfermedad por reflujo gastroesofágico, gastropatía por anti-inflamatorios no esteroides o cáncer (6). Sin embargo, es una conducta habitual en nuestro medio formular de manera empírica los bloqueadores de la secreción ácida (bloqueadores H2 y/o inhibidores de bomba de protones, IBP) sin medir el impacto que pudiera tener esta conducta cuando se consideran la evolución de los síntomas, la tasas de recurrencia y con ello el número de consultas, prescripciones médicas y procedimientos diagnósticos formulados por cada recurrencia.

Colombia es un país con alta prevalencia de cáncer gástrico, mas del 90% de estos pacientes se identifican en estadios avanzados donde las probabilidades de supervivencia son mínimas; en nuestro medio no están establecidos con claridad los grupos de riesgo para esta entidad, de allí que formular sistemáticamente la terapia empírica para pacientes con síntomas dispépticos puede implicar asumir el riesgo de omitir el diagnóstico de esta terrible enfermedad.

Con los elementos de juicio anteriormente planteados, no nos cabe duda de la pertinencia de la pregunta formulada, existe en el ámbito mundial y obviamente local, gran incertidumbre alrededor de la forma efectiva como debiéramos proceder ante individuos con criterios de enfermedad ácido péptica. Esperamos que los resultados del presente trabajo permitan diagnosticar con qué frecuencia nuestros profesionales utilizan la terapia empírica o prueba terapéutica así como la efectividad de ésta al considerar su impacto sobre la evolución de síntomas y los hallazgos endoscópicos. Si bien el diseño seleccionado no es el indicado para identificar grupos de riesgo, nuestro trabajo aportará los primeros indicios sobre este tópico en nuestro medio.

Marco teórico

La enfermedad ácido péptica (EAP) comprende dos grandes grupos de pacientes. Los pacientes en los cuales predomina como síntoma la pirosis, que se denomina enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE) y los pacientes con dispepsia, definida como el dolor o disconfort en la parte central del abdomen, crónica y recurrente (7). La condición ocurre en aproximadamente 25% (rango: 13 a 40 %) de la población, pero la mayoría de las personas afectadas no busca ayuda médica (8, 9). Aunque la dispepsia es una condición de alta prevalencia en Colombia, ningún estudio tiene pautas claras para la evaluación de estos pacientes en la escena del cuidado primario (médicos generales). Sin embargo es aceptado que los pacientes con enfermedad úlcera péptica asociada con infección por *Helicobacter pylori* deben tratarse con antibióticos para erradicar el organismo (10). Esto implica que antes debe realizarse un diagnóstico endoscópico de úlcera e infección por *H. pylori*.

El acercamiento a pacientes con EAP es difícil. Incluye diferenciar la causa de la EAP, seleccionar entre las opciones disponibles para el manejo inicial y distinguir entre pacientes que requieren endoscopia y aquellos que pueden recibir terapia empírica con drogas de una forma segura. El desafío es aun más grande por la controversia que rodea el papel de la infección por *H. pylori* en dispepsia no ulcerosa, y la potencial presencia de cáncer gástrico sobre todo en nuestro medio donde esta condición es una epidemia. (11-12).

Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial de la EAP es muy amplio; las causas más comunes son dispepsia funcional o no ulcerosa la cual se presenta en 50 a 60 por ciento de pacientes, en esta enfermedad no es posible identificar una etiología específica (13-16) y muchos de estos pacientes tienen una percepción aumentada del dolor visceral (13,14).

Las enfermedades donde se identifica una causa estructural incluyen úlceras pépticas, ERGE, cáncer gástrico o del esófago, etc (17). El cáncer gástrico tiene una incidencia mayor en Colombia cuando se compara con países europeos o norteamericanos de donde provienen la mayoría de los estudios.

Causas de EAP

A-Dispepsia funcional; 60%.

B-Dispepsia causada por enfermedad estructural o bioquímica

1. Enfermedad ulcero péptica -15 a 25 por ciento
2. Esofagitis por reflujo- 5 a 15 por ciento
3. Gástrico o cáncer del esófago - <2 por ciento
4. Enfermedad del tracto biliar - Raro
5. Gastroparesia- Raro
6. Pancreatitis- Raro
7. Malabsorción de hidratos de carbono (lactosa, sorbitol, fructosa, manitol)-Raro
8. Medicamentos - Raro
9. Enfermedad infiltrativa del estómago (la enfermedad de Crohn, Sarcoidosis) - Raro
10. Desórdenes sistémicos (diabetes, tiroides, etc) - Raro
11. Parásitos intestinales (*Giardia*, *Strongiloides*) Raro

Información de Talley, NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg UN, Holtmann G. AGA la revisión técnica: evaluación de dispepsia. Gastroenterology 1998;114:582-95, y Pescador RS, Parkman HP. Dirección of dyspepsia nonulcer. N Engl J Med 1998;339:1376-81.

Se han propuestos diferentes estrategias para la evaluación y el enfoque de pacientes con EAP en la escena del cuidado primario (médicos generales o nivel uno de asistencia medica).

A continuación señalaremos cada una de las cinco diferentes estrategias propuestas con sus ventajas y desventajas;

Opción 1: Endoscopia

La mayoría de los médicos están de acuerdo que la evaluación inicial de pacientes con EAP mayores de 45 años debe hacerse con una endoscopia por el alto riesgo de malignidad, de igual forma en pacientes jóvenes con síntomas de la alarma. Las pautas perfiladas por el consenso europeo de Maastricht recomiendan endoscopia para los pacientes mayores de

45 años, y los consensos americanos recomiendan endoscopia para los pacientes con EAP mayores de 50 años (18).

Aunque el juicio clínico siempre es mejor, si un paciente no acepta un diagnóstico basado únicamente en la clínica y en la epidemiología y además si tiene preocupaciones sobre el cáncer gástrico, la investigación temprana con endoscopia puede ser apropiada (19).

Opción 2: tratamiento empírico con drogas antisecretoras

Aunque los ensayos empíricos con drogas están cayendo en desuso, la supresión ácida todavía sigue siendo una opción en pacientes con EAP (10). Este acercamiento es relativamente barato y proporciona un importante alivio de síntomas en muchos pacientes. Sin embargo, la ventaja del costo puede perderse si un paciente requiere una evaluación diagnóstica en el futuro. Esta estrategia es válida en países como EEUU con una prevalencia de cáncer gástrico de solo 9 casos por cada 100.000 habitantes pero es altamente cuestionable en nuestro medio debido a la altísima prevalencia de este tumor (200/100.000 habitantes en algunas regiones del sur del país) y a que más de 90% de los casos diagnosticados en nuestro medio se hallan en un estado avanzado, situación en la cual el pronóstico es pésimo (mortalidad mayor de 90% a 5 años) a diferencia del Japón donde no se usa casi la terapia empírica y más de 90% de cáncer se diagnostica en estado temprano con un excelente pronóstico.

Cuando se usa la terapia empírica, se hace un acercamiento paso a paso iniciando con una medicación durante cuatro semanas continuas. La terapia empieza con un bloqueador de los receptores H2 (ranitidina, cimetidina o famotidina); y si es necesario, luego se intenta con un inhibidor de bomba de protones. Los antiácidos proporcionan pequeña ayuda (14) pero algunos expertos sugieren que agentes proquinéticos deben ser considerados como alternativas a las drogas antisecretoras (13).

Sin tener en cuenta la respuesta, todos los ensayos de droga deben detenerse después de seis a ocho semanas. Si los síntomas persisten o se repiten, debe realizarse endoscopia. Si los pacientes tienen poca a ninguna respuesta después de siete a 10 días, debe considerarse también una endoscopia (13).

Si los síntomas retornan o continúan después de seis a ocho semanas de terapia empírica, debe realizarse endoscopia. Infortunadamente en nuestro medio estos detalles no son tenidos en cuenta y al paciente que consulta por EAP en muchas ocasiones se le da un tratamiento empírico por tiempos prolongados sin control o de entrada se utilizan drogas potentes como los inhibidores de bomba sin una investigación de sus síntomas por la endoscopia.

La terapia empírica también se ha recomendado para los pacientes con síntomas persistentes y en quien los hallazgos endoscópicos son normales. Si la terapia de droga no tiene éxito en estos pacientes previamente investigados, otros acercamientos tienen un valor limitado (e.j terapia antidepressiva, terapia de comportamiento o psicoterapia) y debe revalorarse el diagnóstico.

Opción 3: evaluación de la infección por *Helicobacter pylori* y tratamiento

El tratamiento de la dispepsia asociado con *H. pylori* en la ausencia de úlceras también es polémico. (11) (12) Algunas investigaciones han mostrado que los antibióticos no son útiles para mejorar los síntomas en pacientes con dispepsia no ulcerosa; sin embargo, estos hallazgos son cuestionables debido a serias debilidades metodológicas. Por otro lado, un reciente metaanálisis (8) y un estudio (20, 21) sugiere que tratar la dispepsia no ulcerosa asociada con *H. pylori* es una buena opción.

Sin embargo otros investigadores han sugerido que el papel de la infección por *H. pylori* en dispepsia no ulcerosa es incierto por dos razones (22). Primero, el tratamiento no ha aliviado síntomas de forma permanente. Segundo, la evidencia epidemiológica de una asociación entre gastritis por *H. pylori* y dispepsia es equívoca. Estos investigadores sin embargo concluyeron que la terapia inicial del *H. pylori* es la estrategia costo / efectiva más rentable en los pacientes *H. pylori* - positivos con dispepsia en países desarrollados (23).

Otros investigadores han discrepado y han declarado que, comparado con el enfoque de endoscopia de entrada, el tratamiento anti-*H. Pylori* es costoso y no viable (24), varios investigadores han enfatizado la necesidad de considerar los resultados potencialmente adversos asociados con el uso de antimicrobianos, incluso los problemas por alterar la flora normal y la resistencia a los antimicrobianos (25).

Un estudio reciente mostró beneficios en mejoría de los síntomas de pacientes con dispepsia no ulcerosa cuando se erradica la infección por *H. pylori* (20) pero se necesitan más investigaciones antes de dar una conclusión basada en la evidencia.

Opción 4: erradicación empírica del *Helicobacter pylori*

Algunos autores consideran que la erradicación del *H. pylori* de forma empírica es igualmente rentable que la erradicación después de realizar una prueba para hallar la bacteria y que esta fuera positiva (13) Sin embargo, la mayoría la evidencia no favorece esta estrategia porque hay más probabilidad de llevar a resistencia antibiótica, así como el uso innecesario de antibióticos.

Opción 5: evaluación no invasiva del *Helicobacter pylori* y endoscopia

Una evaluación no invasiva para el *H. pylori* seguido por una endoscopia es otra opción. Sin embargo, esta estrategia es poco costo / efectiva si se compara con la estrategia de valorar y tratar el *H. Pylori* (13).

Las preguntas sobre la evaluación y el enfoque de los pacientes con EAP permanecen aun sin contestar completamente. Desgraciadamente, los datos de consenso disponibles en la literatura mundial para guiar a los médicos en el diagnóstico y direccionamiento de los pacientes con EAP en el nivel uno o primario de atención son escasos y deficientes. La situación es complicada por la necesidad de tener un enfoque costo/efectivo y racional para la EAP.

En nuestro medio no existen estudios sobre cómo orientar el enfoque y el diagnóstico en la EAP. La literatura americana señala que los médicos generales o del nivel uno de atención deben determinar cuándo tratar empíricamente y cuándo poner enviar a endoscopia a los pacientes. Los pacientes con alto riesgo de malignidad deben tener una endoscopia temprana. En pacientes jóvenes sin señales o síntomas de un desorden subyacente serio, la estrategia inicial más costo/efectiva basada en la evidencia parece ser valorar la infección por *H. pylori* seguido por erradicación del organismo cuando la prueba es positiva (14). Si los síntomas se resuelven, no es necesario ningún tratamiento adicional. Una supresión con drogas bloqueadores de ácido o agente proquinéticos puede usarse en pacientes con dispepsia no ulcerosa que no tienen infección por *H. pylori* y en pacientes con *H. pylori* que no responde al tratamiento anti- *H. pylori* (probablemente un número grande de tales pacientes, si no la mayoría). Si los síntomas todavía no mejoran, se indican endoscopia y las pruebas más especializadas (14).

Aquí debemos recalcar nuevamente que estas estrategias son basadas en literatura de EEUU y Europa donde la prevalencia de cáncer gástrico es muy pequeña comparada a la de países latinoamericanos. Es por eso que un reciente consenso realizado en Brasil, recomendó que el umbral de 45 años o más para realizar de entrada endoscopia a pacientes con síntomas dispépticos sin signos de alarma se bajara en nuestros países a 35 años; sin embargo estas recomendaciones son desconocidas y el manejo empírico o la llamada prueba terapéutica se utiliza frecuentemente en nuestro medio, aunque desconocemos su proporción y sus consecuencias. Además se usa de manera indiscriminada con el altísimo riesgo que esto con lleva al ocultar los síntomas de un probable cáncer gástrico o hacer que estos se diagnostique de forma tardía. Es por eso que decidimos realizar un estudio prospectivo para evaluar cual es la frecuencia con la cual se usa la prueba terapéutica o el trata-

miento empírico en los pacientes que consultan por EAP (dispepsia y ERGE) y como ésta afecta los síntomas de los pacientes y los hallazgos endoscópicos, para poder dar recomendaciones de su uso y valorar subgrupos de pacientes donde puede ser útil.

Objetivos

Objetivo general

Esta investigación tiene como propósito estimar la prevalencia con la cual se formula la terapia empírica o prueba terapéutica con inhibidores de la secreción ácida en los pacientes con EAP, específicamente aquellos con dispepsia y reflujo gastroesofágico, así como medir el impacto de esta en los hallazgos endoscópicos.

Objetivos específicos

Describir la frecuencia con la cual se usa la terapia empírica en pacientes enviados para endoscopia digestiva alta.

Identificar el impacto de la terapia empírica en la evolución de los síntomas de RGE y dispepsia.

Cuantificar el efecto de la terapia empírica en los hallazgos endoscópicos de esófago, estomago y duodeno.

Identificar grupos de riesgo con base en las características clínicas con el fin de orientar de manera efectiva la terapia empírica y el uso de la endoscopia.

Sujetos y métodos

Tipo de estudio

Se trata de un estudio de prevalencia analítico o "cross/sectional", cuyo protocolo fue aprobado por el comité de ética institucional desarrollado bajo el concepto de las buenas practicas clínicas y en todos los casos se contó con el consentimiento informado de cada uno de los participantes.

Población de estudio y muestra

La población de estudio fueron todos los pacientes remitidos a la unidad de gastroenterología de la Clínica CARLOS LLERAS DEL ISS entre los meses de octubre del año 2001 y abril del 2002.

Muestra. Durante este periodo se tomaron los pacientes que cumplieron los criterios de inclusión, no presentaron criterios de exclusión y aceptaron participar voluntariamente.

Criterios de inclusión

1. Pacientes que aceptaron participar de forma voluntaria.
2. Pacientes enviados al servicio de gastroenterología para endoscopia digestiva alta diagnóstica, cuya indicación fuera exclusivamente EAP, definida esta como la presencia de dolor crónico en la parte superior y central del abdomen (dispepsia)

y /o la presencia de pirosis de más de una vez por semana (ERGE).

3. En caso de recibir bloqueadores de la secreción ácida (bloqueador H₂ e inhibidores de bomba) estos deben haberse consumido por 4 o más semanas continuas.

Criterios de exclusión

Se excluirían del estudio todos los pacientes con;

1. Negativa del paciente para ingresar al protocolo.
2. Enfermedad renal crónica terminal (IRC).
3. Ascitis.
4. Reciente infarto agudo del miocardio
5. Obstrucción intestinal.
6. Contraindicaciones conocidas para EVDA
7. Paciente con sangrado digestivo alto
8. Pacientes enviados para EVDA de urgencias.
9. Pacientes con antecedentes quirúrgicos del estómago.
10. Pacientes con indicaciones diferentes a dispepsia tales como anemia, diarrea crónica
11. Pacientes con contraindicaciones para toma de biopsia como trastornos de coagulación.
12. Cualquier impedimento en la memoria o en el lenguaje que comprometa la calidad de la información suministrada.
13. Haber recibido en las últimas 6 semanas anticólicos, procinéticos, analgésicos o antiácidos.
14. Presentar los criterios Roma II de intestino irritable.

Muestreo

Estimando una probabilidad de 50% de no recibir tratamiento en presencia de EAP y utilizando un intervalo de confianza de 95% un poder de 80% para detectar un OddsRatio (OR) mayor o igual a 1.9, se hizo necesario incluir un total de 364 individuos, correspondiendo un mínimo de 182 por grupo.

Intervención

Estandarización

Cada paciente recibió de parte de la auxiliar de enfermería la información relacionada con los objetivos del estudio: conocer la frecuencia con la cual los médicos generales utilizan el tratamiento empírico en los pacientes con enfermedad ácido péptica además de evaluar si esta terapia afecta o no la evolución de los síntomas iniciales y los hallazgos endoscópicos; una vez la enfermera se aseguraba que el paciente había entendido los objetivos del proyecto, se solicitaba su participación voluntaria para ingresar a este.

Aplicación del formulario

Una auxiliar de enfermería previamente entrenado en el tema del estudio fue designada para que aplicara el instrumento a cada paciente, la informa-

ción consignada en este era totalmente desconocida por el gastroenterólogo al momento de practicar la esofago gastroduodenoscopia. Aunque no se calculó test de concordancia, previo a la aplicación del instrumento se adelantó una prueba piloto en 30 individuos, lo que permitió hacer ajustes.

El formulario contenía entre otros datos los siguientes;

Información general; como nombre, edad, sexo, estado civil, estrato socioeconómico, ocupación. Luego se indagaron los síntomas que motivaron el examen, antecedentes personales y familiares.

Información específica

Se averiguaron todos los síntomas relacionados con la dispepsia y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE).

Se clasifico la dispepsia en los subgrupos aceptados actualmente de acuerdo al síntoma cardinal que refería el paciente (7).

- 1- **Tipo úlcera;** si predominaba dolor tipo ardor epigástrico, vacío-fatiga o hambre dolorosa.
- 2- **Tipo dismotilidad;** llenura, pesantez post-prandial, distensión, cólico, flatulencia, náuseas, vómito
- 3- **Tipo indeterminado;** si no hay un predominio claro de síntomas lo cual puede ocurrir hasta en 40% de los pacientes.

A los pacientes se les pregunto si estaban consumiendo algún bloqueador H₂ de la histamina (ranitidina, cimetidina, famotidina) o inhibidor de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol o esomeprazol) por 4 semanas o más de forma continua. Si la respuesta era positiva se registraba la dosis que estaban tomando y el tiempo en semanas que lo venían consumiendo. También se registró el consumo de antiácidos pero no fue objeto de evaluación por su poca interferencia en el bloqueo de la secreción ácida.

En el formulario también se registraban los hallazgos endoscópicos.

Todas las endoscopias fueron realizadas por alguno de los gastroenterólogos participantes los cuales realizan más de 5000 exámenes al año y quienes desconocían las respuestas dadas por el paciente en el formulario.

Una endoscopia fue considerada como negativa para un hallazgo endoscópico estructural cuando era normal o solo evidenciaba un eritema en parches del fondo, cuerpo o antro del estómago (gastritis crónica antral, corporal, fundica o pangastritis). Los hallazgos endoscópicos fueron clasificados de acuerdo a los criterios de Savary y Miller para esofagitis (24), Jonson y cols (25) para hernia hiatal, Myren y Serck-Hansenn (26) para gastritis, Venables (27) para duodenitis etc y Bernersen (28) para úlcera péptica.

Se tomaron biopsias cuando los hallazgos endoscópicos lo justificaban a si como la prueba de ureasa rápida para *H. Pylori* en todos los pacientes.

Metodología

Una vez el paciente ingresaba al servicio de gastroenterología era entrevistado por la enfermera en un consultorio independiente de la sala de endoscopia; posteriormente era trasladado a la sala de procedimientos, aquí otra auxiliar explicaba la secuencia del procedimiento endoscópico. Previa aplicación de lidocaína en spray al 5%, 4 puff en la región orofaríngea se realizaba dicho procedimiento e inmediatamente se procedía a registrar en hoja individual los hallazgos endoscópicos.

Luego se analizaban los grupos de acuerdo a si habían recibido o no terapia empírica y de acuerdo al tipo de EAP; ERGE o dispepsia.

Si el paciente estaba recibiendo tratamiento continuo por más de 4 semanas se incluía en el grupo I, Si el paciente no estaba recibiendo tratamiento se incluía en el grupo II el resto eran excluidos.

Análisis estadístico

Empleando el paquete estadístico EPI INFO versión 6.04 se realiza el análisis de distribución de frecuencias, calculando proporciones para variables dicotómicas y medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas, se fijó un valor alfa de 5%, un intervalo de confianza de 95%, para establecer significancia estadística entre variables discretas se empleó la prueba de Chi cuadrado.

Resultados

Aceptaron participar en el estudio 690 personas de las cuales se excluyeron 81; 5 pacientes que se negaron a colaborar con el examen, ICC descompensada (5 pacientes), IRC terminal (4 pacientes), 66 pacientes con síntomas de Síndrome de intestino irritable (SII) y no de dispepsia.

En total fueron evaluados 609 pacientes con un promedio de edad de 49.5 años (15.3), el 57.8% correspondían al sexo femenino; el índice de masa corporal (IMC) promedio de la población fue 24.7 (3.8).

Como se observa en la Tabla 1, se compararon las principales características de los dos grupos, con prueba terapéutica o tratamiento empírico (grupo I) y sin prueba terapéutica (grupo II). Obsérvese que no hay diferencias en edad, sexo o IMC. La prueba terapéutica se utilizó en 42.6% de los pacientes.

Debe destacarse que en 34.3% de los pacientes se hallaron alteraciones estructurales a la EVDA (sin incluir los exámenes normales o con gastritis crónica), estos hallazgos fueron significativamente mayores en los pacientes que no venían consumiendo drogas inhibitoras de la secreción gástrica en quienes los hallazgos endoscópicos estructurales fueron al 42.1% contra 24.1% de los pacientes que consumían IBP, o bloqueadores H2 ($p=0.0000$ OR 2,3 [1.6-3.3]).

La frecuencia de esofagitis (grado I-IV) fue de 26.9% en el grupo NO tratado vs 12.3% en el tra-

Tabla 1. Características generales y hallazgos endoscópicos del grupo total y de los pacientes con prueba terapéutica vs. Los pacientes sin tratamiento.

Variable	Todos	Sin tratamiento	Con tratamiento	Valor p intervalos
N	609	349	260	
Edad(ds)	49.5(15.3)	49,9 (15.2)	48.8 (15.4)	NS
Sexo (F)	57.8	54.2	62.7	NS
IMC	24,7	24,6	24,8	NS
RGE (%)	169(27.8)	90(25.8)	79 (30.4)	NS
Dispepsia (%)	440(72.2)	259 (74.2)	181 (69.6)	NS
Tipo úlcera	49.6%	53%	45%	
Tipo dismotilidad	13.6%	12%	15.8%	
Tipo indetermina	9.7%	9.5%	10%	
Duración síntomas (meses)	14.4	13.1	16.1	0.0001
Hallazgos estructurales EVDA	34.3	42.15	24.1	0.0000 OR2,3 (1.6-3.3)
Esofagitis péptica	20.5%	26.9%	12.3%	0.00001
Grado I	16.9%	22.6%	9.2%	OR 2.62 1.66 - 4.18
Grado II		2.6%	2.8%	2.3%
Grado III	0.16%	0.2%	0	
Grado IV	1%	1.1%	0.76%	
Úlcera duodenal	7%	8.5%	5%	NS
Úlcera gástrica	3.6%	1.8%	4.2%	NS
Cáncer gástrico	3.6%	4.8%	2.6%	NS
Respuesta a la drogas			64.6%	
Signos de alarma				
Perdida peso	4.2%	5.4%	2.7%	NS
Anemia	0.5%	0.8%	0	NS
Disfagia	5.7%	5.4%	6%	NS

tado valor $p=0.000$ -OR: 2.63 (1.66-4.18). La úlcera péptica (duodenal y gástrica) se presentó en 10.3% vs 9.2% ($p=ns$) del grupo no tratado vs el tratado y el cáncer gástrico en el 4.8% vs 2.6% ($p=ns$) en el grupo no tratado vs el tratado respectivamente. No se presentaron diferencias en la presencia de esófago de Barret.

De toda la población de pacientes los que presentaron un cuadro clínico compatible con ERGE fueron 169 (27.7%), estos pacientes se analizan en la Tabla 2. Nótese que 79 (46.7%) recibieron prueba terapéutica, la cual fue con bloqueadores (H2) en 33 (41.7%) y con inhibidores de bomba de protones (IBP) en 46 (58.3%). No se encontraron diferencias significativas en edad, sexo o IMC entre los grupos tratados y los no tratados ni en los subgrupos que recibieron H2 o IBP.

Los pacientes que no venían recibiendo tratamiento presentaban esofagitis péptica (grado I-IV) en 62.2% y 51.5% de los pacientes con RGE que recibían (H2) tenían esofagitis (grado I-IV) comparado con solo 6.3% ($p=0.0005$ OR 15.23(3.5-76)) de los que recibían IBP, así mismo 60.6% de los pacientes en tratamiento con H2, mejoraron sus síntomas de REG vs 76.08% de los que recibían IBP ($p=NS$).

Ninguno de los pacientes en tratamiento empírico por RGE tenía cáncer gástrico ni úlcera duodenal, pero 6.02% vs 2.1% presentaba úlcera gástrica para los grupos con H2 vs IBP.

En la Tabla 3, podemos observar las principales características del grupo de pacientes en los cuales predominó la dispepsia (440). En esta Tabla se muestra la población que no recibió tratamiento (259) y la que lo recibió (181) dividida de acuerdo a la droga usada. No se presentaron diferencias significativas en edad, sexo o IMC. Debe destacarse que tampoco se presentaron diferencias en la presencia de úlcera duo-

denal pero todos los pacientes con esta lesión tenían prueba de ureasa rápida para *Helicobacter pylori* positivo. La respuesta al tratamiento fue superior cuando se usó IBP ($p=0.0004$) y en los pacientes que recibían este medicamento había dos (2.2%) que tenían cáncer gástrico.

En la Tabla 4, se muestran los datos de los pacientes con dispepsia, por grupos de edad (menor 30 años, 30-44 y mayores 45 años). No existieron diferencias en sexo, IMC o duración de los síntomas. Los pacientes mayores de 45 años tenían cáncer gástrico en 7.6%(4.8% tratados y 9.5% no tratados), ningún paciente menor de 30 años tenía cáncer, el cual si se presentó en 3% de los pacientes de 30-44 años no tratados. Estos a su vez presentaron UD en 8.6% (4.1% tratados y 11.9% no tratados).

Discusión

Los resultados del presente trabajo señalan que en nuestro medio se usa muy frecuentemente la prueba terapéutica (42.6%). Su formulación en los pacientes con enfermedad ácido péptica se hace de manera indiscriminada al no tener en cuenta el tipo predominante de síntomas: reflujo gastroesofágico o dispepsia.

Debe destacarse que en 34.3% de los pacientes se encontraron algunos hallazgos estructurales a la EVDA, los cuales fueron significativamente mayores en los pacientes que no venían consumiendo drogas inhibidoras de la secreción gástrica (sin prueba terapéutica) 42.1% contra 24.1% de los pacientes que consumían IBP, o bloqueadores H2 (prueba terapéutica). Esto debe llamar la atención a los médicos generales sobre la formulación de estos medicamentos antes de enviar al paciente a la endoscopia ya que por su fuerte poder inhibidor de la secreción gá-

Tabla 2. Principales características de los pacientes con diagnóstico clínico de ERGE.

Variable	RGE Sin tratamiento	Tratados con H2	Tratados con IBP	Valor p intervalos
N	90	33	46	
Edad(ds)	53.6(14.6)	53.7(17.7)	52.6(14.1)	NS
Sexo (F)	55.6	61.5	69.4	NS
IMC	25.8	27.4	25.2	NS
Duración síntomas (meses)	17.3	22.5	29.5	
0.00001				
Hallazgos				
EVDA				
Esofagitis péptica	62.2%	51.5%	6.3%	0.0005
Grado I	50.0%	36.4%	4.2%	OR 15.23
Grado II	7.8%	15.1%	2.1%	3.5-76.2
Grado III	3.3%	0%	0	
Grado IV	1.1%	0%	0%	
Úlcera duodenal	2.2%	0	0	NS
Úlcera gástrica	1.1%	6.06%	2.1%	NS
Cáncer gástrico	0.	0	0	
Respuesta a la drogas		60.6%	76.08%	NS
Signos de alarma				NS
Perdida de peso	1.1%	0	0	
Anemia	0	0	0	
Disfagia	15.6%	0	2.1%	0.02

Tabla 3. Principales características de los pacientes con diagnóstico clínico de dispepsia.

Variable	Dispepsia sin tratamiento	Tratados con H2	Tratados con IBP	Valor p intervalos
N	259	88	93	
Edad(ds)	48.7(15.2)	48.2(15.0)	46.7(15.3)	NS
Sexo (F)	53.7	65.9	55.9	NS
IMC	24.2	24.4	24.4	NS
Duración síntomas(meses)	11.6(17.1)	12.6(18)	11.7(14.6)	Ns
Hallazgos EVDA				
Esofagitis péptica	10.6%	4.4%	6.5%	0.00001
Grado I	9.3 %	3.4%	5.4%	OR 11.5
Grado II	1.2%	1.1%	0 %	4.28-32
Grado III	0 %	0%	0	
Grado IV		0.1%	0%	1.1%
Úlcera duodenal	10%	6.8%	6.5%	NS
Úlcera gástrica	3.5%	3.4 %	2.2%	NS
Cáncer gástrico	6.6%	3.4%	2.2%	NS
Bulboduodenitis	9.3%	9.1%	6.5%	NS
Gastritis crónica	50.2%	65.9%	67.8%	NS
<i>Helicobacter p.</i>	90.7%	93.3%	94.3%	NS
Respuesta a la drogas		48.9%	74.2%	0.0045 OR 0.33 0.17-0.65
Tipo de dispepsia				
úlceras	71.4%	65.9%	62.4%	NS
dismotilidad	16.2%	21.6%	21.5%	NS
indeterminada	12.4%	10.2%	16.1%	NS
Signos de alarma				NS
Pérdida de peso	6.6%	4.5%	3.2%	NS
Anemia	0	0	0	NS
Disfagia	1.9%	0	1.1%	SN

Tabla 4. Principales hallazgos endoscópicos en los pacientes dispépticos por grupos de edad.

Variable	Menos 30 años		30 a 44 años		Mayor 45	
N	58		116		262	
Prueba terapéutica	SI	NO	SI	NO	SI	NO
Sexo (F) %	70.4	58.1	63.3	57.2	56.7	52.5
IMC	22.8	21.8	23.9	24.5	25.2	24.6
Duración síntomas (meses)	11.1	10.5	11.7	14.0	12.7	11.6
EVDA(%)						
Esofagitis	3.7	16.1	6.1	10.5	5.8	10.1
Úlcera duodenal	7.4	9.7	4.1	11.9	7.7	8.9
Úlcera gástrica	0	3.2	2.0	0	3.8	5.1
Cáncer gástrico	0	0	0	3.0	4.8	9.5
Respuesta terapéutica (%)	66.7	63.3	60.6			

trica ocultan hallazgos estructurales que no permiten hacer un adecuado diagnóstico del paciente y principalmente pueden ocultar síntomas y hallazgos endoscópicos en pacientes con cáncer gástrico.

De manera similar a reportes locales previos, encontramos una prevalencia de carcinoma gástrico de 3.6%, de esofagitis péptica igual a 20.5%, de úlcera péptica (*Helicobacter pylori* positiva) del 10.6, lo que equivale a una prevalencia de enfermedad estructural del 34.7%, superior a lo publicado en la literatura universal (12,13); es bien conocido el hecho de que no garantizar la erradicación de *Helicobacter pylori* constituye una invitación a la cronicidad y por ende a las complicaciones de la úlcera péptica crónica (17); la cifra de 34.7% de enfermedad

estructural resulta bastante preocupante al evaluar la pertinencia de la terapia empírica indiscriminada para pacientes con enfermedad ácido péptica.

Los resultados de la terapia empírica en pacientes con síntomas de reflujo gastroesofágico en ausencia de síntomas de alarma son contundentes, el no formularlo incrementa en 15 veces (OR = 15, IC 95% 3.5-76) la probabilidad de encontrar erosiones a la esofagoscopia; por otra parte formularlos conlleva una reducción de 45.2% en la probabilidad de presentar síntomas (RAR = 51.5 -6.3).

Cuando se evaluaron los pacientes por cada uno de los subgrupos de EAP(dispepsia y RGE) al analizar primero los pacientes con RGE en cuanto al impacto que tuvo la prueba terapéutica en ellos, encontramos que

no existieron diferencias significativas en el subgrupo tratado (H2 o IBP) y el no tratado en cuanto a edad, sexo o IMC, pero si se evidenció marcada diferencia en los hallazgos endoscópicos a nivel del esófago encontrando que el grupo tratado y especialmente los que venían recibiendo IBP presentaron menor esofagitis péptica que el no-tratado o el que recibía H2, y además estos mismos pacientes presentaron una tendencia mayor a mejorar sus síntomas de RGE. Si tenemos en cuenta además que en el grupo de pacientes con RGE no se presentó ningún caso de cáncer gástrico podemos considerar que pudiera recomendarse dar una prueba terapéutica con IBP por 4 o más semanas en los individuos con EAP en la cual predomine la pirosis como síntoma es decir con RGE ya que no solo hay mejoría sintomática si no al menos hallazgos de complicaciones o lesión a nivel del esófago.

En los pacientes con dispepsia (440), 41.1% estaba recibiendo prueba terapéutica, los que recibían IBP (46) tuvieron una respuesta terapéutica de 76%. En estos pacientes encontramos una proporción similar de ulcera duodenal en la cual todos los pacientes tratado y no tratados tenían una prueba positiva para *H. Pylori*. Esto significa que si a estos pacientes en prueba terapéutica no se les detecta la infección están condenados a tratamientos crónicos, costosos y a riesgo de complicaciones de su ulcera duodenal. Además la proporción de cáncer gástrico fue similar, Por ello consideramos que pacientes con dispepsia en nuestro medio no deben recibir una prueba terapéutica para el control de sus síntomas sino deben ser valorados con endoscopia digestiva alta. Aunque nuestro trabajo no fue diseñado para establecer cual es el límite de edad a partir del cual debe realizarse una endoscopia en un paciente con dispepsia, nosotros analizamos a este grupo de pacientes en tres subgrupos de edad; uno con base en las recomendaciones de la sociedad americana (12); EVDA en mayores de 45 años, otro con base en las recomendaciones del consenso latinoamericano; EVDA en mayores de 30 años y los comparamos con un grupo de pacientes menores de 30 años. Nuestro estudio sugiere que en nuestro medio el umbral ideal de edad sería realizar EVDA en pacientes mayores de 30 años con síntomas dispépticos, ya que 3% de los pacientes no tratados, en este grupo presentaron cáncer gástrico, además 4.1% de los tratados y el 11.9% tenían UD pero todos con *H. pylori* positiva, esto quiere decir que si a estos pacientes no se les realiza la EVDA están condenados a tratamientos crónicos, costos y a complicaciones porque sabemos que el tratamiento de la UD no solo requiere drogas bloqueadores de la secreción ácida si no además tratamiento antibiótico para su curación y evitar recurrencias. No olvidemos que en nuestro medio la EVDA es un examen ampliamente disponible y económico.

Conclusiones

1. La prueba terapéutica es usada muy frecuentemente en nuestro medio (46.2%) y de forma indiscriminada.
2. Los pacientes que están consumiendo inhibidores de la secreción de ácido tienen menos hallazgos endoscópicos que los pacientes que están sin medicación. (24.1% vs 42.1% $p=0.0000031$)
3. Los pacientes con RGE que reciben prueba terapéutica presentan menos hallazgos y complicaciones endoscópicas en el esófago (esofagitis), más significativos cuando se usa un IBP que un H2.
4. En pacientes con RGE es costo efectivo dar prueba terapéutica pero con un IBP, ya que presentan mayor respuesta sintomáticas y menores hallazgos endoscópicos.
5. Los pacientes con dispepsia presentan una importante respuesta al tratamiento empírico.
6. Los pacientes con dispepsia con tratamiento o sin él presentan una frecuencia importante de ulcera péptica sin diferencias significativas y un porcentaje elevado de cáncer gástrico (5%)
7. Los pacientes con dispepsia menores de 30 años no presentan en la endoscopia lesiones significativas, las cuales si se presentan en el grupo de 30-44 años, y mucho mas en los mayores de 45 años.
8. En los pacientes dispépticos no es recomendable la prueba terapéutica porque a pesar de que se presenta una buena respuesta sintomática, se detecta cáncer hasta en 5% y gran numero de UD y UG que requieren tratamientos adicionales.
9. Aunque nuestro hospital es un centro de referencia para poder generalizar estos resultados y dar recomendaciones se necesita la realización de estudios multicéntricos y con mayor numero de pacientes.

Referencias

1. Heading RC. Definitions of dyspepsia. *Scand J Gastroenterol* (Suppl) 1991;182:1-6.
2. 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.
3. Drossman DA, Li Z, Andruzzi E, Temple RD, Talley NJ, Thompson WG, et al. U.S. householder survey of functional gastrointestinal disorders. Prevalence, sociodemography, and health impact. *Dig Dis Sci* 1993; 38:1569-80.
4. Soll AH. Medical treatment of peptic ulcer disease. Practice guidelines. *JAMA* 1996;275:622-9 (Published erratum in *JAMA* 1996;275:1314).
5. Lambert JR. The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia.. A debate-for. *Gastroenterol Clin North Am* 1993; 22: 141-51.
6. Talley NJ. The role of Helicobacter pylori in nonulcer dyspepsia.. A debate-against. *Gastroenterol Clin North Am* 1993;22:153-67.
7. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998;114:582-95.
8. Fisher RS, Parkman HP. Management of nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1376-81.
9. Richter JE. dyspepsia.: organic causes and differential characteristics from functional dyspepsia.. *Scand J Gastroenterol* (Suppl) 1991;182:11-6.
10. Thompson WG. Nonulcer dyspepsia. *Can Med Assoc J* 1984;130:565-9. A
11. Endoscopia in the evaluation of dyspepsia. *Ann Intern Med* 1985; 102:266-9.

12. **Talley NJ, Zinsmeister AR, Schleck CD, Melton LJ** 3d. dyspepsia. and dyspepsia. subgroups: a population-based study. *Gastroenterology* 1992;102(4 pt1):1259-68.
13. **Colin-Jones DG.** dyspepsia. update. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1995;210:32-5.
14. **Adang RP, Vismans JF, Talmon JL, Hasman A, Ambergen AW, Stockbrugger RW.** Appropriateness of indications for diagnostic upper gastrointestinal endoscopy: association with relevant endoscopic disease. *Gastrointest Endosc* 1995;42:390-7.
15. **Brenner H, Rothenbacher D, Bode G, Adler G.** The individual and joint contributions of Helicobacter pylori infection and family history to the risk for peptic ulcer disease. *J Infect Dis* 1998;177:1124-7.
16. **Kurata JH, Nogawa AN.** Meta-analysis of risk factors for peptic ulcer. Nonsteroidal antiinflammatory drugs, Helicobacter pylori, and smoking. *J Clin Gastroenterol* 1997;24:2-17.
17. **Eastwood GL.** Is smoking still important in the pathogenesis of peptic ulcer disease? *J Clin Gastroenterol* 1997;25(suppl 1):S1-7.
18. **Zell SC, Budhraja M.** An approach to dyspepsia. in the ambulatory care setting: evaluation based on risk stratification. *J Gen Intern Med* 1989;4:144-50.
19. Management of dyspepsia: report of a working party. *Lancet* 1988; 1(8585):576-9.
20. **McColl K, Murray L, El-Omar E, Dickson A, El-Nujumi A, Wirz A, et al.** Symptomatic benefit from eradicating Helicobacter pylori infection in patients with nonulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998;339:1869-74.
21. **Rabeneck L, Graham DY.** Helicobacter pylori: when to test, when to treat (Editorial). *Ann Intern Med* 1997;126:315-6.
22. **Ebell MH, Warbasse L, Brenner C.** Evaluation of the dyspeptic patient: a cost-utility study. *J Fam Pract* 1997;44:545-55 (Published erratum in *J Fam Pract* 1997;45:169).
23. **Nyren O.** Therapeutic trial in dyspepsia: its role in the primary care setting. *Scand J Gastroenterol (Suppl)* 1991;182:61-9.
24. **Savary M, Miller G.** der oesophagus. Lehrbuch and endoskopcher. Atlas, Solothur: Gassmann, 1977.
25. **Jonhsson F.** Symptoms and endoscopic findings in the diagnostic of gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol* 1987;22:714-8.
26. **Myren J.** The gastroscopic diagnostic of gastritis. *Scand J Gastroenterol* 1974;9:457
27. **Venables CW.** Duodenitis. *Scand J Gastroenterol* 1985;20:91-7
28. **Bernestein B, Jonhson R.** Towards a true prevalence of peptic ulcer. *Gut* 1990;31:989-92.