

REMFI-Nº7 (Antiulcerosos y procinéticos. Dispepsia no investigada)

INTRODUCCIÓN /PLANTEAMIENTO DE LA SITUACIÓN ACTUAL

1.- OBJETO DE ESTE RESUMEN

En la práctica clínica en el tratamiento de la dispepsia se emplean, según guías de práctica clínica, fármacos inhibidores de la bomba de protones y los antagonistas de receptores H2.

2.- MEDICAMENTO

Los fármacos inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol, esomeprazol) están indicados para las siguientes patologías entre las que no se incluye la dispepsia:

- Prevención de la gastropatía por AINEs
- Tratamiento de la úlcera gastroduodenal
- Prevención secundaria de úlcera gastroduodenal
- Erradicación de *Helicobacter pylori*
- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Síndrome de Zollinger Ellison

Los fármacos antagonistas de receptores H2 (ranitidina y famotidina) están indicados para las siguientes patologías:

- Úlcera duodenal
- Úlcera gástrica benigna
- Síndrome de Zollinger – Ellison
- Tratamiento de hemorragia esofágica y gástrica con hipersecreción y profilaxis de la hemorragia
- recurrente en pacientes con úlcera sangrante
- Esofagitis por reflujo y tratamiento de los síntomas asociados
- En el preoperatorio, en pacientes con riesgo de síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson), especialmente pacientes obstétricas durante el parto.

Estos fármacos son utilizados tanto en la dispepsia no investigada como en la dispepsia funcional, recogidos en las diferentes guías de práctica clínica.

3.- SITUACIÓN ACTUAL DEL MEDICAMENTO EN LA COMUNITAT VALENCIANA

La utilización de los fármacos inhibidores de la bomba de protones (IBP) en los últimos años ha producido un aumento considerable, reflejado en las dosis diarias por cada 1.000 habitantes:

Entre los distintos IBP existe una diferencia de utilización, siendo el omeprazol el fármaco más utilizado, el cual es el fármaco más coste-efectivo de todos los IBPs.

En 2013 el importe generado por este grupo de fármacos supuso un total de 50.5 millones de euros, que corresponden a un total de 7.649.002 millones de recetas.

Al realizar el análisis de los diagnósticos por los que se estaba prescribiendo este grupo de fármacos observamos que la dispepsia es uno de los diagnósticos más utilizados con un total de 453.053 pacientes en farmacoterapia en el año 2013 para el tratamiento de la dispepsia con un IBP.

La presentación más prescrita es la de Omeprazol 20 mg 28 capsulas, con un nº 131 millones de DDD en 2013, y una dosis por cada 1.000 habitantes día de 78.11.

Estos fármacos se están prescribiendo en una población que se distribuye en casi todos los grupos de edad en adultos.

Datos del Gestor de la Prestación Farmacéutica GAIA.

4.- PROBLEMA DE SALUD

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

La dispepsia, es definida como la presencia de síntomas que se atribuyen al área gastroduodenal (o al tracto digestivo superior), siendo los más frecuentes la pesadez postprandial, la saciedad precoz, el dolor y/o el ardor epigástrico.

Cualquier paciente que presente síntomas de dispepsia al que no se le hayan realizado estudios para averiguar la etiología de los síntomas se considerará que es un paciente con dispepsia no investigada.

Los síntomas y signos de alarma en un paciente con dispepsia no investigada que obligan a la realización de estudios complementarios son: edad superior a 55 años al inicio de los síntomas, pérdida de peso significativa no intencionada, vómitos intensos y recurrentes, disfagia, odinofagia, signos de sangrado digestivo (anemia, hematemesis o melena), masa abdominal palpable, ictericia, linfadenopatía, antecedentes personales o familiar de neoplasia del tracto digestivo alto.

Criterios diagnósticos para dispepsia funcional (de acuerdo con la clasificación de Roma III):

“Síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de médicos considera que tienen su origen en la región gastroduodenal, siendo estos síntomas la pesadez posprandial, saciedad precoz, dolor y ardor epigástrico”.

Los síntomas pueden ser continuos o intermitentes y estar o no relacionados con la ingesta de alimentos. Los síntomas deben haber aparecido al menos 6 meses antes del diagnóstico y estar activos durante al menos 3 meses. Requiere un estudio diagnóstico adecuado que incluya, al menos, una endoscopia normal y la ausencia de infección por *Helicobacter pylori* y que excluya cualquier enfermedad orgánica, sistémica o metabólica que justifique los síntomas.

Epidemiología:

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

solamente de cómo se realizan las preguntas, sino de cómo son interpretadas por el propio enfermo y por el médico. La prevalencia de dispepsia funcional es difícil de determinar.

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

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

5.- FORTALEZAS Y DEBILIDADES DE LA EVIDENCIA DISPONIBLE

A pesar que la mayoría de población adulta con síntomas de dispepsia no consulta al médico y opta por la automedicación, la dispepsia representa un motivo de consulta frecuente en atención primaria. Una revisión sistemática (15 estudios) sitúa el porcentaje de consultas por síntomas dispépticos entre el 26% y el 70%.

Esta revisión señala el nivel socio-económico bajo y la infección por *H. pylori* como factores asociados de manera consistente a la consulta por dispepsia. Estudios realizados en nuestro medio estiman una prevalencia del 8% de las consultas en atención primaria.

Este amplio abanico de resultados se explica por la gran variabilidad, tanto en la descripción de los síntomas por parte de los pacientes como en su interpretación por parte de los profesionales sanitarios.

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

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

Un ECA reciente de alta calidad, el estudio DIAMOND101 sugiere, que en pacientes con dispepsia no investigada podría resultar igualmente eficaz y más coste-efectiva una aproximación terapéutica ascendente, iniciando el tratamiento con un fármaco menos eficaz y pasando a uno de mayor eficacia (primero un antiácido, posteriormente un antagonista H₂ y finalmente un IBP) en caso de falta de respuesta, en comparación con la estrategia terapéutica descendente.

Sin embargo, no queda clara la aplicabilidad del estudio, realizado en Holanda, a un entorno como el nuestro donde los fármacos (sobre todo los IBP) son más baratos, las consultas están más sobrecargadas y la prevalencia de infección por *H. pylori* y de enfermedad ulcerosa es notablemente mayor. Por todo ello, la seguridad y eficacia de dicha estrategia ascendente en nuestro sistema sanitario requerirá ser reevaluada. Por tanto, en caso de optar por el

tratamiento empírico antisecretor, la presente guía no recomienda el tratamiento empírico ascendente.

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

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

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

Las condiciones óptimas incluyen la práctica de una endoscopia precoz, con el paciente sintomático, sin tratamiento previo con antisecretores que pueda enmascarar el diagnóstico endoscópico y asociada a la toma de biopsia para evaluar la infección por *H. pylori*.

Sin embargo, los estudios que comparan la endoscopia con otras estrategias diagnóstico-terapéuticas no siempre aportan resultados coincidentes. Un metaanálisis (5 ECA, 1.924 pacientes) observó que el porcentaje de pacientes sintomáticos al año de la gastroscopia fue discreta pero significativamente inferior en el grupo asignado a endoscopia que en el asignado a la estrategia "test and treat" (RR = 0,95; IC 95%: 0,92-0,99). En los cinco estudios se realizó sistemáticamente biopsia para *H. pylori* durante la endoscopia y en dos de ellos, los dos favorables a la endoscopia inicial, los pacientes infectados recibieron tratamiento erradicador. Un estudio posterior que incluía 432 pacientes en Malasia no encontró diferencias entre la endoscopia precoz y la estrategia "test and treat" en cuanto a la mejoría sintomática.

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

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

Tal como se ha descrito previamente, los estudios muestran que la endoscopia inicial es igual o ligeramente más efectiva que la estrategia "test and treat" (véase apartado 4.3.2). Sin embargo,



los mismos estudios confirman que el coste de la endoscopia inicial es mucho más alto que el de la estrategia "test and treat". Por ello, "test and treat" resulta una aproximación altamente coste-efectiva frente a la endoscopia inicial.

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

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

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

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

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

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

Se establece en función de lo anterior los siguientes algoritmos de decisión para el tratamiento de la dispepsia:

Algoritmo para el tratamiento de la dispepsia no investigada

1. En el caso de la **dispepsia asociada con antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y/o ácido acetilsalicílico (AAS)**, se recomienda si es posible la **supresión del fármaco y/o asociar un antisecretores (inhibidor de la bomba de protones)**. Si tras suspender los fármacos y después de un período razonable persisten los síntomas, se puede orientar el cuadro como una dispepsia no investigada y aplicar el algoritmo correspondiente.
2. En los pacientes con uno o más síntomas y signos de alarma **se recomienda una endoscopia digestiva alta para descartar una neoplasia gastroesofágica**.
3. En los pacientes con dispepsia no investigada se recomienda, dejar de fumar, reducir la ingesta de alcohol y tratar el sobrepeso como medidas higiénico-dietéticas coadyuvantes al tratamiento específico.
4. En los pacientes con dispepsia no investigada sin datos de alarma se recomienda la estrategia "test and treat", consistente en realizar una prueba del aliento con urea marcada con ¹³C y si es positiva administrar tratamiento erradicador del *Helicobacter pylori* (aplicar algoritmo de decisión terapéutica corporativo de la AVS en el tratamiento erradicador por infección de *Helicobacter pylori*).
5. En los **pacientes no infectados por *Helicobacter pylori*** se debe administrar un **tratamiento antisecretores con inhibidor de la bomba de protones (IBP) durante 4 semanas**.
6. La persistencia de síntomas de reflujo (pirosis y regurgitación) en ausencia o tras la curación de la infección por *H. pylori* debe orientar al diagnóstico de enfermedad por reflujo gastroesofágico "ERGE" (aplicar algoritmo de decisión terapéutica corporativo de la AVS para el tratamiento de la enfermedad por reflujo gastroesofágico).

Algoritmo para el tratamiento de la dispepsia funcional

1. El diagnóstico de dispepsia funcional incluye la exclusión razonable de cualquier causa de dispepsia orgánica, entre ellas la infección por *H. pylori*.
2. En pacientes infectados con endoscopia alta normal se recomienda curar la infección por *H. pylori* antes de establecer el diagnóstico de dispepsia funcional. Esta estrategia induce un número limitado pero significativo de remisiones a largo plazo.
3. Deben recomendarse las **medidas higiénico-dietéticas** adecuadas y si es necesario las modificaciones de los estilos de vida.
4. El tratamiento farmacológico está orientado a la resolución de los episodios sintomáticos. Como opción terapéutica de primera línea se recomienda los antisecretores, especialmente los **IBP a dosis estándar durante 4 semanas**. En pacientes con **síndrome de distrés posprandial, con predominio de la distensión y la saciedad precoz**, se recomienda administrar un **procinético**.
5. Si la respuesta al tratamiento inicial es satisfactoria, iniciar la retirada del fármaco. Ante una nueva recidiva de los síntomas valorar la utilización del mismo fármaco en forma de tratamiento a demanda o intermitente.
6. Si la respuesta a los IBP no es satisfactoria, insistir en las medidas higiénico-dietéticas, y aumentar la dosis del fármaco.

CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN

1.- SELECCIÓN DEL TRATAMIENTO

La selección del fármaco más adecuado implicado en el tratamiento de la **dispepsia no investigada y la dispepsia funcional** debe realizarse atendiendo a aspectos de **eficacia, seguridad, y coste del tratamiento**.

Por ello, el fármaco de elección es el **omeprazol**, siendo el fármaco con más estudios, que más indicaciones posee y más coste efectivo dentro del grupo de los IBP. Y en caso de intolerancia a IBP los antagonistas de receptores H2.

En función de todo ello se establece el siguiente algoritmo de tratamiento para la dispepsia:

DISPEPSIA NO INVESTIGADA

En caso de H. Pylori positivo seguir las recomendaciones del algoritmo de decisión terapéutica corporativo para la infección por Helicobacter pylori.

En caso de Helicobacter pylori negativo, o en caso de indisponibilidad de determinar el mismo:

Tratamiento de elección: Inhibidor de la bomba de protones (IBP)

Principio activo: **Omeprazol**

Presentación farmacéutica: Omeprazol 20 mg 28 cápsulas

Posología asociada: 20 mg/ 24 h vía oral

DISPEPSIA FUNCIONAL

Tratamiento de elección: Inhibidor de la bomba de protones (IBP)

Principio activo: **Omeprazol**

Presentación farmacéutica: Omeprazol 20 mg 28 cápsulas

Posología asociada: 20 mg/ 24 h vía oral

Pacientes con síndrome de distrés posprandial, con predominio de la distensión y saciedad precoz: Procinéticos

Principio activo: Cinitaprida

Presentación farmacéutica: PF1: 1 mg 50 comp.

PF2: 1mg/ 5ml susp. oral 250 ml

Posología asociada: PF1: 1 c. / 3 veces día 15 min. antes de cada comida

PF2: 2.5ml/ 3 veces día 15 min. antes de cada comida

Principio activo: Levosulpirida

Presentación farmacéutica: PF1: 25 mg 30 comp.

PF2: 25 mg 60 comp.

Posología asociada: PF1: 1 c. / 3 veces día 20 min. antes de cada comida

PF2: 1 c. / 3 veces día 20 min. antes de cada comida

Fármacos del 2º nivel (Justificación)

Fármacos que precisarán de justificación al no uso del nivel 1: intolerancia, dificultad de deglución, interacción, otras justificaciones clínicas que el facultativo indique:

- **Esomeprazol**
- **Pantoprazol**
- **Lansoprazol**
- **Rabeprazol**

2.- POSOLOGÍA

Para los fármacos de segunda elección, la posología será diaria, según presentación y dosis, en función de las necesidades de cada paciente y el juicio clínico del facultativo médico.

3.- DURACIÓN DEL TRATAMIENTO, SEGUIMIENTO Y RETIRADA

La duración máxima del tratamiento inicial de la dispepsia será de **4 semanas**, tras las cuales se deberá evaluar el resultado del mismo. Tras la posterior reevaluación si el paciente precisa de tratamiento continuado podrá realizarse la prescripción para un máximo de 365 días.

El código diagnóstico de dispepsia según la CIE9MC es el 536.8 "Dispepsia".

En caso de que el tratamiento no sea efectivo se valorará la sustitución por otro tratamiento acorde a las indicaciones definidas.

La selección del fármaco más adecuado debe realizarse atendiendo a las contraindicaciones y advertencias de uso descritas en la ficha técnica de cada principio activo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Camilleri M. Functional dyspepsia: mechanisms of symptom generation and appropriate management of patients. *Gastroenterol Clin North Am.* 2007; 36: 649-64.

Delaney B, Ford AC, Forman D, Moayyedi P, Qume M. WITHDRAWN: Initial management strategies for dyspepsia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009; CD0091961.

Hiyama T, Yoshihara M, Matsuo K, et al. Meta-analysis of the effects of prokinetic agents in patients with functional dyspepsia. *J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 22:304-10

Moayyedi P, Soo S, Deeks J, et al. Eradication of helicobacter pylori for non-ulcer dyspepsia. *Cochrane database Syst Rev.* 2006;CD002096.

Talley NJ, Vakil N; Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Guidelines for the management of dyspepsia. *Am J Gastroenterol Hepatol.* 2007; 5: 178-85.

Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, et al. Effects of proton pump inhibitors on functional dyspepsia: a metaanalysis of randomised placebo-controlled trials. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2007;5:178-85

Alcedo J, Perez A. Dispepsia funcional. Tratamiento de las enfermedades gastroenterológicas 3ª ed As. Española de Gastroenterología. Elsevier. Barcelona. 2011: 73-79.

National Institute for clinical excellence. Dyspepsia: managing dyspepsia in adults in primary care. Disponible en URL: CG17 Dyspepsia: NICE guideline last updated: 30 March 2010 (Consultado el 01/12/2010)

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

Evaluación de medicamentos de Castilla La Mancha [Internet]. Servicio de Salud de Castilla La Mancha. (Disponible en:

<http://sescam.jccm.es/web1/profHome.do?main=/profesionales/farmacia/usoRacional/hojasEvaluacion.html>)

Evaluació de nous medicaments de l'ICS [Internet]. Institut Català de la Salut (Disponible en:

<http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments.htm>).

Ficha de Evaluación Terapéutica (FET). Informes sobre nuevos medicamentos [Internet]. Navarra Salud. (Disponible en:

http://www.navarra.es/home_es/Temas/Portal+de+la+Salud/Profesionales/Documentacion+y+publicaciones/Publicaciones+tematicas/Medicamento/FET/)

Evaluación de Novedades Terapéuticas de la Comunitat Valenciana [Internet]. Publicaciones periódicas DGFYPS. Conselleria de Sanitat, Generalitat Valenciana. (Disponible en:

<http://www.san.gva.es/web/dgfyps/evaluacion-de-novedades-terapeuticas>).