



Programa de Doctorado en Deporte y Salud

**ES-REFLUJO: RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO
EPIDEMIOLOGÍCO NACIONAL DE ACIDEZ Y REFLUJO EN
FARMACIA COMUNITARIA.**

Ángela María Puig Moltó

Directora de la tesis

Dra. Dña. Elsa López Pintor

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. Blanca Lumbreras Lacarra

Universidad Miguel Hernández de Elche

2024

La presente Tesis Doctoral, titulada “Es-Reflujo: **Resultados del primer estudio epidemiológico nacional de acidez y reflujo en Farmacia Comunitaria**”, se presenta bajo la modalidad de **tesis por compendio** de las siguientes **publicaciones**:

- **Puig-Moltó M**, Lumbreras B, López-Pintor E. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal symptoms in community pharmacies in Spain: a cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1162370.
 - ✓ DOI: 10.3389/fphar.2023.1162370.
 - ✓ *Front Pharmacol*/ ISSN: 1663-9812
 - ✓ **JCR 2022: IF= 5.6(44/278 Q1)**

- **Puig-Moltó M**, Lumbreras B, Mendive JM, López-Pintor E. Impact of a pharmaceutical algorithm on patients with upper-gastrointestinal symptoms: A pre-post intervention study. *Prev Med.* 2024;180:107885.
 - ✓ DOI: 10.1016/j.ypmed.2024.107885.
 - ✓ *PREV MED*/ EISSN: 1096-0260
 - ✓ **JCR 2022 IF=5,1 (41/169 Q1)**

- López-Pintor E, **Puig-Moltó M**, Lumbreras B. EsReflux Protocol: Epidemiological Study of Heartburn and Reflux-like Symptoms in Spanish Community Pharmacies. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):9807.
 - ✓ DOI: 10.3390/ijerph19169807
 - ✓ *Int J Environ Res Public Health* / EISSN: 1660-4601
 - ✓ **JCR 2021: IF= 4.614(100/279 Q2)**
 - ✓ **SJR 2022/2023: Q2**

Otras publicaciones incluidas en la tesis:

La doctoranda desea hacer constar que una cuarta publicación se encuentra a fecha de redacción de este manuscrito en la ronda final de revisión por pares en la revista *Annals of Family Medicine* (JCR 2022 IF=4.4 (49/169), estando por tanto pendiente de publicación. Es por ello que, si bien no se ha incluido en el compendio de los artículos incluidos en el compendio, dicho trabajo completa esta tesis doctoral y las directoras de esta tesis junto con la doctoranda han creído conveniente incluir los resultados del mismo en este manuscrito.

- **Puig-Moltó M**, Lumbreras B, López-Pintor E. Improving proton-pump inhibitor adherence intervention between Primary care and Community Pharmacies: A Pre-Post Intervention Study.

La Dra. Dña. ELSA LÓPEZ PINTOR directora, y la Dra. Dña. BLANCA LUMBRERAS LACARRA, codirectora de esta Tesis Doctoral

INFORMAN:

Que Dña. ÁNGELA MARÍA PUIG MOLTÓ ha realizado bajo nuestra supervisión el trabajo titulado **“ES-REFLUJO: RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL DE ACIDEZ Y REFLUJO EN FARMACIA COMUNITARIA”**, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo con el Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmamos para los efectos oportunos, en Alicante a de 2024

Directora de la tesis

Codirectora de la tesis

Dra. Dña. Elsa López Pintor

Dra. Dña. Blanca Lumbreras Lacarra

El Dr. Francisco Javier Moreno Hernández, Coordinador/a del Programa de Doctorado en Deporte y Salud

INFORMA:

Que Dña. Ángela María Puig Moltó ha realizado bajo la supervisión de nuestro Programa de Doctorado el trabajo titulado **“ES-REFLUJO: RESULTADOS DEL PRIMER ESTUDIO EPIDEMIOLÓGICO NACIONAL DE ACIDEZ Y REFLUJO EN FARMACIA COMUNITARIA”**, conforme a los términos y condiciones definidos en su Plan de Investigación y de acuerdo al Código de Buenas Prácticas de la Universidad Miguel Hernández de Elche, cumpliendo los objetivos previstos de forma satisfactoria para su defensa pública como tesis doctoral.

Lo que firmo para los efectos oportunos, en Alicante a xxxxxxx de 2024

Prof. Dr. D. Francisco Javier Moreno Hernández, Coordinador/a del Programa de Doctorado en Deporte y Salud

Agradecimientos

Agradecimientos

El desarrollo de este proyecto ha sido un proceso de crecimiento a nivel profesional y nivel personal. Empecé recién graduada sin saber mucho del mundo de la investigación, y a día de hoy me siento orgullosa de haber conseguido lo que un día me pareció lejano y complicado. Estoy segura de que esta experiencia la voy a recordar siempre, y aunque a veces el camino ha sido duro, ha merecido la pena y es algo que sé que nunca se me va a olvidar.

Todo este crecimiento personal y profesional se lo debó en gran medida a mis dos tutoras las Dras Elsa López y Blanca Lumbreras, que desde el principio vieron en mí algo que yo todavía no veía, siempre han apostado por mí, me han acompañado y ayudado en todo momento. Me han acogido y aconsejado desde el primer principio, y me han hecho sentir en familia. No todo el mundo tiene la suerte de recibir este apoyo en su trabajo.

Por otro lado, doy las gracias a todo el departamento de Salud Pública, y a mis compañeros que han hecho que los días fueran mucho más fáciles y siempre han estado para ayudarme con cualquier cosa. Gracias a Elisa, María José, Lucy, Marta, Sergio, Abraham, Gema, Joaquín y María José.

La mención especial se la hago a Sergio, que ha estado horas y horas escuchando todos mis quejas y agobios, y gracias a él durante el proceso que me demostró que podía con todo y encima me hizo correr una media maratón.

Por otro lado, tengo que dar las gracias a mis padres y a mi hermano Javi. Mis padres me han acompañado, impulsado y me han apoyado siempre en todos los ámbitos de mi vida. Son mi pilar fundamental y no sería la persona que soy sin ellos. Gracias a mi madre por darme siempre su dulzura y dedicación, y sobre todo a mi padre por ayudarme con cualquier cosa que le pida, gracias a mi informático personal por dedicar esas horas a mi tesis porque sin él, todos sabemos que aún no tendría formato. Y a mi hermano Javi, por mostrarme siempre la empatía que le caracteriza.

Y gracias a Manu, mi pareja y mejor amigo. Sin él no habría sido capaz de gestionar ninguna emoción. Gracias por hacerme todos los días la cena, por obligarme a despejarme, por hacerme desconectar y

siempre hacerme reír. Gracias a ti me creo quién soy, porque no hay persona que presuma y refleje tanto lo orgulloso que está de mí.

A mi abuelo Pedro, a mi abuela Lita, a mi abuela Tere, que tengo la suerte de qué siempre han estado conmigo y a su bondad. Y a mi abuelo Paco que lo verá todo desde el cielo.

A mis amigas y amigos, que son como una familia para mí y gracias a sus ánimos y los momentos que me dan todo es siempre más llevadero.

Agradezco a todo el mundo que me rodea, porque no he podido tener más suerte con mis jefas, familiares y amigos.

A Manu, a mis padres y a mi hermano

1. INTRODUCCIÓN	23
1.1. Definición y concepto de secreción ácida.....	25
1.2. Trastornos o enfermedades relacionados con la secreción ácida.	26
1.2.1. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).....	26
1.2.2. Dispepsia.	33
1.2.3. Úlcera péptica.	36
1.2.4. Helicobacter Pylori (H. Pylori).....	37
1.2.5. Hernia de hiato.....	38
1.2.6. Otras patologías relacionadas con la secreción ácida.....	40
1.2.7. Tratamiento farmacológico de las enfermedades relacionadas con el ácido.	41
1.3. Manejo de los síntomas de acidez y reflujo en la Farmacia Comunitaria.	44
1.3.1. Concepto y clasificación de Servicios Profesionales Farmacéuticos.	44
1.3.2. Servicio Profesional Farmacéutico de Indicación Farmacéutica.	46
1.3.3. Guía para el manejo de los síntomas relacionados con la acidez y/o reflujo en la FC-AP.	52
1.3.4. Algoritmo de manejo del paciente que consulta por acidez y reflujo en la FC.	54
1.4. Adherencia a Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP).	63
1.4.1. Concepto de adherencia.....	64
1.4.2. Métodos de medida de la adherencia.	65
1.4.3. Adherencia a IBP en pacientes con enfermedades digestivas.	65
1.5. Evaluación de los resultados de la actuación farmacéutica.....	66
1.5.1. Resultados clínicos.	66
1.5.2. Resultados humanísticos.....	67
1.6. Utilización de PROMS y PREMS en la evaluación de los resultados clínicos y humanísticos de las intervenciones farmacéuticas.	68
1.6.1. Definición de conceptos PROMS y PREMS.....	68
1.6.2. Importancia de PROMS y PREMS en la evaluación de resultados.....	69
1.6.3. Utilización de PROMS y PREMS en FC.....	70
2. JUSTIFICACIÓN	73
3. OBJETIVOS	77
3.1. Objetivo general.	79
3.2. Objetivos específicos.....	79
4. METODOLOGÍA	81
4.1. Diseño.	83

4.2. Ámbito y duración del estudio.	84
4.3. Población del estudio.	84
4.4. Cálculo del tamaño muestral.	84
4.5. Reclutamiento de farmacias.	85
4.6 Plataforma telemática del estudio Es-Reflujo.	85
4.6. Formación del equipo de farmacéuticos comunitarios investigadores.	86
4.7 Monitorización epidemiológica del estudio	88
4.8. Procedimiento.	88
4.8.1. Visita inicial.	89
4.8.2. Visita de seguimiento:	96
4.9. Análisis de datos.	97
4.10. Consideraciones éticas.	98
5. RESULTADOS	101
5.1. Protocolo del estudio.	104
5.2. Objetivo Específico 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.	107
5.2.1. Características sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.	107
5.2.2. Hábitos dietéticos de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas	110
5.2.3. Características clínicas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas	112
5.2.4. Prevalencia de síntomas de alarma en pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.	115
5.2.5. Tratamientos previos a la solicitud de consejo farmacéutico	116
5.3. Objetivo Específico 2. Impacto clínico y humanístico de las intervenciones farmacéuticas realizadas tras la protocolización del Servicio de Indicación Farmacéutica en acidez y reflujo. ...	118
5.3.1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes en seguimiento.	119
5.3.2. Análisis descriptivo de las actuaciones farmacéuticas.	121
5.3.3. Impacto de la actuación farmacéutica en la sintomatología y calidad de vida de los pacientes.	124
5.3.4. Análisis de la satisfacción del paciente con la atención farmacéutica recibida.	126
5.4. Objetivo Específico 3. Impacto de la actuación farmacéutica en la mejora de la adherencia a IBP.	127
5.4.1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con prescripción activa de IBP que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas	127

5.4.2. Evaluación de la adherencia a IBP en los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.....	129
5.4.3. Impacto de la intervención para mejorar la adherencia al tratamiento con IBP.	130
6. DISCUSIÓN	133
6.1. Objetivo específico 1: Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.	136
6.2. Objetivo Específico 2. Impacto clínico y humanístico de las actuaciones farmacéuticas realizadas tras la protocolización del Servicio de Indicación Farmacéutica en acidez y reflujo...	139
6.3. Objetivo Específico 3. Impacto de la actuación farmacéutica en la mejora de la adherencia a IBP.	143
6.4. Fortalezas del estudio.....	145
6.5. Limitaciones.	146
7. CONCLUSIONES	149
8. BIBLIOGRAFÍA	153
9. ANEXOS	165

Figuras

Figura 1.1. Ilustración de los mecanismos antirreflujo gastroesofágico (12).....	27
Figura 1.2. Ilustración del bolsillo ácido. Fuente: elaboración propia	29
Figura 1.3. Clasificación de Montreal de la ERGE. Traducido de: Consenso de Montreal (6).	30
Figura 1.4. Clasificación de Servicios Profesionales farmacéuticos Asistenciales	46
Figura 1.5. Diagrama de flujo del Servicio de Indicación Farmacéutica	48
Figura 1.6. Esquema del algoritmo integral de síntomas de acidez y/o reflujo entre FC y AP (51)....	53
Figura 1.7. Esquema del algoritmo integral de síntomas de acidez y/o reflujo en la FC.....	55
Figura 1.8. Ilustración de paciente señalando la zona epigástrica. Imagen generada por IA.	58
Figura 1.9. Ilustración de paciente señalando la zona retroesternal. Imagen generada por IA.....	59
Figura 4.1. Descripción del equipo humano del proyecto Es Reflujo.....	83
Figura 4.2. Portada de la píldora formativa 1.	86
Figura 4.3. Portada de la píldora formativa 2.	87
Figura 4.4. Portada de la píldora formativa 3.	87
Figura 4.5. Esquema del procedimiento del estudio.	89
Figura 4.6. Escala GIS en el cuestionario del estudio Es Reflujo.	93
Figura 4.7. Escala Morisky (MMAS-4) para evaluar la adherencia.....	94
<i>Figura 4.8. Cuestionario que registra la intervención realizada por el FC.....</i>	<i>96</i>
Figura 5.1. Portada de la publicación del Protocolo del estudio Es Reflujo.	104
Figura 5.2. Distribución geográfica de las farmacias que participaron en el estudio Es Reflujo.	105
<i>Figura 5.3. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes para las dos partes del estudio.....</i>	<i>106</i>
Figura 5.4. Portada de la publicación del primer artículo de esta Tesis Doctoral.	107
Figura 5.5. Portada de la publicación del segundo artículo de esta Tesis Doctoral.	118

Tablas

Tabla 1.1. Contratamiento farmacológico las afecciones relacionadas con la secreción ácida.	41
Tabla 1.2. Medicamentos que pueden provocar efectos adversos relacionados con la secreción ácida.....	57
Tabla 5.1. Artículos que forman parte del compendio bajo la que se presenta esta Tesis Doctoral.	103
Tabla 5.2. Características sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.	109
Tabla 5.3. Frecuencia de consumo de alimentos y bebidas y sintomatología predominante.	110
Tabla 5.4. Asociaciones entre el consumo de alimentos y bebidas y sintomatología predominante.	111
Tabla 5.5. Puntuación en la escala GIS en función de los síntomas de los pacientes.	114
Tabla 5.6. Descripción del tipo de tratamiento utilizado previamente a la visita a la farmacia y resultados en el alivio de los síntomas.	117
Tabla 5.7. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes en el seguimiento	119
Tabla 5.8. Análisis descriptivo de las intervenciones farmacéuticas e impacto de la intervención en la escala GIS antes -después en función de la localización predominante de los síntomas.....	123
Tabla 5.9. Diferencia de puntuación en la escala GIS antes y después de la intervención y su relación con la localización predominante de los síntomas.	124
Tabla 5.10. Distribución de las intervenciones de farmacológicas y su impacto Pre, post and post-pre en la escala GIS.....	125
Tabla 5.11. Grado de satisfacción con la atención farmacéutica recibida según sintomatología.	126
Tabla 5.12. Características clínicas y sociodemográfica de los pacientes en tratamiento activo con IBP en función de su adherencia.	128
Tabla 5.13. Impacto de la intervención farmacéutica relacionada con la adherencia a los IBP en la escala GIS.....	131

Glosario de abreviaturas y significado

AF: Atención Farmacéutica

AINES: Antiinflamatorios No Esteroideos

AP: Atención Primaria

CVRS: Calidad de Vida Relacionada con la Salud

DE: Desviación estándar

E EI: Esfínter Esofágico Inferior

ERGE: Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico

FC: Farmacia Comunitaria

Escala GIS: La escala de Impacto de Reflujo Gastroesofágico

HCL: Ácido Clorhídrico

IBP: Inhibidores de la Bomba de Protones

IC: Intervalo de Confianza

PDS: Síndrome de Angustia Postprandial

PREMS: Medidas de Experiencia Informadas por los Pacientes

PROMS: Medidas de Resultados Informados por los Pacientes

RIQ: Rango Intercuartílico

RR: Riesgo Relativo

SDP: Síndrome Dolor Epigástrico

SEFAC: Sociedad Española de Farmacia Comunitaria

SEMERGEN: Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria

SPF: Servicios Profesionales Farmacéuticos

1. INTRODUCCIÓN

1. Introducción.

1.1. Definición y concepto de secreción ácida.

Uno de los procesos fisiológicos más importantes en el cuerpo humano es la secreción gástrica. Este proceso implica la liberación de jugo gástrico un líquido compuesto por ácido clorhídrico (HCL), pepsinógeno, factor intrínseco y el moco.

En el proceso de digestión proteico el HCL y el pepsinógeno desempeñan roles esenciales. El ácido clorhídrico desnatura las proteínas y activa el pepsinógeno, que se convierte en pepsina, una enzima que descompone las proteínas. El factor intrínseco es crucial para la absorción de la vitamina B12, mientras que el moco protege la mucosa gástrica del efecto corrosivo del ácido y lubrica el contenido gástrico.

Además, el cuerpo del estómago contiene diferentes glándulas oxínticas donde se encuentran tres tipos de células: células mucosas, parietales y peptídicas. Las células parietales, son responsables de la secreción ácida (1). El proceso de secreción del HCL está dividido en 3 fases:

- **Fase cefálica**, es la fase donde se produce la estimulación de las células parietales y liberación de la gastrina, que promueve la secreción ácida. Intervienen señales sensoriales (vista, olfato, pensamiento sobre la comida) que mandan señales al sistema nervioso entérico. Una percepción visual de la comida o imaginativa es capaz de activar esta fase.
- **Fase gástrica**. En esta fase la secreción del ácido en respuesta a la comida es la más elevada. Se produce debido a la distensión gástrica y el efecto de proteínas, aminoácidos y péptidos de cadena corta de los alimentos, siendo la gastrina el principal mediador. Esta fase es estimulada por el efecto químico de los alimentos y la distensión gástrica.
- **Fase intestinal**, en esta fase se activa el sistema nervioso entérico, y se ven implicadas diferentes respuestas hormonales y nerviosas, que finalmente inhibirán la secreción ácida del estómago.

Las células parietales secretan HCL, mediante la enzima enzima $H^+/K^+-ATPasa$, que acidifica el contenido gástrico, activando la pepsina para iniciar la digestión proteica. La regulación de la secreción ácida involucra estímulos neurales, hormonales y paracrinos incluyendo gastrina, histamina y acetilcolina (secreta gogos endógenos), somatostatina (inhibe las fases de activación de células parietales) y prostaglandinas E2 e I2 (inhiben la secreción del ácido, estimulan la secreción de moco y bicarbonato y dilatan vasos sanguíneos de la mucosa). Estos factores actúan directamente sobre las células parietales o a través de otras células reguladoras de la mucosa gástrica, asegurando un equilibrio adecuado para la digestión y protección de la mucosa (2–4).

La mucosa gástrica, a su vez, se protege por medio de diferentes mecanismos (5):

- Producción de moco y bicarbonato generando gradientes neutros contra la difusión del ácido y la pepsina.
- Células epiteliales que eliminan el exceso de iones de Hidrogeno.
- El flujo sanguíneo participa en eliminar el exceso de ácido.
- Factores de crecimiento y prostaglandinas para la reparación y mantenimiento de la mucosa.

Cuando fallos en estos mecanismos de protección de la mucosa y se dan desequilibrios que alteran las secreciones acidas, pueden desencadenarse trastornos ácido-pépticos.

A continuación, se describen los principales trastornos relacionados con la secreción ácida.

1.2. Trastornos o enfermedades relacionados con la secreción ácida.

1.2.1. Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE).

El reflujo gastroesofágico es un mecanismo fisiológico que se desarrolla después de las comidas, debido al paso del contenido gástrico hacia el esófago. Este fenómeno en sí mismo no es patológico, sin embargo, cuando se vuelve persistente, problemático y afecta en mayor medida a la calidad de vida del paciente puede desarrollarse la enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (ERGE). Según el Consenso de Montreal, se define ERGE como "*una condición que se desarrolla cuando el reflujo del*

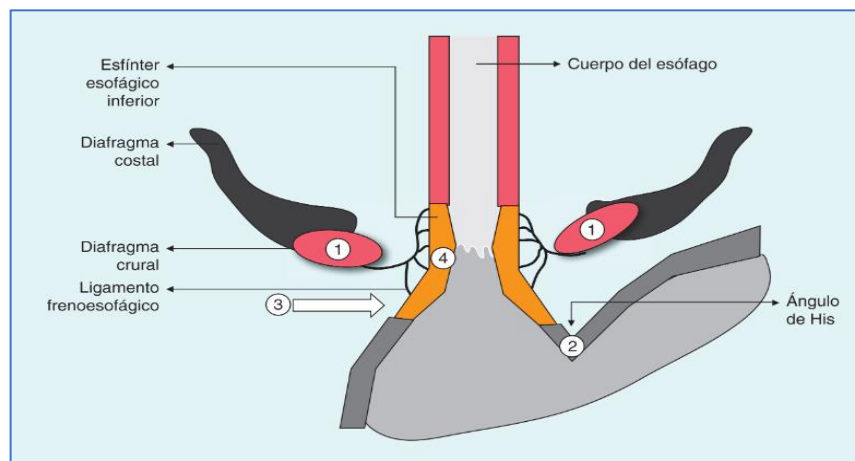
contenido gástrico causa síntomas molestos y/o complicaciones", entendiéndolo "molestos" a aquellos síntomas típicos o atípicos que afectan negativamente al bienestar del paciente (6).

1.2.1.1. Mecanismos fisiológicos.

En ERGE, la secreción del ácido no se ve alterada en cuanto a cantidad, pero este ácido puede desplazarse a zonas del tracto gastrointestinal que no están preparadas para esta exposición. Los mecanismos fisiopatológicos por los que se pueden producir los síntomas pueden ser debidos a (7–11).

- Fallos en el mecanismo de la unión esofagástrica.

La unión esófago gástrica tiene una función barrera que impide que pase el contenido del estómago hacia el esófago y está formado por el ángulo de Hiss, el esfínter esofágico inferior (EEI) y los pilares diafragmáticos musculares, que actúan como refuerzo muscular. En la figura 1.1 se ilustran atómicamente los componentes que participan en los mecanismos antirreflujo.



1: ligamento freno esofágico; 2: ángulo de Hiss; 3: presión intraabdominal; 4: tono del EEI.

Figura 1.1. Ilustración de los mecanismos antirreflujo gastroesofágico (12).

Los fallos que pueden producirse pueden relacionarse con relajaciones transitorias del EEI, hipotonías del EEI o tono basal bajo, o una alta presión abdominal puede propiciar excesiva presión en todo el mecanismo de la unión esófago gástrica, provocando fallos en su función barrera.

- **Presencia de Hernia de Hiato.**

La hernia de hiato se define como un desplazamiento anatómico de la unión esófago gástrica por encima del hiato esofágico del diafragma. Esta condición crea un reservorio gástrico, que está relacionado con una disminución del tono basal del EEI. Y per se, se ha visto relacionado con el desarrollo de la enfermedad.

- **Cámara ácida postprandial o bolsillo ácido (“acid pocket”).**

Después de las comidas, el estómago secreta ácido clorhídrico para la digestión. A pesar de la neutralización parcial del ácido por los alimentos, se forma una región altamente ácida en la parte superior del estómago. Esta zona ácida, conocida como la "bolsa ácida", se localiza inmediatamente distal al cardias (la válvula entre el esófago y el estómago). El “bolsillo” tiene una extensión de 2-3 cm implicando el cardias y la unión escamo columnar. El bolsillo ácido tiene un pH más bajo que el del contenido gástrico, esta diferencia de pH se detecta 15 minutos después de las comidas, justificando por qué el reflujo en la mayoría de las pacientes ocurre de manera postprandial. Si el ácido generado en este bolsillo refluye hacia el esófago debido a relajaciones del EEI, se producen los síntomas de reflujo (Figura 1.1).

En sujetos con ERGE y hernia de hiato frente a sujetos sanos se observa una mayor magnitud de este y una mayor proximidad del esófago a la posición de este reservorio generándose una mayor acidez en el contenido gástrico.

La identificación de este fenómeno ha sido fundamental para entender el funcionamiento de la ERGE y desarrollar terapias encaminadas a reducir los episodios de reflujo postprandiales tan comunes en este tipo de pacientes. En la figura 1.2 se ilustra la localización del bolsillo ácido.

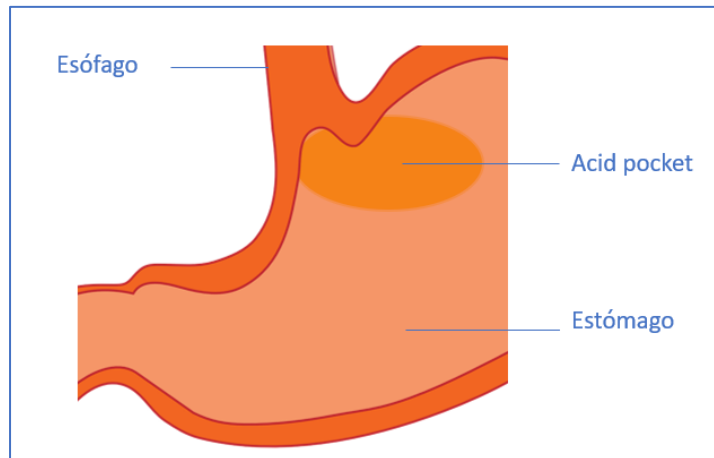


Figura 1.2. Ilustración del bolsillo ácido. Fuente: elaboración propia

- **Alteraciones en el aclaramiento esofágico y el vaciado gástrico**, la severidad viene determinada por el tiempo que el material y cantidad que puede refluir hacia el esófago, por lo tanto, una disminución en la motilidad y enlentecimiento en el vaciado gástrico pueden verse relacionados.
- **Hipersensibilidad nerviosa ligada al esófago**, la interacción intestino-cerebro en la que se pueden ver relacionados algunos mecanismos neuronales implicando comorbilidades de ansiedad, depresión, privación del sueño, estrés, pueden modular la sensibilidad del esófago generando hipersensibilidad con cantidades fisiológicas de reflujo.

1.2.1.2. Síntomas de ERGE.

La Clasificación de Montreal (6) categoriza la ERGE en función de la presentación de los síntomas y las complicaciones. Según esta clasificación, los síntomas de la ERGE se dividen en dos categorías principales: el síndrome esofágico y el síndrome extraesofágicos. A continuación, se describe cada uno de ellos. La figura 1.3 expone la clasificación de Montreal dividido en dos síndromes principales.

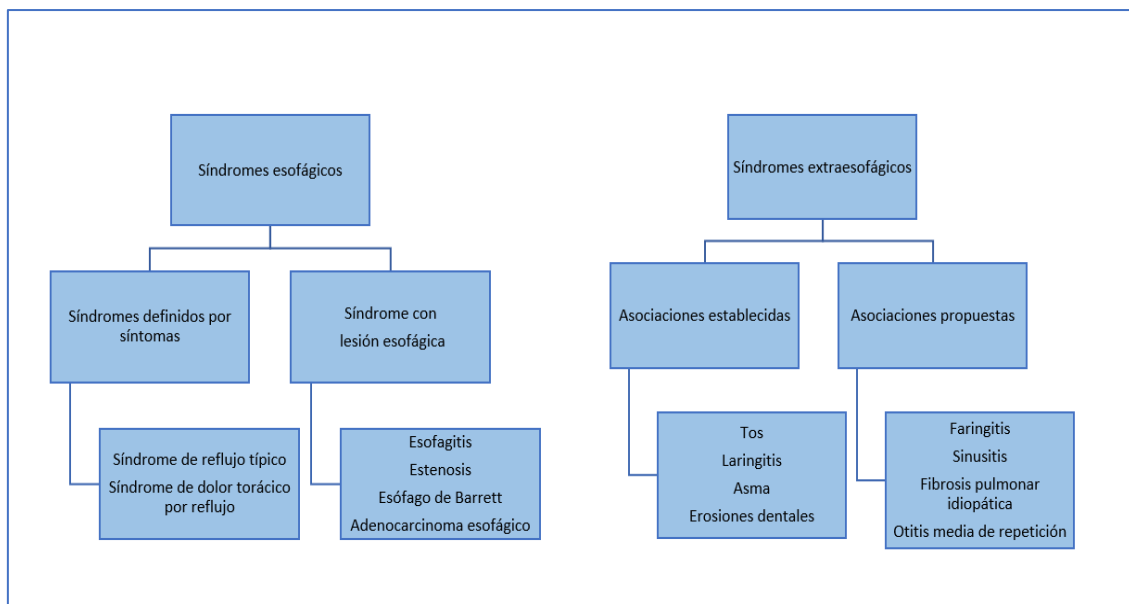


Figura 1.3. Clasificación de Montreal de la ERGE. Traducido de: Consenso de Montreal (6).

- Síndrome esofágico.

1. ERGE con esofagitis: Esta forma de ERGE está caracterizada por la inflamación del esófago debido al reflujo ácido. Los síntomas incluyen:

- **Pirosis:** Sensación de ardor retroesternal que asciende desde el estómago hasta la garganta.
- **Regurgitación ácida:** Retorno del contenido gástrico a la boca, provocando un sabor ácido o amargo.

2. ERGE sin esofagitis (no erosiva): Los pacientes presentan síntomas de ERGE sin evidencia de daño esofágico visible mediante endoscopia. Los síntomas son similares a los de la ERGE con esofagitis, incluyendo pirosis y regurgitación ácida.

- **Síndrome extraesofágico.**

Este grupo incluye síntomas y complicaciones que afectan otras áreas fuera del esófago y se subdivide en:

1. Síndrome con evidencia establecida:

- **Tos crónica:** Tos persistente no relacionada con enfermedades respiratorias.
- **Laringitis por reflujo:** Inflamación de la laringe que puede causar ronquera, irritación de garganta y sensación de cuerpo extraño.
- **Asma:** Algunos casos de asma pueden ser exacerbados o incluso causados por el reflujo ácido.
- **Erosión dental:** Desgaste del esmalte dental debido a la exposición al ácido gástrico.

2. Síndrome con asociación propuesta:

- **Faringitis:** Dolor de garganta y faringitis crónica.
- **Otitis media recurrente:** Infecciones del oído medio recurrentes.
- **Fibrosis pulmonar idiopática:** Enfermedad pulmonar crónica que se ha asociado en algunos casos con el reflujo gastroesofágico.

La ERGE puede llevar a varias complicaciones graves si no se trata adecuadamente, entre ellas:

- **Esofagitis erosiva:** Inflamación y erosión del revestimiento esofágico.
- **Estenosis esofágica:** Estrechamiento del esófago debido a la cicatrización de tejidos dañados.
- **Esófago de Barrett:** Cambio en el revestimiento del esófago que puede aumentar el riesgo de cáncer esofágico.

- **Adenocarcinoma esofágico:** Tipo de cáncer que puede desarrollarse a partir del esófago de Barrett.

1.2.1.3. Prevalencia.

Cuando se estudia la prevalencia en la literatura, principalmente se estudia valorando la presencia de los síntomas típicos (acidez y/o regurgitación) al menos una vez por semana, esta varía según la localización geográfica del estudio. Por ejemplo, China tiene la prevalencia de síntomas más baja, alrededor de un 4%, sin embargo, en Grecia esta cifra se eleva hasta un 51,2%. En Europa los estudios reportan prevalencias totales desde 14% a 17% (12,13).

En los estudios españoles encontrados (14,15) analizaron la prevalencia, teniendo en cuenta la presencia de estos síntomas de acidez asociada y/o regurgitación diferenciándolo del ERGE. Ambos llegaron a la conclusión de que la presencia de estos síntomas giraba en torno al 32-33%. Además, analizaron el grado de severidad y los síntomas asociados, y ambos concluyeron en que la mayoría de los pacientes presenta una sintomatología leve, tal y como podemos observar en otros países (16).

1.2.1.4. Diagnóstico

El consenso de Montreal define los síntomas "molestos" como aquellos que son moderados a severos y ocurren en uno o más días por semana influyendo en la calidad de vida del paciente. Esta frecuencia de síntomas se utiliza para diferenciar entre episodios ocasionales de reflujo ácido y ERGE.

Por tanto, la presencia de síntomas típicos de reflujo, como la pirosis y la regurgitación ácida, que ocurren dos o más veces por semana y tienen un impacto en la vida diaria son criterios clave para el diagnóstico de ERGE. Además, hay que tener en cuenta la presencia de los cuadros clínicos específicos contemplados en la clasificación de Montreal, como los síndromes esofágicos y extraesofágicos. Para confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad de la enfermedad, se realizan varias pruebas clínicas (6,17):

- **Endoscopia:** Mediante visualización directa permite explorar la mucosa esofágica y gástrica e identificar el daño causado por el reflujo ácido.

- *La pH-metría esofágica de 24 horas:* Este examen mide el pH del esófago durante un período de 24 horas. Este tubo mide la cantidad de ácido que llega al esófago desde el estómago.
- *Manometría esofágica:* Esta prueba mide la fuerza y coordinación de los músculos esofágicos. Esto puede ayudar a identificar problemas en la motilidad esofágica que podrían contribuir a la ERGE.
- *Prueba de impedancia-pH:* Similar a la pH-metría, pero también puede detectar el reflujo no ácido, como el reflujo de bilis o alimentos.

1.2.2. *Dispepsia.*

La dispepsia se define como la presencia de uno o más síntomas recurrentes y persistentes centrados en la parte superior del abdomen. Estos síntomas incluyen dolor epigástrico, ardor epigástrico, plenitud postprandial y saciedad temprana. Según los criterios de Roma IV, la dispepsia se clasifica en dos tipos principales (19, 20).

- **Dispepsia Orgánica:** Esta forma se diagnostica cuando los hallazgos endoscópicos revelan una causa específica para los síntomas, como una úlcera péptica, enfermedad celíaca, o cáncer gástrico.
- **Dispepsia Funcional:** Se diagnostica cuando no se encuentra una causa orgánica que justifique los síntomas tras una evaluación exhaustiva, incluyendo pruebas endoscópicas y pruebas para *Helicobacter pylori*.

1.2.2.1. *Mecanismos fisiológicos.*

En cuanto a la fisiopatología, los síntomas epigástricos son debidos a trastornos en la interacción intestino-cerebro relacionadas con (20):

- **Motilidad gastrointestinal:** retraso en el vaciado gástrico, impedimento de la acomodación gástrica, disfunciones fúndicas a nivel motor.

- **Hipersensibilidad visceral** que cursan con alteraciones en el sistema nervioso central y tanto el estrés, la ansiedad y la depresión pueden asociarse con estos síntomas.
- **Inflamación** a nivel de las mucosas, especialmente en el duodeno, alteraciones en el sistema inmunitario y la permeabilidad epitelial.
- Alteraciones en la **microbiota intestinal** y la presencia de *Helicobacter Pilory (H. pilory)*.
- **Úlceras pépticas.**

1.2.2.2. *Síntomas de dispepsia.*

La dispepsia funcional es definida por los criterios Roma IV (21) dentro de los trastornos gastroduodenales de la zona epigástrica, y se divide en dos síndromes:

- **Síndrome de angustia postprandial (PDS)**, compuesto por: plenitud postprandial y saciedad temprana molesta. Para el diagnóstico deben incluir al menos un síntoma 3 días a la semana. También pueden presentar dolor o ardor epigástrico postprandial, distensión abdominal, eructos y náuseas.
- **Síndrome dolor epigástrico (EPS)**, compuesto por dolor epigástrico molesto y ardor epigástrico molesto. Para el diagnóstico debe incluir al menos un síntoma una vez a la semana.

1.2.2.3. *Prevalencia.*

Para hablar de prevalencia nos centraremos en síntomas dispépticos. La prevalencia de la dispepsia funcional varía según los criterios de Roma utilizados. La literatura científica refleja que según se actualizan los criterios de Roma menor prevalencia se observa, con un rango del 17,6% cuando los estudios aplican los criterios Roma I al 6,9% cuando son aplicados los Roma IV. También hay variaciones de prevalencia en cuanto a la región geográfica. Entre las presentaciones clínicas, se observó mayor prevalencia del síndrome de angustia postprandial frente al del dolor epigástrico o la presencia de ambos, teniendo en cuenta los criterios Roma III o IV (19,22) .

En España siguiendo los criterios más actualizados se observó una prevalencia del 7.4%. Siendo el trastorno gastroduodenal más prevalente, coincidiendo con una mayor prevalencia del síndrome de angustia postprandial, y con variaciones de prevalencia según las regiones geográficas (23).

También hay que recalcar que los síntomas por si solos no diferencian entre la dispepsia funcional o la orgánica, pero los hallazgos de resultados clínicos significativos en la endoscopia tienen una baja prevalencia, la mayoría de los pacientes son diagnosticados de dispepsia funcional tras la prueba diagnóstica y de carácter leve. Un 11% será diagnosticado de esofagitis erosiva, menos de un 5% de estos pacientes tendrá úlcera péptica y menos de 1% será diagnosticado de cáncer gástrico según un metaanálisis reciente (24).

1.2.2.4. Diagnóstico de dispepsia

Para el diagnóstico de dispepsia funcional según los criterios Roma IV (18):

- **PDS:** Síntomas de plenitud postprandial y saciedad temprana deben estar presentes al menos tres días a la semana.
- **EPS:** Síntomas de dolor o ardor epigástrico deben estar presentes al menos una vez a la semana.

Para el diagnóstico de dispepsia no investigada, se estudia la frecuencia de los síntomas y deben descartarse otras enfermedades gastrointestinales como el ERGE, síndrome de intestino irritable, úlceras y otras afecciones mediante pruebas de endoscopia. Se debe tener en cuenta la presencia de *H. Pylori* realizando pruebas de aliento y sus antecedentes. En el caso de no encontrar hallazgos que lo justifiquen será clasificada como funcional, sin embargo, la presencia de estos la clasificará como dispepsia orgánica.

1.2.3. Úlcera péptica.

Las úlceras pépticas pueden ser gástricas o duodenales según su localización. Son lesiones que se producen en las membranas de las mucosas del cuerpo y permanecen debido a la actividad de secreción de la pepsina y el ácido gástrico, suele venir determinada por el consumo de AINES (Antiinflamatorios no esteroideos) y la presencia de bacterias como *H.Pylori* (25).

1.2.3.1. Mecanismos fisiológicos (1,26).

En general se componen por factores que producen alteraciones de la barrera mucosa.

- Los trastornos de secreción gástrica varían según el origen de la úlcera. Si es gástrica hay una disminución de H⁺ y aumento de los valores de gastrina, produciendo daños en la barrera protectora de la mucosa. En el caso de las duodenales, aumenta la secreción de H⁺ y aumenta la respuesta a la gastrina cuando se ingieren alimentos y aumenta el número de células parietales.
- Presencia de *H. Pylori*, en el caso de las duodenales, la bacteria participa los mecanismos reguladores anticorrosivos de barrera, por lo que el duodeno se acidifica y erosiona con la mucosa.

1.2.3.2. Síntomas.

Los síntomas no siguen un patrón, depende del paciente. Pero por lo general, el dolor está localizado a nivel epigástrico, suele describirse como ardor, quemazón, dolor. Los síntomas suelen aparecer de 1 a 3 horas después de las comidas, y muchos pacientes presentan síntomas nocturnos. La anorexia, la pérdida de peso, falta de apetito, náuseas, eructos, distensión abdominal, pirosis y en general, un cuadro de síntomas dispépticos puede presentarse (27).

1.2.3.3. Prevalencia.

La prevalencia de úlcera ha disminuido en las últimas décadas, debido a la relación de su aparición con el *H. Pylori* y a la optimización del uso de los AINES. La prevalencia varía según la localización geográfica, en una revisión sistemática se relata, que en Europa se ha convertido en una enfermedad

infrecuente ya que la prevalencia ha cambiado de un 10% en el siglo 20 a un 4-5%, y de nuevo lo relaciona con la disminución de la prevalencia de *H. Pylori* (28).

1.2.3.4. Diagnóstico.

Para el diagnóstico debido a que los síntomas son inespecíficos, está indicado la endoscopia alta y las pruebas de imagen como la radiografía, aunque también deben realizarse los análisis correspondientes para descartar la presencia de *H. Pylori* o comenzar el tratamiento con su erradicación (27).

1.2.4. Helicobacter Pylori (H. Pylori).

H. Pylori es una bacteria gramnegativa, en forma de espiral, que coloniza la mucosa del estómago humano. Descubierta en 1982 por Barry Marshall y Robin Warren (29). Esta bacteria es la causa más frecuente de enfermedades relacionadas con la secreción ácida desencadenando causas como la gastritis crónica, las úlceras pépticas, el cáncer gástrico y el linfoma del tejido linfoide asociado a mucosas (MALT). La relación con la ERGE es controvertida (28). La transmisión de la bacteria es de forma fecal-oral u oral-oral.

1.2.4.1. Mecanismos pato fisiológicos (30):

Colonización y supervivencia, la bacteria produce una enzima que permite descomponer la urea en amoníaco neutralizando el ácido del estómago y permitiéndole vivir en las condiciones del ácido gástrico, y sus flagelos le permiten desplazarse por las mucosas.

- Evita la respuesta inmunológica, utilizando adhesinas que le permite unirse a las células epiteliales.
- Daño en la mucosa gástrica, produciendo toxinas que generan apoptosis y daño celular. Y produciendo inflamación crónica

1.2.4.2. Síntomas.

Los síntomas pueden ser de moderados a severos y se relacionan con cuadros de sintomatología de dispepsia, presentando dolor en la zona del abdomen, náuseas y vómitos, hinchazón, pérdida de apetito y peso, eructos frecuentes (31).

1.2.4.3. **Prevalencia.**

La *H. Pylori* se encuentra en un 50% aproximadamente de la población mundial, el 80% la presenta de forma asintomático, pero cuando se desarrolla la infección suele cursar con gastritis. La prevalencia es más elevada en sujetos de mayor edad, esto puede verse condicionado con que la bacteria se puede obtener silenciada desde la infancia y activarse en la edad adulta, también es mayor en países de ingresos bajos. La incidencia bruta global fue del 1,4% anual en el periodo de 2014 a 2020 según una revisión (30).

1.2.4.4. **Diagnóstico.**

Cuando el paciente presenta síntomas de dispepsia no investigada, según la recurrencia se debe proceder a realizar pruebas diagnósticas.

Para su diagnóstico contamos con pruebas de tipo no invasivas como el test de aliento con Urea, la detección de antígenos en heces, pruebas serológicas y las pruebas diagnósticas invasivas como la biopsia (32).

1.2.5. **Hernia de hiato.**

La hernia de hiato es una condición en la que la parte superior del estómago u otros órganos sobresalen hacia la cavidad torácica a través de un ensanchamiento del hiato del diafragma.

1.2.5.1. **Mecanismos fisiológicos.**

El diafragma es una estructura muscular que permite la respiración y tiene una pequeña abertura conocida como hiato, a través de esta pasa el esófago antes de conectarse con el estómago en la unión gastroesofágica. En una hernia de hiato, el estómago se desplaza a través de esta abertura hacia la cavidad torácica, lo que afecta el funcionamiento del esfínter esofágico inferior. Esta laxitud del EEI puede permitir que el contenido gástrico y el ácido retrocedan hacia el esófago. Hay 4 tipos de hernias, según el tipo hay un desplazamiento distinto (33,34):

- **El tipo I (deslizante)**, que constituye más del 95% de las hernias de hiato, ocurre cuando la unión gastroesofágica se desplaza hacia arriba a través del hiato.

- **El tipo II** es una hernia paraesofágica, donde parte del estómago se desplaza hacia el mediastino junto al esófago.
- **El tipo III** combina características de hernia paraesofágica y deslizante, con la unión gastroesofágica y parte del estómago en el mediastino.
- **El tipo IV** incluye el estómago y otros órganos como el colon, intestino delgado o bazo, que también se hernian hacia el tórax

1.2.5.2. *Síntomas.*

Los pacientes con hernia de hiato pueden presentar síntomas pueden desarrollar ERGE, presentado síntomas típicos de acidez y/o reflujo como ardor de estómago, regurgitación. También se relacionan síntomas de dolor torácico, dificultad para tragar (disfagia) y sensación de plenitud, y a veces, síntomas respiratorios como tos crónica o asma. Sin embargo, algunos pacientes pueden ser asintomáticos (33,34).

1.2.5.3. *Prevalencia.*

La prevalencia de la hernia de hiato varía, pero es una condición relativamente común, especialmente en personas mayores de 50 años. Se estima que alrededor del 60% de las personas de 60 años o más pueden tener algún grado de hernia de hiato. La prevalencia también es mayor en personas con sobrepeso u obesidad (33,34).

1.2.5.4. *Diagnóstico.*

El diagnóstico debe confirmarse mediante pruebas diagnósticas de intervención (33,34):

- Endoscopia Digestiva alta. Es el principal método diagnóstico. Permite visualizar directamente el esófago, el estómago y la unión gastroesofágica.
- Radiografía con Trago de Bario: útil para identificar la presencia y el tamaño de la hernia de hiato.

- Manometría esofágica. Mide la presión y el patrón de contracciones en el esófago. Es particularmente útil para evaluar la función del esfínter esofágico inferior y puede ayudar a confirmar la presencia de una hernia de hiato.
- Monitorización del pH. Proporciona información sobre el reflujo ácido en pacientes con hernia de hiato.

1.2.6. Otras patologías relacionadas con la secreción ácida.

Además de todas las expuestas, existen otras patologías que están asociadas con la secreción ácida.

Algunas de estas afecciones incluyen:

- **Gastritis**

- Gastritis Aguda: Inflamación aguda de la mucosa gástrica, causada por infecciones, medicamentos como los AINEs, alcohol, y estrés. Se manifiesta con dolor abdominal, náuseas, vómitos y, en casos severos, sangrado gastrointestinal.
- Gastritis Crónica: caracterizada por una inflamación crónica de la mucosa gástrica. Las causas más comunes son la infección por *H. Pylori* y el uso prolongado de AINEs. La gastritis crónica puede llevar a atrofia gástrica y aumentar el riesgo de cáncer gástrico (35)

- **Cáncer de Esófago, Estómago y Duodeno**

La exposición prolongada a ácido gástrico puede contribuir al desarrollo de adenocarcinoma de esófago, especialmente en el contexto de esófago de Barrett, una condición precancerosa asociada a ERGE crónica (36).

- **Anemia Perniciosa**

Debida a una deficiencia de vitamina B12, que puede ser causada por una gastritis atrófica crónica que lleva a una pérdida de las células parietales que producen el factor intrínseco necesario para la absorción de B12 (35).

- **Síndrome de Zollinger-Ellison**

Trastorno donde uno o más tumores (gastrinomas) en el páncreas o el duodeno secretan grandes cantidades de gastrina, lo que provoca una sobreproducción de ácido gástrico. Esto puede resultar en úlceras pépticas severas, esofagitis y diarrea (1).

1.2.7. Tratamiento farmacológico de las enfermedades relacionadas con el ácido.

El arsenal terapéutico utilizado en las afecciones relacionadas con la secreción ácida se presenta en la tabla 1.1 en base a cuatro dianas de tratamiento (4):

Tabla 1.1. Contratamiento farmacológico las afecciones relacionadas con la secreción ácida.

1.2.7.1. Inhibidores de la secreción ácida
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP)
- Antagonistas del receptor H2
1.2.7.2. Neutralizantes de la secreción ácida
- Antiácidos en monoterapia
- Antiácidos en combinación con alginatos
1.2.7.3. Fármacos que incrementan las defensas de las mucosa
- Sales de bismuto coloidal, sucralfato, análogos de prostaglandina
1.2.7.4. Tratamiento antibiótico para la erradicación de Helicobacter Pilory
- Amoxicilina, Metronidazol, Tinidazol

1.2.7.1. Inhibidores de la secreción ácida.

- **Antagonistas del receptor histamínico H2.**

Estos fármacos inhiben competitivamente la acción de la histamina sobre los receptores H2. Actúan en la inhibición que estimula la secreción ácida mediada por la histamina y la gastrina, también disminuyen el jugo gástrico, reduciendo la secreción de pepsina. Además de reducir la secreción ácida, también favorecen la cicatrización de úlceras duodenales.

Los fármacos principales de este grupo son la cimetidina, la ranitidina (que a veces se combinado con bismuto), la nizatidina y la famotidina.

Son utilizados en el tratamiento de úlcera péptica y esofagitis por reflujo. Están indicados para tratar enfermedades asociadas a la producción excesiva de ácido como la dispepsia, enfermedad por úlcera péptica y la ERGE (4,37–39).

Se administran generalmente por vía oral, aunque también existen formas intramusculares e intravenosas.

- **Inhibidores de la bomba de protones (IBP).**

Inhiben la acción de la bomba de protones ($H^+ - K^+ - ATPasa$) de forma irreversibles. Reduce la secreción ácida a nivel basal, pero también la estimulada. Es una base débil, que se acumula en el ambiente ácido de las células parietales estimuladas, cuando se encuentra en este ambiente se convierte en forma acilal esta molécula, y de esta forma puede reaccionar con la ATPasa inactivándola.

Aunque la semivida del omeprazol dura 1 hora, una dosis única afecta a la secreción ácida durante 2-3 días por acumulación, si se administra a diario, su efecto aumenta durante 5 días hasta que alcanza la meseta.

El principal fármaco de este grupo es el omeprazol, pero dentro de este grupo farmacoterapéutico también se recogen el esomeprazol, el lansoprazol, el pantoprazol y el rabeprazol.

Son utilizados en el tratamiento de úlceras pépticas, esofagitis por reflujo, dispepsia, pirosis, forman parte del tratamiento de *Helicobacter pylori* y el síndrome de Zollinger-Ellison (4,37–39).

Se administran generalmente por vía oral, aunque existen preparaciones inyectables.

1.2.7.2. **Inhibidores de la secreción ácida.**

- **Antiácidos en monoterapia y en combinación con alginatos.**

Los antiácidos neutralizan directamente el ácido, inhibiendo la actividad de las enzimas pépticas.

Los más habituales son las sales de magnesio y aluminio, con preparaciones como el trisilicato de magnesio. Algunas de estas preparaciones son:

- El hidróxido magnésico, es un polvo insoluble que forma cloruro magnésico en el estómago, no produce alcalosis, ya que el magnesio se absorbe en pequeñas cantidades en el intestino. El trisilicato magnésico, por otro lado, es un polvo insoluble que reacciona con el jugo gástrico y da lugar a cloruro magnésico y silicio coloidal, produciendo un efecto antiácido prolongado y adsorbiendo la pepsina. También se utiliza el carbonato de magnesio.
- El gel de hidróxido de aluminio, forma cloruro aluminico en el estómago, cuando la molécula llega al estómago se libera el cloruro y se reabsorbe, eleva el pH del jugo gástrico hasta 4 y también adsorbe la pepsina.
- En ocasiones, los antiácidos los combinan con alginatos o la simeticona, aumentando la viscosidad y la adherencia del moco a la mucosa esofágica, creando una barrera protectora. Además, los alginatos en diversos estudios han determinado que neutralizan el bolsillo ácido, interfiriendo en los mecanismos de subida del material gástrico al esófago (38).

Los antiácidos son utilizados para el alivio sintomático de la indigestión ácida y la dispepsia no ulcerosa y en el caso de la combinación con alginato, también se utilizan para el alivio sintomático en la úlcera péptica o el reflujo gastroesofágico (4,37–39).

1.2.7.3. Fármacos protectores de la mucosa.

Son los denominados citoprotectores, estimulan los mecanismos de protección de la mucosa o crean una barrera física en la superficie de las úlceras.

- **Compuestos de bismuto.**

Poseen efectos tóxicos sobre bacilos e impiden su adhesión a la mucosa o directamente inhiben sus enzimas proteolíticas. Se utilizan en combinación con medicamentos sujetos a prescripción médica para el tratamiento de síntomas leves. También forma parte del tratamiento para la infección de *Helicobacter Pilory* (4,37–39).

- **Sucralfato.**

Es un compuesto de hidróxido de aluminio y sacarosa sulfatada, liberan aluminio cuando hay presencia de ácido, la molécula tiene una carga negativa elevada y se une a grupos catiónicos. Forma geles complejos con el moco, reduciendo la degradación del moco por la pepsina y limitando la difusión de los iones de hidrogeno. Además, el sucralfato puede inhibir la acción de la pepsina y estimular la secreción de moco, bicarbonato y prostaglandinas por parte de la mucosa gástrica, protegiendo la mucosa (4,37–39).

- **Misoprostol.**

Es un análogo de la prostaglandina E1, actúa sobre las células neuroendocrinas del estómago, inhibiendo la secreción gástrica basal como la estimulada por alimentos, histamina, Penta gastrina y cafeína. Y tiene una función sobre la irrigación sanguínea de la mucosa, aumentando de esta forma el moco y el bicarbonato. Este fármaco se usa para curar úlceras o prevenir daños gástricos asociados al uso prolongado de AINE (4,37–39).

1.2.7.4. Tratamiento para la infección por Helicobacter Pylori.

La erradicación de la bacteria favorece la remisión de los síntomas asociados a esta. El patógeno se erradica por medio de triple terapia de 1 o 2 semanas de duración, combinando con un inhibidor de la bomba de protones y antibióticos **amoxicilina y metrodinazol o claritromicina.**

1.3. Manejo de los síntomas de acidez y reflujo en la Farmacia Comunitaria.

1.3.1. Concepto y clasificación de Servicios Profesionales Farmacéuticos.

En la actualidad, las actividades del farmacéutico comunitario se orientan a la prestación de Servicios Profesionales Farmacéuticos (SPF). FORO, grupo español de consenso en Atención Farmacéutica (AF) (40), los define como “*aquellas actividades sanitarias prestadas desde la Farmacia Comunitaria (FC) por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales para la prevención de la enfermedad y la mejora tanto de la salud de la población como la de los destinatarios de los*

medicamentos y productos sanitarios, desempeñando un papel activo en la optimización del proceso de uso y de los resultados de los tratamientos". En la figura 1.4. se muestra la clasificación consensuada en España por FORO para los SPFA.

La clasificación de SPFA diferencia dos tipos fundamentales (Figura 1.4):

- ***Servicios de AF***, centrados en mejorar el proceso de uso de los medicamentos o bien en la evaluación y mejora de los resultados de los medicamentos en salud. Entre los primeros, se incluyen los Servicios esenciales básicos de la FC, como la dispensación o la Indicación Farmacéutica y otros como mejora de la adherencia o revisión de la medicación. Entre los SPFA orientados a mejorar los resultados de la farmacoterapia, destaca el Seguimiento Farmacoterapéutico.
- ***Servicios relacionados con la Salud Comunitaria***: definidos como *“actividades realizadas desde la FC por un farmacéutico que emplea sus competencias profesionales en la educación, promoción y protección de la salud, así como en la prevención de la enfermedad, utilizando, en cada caso, los programas de salud pública y/o recursos adecuados, en colaboración con todos los agentes implicados”*(40).

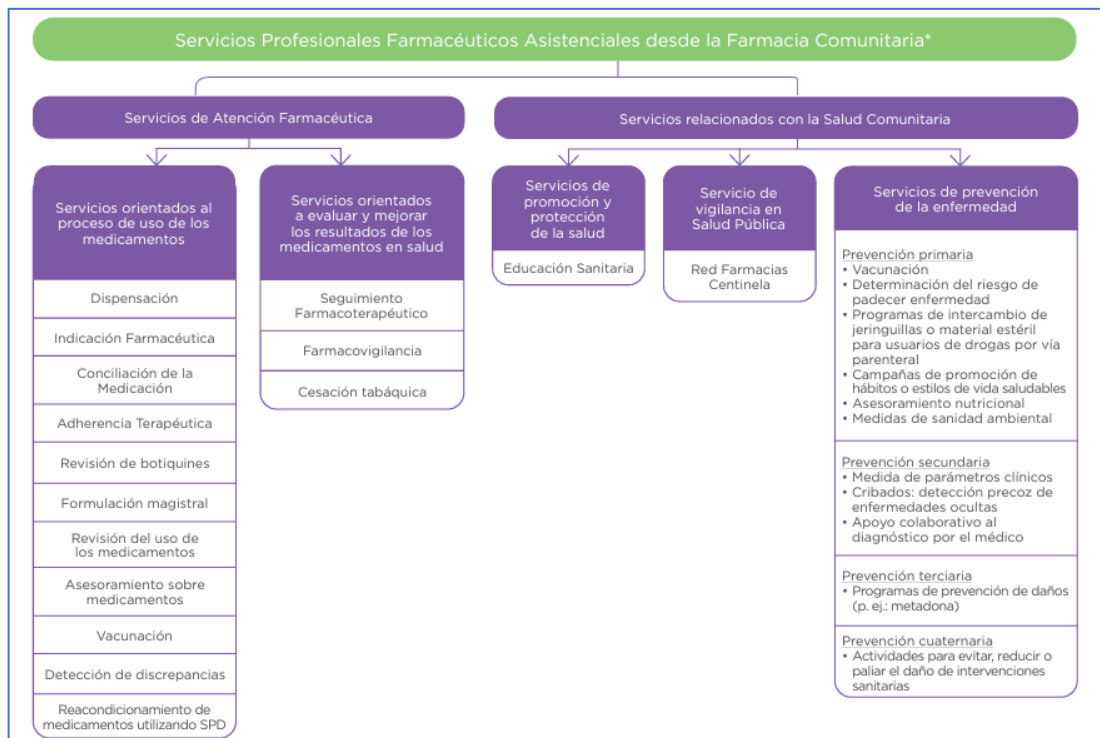


Figura 1.4. Clasificación de Servicios Profesionales farmacéuticos Asistenciales (40)

A nivel internacional hay múltiples experiencias que ponen en valor los SPF. Países como Australia y Canadá (41,42) proponen que estos servicios sean desarrollados y explotados para el bienestar de la salud además de argumentar mediante estudios el ahorro que supone para el sistema sanitario de un país la provisión de SPF. En la misma línea, en España, numerosos estudios (43–46) demuestran el valor añadido de estos SPFA en la mejora de los resultados en salud clínicos, humanísticos y económicos. Por su interés en esta Tesis Doctoral, se desarrolla a continuación el SPFA de Indicación Farmacéutica.

1.3.2. Servicio Profesional Farmacéutico de Indicación Farmacéutica.

La mayoría de los síntomas compatibles con acidez y reflujo que se consultan en las FC son considerados síntomas menores, entendidos como (47): “problemas de salud de carácter no grave, autolimitados o de corta duración, que no tienen relación alguna con las manifestaciones clínicas de

los otros problemas de salud que sufra el paciente, ni con los efectos, deseados o no, de los medicamentos que toma, que no precisa por tanto de diagnóstico médico y que responden o se alivian con un tratamiento sintomático o aquellos problemas de salud para los que el farmacéutico esté autorizado”.

Se caracterizan por (47):

- Su carácter no grave; deben de ser problemas de salud fácilmente reconocibles o identificables por el paciente.
- Su corta evolución y/o de resolución espontánea. En la mayoría de los casos el tratamiento persigue aliviar síntomas para que el paciente pueda seguir con su actividad diaria.

La actividad asistencial del farmacéutico encaminada a abordar los síntomas menores es el Servicio de Indicación Farmacéutica. Se define como (40): *“el SPFA en el que el farmacéutico utiliza sus competencias ante la consulta de un PS y/o situación fisiológica especial, para un paciente o cuidador que llega a la farmacia solicitando el remedio más adecuado para el mismo. Se simboliza con la frase: “¿Qué me da para...?”. Si la actuación como resultado del Servicio requiere la dispensación de un medicamento o producto sanitario, esta se realizará de acuerdo al procedimiento del Servicio de Dispensación”.*

El Servicio de Indicación Farmacéutica, por tanto, está diseñado para el manejo de dolencias menores, centrándose en mejorar el autocuidado y la automedicación de los pacientes, y promoviendo una toma de decisiones informada y autónoma sobre su salud. En España, como en muchos otros países, las FC son un punto de acceso exclusivo para la adquisición de medicamentos sin receta y se consideran una fuente principal de asesoramiento para la gestión de estos síntomas menores. Diversos estudios internacionales han demostrado que el Servicio de Indicación Farmacéutica, cuando se realiza de forma protocolizada y consensuada entre niveles asistenciales, mejora significativamente el cuidado de los pacientes. Por ejemplo, aquellos pacientes que reciben este Servicio tienen 1,5 veces más probabilidades de ser derivados adecuadamente (48). Paralelamente, este Servicio consigue mejorar

los resultados clínicos, logrando tasas de resolución completa de la sintomatología consultada que varían entre el 68% y el 94% después de una consulta inicial de Indicación Farmacéutica(49).

La Figura 1.5. muestra el diagrama de flujo del procedimiento del Servicio de Indicación farmacéutica.

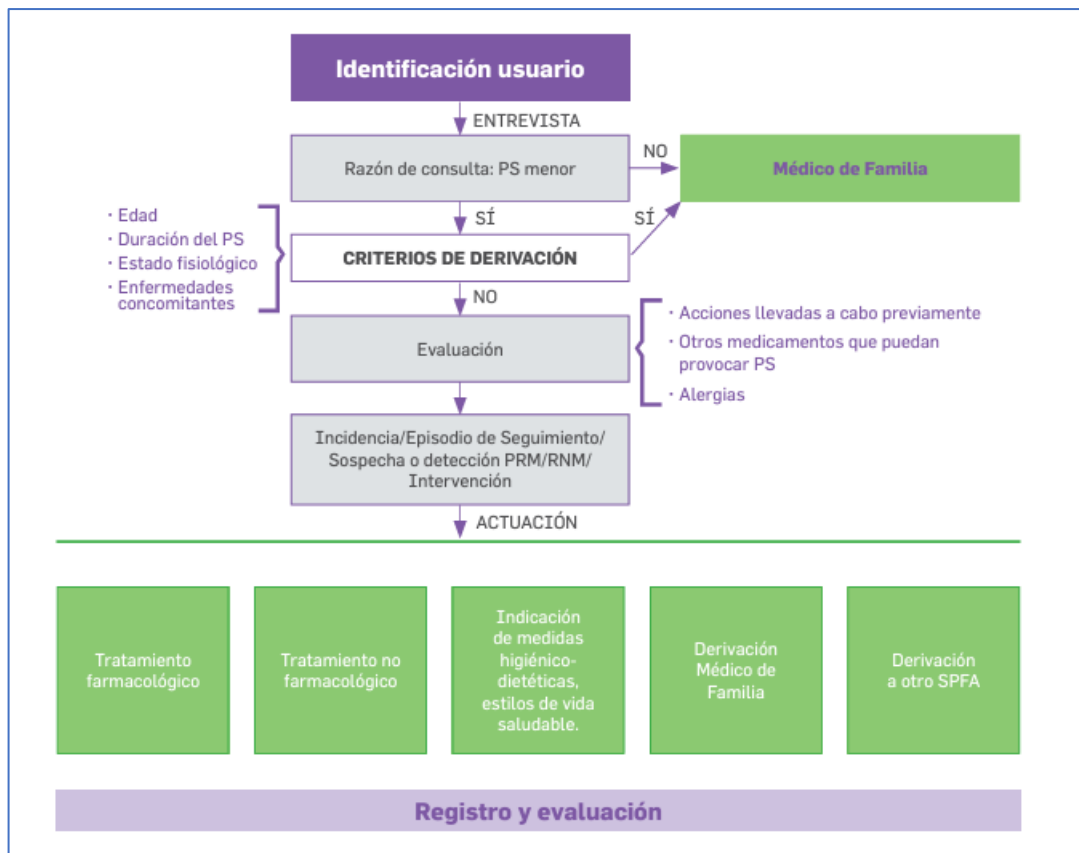


Figura 1.5. Diagrama de flujo del Servicio de Indicación Farmacéutica(40)

A continuación, se desarrolla el diagrama de flujo del Servicio de Indicación Farmacéutica.

- **Información inicial.** Ante la consulta de Indicación Farmacéutica, farmacéutico deberá obtener la información necesaria mediante una entrevista al paciente o cuidador (40,47), encaminada a:
- **Identificación del usuario.** Determinar quién hace la consulta: el paciente, un cuidador u otra persona.

- **Identificar el síntoma menor.** Especificar el síntoma menor o razón de la consulta según lo describe el paciente, incluyendo localización e intensidad.
- La comprobación de si el problema de salud **no es consecuencia de la reacción adversa** a un medicamento.
- La **duración** del problema consultado, este tiempo puede indicar no banalidad y varía según el síntoma.
- **Identificar y/o descartar otros signos o síntomas que indiquen un problema de salud no autolimitado.** El farmacéutico debe conocer los síntomas de alarma para cada síntoma menor y evaluar la relación con enfermedades. Para ello, existen guías o protocolos de manejo de síntomas menores que recogen los signos o síntomas de alarma específicos de cada problema de salud ante los cuales procederá la derivación al profesional sanitario pertinente.
- **Conocer los problemas de salud del paciente,** diferenciando entre el trastorno por el que consulta y las enfermedades que padece, ya que el paciente puede percibir síntomas como banales, pero estos pueden aparecer por el descontrol de una enfermedad preexistente. De igual manera, **conocer la situación fisiológica y la edad** del paciente debe ser otro punto clave a tener en cuenta, ya que una situación fisiológica especial o edad (embarazo, lactancia, menores de dos años, anciano encamado, etc.) condiciona la decisión del farmacéutico.
- **Los medicamentos que toma el paciente,** se debe recabar información sobre la medicación habitual del paciente y los medicamentos que haya podido tomar para tratar el síntoma consultado. Conocer la medicación crónica del paciente permite conocer indirectamente problemas de salud del paciente que puede haber olvidado referir. Además, permite establecer sospechas de relación entre los medicamentos que el paciente utiliza y el motivo por el que consulta. Esto sucede cuando a la vista de la medicación, el motivo de consulta pudiera estar relacionado con una inseguridad del tratamiento (aparición de una reacción adversa) o una ineffectividad (en cuyo caso procedería derivar al Servicio de Seguimiento

Farmacoterapéutico). Por otro lado, si posteriormente se decide indicar un medicamento, este será elegido minimizando la posibilidad de interacciones con la medicación que toma y que puedan afectar la salud del paciente.

1. Evaluación de la información.

Con la información recogida inicialmente, la intervención que se realice debe ser tomada basada en la evidencia científica disponible. Por lo tanto, debe consensuarse y se debe contar con el apoyo de guías o protocolos adaptados al ámbito de la FC. Estas guías permiten organizar la evidencia científica disponible. También los criterios de derivación dentro de estas guías deben ser consensuados entre diferentes niveles asistenciales.

2. Actuación farmacéutica.

Tras evaluar el caso y según la situación concreta del paciente, el farmacéutico puede asesorar sin dispensar, indicar una opción terapéutica que no precise **receta, un tratamiento no farmacológico, derivar al médico u otro profesional sanitario, o bien, derivar al paciente a otros Servicio de Atención Farmacéutica.**

- **Tratamiento farmacológico:** en el caso en que se decida tratar al paciente, el farmacéutico podrá seleccionar algún medicamento del arsenal terapéutico permitido para el Servicio de Indicación Farmacéutica, esto es, medicamentos que no requieran prescripción médica, seleccionado de acuerdo con la situación concreta del paciente y a la evidencia científica disponible.

La elección debe considerar las contraindicaciones del medicamento seleccionado, la situación fisiológica del paciente, las alergias medicamentosas que pudiera padecer el paciente, los problemas de salud ya diagnosticados que presente y los medicamentos que esté tomando.

- **Recomendar un tratamiento no farmacológico:** determinados problemas de salud leves pueden tratarse con productos sanitarios y/o medidas dietéticas o físicas por sí solas o acompañando a un tratamiento farmacológico.

- **Modificar o reforzar hábitos higiénico-dietéticos y hábitos de vida saludables** relacionados con la sintomatología consultada y proporcionar información sanitaria que permita al paciente mejorar el autocuidado de su salud.
 - **Derivación a otros Servicios Profesionales farmacéuticos.** En ocasiones, el Servicio puede requerir derivar al paciente a otros SPF, como el Servicio de Seguimiento Farmacoterapéutico (cuando el farmacéutico sospeche, tras la evaluación del caso, que el motivo de consulta del paciente pueda estar relacionado con una falta de efectividad de los medicamentos que toma o con efectos no deseados), u otros en función de las necesidades detectadas, , como el de cesación tabáquica, Sistemas Personalizados de Dosificación (SPD), Revisión del Uso de los Medicamentos, RUM.
 - **Derivación al médico u otros profesionales sanitarios:** en el caso de que el farmacéutico identifique situaciones en las que estime la necesidad de diagnóstico médico o de otro profesional sanitario, como puedan ser duración prolongada de los síntomas, existencia de síntomas no banales o problemas de salud que no se corresponden con trastornos leves o banales. De esta forma, el farmacéutico colabora con el médico (y otros profesionales de la salud) mediante la derivación de pacientes no diagnosticados, ineffectivamente tratados o aquellos que presenten algunas de las circunstancias fijadas en los protocolos como criterio de derivación.
3. **Registro y análisis global del proceso:** la evaluación de la práctica realizada y el conocimiento de los resultados de la intervención favorece el ciclo de mejora continua del Servicio de Indicación Farmacéutica, además de permitir el análisis del proceso y la evaluación de resultados individuales y poblacionales. El proceso del Servicio de Indicación Farmacéutica finaliza, una vez se haya comprobado, siempre que sea posible, el resultado de dicha indicación. Los resultados en salud derivados de la actuación farmacéutica pueden clasificarse en clínicos, humanísticos y económicos. Las herramientas para la evaluación de los resultados dependerán del tipo de medida que se quiera realizar.

1.3.3. Guía para el manejo de los síntomas relacionados con la acidez y/o reflujo en la FC-AP.

La intervención del farmacéutico, al igual que el resto de los profesionales sanitarios, debe ser tomada a la luz de la evidencia científica disponible, para lo cual se debe contar con protocolos o guías adaptadas al ámbito de la FC y específicas para cada problema de salud(50). Éstas permiten organizar la mejor evidencia científica disponible en el momento de ser utilizada en la toma de decisiones clínicas, aunque no suplen la responsabilidad profesional ni el criterio clínico a aplicar en cada caso. Además, son un elemento esencial en la formación clínica de los profesionales de la salud. Por otro lado, algunos aspectos del manejo de síntomas menores, como los criterios de derivación al médico deberían ser consensuados previamente entre los profesionales implicados con el fin de mejorar la calidad de la atención sanitaria.

En este contexto, la colaboración interdisciplinar entre FC y Atención primaria (AP) es fundamental para prestar una correcta atención al paciente que consulta por esta sintomatología. En el año 2021, un grupo de expertos de un grupo de expertos en FC, AP y Gastroenterología con el aval de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) y SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) desarrollaron la primera guía clínica para el manejo de los pacientes con síntomas relacionados de acidez y/o reflujo por el farmacéutico consensuada entre todos los niveles asistenciales (51). Esta guía incluye un algoritmo para el correcto manejo del paciente que consulta por síntomas compatibles con acidez y/o reflujo en FC y AP, e incluye la correlación entre ambos niveles asistenciales. Este algoritmo se muestra en la Figura 1.6.

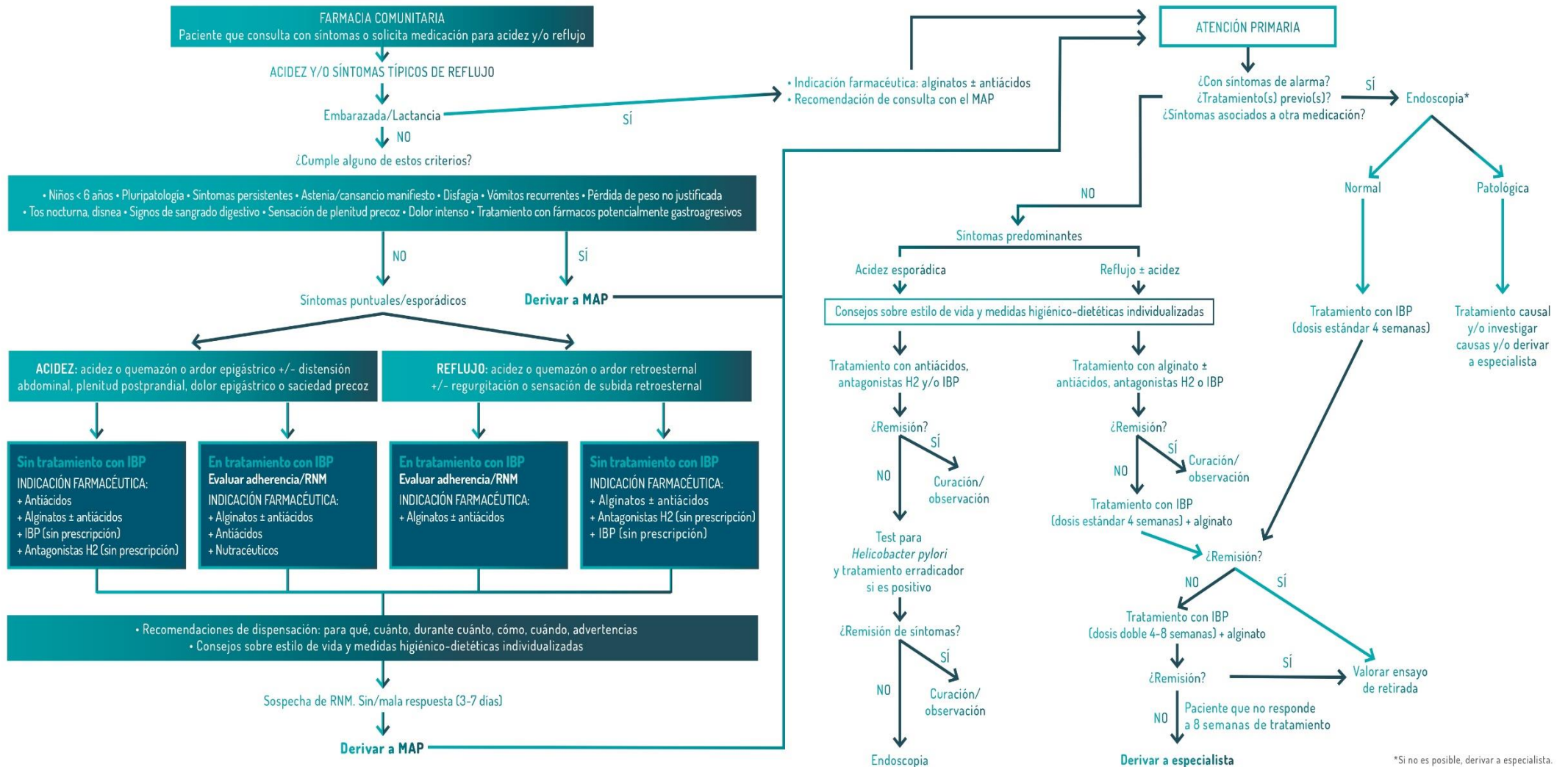


Figura 3. Algoritmo integral de manejo de la acidez y el reflujo

IBP: inhibidores de la bomba de protones; MAP: médico de atención primaria; RNM: resultados negativos asociados a la medicación.

Figura 1.6. Esquema del algoritmo integral de síntomas de acidez y/o reflujo entre FC y AP (51)

Como puede observarse, el algoritmo consta de dos partes: la de la izquierda es el protocolo de actuación en FC, y la de la derecha corresponde a la actuación consensuada para AP. A continuación, por ser de interés para esta Tesis Doctoral, se describe brevemente la parte del algoritmo centrado en la FC, basado en la metodología del Servicio de Indicación farmacéutica descrita en el epígrafe anterior.

El algoritmo, en resumen, ante la consulta por síntomas predominantes de acidez y/o reflujo, es una herramienta útil para el farmacéutico en el manejo del paciente y la toma de decisiones relacionadas con:

1. Identificación del paciente.
2. Detección de criterios de derivación.
3. Evaluación de la sintomatología
 - Confirmación de que se trata de síntomas puntuales y esporádicos.
 - Diferenciación entre los síntomas de acidez y/o reflujo en base a los síntomas que describe el paciente y la localización de estos.
4. Recomendación individualizada medidas higiénico-dietéticas y hábitos de vida saludables
5. Recomendación de tratamiento, diferenciando para la selección la localización principal de los síntomas y el predominio de sintomatología de acidez o de reflujo.
6. Evaluación de la adherencia y tratamiento diferenciado en pacientes con prescripción activa de IBP.

1.3.4. Algoritmo de manejo del paciente que consulta por acidez y reflujo en la FC.

La parte del algoritmo centrado en la FC se expone en la Figura 1.7.

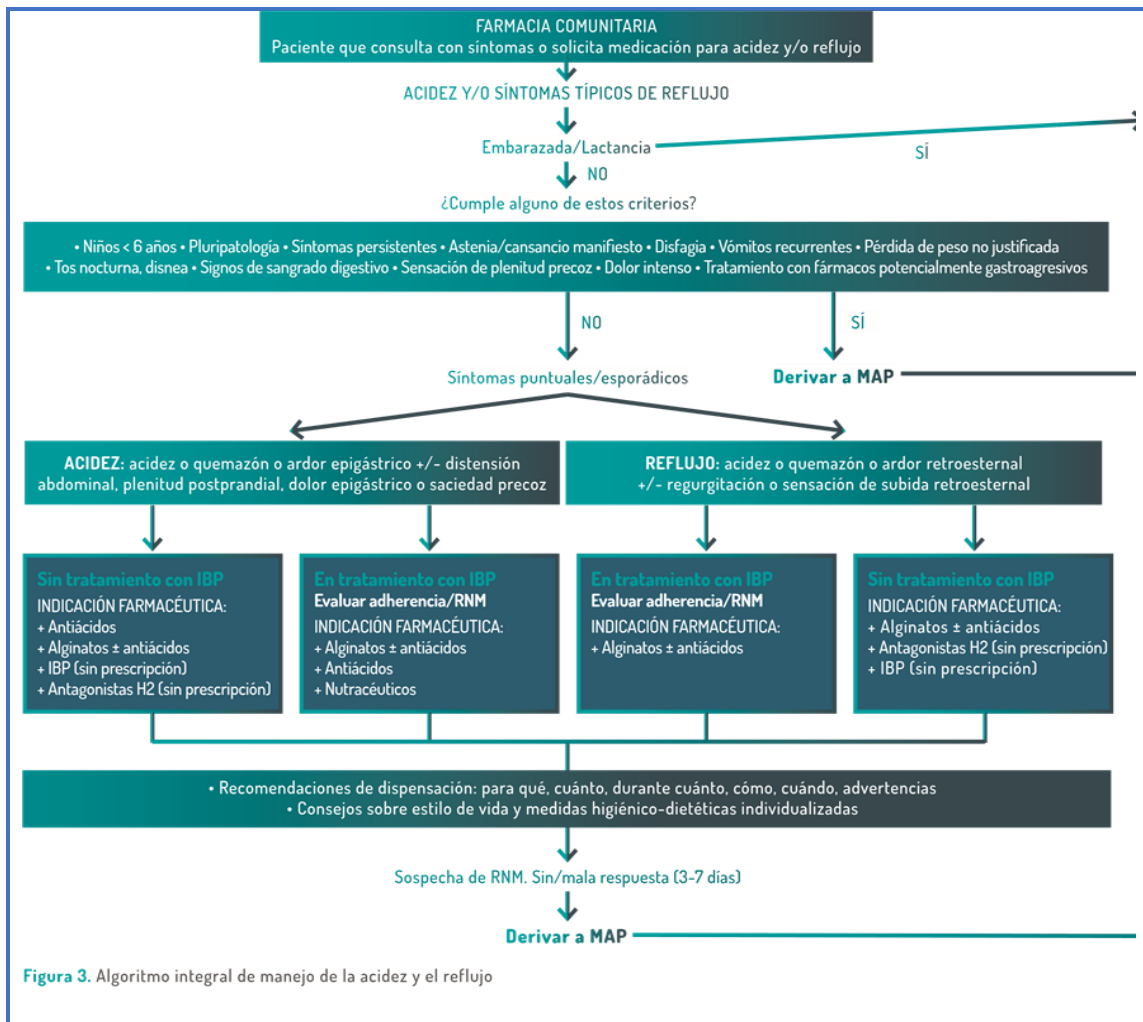


Figura 1.7. Esquema del algoritmo integral de síntomas de acidez y/o reflujo en la FC (51).

1.3.4.1. Inclusión en el Servicio de Indicación farmacéutica.

Este Servicio se aplica a aquellos pacientes que acuden a la FC y piden “algo para”, describiendo de forma coloquial sintomatologías de: “acidez”, “quemazón a nivel del estómago”, “ardor”, “eructos”, “hinchazón”, “sensación de que la comida repite”. También sirve para los pacientes que directamente solicitan alguna medicación concreta para el tratamiento de los síntomas de acidez y/o reflujo.

1.3.4.2. Evaluación de los síntomas. Cribado de síntomas de alarma.

Una vez se han detectado los pacientes que se pueden beneficiar del servicio, el siguiente paso es detectar aquellos síntomas o criterios de alarma que el farmacéutico debe reconocer para su derivación a AP. Todos estos criterios son estudiados en la literatura, y deben ser valorados desde una atención más especializada, para realizar un diagnóstico ya que constituyen señales de poder estar desarrollando otro tipo de afecciones (52,53).

El algoritmo considera criterios de derivación:

- **Relacionados con la edad y/o situación fisiopatológica:**

- Embarazo de riesgo o lactancia
- Niños < 6 años
- Pacientes ancianos, polimedicados y/o pluripatológicos, donde la utilización de medicamentos al margen de la prescripción puede comprometer la salud del paciente.
- Signos y síntomas indicativos de una posible enfermedad gastrointestinal subyacente o condición que requiere diagnóstico preciso
- Astenia/ Cansancio manifiesto
- Disfagia o dificultad para deglutir
- Vómitos recurrentes
- Pérdida de peso no justificada
- Tos nocturna o disnea (dificultad respiratoria)
- Signos de sangrado digestivo
- Sensación de plenitud precoz tras ingerir cualquier alimento
- Dolor intenso

- **Medicación concomitante.** Otros medicamentos de la farmacoterapia del paciente que pueden provocar efectos adversos relacionados con la secreción ácida. En la **tabla 1.2** se muestran algunos grupos terapéuticos que puede dar lugar a efectos adversos compatibles con acidez y/o reflujo.

Tabla 1.2. Medicamentos que pueden provocar efectos adversos relacionados con la secreción ácida.

Medicación relacionada con síntomas de la secreción ácida
- Analgésicos-antiinflamatorios (AINE) (ibuprofeno, AAS, diclofenaco...).
- Bifosfonatos (alendronato).
- Antagonistas del calcio y/o nitratos.
- Benzodiazepinas (diazepam, alprazolam).
- Antagonistas alfa adrenérgicos (doxazosina).
- Corticoides sistémicos.
- Progesterona/contraceptivos orales
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina).
- Teofilina, suplementos de hierro (Ácido ascórbico).

- **Frecuencia, recurrencia y persistencia de los síntomas**

La frecuencia, recurrencia y persistencia de los síntomas son indicadores que sugieren la necesidad de un diagnóstico médico y pruebas complementarias. El algoritmo considera criterios derivación, por frecuencia y recurrencia, cuando los síntomas se presentan más de dos veces a la semana o cuando persisten a pesar del tratamiento correcto.

1.3.4.3. Localización de los síntomas y su importancia.

Los síntomas a menudo se entremezclan, y es frecuente que se traten de forma conjunta o indistinta. Sin embargo, el abordaje terapéutico correcto del paciente requiere diferenciar entre ambas

sintomatologías. El algoritmo según la localización principal de los síntomas, retroesternal o epigástrica, realiza una diferenciación entre síntomas predominantes de acidez y de reflujo.

- **Acidez:** Acidez, quemazón o ardor **epigástrico**, con o sin distensión abdominal, plenitud postprandial, dolor epigástrico o saciedad precoz.
- Los pacientes señalan sintomatología en la zona abdominal, principalmente describen:
 - *Malestar, sensación de pesadez en el estómago,*
 - *Acidez, sensación de ardor en el estómago*



Figura 1.8. Ilustración de paciente señalando la zona epigástrica. Imagen generada por IA.

En el epígrafe que desarrolla las patologías relacionadas con las secreciones ácidas, observamos que esta presentación de síntomas descritos como acidez, está presente en aquellas afecciones relacionadas con los síntomas dispépticos, pudiendo ser predisponentes de una gastritis, la presencia de úlceras o *H.Pylori*. Por lo que reconocer y diferenciar entre síntomas menor o síntomas asociados a una de estas posibles patologías es fundamental desde la FC.

- **Reflujo:** Acidez o quemazón o ardor **retroesternal**, con o sin regurgitación o sensación de subida retroesternal, provocada por el paso del contenido gástrico al esófago de forma espontánea, en ausencia de algo que lo provoque (náuseas, vómitos, etc)

- Los pacientes señalan la parte de arriba del estómago, cómo si la sintomatología subiese hacia arriba, los síntomas cursan con:
 - *Pirosis, sensación de ardor o quemazón en el área retroesternal*
 - *Regurgitación, percepción del contenido gástrico en la boca*

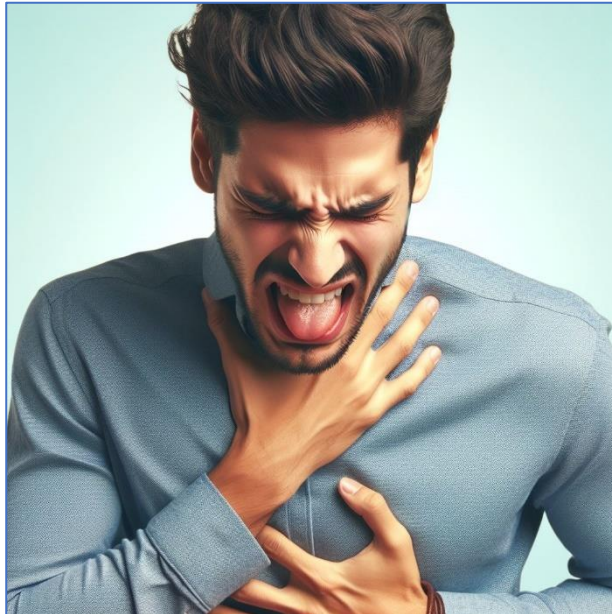


Figura 1.9. Ilustración de paciente señalando la zona retroesternal. Imagen generada por IA.

En este caso, la presencia de estos síntomas puede estar relacionada con el desarrollo de una ERGE, que si no es tratada puede desarrollar esofagitis o consecuencias más graves cómo el esófago de Barret. Por lo que es fundamenta hacer la diferenciación de nuevo, entre síntoma menor y concomitante de otra patología, para derivar a AP cuando se detecten criterios de alarma asociados a estas patologías.

1.3.4.4. Tratamiento farmacológico de síntomas compatibles con acidez y/o reflujo en la FC

En la FC se dispone de un amplio arsenal terapéutico sin prescripción médica para el alivio de los síntomas leves de acidez y/o reflujo, es decir, aquellos susceptibles de ser tratados mediante el Servicio de Indicación farmacéutica.

El arsenal terapéutico disponible se basa esencialmente en cuatro grupos farmacoterapéuticos:

- **Antiácidos en monoterapia o en combinación con alginatos:**

- Suelen ser primera elección en síntomas leves, combinados con medidas higiénico-dietéticas.
- En España, se encuentran en el mercado múltiples preparaciones con diferentes formas farmacéuticas: suspensiones, solución oral, granulados, sobres, etc...
- **Antiácidos:** compuestos básicos de aluminio, magnesio y/o calcio que neutralizan el ácido del estómago.
- **Alginatos:** forman una capa viscosa en la porción superior del estómago.
 - Neutralizan el acid pocket
 - Combinados con antiácidos: más eficaces en control síntomas leves de reflujo.

- **Antisecretores:**

- De elección cuando no hay respuesta a antiácidos y medidas higiénico-dietéticas
- Deben utilizarse en tratamientos cortos: suspender una vez remitan los síntomas o derivar si no hay respuesta.
- **Antagonistas del receptor H₂.**
 - Se utilizan como antiácidos, a demanda de los síntomas; a dosis mayores requieren receta médica (antiulcerosos).
 - En España, con esta indicación, solamente hay en el mercado una preparación de Famotidina en forma de comprimidos recubiertos
- **Inhibidores de la bomba de protones (IBP)**

- No producen un alivio inmediato
- En España, con esta indicación y sin receta médica, se encuentran en el mercado preparaciones de Omeprazol y Pantoprazol de Famotidina en forma de comprimidos gastro resistentes.

A la hora de seleccionar el tratamiento farmacológico más adecuado para el paciente, el algoritmo diferencia:

a) La localización de los síntomas predominantes, de acidez o de reflujo.

Antiácidos en monoterapia o en combinación con alginatos son de elección en síntomas de acidez y reflujo. No obstante, el algoritmo, en base a la eficacia de los alginatos en la neutralización del bolsillo ácido, propone de elección el uso de preparados combinados de antiácidos+alginatos en pacientes con sintomatología predominante de reflujo.

b) Si el paciente está en tratamiento con algún IBP. En este caso, el algoritmo propone evaluar en primer lugar la adherencia a dicho tratamiento, para confirmar si la sintomatología podría ser debida a una ineffectividad del tratamiento por falta de adherencia, o bien se trata de síntomas residuales al tratamiento, en cuyo caso podría combinarse el IBP con antiácidos y alginatos para el alivio sintomático puntual de los síntomas.

Una vez seleccionado el tratamiento más adecuado para el paciente, el algoritmo resalta la importancia de realizar la **dispensación** orientada a garantizar que el paciente conozca el proceso de uso del medicamento seleccionado y lo va a asumir, esto es: explicar qué medicamento se ha seleccionado, cómo debe tomarse, durante cuánto tiempo, y las principales advertencias de efectividad y seguridad, de forma que el paciente pueda auto monitorizarse.

1.3.4.5. Tratamiento no farmacológico.

Existen diversas opciones no farmacológicas disponibles en el mercado que pueden recomendarse como coadyuvantes en el tratamiento del reflujo gastroesofágico, especialmente en casos leves, junto

con medidas higiénico-dietéticas, cambios en el estilo de vida y la dieta. Entre estas opciones se encuentran ciertas plantas medicinales en infusión, como la manzanilla y el regaliz, que poseen propiedades antiinflamatorias y calmantes que pueden ayudar a aliviar los síntomas. Además, existen productos sanitarios que actúan como protectores de barrera.

1.3.4.6. Medida higiénico-dietéticas y hábitos de vida.

Los cambios en los hábitos de vida y en la dieta constituyen la primera elección en el manejo de los síntomas leves de acidez y/o reflujo, combinados con tratamiento farmacológico sintomático puntual.

Muchos de los factores de riesgo que propician el desarrollo de los síntomas son modificables, la literatura expone factores como padecer de sobrepeso y obesidad, la postura a la hora de dormir, el hecho de fumar, el consumo de ciertas bebidas con gas, alcohol o que contengan cafeína, así como ciertos alimentos como aquellos ricos en grasa, comida abundante, picantes...o factores como la edad, ciertas enfermedades y el consumo de fármacos gastro lesivos u otros factores precipitantes psicológicos como es la ansiedad (12,13,54,55).

Todos estos factores han sido estudiados en la literatura científica, pero no se refleja una evidencia totalmente clara al respecto. Por ejemplo, en los dos estudios realizados en España, (14,15) al analizar la población únicamente fue significativa la obesidad. En una revisión de guías de prácticas clínicas para esta sintomatología(56), la obesidad y el consumo de ciertos alimentos tiene evidencia como factores que influyen en la aparición de los síntomas, sin embargo, la postura y el consumo de tabaco no tenían una evidencia robusta al respecto, pero sí que se reconocían como recomendaciones. En general, aunque encontremos estudios sin evidencia clara al respecto, la conclusión en la mayoría desemboca en la importancia del individualismo, debido a que a cada persona puede tener diferentes factores precipitantes, y por tanto, hay que analizarlos individualmente y no de forma genérica.

De hecho, en el manejo recogido en las guías para el manejo de este tipo de sintomatología el primer paso va encaminado a localizar aquellos factores precipitantes de sintomatología e individualizar las

recomendaciones al paciente, motivándolo a cambiar aquellos hábitos o estilos de vida poco saludables (20,57–59). Hay una serie de recomendaciones que están extendidas en la literatura científica, y pueden servir de base para establecer los factores que pueden verse envueltos (59,60) :

- Evitar los desencadenantes dietéticos (altas en grasas, picantes, abundantes, chocolate...) y bebidas (alcohólicas, gaseosas, café, té ...) individualizando el consumo del paciente
- Evitar comer grandes cantidades, controlar la saciedad y no comer demasiado rápido
- Aquellos individuos que padezcan los síntomas tras las comidas, recomendarles no realizar comidas copiosas.
- Una disminución del peso corporal, siempre promoviendo una alimentación saludable y ejercicio físico moderado.
- Evitar ropa ajustada que presione el abdomen
- Elevar el cabecero de la cama, dormir sobre el lado izquierdo, dejar 3 horas antes de acostarse si se padece reflujo nocturno
- Recomendaciones de cesación tabáquica.
- Control del estrés
- Evitar el ejercicio físico intenso después de las comidas.

1.4. Adherencia a Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP).

La evaluación de la adherencia a los Inhibidores de la Bomba de Protones (IBP) es un componente fundamental del algoritmo, antecediendo a la selección de cualquier tratamiento y determinando la intervención farmacéutica. La falta de respuesta al tratamiento con IBP puede ser una causa primordial que lleve al paciente a buscar asesoramiento en la farmacia. Por esta razón, es crucial priorizar la evaluación de la adherencia al tratamiento como paso inicial, evitando así la potencial cascada

terapéutica derivada de la prescripción de medicamentos adicionales sin verificar previamente la adherencia del paciente.

Se desarrollan a continuación los principales conceptos relacionados con la adherencia.

1.4.1. Concepto de adherencia.

La Organización mundial de la Salud (OMS) define la adherencia como el grado en que el comportamiento de una persona (tomar medicamentos, seguir una dieta y/o ejecutar cambios en el estilo de vida) coincide con las recomendaciones acordadas de un proveedor de atención sanitaria. La adherencia es crucial para el manejo eficaz de enfermedades crónicas, ya que una adherencia inadecuada puede llevar a resultados de salud subóptimos, aumento de los costos de atención médica y empeoramiento de la enfermedad. En el informe subraya que es un componente esencial para gestionar la salud y prevenir las complicaciones asociadas a las enfermedades crónicas (61). Por lo que la adherencia no hace referencia únicamente a la toma de una prescripción de medicamentos, sino que implica el cumplimiento con las recomendaciones sanitarias.

El término de adherencia no se relaciona homogéneamente en la literatura, por lo que el autor Vrijens realizó un consenso en cuanto a la taxonomía con las definiciones referentes a los términos conceptuales que abarca la adherencia, consensuando los siguientes conceptos (62):

- La adherencia a la medicación está relacionada con la toma de medicamentos y abarca cuatro conceptos: iniciación, discontinuación, implementación y persistencia.
- El manejo de la adherencia, en cuanto al proceso de dar apoyo y monitorizar la adherencia del paciente por parte de sistemas sanitarios, los profesionales sanitarios, los pacientes y sus redes sociales. Por lo que el modelo incluye al paciente en este proceso de adherencia haciéndolo participe.
- Ciencias relacionadas con la adherencia, incluye aquellas disciplinas que estudian las causas y consecuencias de las diferencias entre las exposiciones prescritas y reales de medicamentos.

1.4.2. Métodos de medida de la adherencia.

Los métodos de medida de adherencia se clasifican en directos y en indirectos (63):

- **Métodos directos:** en estos se recogen la medición de los niveles en sangre de medicamentos, sus metabolitos o de biomarcadores en sangre y la terapia directamente observada.
- **Métodos indirectos:** en estos se recogen el autoinforme del paciente, cuestionarios y escalas de adherencia validadas, revisión de registros farmacéuticos, conteo de píldoras, monitoreo electrónico, evaluaciones clínicas y dispositivos y aplicaciones móviles

Los métodos directos, aunque son más precisos, son a menudo más invasivos y costosos. Los métodos indirectos, aunque más fáciles y económicos de implementar, pueden ser menos precisos y estar sujetos a sesgos. A menudo, una combinación de métodos directos e indirectos proporciona una evaluación más completa y precisa de la adherencia del paciente al tratamiento.

1.4.3. Adherencia a IBP en pacientes con enfermedades digestivas.

En el proyecto Es Reflujo una de las intervenciones iba dirigida a aquellos pacientes con una prescripción activa de IBP, para valorar si una posibilidad de la persistencia de sus síntomas era una falta de adherencia al tratamiento o si era necesaria una reevaluación clínica en el caso de percibir una buena adherencia. Por ello, en el estudio Es Reflujo, se midió la adherencia mediante un método indirecto validado, el cuestionario de Morisky Green (64).

Los IBP en España son uno de los grupos farmacoterapéuticos más prescritos en el Sistema Nacional de Salud, y es una de las principales líneas de tratamiento en afecciones digestivas. Por ello, la intervención específica sobre estos tratamientos, está justificada en que la falta de respuesta a los IBP puede deberse a una falta de adherencia o cumplimiento (65). Además, numerosos estudios en la literatura, que estudian tanto tratamientos con IBP para aliviar síntomas digestivos leves como moderados, reportan niveles moderados y bajos de adherencia al tratamiento (66–68). Por otro lado, aunque la adherencia sea óptima en ocasiones la falta de respuesta viene dada por otros motivos, y se debe realizar una reevaluación clínica (69,70). La sintomatología digestiva es compleja per se, y dentro de un mismo cuadro clínico puede tener diferentes orígenes, y se observan conductas que propician un

aumento del uso de los PPI que cursan sin respuesta si no se realizan reevaluaciones, propiciando un sobre uso de estos tratamientos (71).

1.5. Evaluación de los resultados de la actuación farmacéutica.

En el ámbito actual, se pretenden medir los resultados en salud, este concepto se define como el cambio en la salud de un individuo, grupos de individuos o población que es atribuible a una determinada intervención o a la ausencia de ésta. Cuando se aplican estos conceptos a la atención farmacéutica, la evaluación se relaciona con el impacto de la actuación farmacéutica en el estado de salud actual o futuro del paciente, o en otras medidas de la calidad de la farmacoterapia. Estas variables de resultado se clasifican en clínicas, económicas o humanísticas. Esta multidimensionalidad hace que la evaluación de estos resultados implique al paciente y a los profesionales sanitarios en el proceso (72).

1.5.1. Resultados clínicos.

1.5.1.1. Concepto.

Los resultados clínicos son cualquier variable que permita relacionarse con la curación de la enfermedad, enlentecimiento, detección de la progresión, reducción o supresión de los síntomas, prevención de una enfermedad o síntoma, o reversión de un signo a la normalidad.

Para la evaluación de los resultados clínicos y/o farmacoterapéuticos en el ámbito de la atención terapéutica, implican varias dimensiones (73,74):

- **Impacto de la atención farmacéutica** en términos de modificación o gravedad de la morbilidad farmacoterapéutica.
- **Idoneidad de la atención Farmacéutica** en relación a la situación clínica del paciente.
- **Resultado farmacoterapéutico y/o clínico** de la atención farmacéutica al paciente.

1.5.1.2. Tipos de resultados clínicos.

Los resultados clínicos varían de unas afecciones a otras, pero engloban: signos y síntomas, valores de pruebas de laboratorio fisiológicas, complicaciones del tratamiento, eventos adversos, muerte (73).

1.5.1.3. Métodos de medición de resultados clínicos.

Para la medición de este tipo de resultados, hay una gran variedad ya que en ocasiones depende de la patología o el problema a tratar. Deben utilizarse herramientas homogeneizadas, validadas y estandarizadas (cómo escalas, algoritmos, cuestionarios...etc) que permitan medir la sensibilidad al cambio tras la intervención de atención farmacéutica (73).

1.5.2. Resultados humanísticos.

1.5.2.1. Concepto.

Los resultados humanísticos son la medida de calidad de vida relacionada con la salud y la satisfacción percibida por el paciente, aportando información sobre la posición o perspectiva del paciente como resultado de la atención sanitaria que se le presta.

Los resultados humanísticos conceptualmente están basados en las opiniones que expresan los pacientes y que incluyen aspectos como la salud, la enfermedad y los beneficios y/o consecuencias de la intervención sanitaria que se aplique. Por lo que abarcan variables de calidad de vida, preferencias del paciente, satisfacción con el tratamiento y los cuidados recibidos (75).

1.5.2.2. Tipos de resultados humanísticos.

Los tipos de resultados que podemos obtener son aquellos relacionados con la calidad de vida (Función física, social y mental) y con la satisfacción de los cuidados sanitarios (acceso a los servicios sanitarios, calidad de los servicios sanitarios e información y satisfacción con el tratamiento)(75).

1.5.2.3. Métodos de medición de resultados humanísticos.

Las fuentes dónde se obtienen los resultados son los pacientes, su historia clínica y farmacoterapéutica. A su vez la metodología para recoger los datos son la entrevista al paciente, la revisión de la historia clínica y de la historia farmacoterapéutica.

Para medir y evaluar estos resultados se deben disponer de herramientas e instrumentos que tengan validez, fiabilidad y sensibilidad al cambio. Las herramientas e instrumentos clasificados para esto son (75):

- Escalas de medida de satisfacción con el tratamiento incluidos en Cuestionarios de Calidad de Vida.
- Cuestionarios de medida de satisfacción con el tratamiento.
- Cuestionarios de medida de la satisfacción con los servicios recibidos.

1.6. Utilización de PROMS y PREMS en la evaluación de los resultados clínicos y humanísticos de las intervenciones farmacéuticas.

1.6.1. Definición de conceptos PROMS y PREMS.

- **Los PROMs** (Medidas de Resultados Informados por los Pacientes), aportan información a través del paciente, mediante cuestionarios y/o encuestas validada/os cumplimentados por ellos mismos. Permiten obtener información acerca de su estado de salud, impedimentos que les provocan sus síntomas, incapacidades y medidas en calidad de vida. El objetivo de aplicar esta medida es la percepción que tiene el paciente sobre su estado de salud permitiendo la medida de la efectividad clínica y seguridad, y se puede utilizar tanto de manera genérica como para enfermedades específicas (76,77).
- **Los PREMs** (Medidas de Experiencia Informadas por los Pacientes), son instrumentos que nos permiten medir la satisfacción de la experiencia del paciente respecto a la atención sanitaria recibida. Abarca aspectos emocionales en referencia a: cómo se han sentido o el nivel de implicación en las decisiones sobre sus dolencias, y otros aspectos funcionales cómo: la atención, el tiempo y efectividad del tratamiento, cómo el personal sanitario ha manejado sus

síntomas. Los resultados que se obtienen, se entienden cómo un “feedback” de la experiencia del paciente con la calidad asistencial aportada por el personal sanitario, y de esta forma, permite mejorar la eficacia del proceso de manejo aportando calidad al servicio y haciendo partícipe al paciente en su atención (76,77).

1.6.2. Importancia de PROMS y PREMS en la evaluación de resultados.

Los resultados en salud abarcan diferentes dimensiones más allá de los puramente clínicos, muchos estudios en la literatura miden el impacto en la calidad de vida relacionada con la salud (CVRS), esta medida hace referencia a una valoración del paciente en tres dimensiones física, psicológica y social. Esto puede ayudar a identificar problemas en el paciente, valorar el impacto de sus síntomas y de esta forma mejorar la calidad de la atención sanitaria y de vida del paciente. Estos resultados en calidad de vida se obtienen a través de cuestionarios validados y estandarizados (78,79).

En cuanto a estudios en pacientes con síntomas digestivos relacionados tanto con la dispepsia cómo con el reflujo, observamos que tienen peores resultados en medidas de calidad de vida, viendo que la severidad y el solapamiento con otras sintomatologías digestivas la empeoran (80–86). Además, los peores resultados en salud se relacionan con un claro impacto en el ámbito laboral reduciendo la productividad laboral y aumentando el absentismo, y estos resultados tienen un efecto en la carga asistencial sanitaria (23,87,88).

Estos resultados se ven reflejados en aspectos como la calidad del sueño, la ingesta de alimentos, la incapacidad para desarrollar actividades cotidianas y con el estado anímico, por lo que es importante hacer partícipe al paciente del proceso asistencial para conocer el impacto que tienen estos síntomas en su calidad de vida sin subestimar el grado en el que los síntomas pueden resultar incapacitantes en su vida cotidiana (89,90).

Es evidente, que los síntomas tienen que ser valorados por el impacto en la calidad de vida, pero analizar los resultados humanísticos que engloban la satisfacción con la atención sanitaria

percibida, se ha visto reflejada cómo una de las medidas que pone en valor la calidad del servicio asistencial (91).

Una de las limitaciones halladas a la hora de medir los resultados incluyendo al paciente en la atención sanitaria, es la falta de objetividad o herramientas estandarizadas para la consecución de los objetivos. Con esta justificación surgieron dos conceptos, que utilizamos en el estudio con el fin de medir los resultados de una forma integrativa y estandarizada, estas herramientas son las denominadas PROMs y PREMs (91,92).

En el proyecto Es Reflujo, ambos conceptos se utilizaron para la evaluación de resultados. Por un lado, para analizar los resultados clínicos y de calidad de vida, se utilizó el cuestionario de escala de impacto GIS, reconocido como una herramienta PROMs. Este cuestionario permite conocer la frecuencia y la severidad de la sintomatología, así como el impacto que tiene en la calidad de vida, relatado por el propio paciente, haciéndolo participe del proceso de atención sanitaria y evitando la subestimación de su sintomatología (93).

Por otro lado, también se midieron los resultados humanísticos en medida de satisfacción mediante el concepto PREMs, incluyendo preguntas acerca de la satisfacción percibida por el paciente sobre el proceso de atención sanitaria por parte del Farmacéutico Comunitario. Las preguntas fueron descritas en base a las necesidades del servicio de indicación, conforme a lo que comenta esta guía, este tipo de herramienta debe realizarse según las prioridades del estudio (92).

1.6.3. Utilización de PROMS y PREMS en FC.

En una revisión se expuso que la mayoría de los artículos que utilizaban estas herramientas eran dentro del ámbito hospitalario, sugiriendo una necesidad de utilización en otras áreas (94).

Aunque en el ámbito asistencial hospitalario y se ha visto más relacionado con enfermedades oncológicas, se han realizado estudios en la FC para validar herramientas que sirvan para valorar la calidad del servicio en ella, relacionándose con el concepto PREM (85), otros relacionados con la

medición del impacto del servicio de revisión de la polimedición (96), incluso se estudian las relaciones de la aplicación de medidas PROM en un modelo mixto colaborativo con AP-FC(97).

La mayoría de los estudios que abarcan estos temas y conceptos en su investigación concluyen que las medidas son necesarias para mejorar los procesos asistenciales de la farmacia, seleccionando las carencias, y dotando de una mayor calidad al servicio.

En el estudio Es Reflujo el algoritmo se valida y reconoce como una herramienta asistencial, que contiene instrumentos de medida de resultados centrados en el paciente, lo que supone un valor añadido de calidad metodológica.

2. JUSTIFICACIÓN

Justificación

La consulta por síntomas compatibles con acidez y/o reflujo es muy frecuente en la FC, lugar que, en la mayoría de las ocasiones, es el primer o único punto de consulta para estos pacientes, que acuden demandando algo para síntomas relacionados con la sensación de “ardor”, “calor” o “quemazón”. La sintomatología puede además localizarse desde el estómago (zona epigástrica), e irradiar a las zonas localizadas detrás del esternón (zona retroesternal) y hasta la garganta, con sensación de “subida” o “regurgitación” (7).

La actuación profesional del farmacéutico a través del Servicio de Indicación Farmacéutica, es fundamental para un correcto manejo de esta sintomatología. Si bien en la mayoría de los casos los síntomas son leves o esporádicos y pueden tratarse desde la farmacia con tratamiento farmacológico sin prescripción y/o medidas higiénico-dietéticas de soporte, el cribado de los síntomas: características, frecuencia, recurrencia y localización es fundamental para la detección de criterios alterantes que hagan sospechar de alguna otra patología de base y hagan necesario derivar al paciente a una atención más especializada para diagnóstico y pruebas adicionales. Por ejemplo, si la sintomatología ocurre con regularidad, interfiere con la rutina diaria o es causada por ERGE, puede dañar el esófago o causar lesiones precancerosas.

En este contexto, la colaboración interdisciplinar entre FC-AP es fundamental para prestar una correcta atención al paciente que consulta por esta sintomatología. En el año 2021, un grupo de expertos de un grupo de expertos en FC, AP y Gastroenterología con el aval de la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) y SEMERGEN (Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria) desarrollaron la primera guía clínica para el manejo de los pacientes con síntomas relacionados de acidez y/o reflujo por el farmacéutico consensuada entre todos los niveles asistenciales. Esta guía incluye el primer algoritmo para el correcto manejo del paciente con síntomas de acidez y/o reflujo en FC y AP. El algoritmo incluye criterios de derivación, como la identificación de señales de alarma indicativas de problemas de salud más graves que requieren atención médica, y otros aspectos

novedosos, como la selección del tratamiento diferenciando la localización predominante de los síntomas y la evaluación de la adherencia a IBP como paso previo a la selección de tratamiento.

Disponer de herramientas validadas y consensuadas para la toma de decisiones es clave para la prestación de SPF. Sin embargo, a pesar del establecimiento de protocolos estandarizados, no todos se consensuan entre niveles asistenciales y por otro lado su utilización consistente no es universal y las intervenciones a menudo no están adecuadamente documentadas, lo que conduce a una variabilidad en la práctica entre los farmacéuticos (98). Además, muchos protocolos de Indicación Farmacéutica no incluyen a pacientes que seleccionan medicamentos por sí mismos, a pesar de los riesgos potenciales asociados con la automedicación (99), como las duplicidades o las interacciones.

La validación de este algoritmo, esto es, la evaluación de su impacto clínico y humanístico cuando se utiliza a nivel poblacional es uno de los objetivos principales de esta Tesis, que también pretende conocer las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que acuden con estos síntomas a la FC, de tal manera que permitan caracterizar el problema, de cara al desarrollo de estrategias preventivas y de manejo.

Los objetivos definidos en esta Tesis Doctoral forman parte del proyecto Es-Reflujo: estudio epidemiológico nacional de acidez y reflujo en FC un proyecto diseñado y ejecutado por el equipo investigador de la UMH: directoras y doctoranda, en colaboración con SEFAC. Los resultados del proyecto, y por tanto de esta Tesis, servirán para generar evidencias del valor añadido de la intervención farmacéutica protocolizada en el manejo de en pacientes que consultan por acidez y reflujo en FC españolas y de la importancia de utilizar protocolos consensuados entre niveles asistenciales en el Servicio de Indicación Farmacéutica.

3. Objetivos.

3.1. Objetivo general.

Analizar las características epidemiológicas de los pacientes que consultan por síntomas de acidez y/o reflujo en FC españolas, y evaluar los resultados clínicos y humanísticos de la protocolización de un Servicio de Indicación farmacéutica en dichos pacientes.

3.2. Objetivos específicos.

1. Analizar las características epidemiológicas, tanto clínicas como sociodemográficas, de los pacientes que acuden a las FC españolas solicitando consejo o medicación sin receta para la sintomatología relacionada con la acidez y/o reflujo.
2. Medir el impacto clínico y humanístico de las intervenciones farmacéuticas realizadas tras la protocolización del Servicio de Indicación Farmacéutica en acidez y reflujo.

Los pacientes que consultan por sintomatología compatible con acidez y/o reflujo en la FC a menudo presentan un tratamiento de base con IBP. Es por ello por lo que los síntomas objeto de consulta pueden ser residuales al tratamiento con IBP, o resultado de una ineffectividad del tratamiento con origen en un problema de adherencia. Dado que existen escasas evidencias de la adherencia a IBP en pacientes con trastornos digestivos, se ha considerado oportuno incluir un tercer objetivo encaminado a evaluar la adherencia a IBP:

3. Evaluar la adherencia de los pacientes con acidez y reflujo que tienen una prescripción activa de IBP y medir el impacto de las intervenciones farmacéuticas de mejora de la adherencia en la sintomatología y calidad de vida de estos pacientes.

4. Metodología.

Para dar respuesta a los objetivos de esta tesis Doctoral se ha diseñado el estudio epidemiológico “*Es-Reflujo: estudio epidemiológico nacional de acidez y reflujo en Farmacia Comunitaria*”. Este estudio, cuyo diseño y características se desarrollan a continuación, es fruto de un contrato de investigación al amparo del artículo 83 de la LOU, suscrito entre la SEFAC y la Universidad Miguel Hernández de Elche. El promotor del estudio ha sido Reckitt Benckisser.

En la Figura 4.1 se ilustra el equipo humano del proyecto.



Figura 4.1. Descripción del equipo humano del proyecto Es Reflujo.

4.1. Diseño.

El diseño del estudio consta de dos partes:

- **Parte descriptiva transversal**, donde se han evaluado las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que acuden a la FC para consulta derivada de síntomas de acidez y/o reflujo
- **Estudio antes-después**: se evaluarán los resultados clínicos y humanísticos en los pacientes que acuden a la FC tras recibir la atención farmacéutica.

4.2. Ámbito y duración del estudio.

El estudio se ha realizado en FC españolas que accedieron a participar de manera voluntaria y aleatoria. El trabajo de campo se realizó en el período de febrero 2020 a junio 2021, teniendo que ser reajustado y ampliado como consecuencia de la pandemia por COVID-19.

4.3. Población del estudio.

- **Criterios de inclusión**

- Personas con edad mayor o igual 18 años.
- Consultan por síntomas leves por acidez y/o reflujo gastroesofágico o solicitan un tratamiento para los mismos.

- **Criterios de exclusión**

- Acuden a solicitar un tratamiento para otra persona.
- Mujeres con embarazo de riesgo.

4.4. Cálculo del tamaño muestral.

La determinación del tamaño de la muestra se basó en el segundo de los objetivos, la evaluación del impacto de la intervención farmacéutica en la sintomatología del paciente y en su calidad de vida. No existían datos previos sobre el manejo de pacientes con síntomas de acidez y/o reflujo en la FC. Sin embargo, se habían realizado estudios en otros entornos clínicos con pacientes que presentaban síntomas de reflujo, evaluados a través de la Escala de Impacto de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico (Gastroesophageal Reflux Disease Impact Scale). En un estudio previo, que incluyó a 126 pacientes con síntomas de reflujo, se observaron cambios en algunos ítems del cuestionario tras la intervención médica. El cambio menor estuvo relacionado con problemas de sueño, con una variación de 0.23 ± 0.79 (valor p 0.031) en la escala Likert de 5 puntos, donde 1 es "siempre" y 5 es "nunca".

Por lo tanto, considerando este estudio previo donde el cambio más pequeño en la escala de Impacto de la Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico fue de 0.23 ± 0.79 , con una potencia del 80% y un intervalo de confianza del 95%, necesitábamos incluir un total de 1000 personas. Este número se incrementó a 1200 pacientes, tomando en cuenta la posible pérdida de seguimiento de hasta un 20%.

4.5. Reclutamiento de farmacias.

Con el objetivo de obtener una representación lo más amplia posible del territorio español y así lograr una descripción más precisa de los síntomas clínicos y demográficos de los pacientes que acuden a las FC, se estimó que cada farmacéutico investigador incluiría un mínimo de 5 pacientes hasta alcanzar el tamaño de muestra deseado. Por lo tanto, considerando el tamaño de muestra necesario (alrededor de 1200 personas), se necesitaba incluir 240 FC.

El reclutamiento de farmacias se realizó a través de SEFAC y del equipo investigador del proyecto de la UMH. Así, la Sociedad Española de Farmacia Comunitaria (SEFAC) ofreció la participación a los casi 6000 farmacéuticos comunitarios miembros de la sociedad. Por su parte, el equipo investigador de la UMH ofreció la participación a los farmacéuticos que habitualmente colaboran proyectos del ámbito de FC y colaboradores de Estancias del Grado en Farmacia. Las solicitudes de participación se seleccionaron de manera aleatoria, considerando la población de cada una de las comunidades autónomas, hasta alcanzar el tamaño de muestra requerido.

Los farmacéuticos investigadores recibieron una remuneración en concepto de pago por servicios de investigación, compensatorio del tiempo dedicado al proyecto y restado de sus obligaciones asistenciales.

4.6 Plataforma telemática del estudio Es-Reflujo

Para este estudio se diseñó una plataforma telemática, alojada en el campus formativo de SEFAC. En esta plataforma se encontraba toda la documentación necesaria para el estudio: cuestionarios, consentimientos, procedimiento normalizado de trabajo, etc. También se alojaban en esta plataforma las píldoras formativas y el acceso para el registro de los cuestionarios por cada farmacéutico

investigador. Esta plataforma servía a su vez para el seguimiento del proyecto por parte del equipo investigador y particularmente del monitor.

4.6. Formación del equipo de farmacéuticos comunitarios investigadores.

Todas las farmacias participantes debían tener al menos un farmacéutico investigador con formación acreditada en el estudio. Dicha acreditación constaba de un curso telemático alojado en la plataforma del estudio consistente en tres “píldoras formativas” y una entrevista estructurada con la monitora del estudio para validar la formación recibida. Las píldoras formativas fueron las siguientes:

✓ Píldora formativa 1. **Presentación del estudio y proyecto Es-Reflujo**

En esta formación, se realizaba una introducción acerca del equipo humano del proyecto, la justificación del estudio, los objetivos que pretendían alcanzarse y aspectos del funcionamiento general del proyecto.



Figura 4.2. Portada de la píldora formativa 1.

✓ **Píldora formativa 2:** Conceptos básicos. Acidez y Reflujo. Diferenciación. Criterios de derivación. Algoritmo de manejo del paciente con acidez y/o reflujo. La portada se muestra en la figura 4.3.

Esta parte de la formación se centraba en los aspectos clínicos del proyecto y en la explicación del Servicio de Indicación farmacéutica en acidez y/o reflujo a través de las diferentes fases del algoritmo.



Figura 4.3. Portada de la píldora formativa 2.

✓ **Píldora formativa 3:** Metodología del estudio Es-Reflujo. Procedimiento investigadores

En esta píldora se abordaba el procedimiento de recogida de datos en la visita inicial de la farmacia, repasando punto a punto el cuaderno de recogida de datos, hoja de información al paciente, consentimiento informado y la función del monitor del estudio. Y después se procedía a explicar el funcionamiento de la plataforma diseñada para que el monitor validase la información, y de esta forma realizar el seguimiento. La portada se muestra en la figura 4.4.

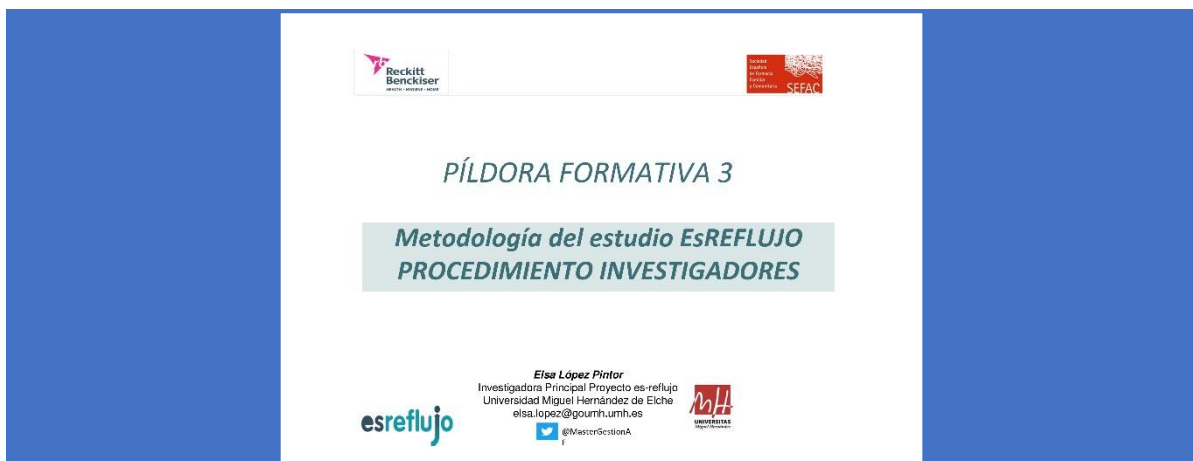


Figura 4.4. Portada de la píldora formativa 3.

4.7 Monitorización epidemiológica del estudio

Este estudio contaba con una monitora epidemiológica, a su vez doctoranda de esta tesis, encargada del seguimiento de la recogida de los datos y validación de la información recogida, al tiempo que servía de nexo de comunicación del equipo investigador con los farmacéuticos investigadores. Las funciones de la monitora, eran:

- Validar la formación recibida por los investigadores farmacéuticos previamente al inicio de la recogida de datos.
- Resolución de dudas durante el transcurso del proyecto.
- Seguimiento de la recogida de datos y alcance de los objetivos en cada farmacia.
- Validación de cada cuestionario recibido en la Plataforma del estudio.
- Llamada telefónica a los pacientes para la realización de la entrevista pos-intervención.
- Depuración y preparación de la base de datos final para el análisis.

4.8. Procedimiento.

El trabajo de campo del proyecto Es Reflujo se realizó siguiendo un esquema fases con dos visitas (una visita inicial y otra visita de seguimiento). El esquema del procedimiento de trabajo se muestra en la Figura 4.5.

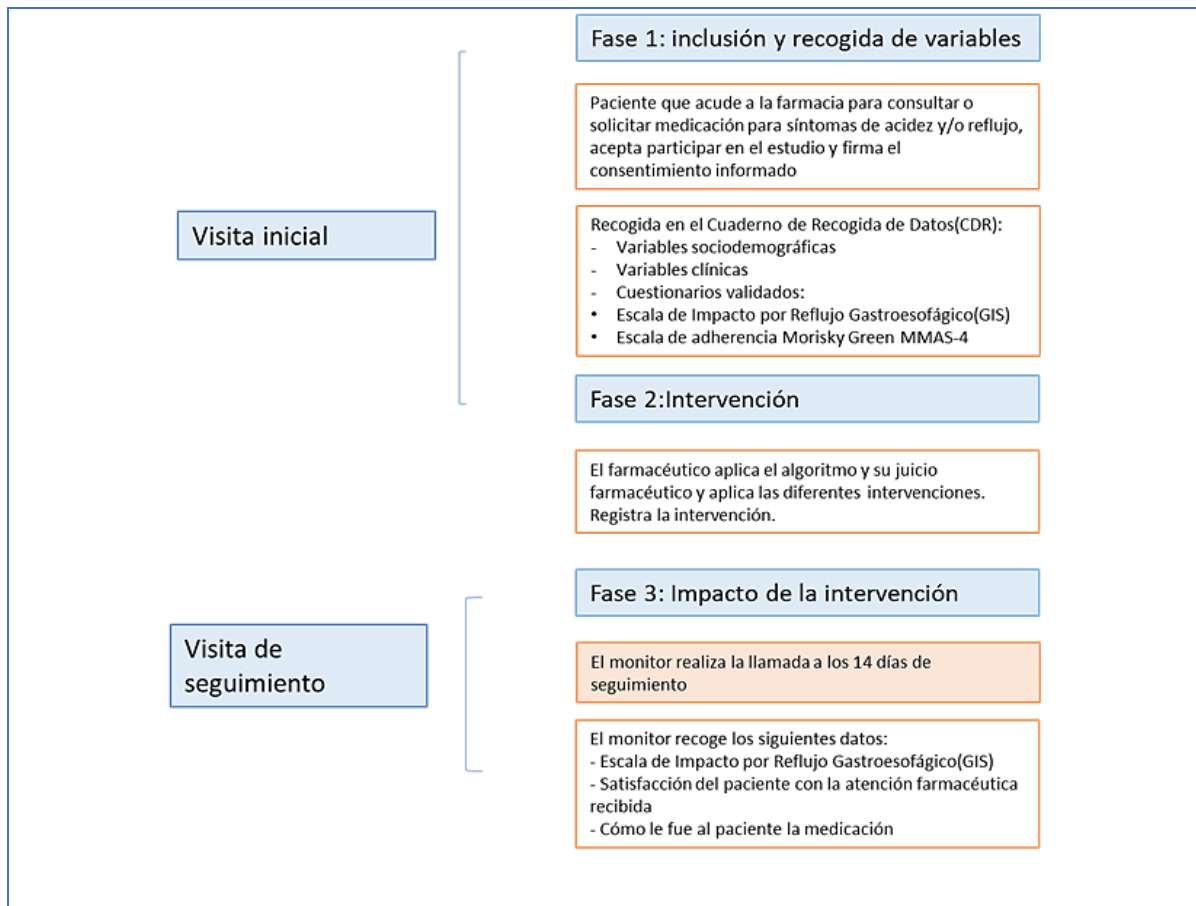


Figura 4.5. Esquema del procedimiento del estudio.

4.8.1. Visita inicial.

La visita inicial constaba de dos fases: la Fase I, de inclusión y recogida de variables, y la Fase II donde se realizaba la intervención farmacéutica.

FASE I: INCLUSIÓN Y RECOGIDA DE VARIABLES

Durante el período de recogida de datos, a todos los pacientes diana siguiendo el orden en que eran atendidos en la FC, se les explicaba el objetivo del estudio y sus características fundamentales, incluyendo el tiempo aproximado previsto para realizar el cuestionario, y se le pedía su consentimiento a participar en el proyecto y la firma del consentimiento informado. En los anexos 9.1 y 9.2 se muestran

la Hoja de Información al Paciente y el modelo de Consentimiento Informado diseñado para este estudio, respectivamente. Además, a cada participante se les asignaba un código anónimo para identificarlo de forma unívoca.

Como instrumento de medida para la recogida de los datos se han utilizado un cuestionario diseñado específicamente para este estudio. En el Anexo 9.3 se incluye el cuestionario de Recogida de Datos, CDR, de este estudio.

El procedimiento utilizado para la recogida de datos ha sido la entrevista con el paciente. Por tanto, una vez el paciente accedía, el entrevistador realizaba una a una todas las preguntas recogidas en el cuestionario. En ese momento, el farmacéutico investigador procedía a recopilar toda la información sociodemográfica y clínica a través del CDR disponible en la plataforma.

4.8.1.1 Definición de las variables a estudio.

A continuación, se describen las variables definidas para este proyecto, incluidas en el CDR. Estas variables permiten al farmacéutico obtener toda la información necesaria para la correcta aplicación del algoritmo, y selección de la actuación farmacéutica más adecuada para resolver la consulta de Indicación Farmacéutica.

a) Variables relacionadas con el motivo de la inclusión:

- *Motivo de consulta en la farmacia:* a) búsqueda de consejo terapéutico; b) solicitud de medicamento para el tratamiento de síntomas de acidez y/o reflujo de venta libre.
- *Tratamiento solicitado sin receta médica* para el alivio de los síntomas: a) antiácidos en monoterapia; b) combinación de alginatos con antiácidos; 3) IBP; 4) Otros.

b) Variables sociodemográficas:

- *Edad.* Se recogía la fecha de nacimiento del paciente y a partir de esta, se calculaba la edad en el momento de la realización del cuestionario.

- *Sexo*: a) hombre; b) mujer
- *Nivel educativo*: sin estudios, estudios primarios, estudios secundarios y estudios universitarios.
- *Situación laboral*: trabajador cuenta ajena, trabajador cuenta propia, jubilado, desempleado.
- *Estado civil* (soltero/a, casado/a, unido/da de hecho, divorciado/a, separado/a, viudo/a).

c) Variables clínicas:

- *Talla y peso*.
- *Frecuencia de actividad física*: todos los días, una o dos veces/semana, 3-5 veces/mes, nunca.
- *Hábito tabáquico*: fumadores, exfumadores, no fumadores.
- *Hábitos alimentarios y nutricionales*, frecuencia (diaria/3-4 veces a la semana, 1-4 veces al mes, una vez al año o nunca) de consumo de: bebidas alcohólicas, café, chocolate, té, tomate, comida picante, cítricos, bebidas carbonatadas, comidas copiosas/ricas en grasa.
- *Presencia de síntomas de alarma*: astenia, disfagia, vómitos recurrentes, pérdida de peso inexplicable, hemorragia gastrointestinal, dolor intenso, disnea, dificultad respiratoria, tos nocturna
- *Consumo de fármacos gastro lesivos*: analgésicos antiinflamatorios, bifosfonatos alendronatos, antagonistas del calcio y/o nitratos, progesterona/anticonceptivos orales, antidepresivos tricíclicos/amitriptilina, teofilina, suplementos de hierro, benzodiazepinas, antagonistas alfa-adrenérgicos/doxazosina y corticoides sistémicos
- *Diagnostico* en la actualidad o previo de alguna enfermedad gastrointestinal: ERGE, úlcera gástrica, hernia de hiato, infección por H. pylori, intolerancias alimentarias, trastornos del colon, gastritis.

d) Variables síntomas acidez y/o reflujo

- *Inicio de la sintomatología*: hace 1-2 días, hace 3-4 días, hace 5-6 días, hace 7 días o más.
- *Descripción de los síntomas*. Variable cualitativa, se le pedía al paciente una descripción completa de los síntomas, incluyendo la *localización preferente*.
- *Uso previo de medicamentos* para el alivio de los síntomas antes de acudir a la farmacia: con receta, sin receta o ambas.
- *Prescripción activa de IBP* (en caso de ser positivo, posología e inicio de la prescripción).

e) Variables resultado

- ✓ *Cuestionario Escala de Impacto de la ERGE (GIS)*.

Para obtener información sobre la frecuencia de los síntomas, distinción en la localización y el efecto de los síntomas en la vida diaria de los pacientes se seleccionó el cuestionario de escala GIS. Este cuestionario servirá además para evaluar antes y después el impacto clínico de la intervención farmacéutica realizada.

El cuestionario GIS está validado, ha sido desarrollada por médicos y pacientes, y tiene consistencia interna, reproducibilidad y responde al cambio. Además, cuenta con las características de comunicación entre paciente-sanitario, coincidiendo con la definición del término PROM (100,101). Este cuestionario también ha sido validado en España valorado con buenas propiedades psicométricas, y con sensibilidad al cambio (102). En la figura 4.6 se muestra el cuestionario GIS integrado en el CDR de este estudio.

5.3. Responda a las siguientes preguntas.

Escala de impacto de reflujo

En relación a la semana pasada...	Diariamente	3-4 veces/ semana	1-2 veces/ semana	1-2 veces/ mes	Nunca
1. ¿Con qué frecuencia ha tenido los siguientes síntomas?					
a. Dolor en el pecho o detrás del esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sensación de quemazón en el pecho o detrás del esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Regurgitación o sabor a ácido en la boca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Dolor o quemazón en la parte superior del estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Dolor de garganta o ronquera con tu acidez o reflujo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Con qué frecuencia los síntomas le han dificultado dormir por la noche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Con qué frecuencia los síntomas le impiden comer o beber los alimentos que habitualmente consume?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Con qué frecuencia los síntomas le impiden participar activamente en su vida laboral o en sus actividades diarias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Con qué frecuencia toma otra medicación adicional diferente a la recetada por el médico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Figura 4.6. Escala GIS en el cuestionario del estudio Es Reflujo.

Como puede observarse, la escala GIS consta de 9 ítems, divididos en 5 preguntas que hacen referencia a la frecuencia a través de una escala Likert de 4 puntos (a diario/frecuentemente/ a veces/ nunca). Cuando más alta es la puntuación mejor es el estado del paciente frente a los síntomas.


La primera pregunta hace referencia a la **frecuencia de los síntomas del paciente** y consta de cinco subapartados. Esta pregunta permite conocer la localización (epigástrica y retroesternal).

Las cuatro preguntas restantes hacen referencia al impacto de estos sobre el sueño, la alimentación, la productividad en el trabajo o vida cotidiana y la necesidad de tomar medicación adicional para el alivio.

✓ **Evaluación de la Adherencia.**

Para evaluar la adherencia a la prescripción de IBP (en caso de que el paciente tuviese un tratamiento prescrito) se ha utilizado el test de Morisky (**MMAS-4**) (67) junto con el juicio farmacéutico. La escala Morisky permite clasificar al paciente como adherente o no adherente en base a cuatro preguntas. Una

respuesta negativa a alguna de estas preguntas clasifica al paciente como “No Adherente”. La Figura 4.7. muestra el cuestionario de Morisky integrado en el CDR del estudio.



Cuestionario del paciente

5.9. Evaluación adherencia antisecretores

a. ¿Se olvida alguna vez de tomarlo?

Sí
 No

b. ¿Lo toma a la hora indicada?

Sí
 No

c. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?

Sí
 No

d. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

Sí
 No

Resultado evaluación adherencia

RELLENAR POR EL FARMACÉUTICO TRAS EVALUAR ADHERENCIA ANTISECRETORES

Adherente (si el paciente ha respondido **NO** a las preguntas **a, c, d** y **SÍ** a la pregunta **b**)

NO adherente (si el paciente ha respondido **NO** a la pregunta **b** y/o **SÍ** a las preguntas **a, c** y/o **d**)

Figura 4.7. Escala Morisky (MMAS-4) para evaluar la adherencia

f) Datos de contacto

Finalmente, por ser necesarios para la segunda fase del estudio, se recogían el teléfono de contacto y disponibilidad horaria para llamadas. También se informaba al paciente que en 14 días recibirían una llamada telefónica por parte del monitor del estudio.

FASE II: INTERVENCIÓN

Una vez el farmacéutico recogía todos los datos, siguiendo el algoritmo de actuación y su juicio profesional farmacéutico realizaba una o varias intervenciones conjuntas en función de las necesidades del paciente. Las intervenciones registradas incluían:

- **Derivación al médico**
- **Educación sanitaria:** recomendaciones sobre estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas individualizadas para prevenir/mejorar los síntomas de manera individualizada.

- **Intervención centrada en la mejora de adherencia a los IBP:** intervenciones basadas en reforzar los ítems de la escala de Morisky en los que el paciente no era adherente. Explicar cómo y cuándo tomar los medicamentos, proporcionar al paciente herramientas para mejorar la adherencia.
- **Indicación de un tratamiento de tipo farmacológico** del arsenal terapéutico disponible sin prescripción médica.
- **Indicación de un tratamiento de tipo no farmacológico.**

Paralelamente, cuando el paciente abandonaba la farmacia, el farmacéutico debía registrar en el CDR las siguientes variables:

- *Localización predominante de los síntomas:* epigástrica, retroesternal o ambas.
- *Juicio farmacéutico sobre los síntomas consultados:* *acidez o reflujo ocasional, acidez o reflujo con síntomas de alarma.*
- *Las actuaciones farmacéuticas realizadas*
- *Medicamento/s dispensados*
- *Medidas no farmacológicas indicadas*

La Figura 4.8. muestra el registro de la intervención farmacéutica incluido en el CDR.

3. ACTUACIÓN PROFESIONAL FARMACÉUTICA (marque TODO lo que proceda, puede realizarse más de una actuación)

Derivar al médico: se ha derivado al paciente al médico CON/SIN informe, porque presentaba síntomas de alarma o algún otro criterio de derivación, incluyendo embarazo o lactancia

Educación sanitaria (se han dado recomendaciones individualizadas sobre estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas para prevenir/mejorar los síntomas)

Se ha realizado una **intervención para mejorar la adherencia a los IBP/antagonistas H2**, ya que el paciente tiene prescrito un IBP o un antagonista H2 y en la entrevista se ha detectado falta de cumplimiento porque ha respondido SI a alguna de las preguntas a,b,c,d, punto 5.9

Dispensación de tratamiento farmacológico: se ha recomendado al paciente un tratamiento farmacológico, reforzando proceso de uso: para qué, cuánto, cuándo, hasta cuándo (rellenar pregunta 4)

Recomendación de tratamiento NO farmacológico: se ha recomendado al paciente un tratamiento no farmacológico (fitoterapia, nutracéuticos, protector mucosa esofágica,...), reforzando proceso de uso: para qué, cuánto, cuándo, hasta cuándo (rellenar pregunta 5)

4. MEDICAMENTO DISPENSADO (nombre/código nacional y grupo farmacológico)

Nombre comercial: Código Nacional:

Grupo farmacológico

Alginatos+ antiácidos

Antiácidos en monoterapia

IBP sin receta

Anti-H2

Otro

5. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DISPENSADO

Nombre comercial: Código Nacional:

Nombre comercial: Código Nacional:

Figura 4.8. Cuestionario que registra la intervención realizada por el FC.

4.8.2. Visita de seguimiento:

A los 14 días, el monitor del estudio contactaba con cada paciente telefónicamente y registraba el resultado clínico y humanístico de la intervención farmacéutica.

Para la **evaluación del resultado clínico** se registraba, mediante entrevista con el paciente:

- Si el paciente había sido derivado al médico, se le preguntaba si había acudido o no, el resultado de la intervención: aceptada o no aceptada por el médico y la actuación realizada por el médico: nueva prescripción o solicitud de pruebas adicionales.
- Cómo había evolucionado la sintomatología objeto de consulta: mejorado, empeorado o seguía igual.
- Cuestionario de la escala de Impacto por Reflujo Gastroesofágico (GIS).** Se volvía a administrar al paciente el cuestionario GIS. Esto posibilitaría posteriormente evaluar el

impacto de la intervención farmacéutica, midiendo el cambio en la puntuación antes y después de dicha intervención.

- Para la **evaluación del resultado humanístico** se registraba, mediante entrevista con el paciente, la **satisfacción con la actuación farmacéutica recibida** a través de una serie de preguntas relacionadas con el tiempo invertido en la consulta, la confianza, la intención de recomendar el servicio a sus allegados o la satisfacción global con la atención recibida.

4.9. Análisis de datos.

La información obtenida de los pacientes (tanto en la visita basal como en el seguimiento) se incluyó en una base de datos estructurada y diseñada para este estudio. Solo el monitor y el investigador principal del estudio tenían acceso. Todos los análisis estadísticos fueron realizados con el programa IBM SPSS Statistics para Windows, versión 27.0. Armonk, NY, EE.UU.: IBM Corp.

4.9.1 Análisis de la parte descriptiva transversal del estudio.

Se analizaron las características clínicas y sociodemográficas según la sintomatología presentada de acuerdo a la clasificación por la escala GIS y el juicio farmacéutico en los siguientes tres grupos:

- Pacientes con síntomas predominantes epigástricos
- Pacientes con síntomas predominantes retroesternales
- Pacientes con síntomas epigástricos y retroesternales superpuestos (solapados).

Los datos se analizaron y presentaron en forma descriptiva mediante frecuencias absolutas y relativas con un intervalo de confianza del 95%. Se utilizó la prueba Chi cuadrado para la relación entre las variables de las características clínicas y sociodemográficas categóricas y la clasificación de los pacientes por su sintomatología. En el caso de las variables continuas, se utilizó la prueba de Kolmogorov Smirnov para analizar la normalidad y, a continuación, las pruebas no paramétricas para analizar la significación (tomando valores significativos para $p < 0,05$).

Además, se realizó un análisis multivariante para medir la asociación entre las variables que resultaron significativas en los análisis previos y la presencia de síntomas retroesternales y solapados (retroesternal y epigástrico) mediante un modelo de regresión logística. Se calcularon las odds ratio (OR) brutas y ajustadas con un IC del 95% y se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

4.9.2 Impacto de la intervención farmacéutica

El análisis del impacto de las intervenciones farmacéuticas se realizó utilizando la diferencia en la puntuación media global en la escala de impacto del GIS antes y después de las intervenciones. Para ello, las respuestas al cuestionario GIS se midieron mediante una escala de Likert de cuatro puntos y a continuación se calculó la puntuación, mayores puntuaciones se correlacionan con mejor estado de salud en relación a los síntomas y calidad de vida del paciente. Una diferencia estadísticamente significativa se consideró una mejora de los síntomas y la calidad de vida ($p < 0.05$).

En el caso de la evaluación de la intervención de la mejora de la adherencia, se clasificó a los pacientes en función de si eran adherentes o no según la escala Morisky (MMAS-4) junto con el juicio farmacéutico.

4.10. Consideraciones éticas.

El protocolo de estudio fue aprobado por el Comité Ético del Hospital de Sant Joan D'Alacant (cód.19/335 Tut) y fue clasificado previamente como NO-EPA por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS). Registro Clinical Trial (NCT05162079).

La participación en el estudio de los farmacéuticos investigadores fue libre, voluntaria e independiente. El farmacéutico investigador firmó un compromiso de investigador mediante el cual se compromete a recoger de manera correcta los datos.

El participante fue informado por el farmacéutico sobre su inclusión en el estudio de forma oral y con la Hoja de Información al Participante, asegurándose de que recibió y entendió toda la información sobre el estudio, antes de firmar el Consentimiento Informado.

Los datos se trataron de forma confidencial, según el Reglamento General de Protección de Datos (Reglamento 2016/679 de 27 de abril).

Los resultados de esta Tesis consisten en cuatro manuscritos que responden a los objetivos planteados. Como puede observarse en la tabla 5.1 las dos primeras publicaciones se han realizado en revistas de alto Índice de Impacto, del primer cuartil. El tercer artículo corresponde al protocolo de la investigación, y el cuarto artículo, que responde al segundo objetivo específico del estudio, está en la fase final de revisión por pares en la revista “*Annals of Family Medicine*” (JCR 2022 IF=4.4 (49/169), estando por tanto pendiente de publicación. Es por ello que, si bien no se ha incluido en el compendio de los artículos incluidos en la tabla 5.1, dicho trabajo completa esta tesis doctoral y las directoras de esta Tesis junto con la doctoranda han creído conveniente incluir los resultados del mismo en este manuscrito.

Tabla 5.1. Artículos que forman parte del compendio bajo la que se presenta esta Tesis Doctoral.

1. **Puig-Moltó M**, Lumbreras B, López-Pintor E. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal symptoms in community pharmacies in Spain: a cross-sectional study. *Front Pharmacol.* 2023;14:1162370.
DOI: 10.3389/fphar.2023.1162370.
Front Pharmacol/ ISSN: 1663-9812
JCR 2022: IF= 5.6(44/278 Q1)
2. **Puig-Moltó M**, Lumbreras B, Mendive JM, López-Pintor E. Impact of a pharmaceutical algorithm on patients with upper-gastrointestinal symptoms: A pre-post intervention study. *Prev Med.* 2024;180:107885.
DOI: 10.1016/j.ypmed.2024.107885.
PREV MED/ EISSN: 1096-0260
JCR 2022 IF=5,1 (41/169 Q1)
3. López-Pintor E, **Puig-Moltó M**, Lumbreras B. EsReflux Protocol: Epidemiological Study of Heartburn and Reflux-like Symptoms in Spanish Community Pharmacies. *Int J Environ Res Public Health.* 2022;19(16):9807.
DOI: 10.3390/ijerph19169807
Int J Environ Res Public Health / EISSN: 1660-4601
JCR 2021: IF= 4.614(100/279 Q2)

5.1. Protocolo del estudio.

El Protocolo del estudio Protocolo Es Reflujo: Estudio epidemiológico de los síntomas relacionados con la acidez y/o reflujo en FC españolas se publicó en la revista *International Journal of Environmental Research and Public Health*.(EISSN: 1660-4601) bajo el título “*López-Pintor E, Puig-Moltó M, Lumbreras B. Protocol: Epidemiological Study of Heartburn and Reflux-like Symptoms in Spanish Community Pharmacies. Int J Environ Res Public Health. 2022 Aug 9;19(16):9807.* La Figura 5.1 muestra el resumen en la portada de la revista y la cita completa del protocolo publicado de esta tesis doctoral. El artículo completo se adjunta en el Anexo 9.4.

En esta publicación se describe la metodología del estudio (muestreo, cálculo del tamaño muestral, procedimiento de recogida), la recogida de variables (descriptivas y de resultado), el algoritmo base del SPF (incluyendo los cuestionarios a utilizar), el análisis de los datos y la futura disseminación de los resultados. Este protocolo fue registrado en Clinical trial **NCT05162079**.



López-Pintor E, Puig-Moltó M, Lumbreras B. EsReflux Protocol: Epidemiological Study of Heartburn and Reflux-like Symptoms in Spanish Community Pharmacies. *Int J Environ Res Public Health*. 2022 Aug 9;19(16):9807.

Figura 5.1. Portada de la publicación del Protocolo del estudio Es Reflujo.

Como se ha descrito en métodos, el diseño del estudio ha constado de dos partes:

- **Parte descriptiva transversal**, donde se han evaluado las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que acuden a la FC para consulta derivada de síntomas de acidez y/o reflujo.
- **Estudio antes-después**: se evaluaron los resultados clínicos y humanísticos en los pacientes que acuden a la FC tras recibir la atención farmacéutica.

Antes de presentar los resultados de cada una de estas partes, se presentan los resultados de participación de farmacias y reclutamiento de pacientes en cada una de las etapas de este proyecto.

Características de las farmacias participantes

411 FC de todo el territorio español se dieron de alta inicialmente para participar en el estudio EsReflujo. De estas, 144 farmacias continuaron con la formación y 134 finalmente recogieron pacientes. La participación inicial y final varió debido a la situación de la pandemia que afectó a la fase inicial del estudio, que hizo que muchos farmacéuticos que se dieron de alta en un principio tuvieran que abandonar el estudio. La distribución geográfica de las farmacias que participaron en la recogida de datos se muestra en la Figura 5.2.

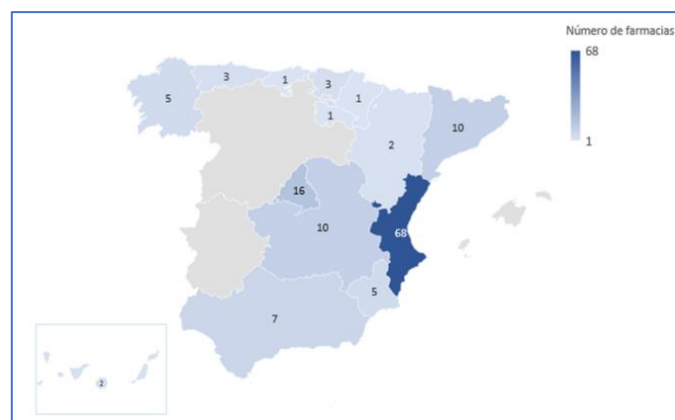


Figura 5.2. Distribución geográfica de las farmacias que participaron en el estudio Es Reflujo.

197 farmacéuticos investigadores participaron en el estudio. La mayor participación de farmacéuticos fue en la Comunidad Valenciana, especialmente en Alicante, lugar dónde se coordinó el estudio. La segunda región registrada con más participación fue Madrid. No se registró participación en Castilla y León y Extremadura.

Pacientes incluidos

1.498 pacientes fueron invitados a participar en el estudio durante el período de reclutamiento. De estos, 138 fueron excluidos debido a que no cumplían los criterios de inclusión, obteniéndose una muestra de 1.360 pacientes para la primera parte del estudio. 139 pacientes no completaron la fase de seguimiento, por lo que la muestra de pacientes para la segunda parte del estudio fue de 1.221 pacientes. La Figura 5.3 muestra el diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes para las diferentes partes del estudio.

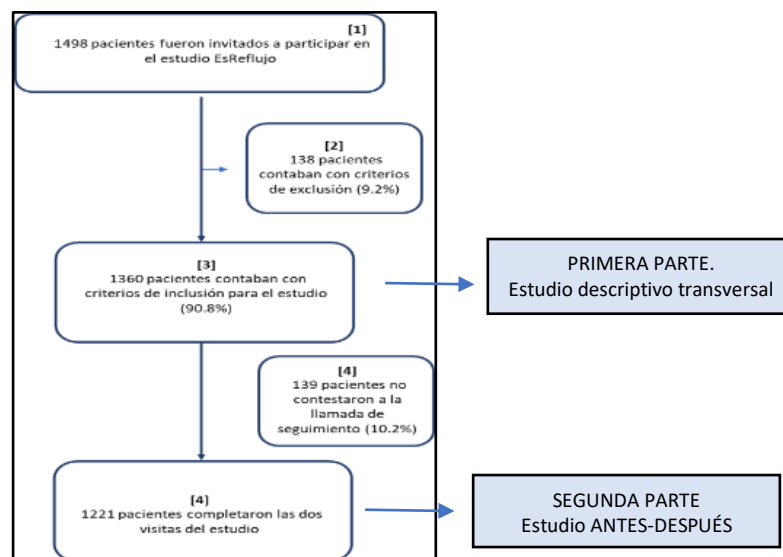


Figura 5.3. Diagrama de flujo de reclutamiento de pacientes para las dos partes del estudio.

5.2. Objetivo Específico 1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.

Para responder al primer objetivo específico de esta Tesis: “Analizar las características epidemiológicas, tanto clínicas como sociodemográficas, de los pacientes que acuden a las FC españolas solicitando consejo o medicación sin receta para la sintomatología relacionada con la acidez y/o reflujo” se ha publicado en la revista *Frontiers in Pharmacology* (ISSN: 1663-9812 JCR 2022) con Factor de Impacto (IF)= 5, 6 (44/278 Q1), el artículo: “Puig-Moltó M, Lumbreras B, López-Pintor E. *Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal symptoms in community pharmacies in Spain: a cross-sectional study.* *Front Pharmacol.* 2023 ;14:1162370”. En la figura 5.4 se muestra el resumen en la portada de la revista y la cita del primer artículo de esta tesis doctoral. El artículo completo se adjunta en el Anexo 9.5.



Figura 5.4. Portada de la publicación del primer artículo de esta Tesis Doctoral.

5.2.1. Características sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas

A continuación, se presentan los resultados correspondientes a la caracterización del perfil de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas. Por el interés del algoritmo en

diferenciar la localización de los síntomas en la selección del tratamiento y manejo terapéutico del paciente, este análisis se ha realizado comparando las características de los pacientes en función de la localización predominante de su sintomatología, esto es, síntomas a nivel epigástrico, retroesternal o síntomas solapados.

Participaron en esta primera parte del estudio un total de 1.221 pacientes, en su mayoría mujeres (807, 59,3%), la mediana (RIQ=Rango Intercuartílico) de edad era de 49 años (36-62) y la mediana (RIQ) del IMC era de 25,8 kg/m² (23,2-28,9). No hubo diferencias entre los tres grupos según la edad o el sexo. La Tabla 5.2 muestra las principales características sociodemográficas de los pacientes clasificados en función de su sintomatología.

Según las características de la sintomatología consultada, 738 (54,3%) pacientes refirieron síntomas solapados, 433 (31,8%) síntomas predominantemente retroesternales y 189 (13,9%) síntomas predominantes epigástricos. La mayoría de los participantes tenían estudios universitarios (474; 34,9%) y secundarios (470; 34,6%). Según los hábitos de vida, 310 (22,8%) pacientes no practicaban nunca actividad física y 699 (51,4%) no habían fumado nunca (Tabla 5.2).

En cuanto a la razón de consulta, la mayoría de los participantes que acudieron a la farmacia pidieron un medicamento de venta libre para aliviar sus síntomas (773; 57%). Se encontraron diferencias estadísticas significativas en cuanto al tratamiento solicitado. Los antiácidos en monoterapia fue el tratamiento más solicitado en todos los grupos (70,1%), principalmente en pacientes con síntomas epigástricos (89,1%) en comparación con pacientes con síntomas retroesternales (70,5%) y con síntomas solapados (65,1%). La combinación de antiácidos con alginatos (16,5%) y los IBP (11%) fueron solicitados más frecuentemente en pacientes con síntomas solapados frente a los epigástricos (5,5%) y los retroesternales (10,3%) ($p=0,001$).

Tabla 5.2. Características sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.

Variables N (%)	Total 1360 (100)	Síntomas Epigástricos 189 (13,9)	Síntomas Retroesternales 433 (31,8)	Síntomas Solapados 738 (54,3)	p- valor
Sexo					0,903
Femenino	807 (59,3)	111 (58,7)	254(58,7)	442 (59,9)	
Masculino	553 (40,7)	78 (41,3)	179 (41,3)	296 (40,1)	
Edad (años) (mediana, rango intercuartílico)	49 (36-62)	48 (36-60)	51 (38-64)	49 (36-61)	0,345
IMC (kg/m²) (mediana, rango intercuartílico)	25,8 (23,1- 28,9)	25,2 (22,6- 28,4)	25,8 (23,3-28,6)	25,9 (23,1-29,0)	0,488
Razón de consulta					0,277
Consejo farmacéutico para el manejo de los síntomas	533 (39,2)	78 (41,3)	158 (36,5)	297 (40,3)	
Tratamiento para síntomas	774 (57)	108 (57,1)	258 (59,6)	408 (55,4)	
Ambos	52 (3,8)	3 (1,6)	17 (3,9)	32 (4,3)	
Tratamientos solicitados					0,001
Antiácidos en monoterapia	573 (70,1)	98 (89,1)	191 (70,5)	284 (65,1)	
Alginatos en combinación con antiácidos	108 (13,2)	4 (3,6)	32 (11,8)	72 (16,5)	
IBP	82 (10,0)	6 (5,5)	28 (10,3)	48 (11,0)	
Nivel educativo					0,096
Sin estudios	63 (4,6)	8 (4,2)	21 (4,8)	34 (4,6)	
Educación primaria	321 (23,6)	56 (29,6)	83 (19,2)	182 (24,7)	
Educación secundaria	470 (34,6)	57 (30,2)	173 (40,0)	240 (32,5)	
Educación universitaria	474 (34,9)	65 (34,4)	146 (33,7)	263 (35,6)	
NS/NC	32 (2,4)	3 (1,6)	10 (2,3)	19 (2,6)	
Frecuencia actividad física					0,839
A diario	381 (28,0)	57 (30,2)	125 (28,9)	199 (27,0)	
Una o dos veces/semana	415 (30,5)	60 (31,7)	129 (29,8)	226 (30,6)	
3-5 veces/mes	254 (18,7)	28 (14,8)	83 (19,2)	143 (19,4)	
Nunca	310 (22,8)	44 (23,3)	96 (22,2)	170 (23,0)	
Hábito tabáquico					0,215
Fumadores	316 (23,2)	55 (29,1)	88 (20,3)	173 (23,1)	
Exfumadores	345 (25,4)	44 (23,3)	116 (26,7)	185 (25,1)	
No fumadores	699 (51,4)	90 (47,6)	229 (52,9)	380 (51,5)	

*IMC: índice de masa corporal; IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

5.2.2. Hábitos dietéticos de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas

En la Tabla 5.3. se muestra la frecuencia de consumo de alimentos y su relación con la localización de los síntomas gastrointestinales, en ella se presenta la frecuencia de consumo, reportada por los pacientes, de alimentos a priori considerados gastrolesivos por la literatura en función de la localización predominante de los síntomas. Como puede observarse, no se encontraron diferencias significativas entre la frecuencia de consumo y los distintos tipos de síntomas gastrointestinales.

Tabla 5.3. Frecuencia de consumo de alimentos y bebidas y sintomatología predominante.

Variables N (%)	Total 1360 (100)	Síntomas Epigástricos 189 (13,9)	Síntomas Retroesternales 433 (31,8)	Síntomas Solapados 738 (54,3)	p- valor
Bebidas alcohólicas					0,507
A diario/3-4 veces semana	378 (27,8)	47 (24,9)	119 (27,5)	212 (28,7)	
1-4 veces al mes	431 (31,7)	58 (30,7)	148 (34,2)	225 (30,5)	
Una vez al año/nunca	551 (40,5)	84 (44,4)	166 (38,3)	301 (40,8)	
Café					0,309
A diario/3-4 veces semana	957 (70,4)	127 (67,2)	311 (71,8)	519 (70,3)	
1-4 veces al mes	67 (4,9)	7 (3,7)	26 (6,0)	34 (4,6)	
Una vez al año/nunca	336 (24,7)	55 (29,1)	96 (22,2)	185 (25,1)	
Chocolate					0,582
A diario/3-4 veces semana	532 (39,1)	70 (37,0)	165 (38,1)	297 (40,2)	
1-4 veces al mes	448 (32,9)	58 (30,7)	144 (33,3)	246 (33,3)	
Una vez al año/nunca	380 (27,9)	61 (32,3)	124 (28,6)	195 (26,4)	
Té					0,356
A diario/3-4 veces semana	288 (21,2)	46 (24,3)	78 (18,0)	164 (22,2)	
1-4 veces al mes	189 (13,9)	25 (13,2)	65 (15,0)	99 (13,4)	
Una vez al año/nunca	883 (64,9)	118 (62,4)	290 (67,0)	475 (64,4)	
Tomate					0,155
A diario/3-4 veces semana	1018 (74,9)	150 (79,4)	316 (73,0)	552 (74,8)	
1-4 veces al mes	213 (15,7)	23 (12,2)	81 (18,7)	109 (14,8)	
Una vez al año/nunca	129 (9,5)	16 (8,5)	36 (8,3)	77 (10,4)	
Bebidas carbonatadas					0,701
A diario/3-4 veces semana	369 (27,1)	45 (23,8)	113 (26,1)	211 (28,6)	
1-4 veces al mes	344 (25,3)	51 (27,0)	109 (25,2)	184 (24,9)	
Una vez al año/nunca	647 (47,6)	93 (49,2)	211 (48,7)	343 (46,5)	
Cítricos					0,437
A diario/3-4 veces semana	700 (51,5)	98 (51,9)	213 (49,2)	389 (52,7)	
1-4 veces al mes	360 (26,5)	56 (29,6)	121 (27,9)	183 (24,8)	
Una vez al año/nunca	300 (22,1)	35 (18,5)	99 (22,9)	166 (22,5)	
Picantes					0,992

<i>Variables N (%)</i>	<i>Total 1360 (100)</i>	<i>Síntomas Epigástricos 189 (13,9)</i>	<i>Síntomas Retroesternales 433 (31,8)</i>	<i>Síntomas Solapados 738 (54,3)</i>	<i>p- valor</i>
A diario/3-4 veces semana	158 (11,6)	22(11,6)	49(11,3)	87(11,8)	
1-4 veces al mes	334 (24,6)	44(23,3)	107(24,7)	183(24,8)	
Una vez al año/nunca	868 (63,8)	123(65,1)	277(64,0)	468(63,4)	
Comidas copiosas / altas en grasas					<i>0,554</i>
A diario/3-4 veces semana	268 (19,7)	38 (20,1)	80 (18,5)	150 (20,3)	
1-4 veces al mes	595 (43,8)	82 (43,4)	181 (41,8)	332 (45,0)	
Una vez al año/nunca	497 (36,5)	69 (36,5)	172 (39,7)	256 (34,7)	

En la tabla 5.4 se exponen las asociaciones entre el consumo de alimentos y bebidas estudiadas como gastrolesivos y si el paciente relacionaba este consumo con la aparición de sus síntomas. En este caso, sí se encontraron diferencias entre el tipo de alimentos y bebidas que los pacientes asociaban a los síntomas. Como puede observarse, los pacientes asociaban el consumo de bebidas alcohólicas, chocolate, tomate, bebidas carbonatadas y cítricos con la aparición de síntomas ($p < 0,001$). También se encontraron asociaciones significativas en el consumo de café ($p = 0,017$), té ($p = 0,014$) y comida picante ($p = 0,001$).

Tabla 5.4. Asociaciones entre el consumo de alimentos y bebidas y sintomatología predominante.

<i>Variables N (%)</i>	<i>Total 1360 (100)</i>	<i>Síntomas Epigástricos 189 (13,9)</i>	<i>Síntomas Retroesternales 433 (31,8)</i>	<i>Síntomas Solapados 738 (54,3)</i>	<i>p- valor</i>
Bebidas alcohólicas	361 (26,5)	36 (19,0)	96 (22,2)	229 (31,0)	<i><0,001</i>
Café	349 (25,7)	50 (26,5)	90 (20,8)	209 (28,3)	<i>0,017</i>
Chocolate	295 (21,7)	32 (16,9)	70 (16,2)	193 (26,2)	<i><0,001</i>
Té	60 (4,4)	9 (4,8)	9 (2,1)	42 (5,7)	<i>0,014</i>
Tomate	455 (33,5)	60 (31,7)	109 (25,2)	286 (38,8)	<i><0,001</i>
Bebidas carbonatadas	263 (19,3)	23 (12,2)	63 (14,5)	177 (24,0)	<i><0,001</i>
Cítricos	392 (28,8)	50 (26,5)	82 (18,9)	260 (35,2)	<i><0,001</i>
Picantes	471 (34,6)	52 (27,5)	130 (30,0)	289 (39,2)	<i>0,001</i>
Comidas copiosas o altas en grasas	779 (57,3)	104 (55,0)	233 (53,8)	442 (59,9)	<i>0,101</i>

Se realizó un análisis multivariante, en el cual se comparó a los pacientes con síntomas solapados con aquellos con síntomas retroesternales o epigástricos y las variables que resultaron significativas, y se observaron varias diferencias significativas. Los pacientes que asociaban las bebidas alcohólicas con sus síntomas tenían una mayor probabilidad de presentar síntomas solapados (aOR= odds ratio 1,41; IC=intervalo de confianza del 95%: 1,01-1,85) en comparación con los pacientes con síntomas epigástricos o retroesternales (p=0,016). De manera similar, aquellos que asociaban el consumo de cítricos con sus síntomas también mostraban mayor probabilidad de presentar síntomas solapados (aOR 1,40; IC del 95%: 1,05-1,86) que los pacientes con síntomas epigástricos o retroesternal (p=0,020). (Datos no mostrados en tabla)

Asimismo, los pacientes con síntomas solapados tenían menos probabilidades de no experimentar nunca dificultades para dormir que los pacientes con síntomas epigástricos o retroesternales (aOR 0,53; IC del 95%: 0,30-0,95; p=0,032). Asimismo, los pacientes con síntomas solapados tenían menos probabilidades de no tener dificultades para ser plenamente productivos en su trabajo o actividades diarias en comparación con aquellos con síntomas epigástricos o retroesternales (aOR 0,34; IC del 95%: 0,14-0,87; p=0,024). (Datos no mostrados en tabla).

5.2.3. Características clínicas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas

Duración de los síntomas

La mayoría de los pacientes comenzaron sus síntomas 1-2 días atrás (607; 44,6%), y hacía 7 días o más (556; 40,9%), Aquellos pacientes cuyos síntomas empezaron hacía 1-2 días tendían a presentar un cuadro de síntomas predominantemente retroesternales (236; 54,4%), frente epigástricos (96; 50,8%) y solapados (275; 35,3%) (p<0,001) (datos no mostrados en Tabla).

Puntuación en la Escala de Impacto de la ERGE (GIS).

Como se explica en el apartado de Metodología, para obtener información sobre la frecuencia de los síntomas, distinción en la localización y el efecto de los síntomas en la vida diaria de los pacientes se

seleccionó el cuestionario de escala GIS. Este cuestionario ha servido además para evaluar antes y después el impacto clínico de la intervención farmacéutica realizada.

La Tabla 5.5 muestra el análisis de la puntuación obtenida en la escala GIS de los pacientes incluidos en el estudio. Para cada pregunta, se muestra la frecuencia: en función de la localización predominante de los síntomas. La mediana de la puntuación GIS fue de 21 puntos (RIQ 26-34). El grupo de pacientes con síntomas solapados (mediana 26; RIQ 20-30) tuvo peor puntuación en el GIS que los pacientes con síntomas sólo epigástricos (mediana 32; RIQ 29-33) o retroesternales (mediana 32; RIQ 28-34) ($p < 0,001$). Los pacientes con síntomas superpuestos (51; 6,9%) declararon tener dificultades diarias para dormir debido a los síntomas con más frecuencia que los que tenían síntomas epigástricos (9; 4,8%) y retroesternales (14; 3,2%). Además, los pacientes con síntomas superpuestos (68; 9,2%) declararon tener dificultades diarias para comer o beber a causa de los síntomas con mayor frecuencia que los pacientes con síntomas epigástricos (24; 5,5%) y retroesternal (3; 1,6%). Los pacientes con síntomas superpuestos (28; 3,8%) informaron con mayor frecuencia de dificultades diarias para ser plenamente productivos en su trabajo y actividades diarias debido a los síntomas que los pacientes con síntomas epigástricos (2; 1,1%) y retroesternales (5; 1,2%).

Tabla 5.5. Puntuación en la escala GIS en función de los síntomas de los pacientes.

Variables N (%)	Total 1.360 (100)	Síntomas Epigástricos 189 (13,9)	Síntomas Retroesternales 433 (31,8)	Síntomas Solapados 738 (54,3)	p- valor
1, ¿Con qué frecuencia tienes los siguientes síntomas?					
a) Dolor en el pecho o detrás del esternón <0,001					
Diariamente	46(3,4)	0(0)	14(3,2)	32(4,3)	
Frecuentemente	158(11,6)	0(0)	37(8,5)	121(16,4)	
A veces	172(12,7)	0(0)	43(9,9)	129(17,5)	
Nunca	983(72,3)	189(100)	339(78,3)	455(61,7)	
b) Sensación de quemazón en el pecho o detrás del esternón <0,001					
Diariamente	115(8,5)	0(0)	32(7,4)	83(11,3)	
Frecuentemente	298(21,9)	0(0)	80(18,5)	218(29,6)	
A veces	291(21,4)	0(0)	101(23,3)	190(25,8)	
Nunca	655(48,2)	189(100)	220(50,8)	246(33,4)	
c) Regurgitación o sabor a ácido en la boca <0,001					
Diariamente	112(8,2)	0(0)	25(5,8)	87(11,8)	
Frecuentemente	326(24)	0(0)	81(18,7)	245(33,2)	
A veces	360(26,5)	0(0)	122(28,2)	238(32,2)	
Nunca	561(41,3)	189(100)	205(47,3)	167(22,7)	
d) Dolor o quemazón en la parte superior del estómago <0,001					
Diariamente	161(11,8)	40(21,2)	0(0)	121(16,4)	
Frecuentemente	425(31,3)	76(40,2)	0(0)	349(47,4)	
A veces	340(25)	73(38,6)	0(0)	267(36,2)	
Nunca	433(31,9)	0(0)	433(100)	0(0)	
e) Dolor de garganta o ronquera con tu acidez o reflujo <0,001					
Diariamente	52(3,8)	0(0)	11(2,5)	41(5,6)	
Frecuentemente	161(11,8)	0(0)	39(9)	122(16,6)	
A veces	154(11,3)	0(0)	50(11,5)	104(14,1)	
Nunca	992(73)	189(100)	333(76,9)	470(63,8)	
2, ¿Con qué frecuencia los síntomas te han dificultado dormir por la noche? <0,001					

<i>Variables N (%)</i>	<i>Total 1.360 (100)</i>	<i>Síntomas Epigástricos 189 (13,9)</i>	<i>Síntomas Retroesternales 433 (31,8)</i>	<i>Síntomas Solapados 738 (54,3)</i>	<i>p- valor</i>
Diariamente	74 (5,4)	9 (4,8)	14 (3,2)	51 (6,9)	
Frecuentemente	274 (20,1)	35 (18,5)	54 (12,5)	185 (25,1)	
A veces	412 (30,3)	52 (27,5)	110 (25,4)	250 (33,9)	
Nunca	600 (44,1)	93 (49,2)	255 (58,9)	252 (34,1)	
3, ¿Con qué frecuencia los síntomas te impiden comer o beber los alimentos que habitualmente consumes?					<0,001
Diariamente	95(7,0)	3(1,6)	24(5,5)	68(9,2)	
Frecuentemente	238(17,5)	29(15,3)	39(9,0)	170(23,0)	
A veces	290(21,3)	49(25,9)	70(16,2)	171(23,2)	
Nunca	737(54,2)	108(57,1)	300(69,3)	329(44,6)	
4, ¿Con qué frecuencia los síntomas te impiden participar activamente en tu vida laboral o en tus actividades diarias?					<0,001
Diariamente	35(2,6)	2(1,1)	5(1,2)	28(3,8)	
Frecuentemente	105(7,7)	8(4,2)	16(3,7)	81(11,0)	
A veces	122(9,0)	17(9,0)	17(3,9)	88(11,9)	
Nunca	1.098(80,7)	162(85,7)	395(91,2)	541(73,3)	
5, ¿Con qué frecuencia tomas otra medicación adicional diferente a la recetada por el médico?					<0,001
Diariamente	93(6,8)	8(4,2)	22(5,1)	63(8,5)	
Frecuentemente	114(8,4)	21(11,1)	24(5,5)	69(9,3)	
A veces	205(15,1)	27(14,3)	51(11,8)	127(17,2)	
Nunca	948(69,7)	133(70,4)	336(77,6)	479(64,9)	
Escala GIS (mediana, rango intercuartílico)	31 (26-34)	32 (29-33)	32 (28-24)	26 (20-30)	<0,001

* GIS: Gastroesophageal reflux disease Impact Scale

5.2.4. Prevalencia de síntomas de alarma en pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas

De los 1.390 pacientes incluidos en el estudio, 190 (14%) tenían astenia y 118 (8,7%) dolor intenso, 258 (19%) pacientes habían tomado analgésicos antiinflamatorios y 140 (10,3%) benzodiacepinas, 171 (12,6%) pacientes tenían diagnóstico de hernia de hiato y 83 (6,1%) diagnóstico de ERGE.

Hubo diferencias entre los distintos criterios de alarma detectados entre los pacientes con síntomas solapados y los que presentaban síntomas epigástricos y retroesternales: Astenia (136, 18,4%; 13, 6,9% y 41, 9,5%, respectivamente, $p < 0,001$), disfagia (53, 7,2%; 2, 1,1% y 24, 5,5%, respectivamente, $p = 0,006$), vómitos recurrentes (58; 7,9%; 1; 0,5% y 13; 3%, respectivamente, $p < 0,001$), disnea (73; 9,9%; 1; 0,5% y 20; 4,6%, respectivamente, $p < 0,001$) dolor intenso (85; 11,5%; 10; 5,3% y 23; 5,3%, respectivamente, $p < 0,001$), consumo de antidepresivos tricíclicos/amitriptilina (20; 2,7%; 0 y 3; 0,7%, respectivamente, $p = 0,005$), diagnóstico de ERGE (55; 7,5%; 3; 1,6% y 25; 5,8%, respectivamente, $p = 0,001$) y úlcera gástrica (31; 4,2%; 7; 3,7% y 6; 1,4%, respectivamente, $p = 0,029$) tenían más probabilidades de detectarse en pacientes con síntomas solapados que en pacientes con síntomas epigástricos o retroesternal. (Datos no mostrados en tabla).

5.2.5. Tratamientos previos a la solicitud de consejo farmacéutico

En la tabla 5.6 se describen los tratamientos que los pacientes utilizaron previamente a la visita a la farmacia para aliviar sus síntomas y cuál había sido el resultado. La mayoría de los pacientes (883; 64,9%) habían tomado tratamiento para aliviar sus síntomas antes de la inclusión en el estudio. Los pacientes con síntomas epigástricos eran más propensos a tener una medicación sin receta (91; 79,8%) que los pacientes con síntomas retroesternales (158; 60,3%) y los que presentaban síntomas solapados (299; 59%) ($p = 0,006$). El tratamiento con IBP (268; 36,3%) fue más frecuente en los pacientes con síntomas solapados que en los pacientes con síntomas epigástricos (42; 22,2%) y retroesternal (128; 29,6%). Los pacientes con síntomas epigástricos y retroesternales en tratamiento con una combinación de alginato y antiácido eran más predispuestos a pensar que aliviaba mejor sus síntomas (17; 100% y 57; 98,3% respectivamente) que los pacientes con síntomas solapados (100; 86,2%), $p = 0,012$.

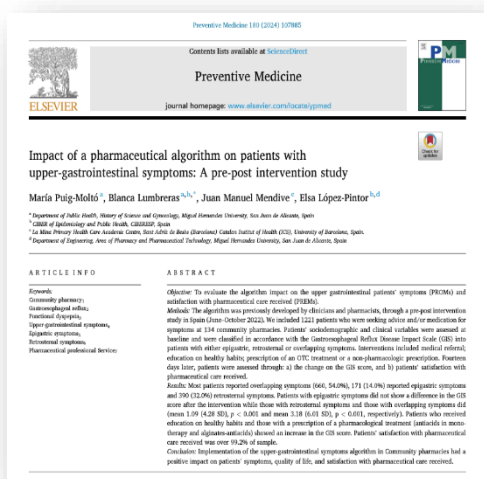
Tabla 5.6. Descripción del tipo de tratamiento utilizado previamente a la visita a la farmacia y resultados en el alivio de los síntomas.

<i>Variables N (%)</i>	<i>Total 1.360 (100)</i>	<i>Síntomas Epigástricos 189 (13,9)</i>	<i>Síntomas Retroesternales 433 (31,8)</i>	<i>Síntomas Solapados 738 (54,3)</i>	<i>p- valor</i>
¿Ha utilizado algún tratamiento previo a visitar la farmacia?	883 (64,9)	114(60,3)	262 (60,5)	507 (68,7)	0,006
Tipo de tratamiento usado					<0,001
Prescrito	252 (28,5)	23 (20,2)	77 (29,4)	151 (30)	
Sin prescripción	548 (62,1)	91 (79,8)	158 (60,3)	299 (59)	
Ambos	83 (9,4)	0	27 (10,3)	56 (11)	
Tratamiento previo utilizado					
Alginatos en combinación con antiácidos	191 (14,0)	17(9,0)	58(13,4)	116 (15,7)	0,053
¿Cómo le fue?					0,012
Bien	174 (91,1)	17 (100)	57 (98,3)	100 (86,2)	
Regular-mal	17 (8,9)	0	1 (1,7)	16 (13,8)	
Antiácidos en monoterapia	351(25,80)	60(31,7)	101(23,3)	190(25,7)	0,087
¿Cómo le fue?					0,494
Bien	313 (89,2)	55 (91,7)	92 (91,1)	166 (87,4)	
Regular-mal	38 (10,8)	5 (8,3)	9 (8,9)	24 (12,6)	
IBP	438(32,2)	42(22,2)	128(29,6)	268(36,3)	<0,001
¿Cómo le fue?					0,315
Bien	361 (82,4)	34 (81)	111 (86,7)	216 (80,6)	
Regular-mal	77 (17,6)	8 (19)	17 (13,3)	52 (19,4)	

*IBP: Inhibidores de la bomba de protones

5.3. Objetivo Específico 2. Impacto clínico y humanístico de las intervenciones farmacéuticas realizadas tras la protocolización del Servicio de Indicación Farmacéutica en acidez y reflujo.

Para responder al segundo objetivo específico de esta Tesis: “*Medir el impacto clínico y humanístico de las intervenciones farmacéuticas realizadas tras la protocolización del Servicio de Indicación Farmacéutica en acidez y reflujo*”, se ha publicado en la revista Preventive Medicine (EISSN: 1096-02601) con Factor de Impacto (IF)= 5, 1 (41/169; Q1), el artículo: “Puig-Moltó M, Lumbreras B, Mendive JM, López-Pintor E. *Impact of a pharmaceutical algorithm on patients with upper-gastrointestinal symptoms: A pre-post intervention study. Prev Med. 2024; 180:107885*” En la figura 5.5 se muestra el resumen en la portada de la revista y la cita del segundo artículo de esta tesis doctoral. El artículo completo se adjunta en el Anexo 9.6.



Puig-Moltó M, Lumbreras B, Mendive JM, López-Pintor E, Impact of a pharmaceutical algorithm on patients with upper-gastrointestinal symptoms: A pre-post intervention study, Prev Med, 2024 Feb 3;180:107885,

Figura 5.5. Portada de la publicación del segundo artículo de esta Tesis Doctoral.

5.3.1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes en seguimiento.

De los 1.330 pacientes incluidos en la primera parte del estudio, 1.221 completaron la segunda parte, la visita de seguimiento, para la evaluación de los resultados de la intervención farmacéutica protocolizada. La tabla 5.7 muestra las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes incluidos en la segunda parte del estudio. Se observa que, de los 1.221 pacientes que completaron el seguimiento, 171 (14,0%) presentaron síntomas predominantemente epigástricos, 390 (32,0%) presentaron síntomas predominantes retroesternales y 660 (54,0%) presentaron síntomas superpuestos. Los participantes que completaron el seguimiento fueron en su mayoría mujeres (726, 59,5%), la edad media era de 49,59 (DE 16,52) años, y el IMC medio fue de 26,21(DE 4,31). La mayoría de los pacientes acudieron a la FC para solicitar medicamentos de venta libre (699; 57,2%), y los antiácidos en monoterapia fue el tratamiento más solicitado (512; 69,7%).

Tabla 5.7. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes en el seguimiento

<i>Variables N</i>	<i>Total (1.221)</i>	<i>Síntomas epigástricos (171)</i>	<i>Síntomas Retroesternales (390)</i>	<i>Síntomas solapados (660)</i>	<i>p- valor</i>
Sexo (%)					<i>0,886</i>
Femenino	726(59,5)	100(58,5)	229(58,7)	397(60,2)	
Masculino	495(40,5)	71(41,5)	161(41,3)	263(39,8)	
Edad (años) (media, SD)	49,59(16,52)	48,47(16,06)	50,89(16,91)	49,11(16,39)	<i>0,338</i>
IMC (kg/m²) (media, SD)	26,21(4,31)	26,48(4,29)	26,11(4,32)	26,19(4,31)	<i>0,652</i>
Razón de consulta (%)					<i>0,200</i>
Buscar consejo terapéutico para el manejo de síntomas	476(39,0)	70(40,9)	137(35,1)	269(40,8)	
Solicitar tratamiento sin receta	699(57,2)	98(57,3)	238(61,0)	363(55,0)	
Ambos	46(3,8)	3(1,8)	15(3,8)	28(4,2)	
Solicitó medicación sin receta (%)					<i>0,003</i>
Antiácidos en monoterapia	512(69,7)	89(89,0)	174(69,9)	249(64,5)	

<i>Variables N</i>	<i>Total (1.221)</i>	<i>Síntomas epigástricos (171)</i>	<i>Síntomas Retroesternales (390)</i>	<i>Síntomas solapados (660)</i>	<i>p- valor</i>
Alginatos en combinación con antiácidos	97(13,2)	4(4,0)	31(12,4)	62(16,1)	
IBPs	75(10,2)	5(5,0)	26(10,4)	44(11,4)	
Nivel educativo (%)					<i>0,012</i>
Sin estudios	57(4,7)	7(4,1)	17(4,4)	33(5,0)	
Educación primaria	288(23,6)	53(31,0)	75(19,2)	160(24,2)	
Educación secundaria	426(34,9)	50(29,2)	166(42,6)	210(31,8)	
Educación universitaria	423(34,6)	58(33,9)	123(31,5)	242(36,7)	
NS / NC	27(2,2)	3(1,8)	9(2,3)	15(2,3)	
Frecuencia de actividad física (%)					<i>0,678</i>
A diario	339(27,8)	50(29,2)	113(29,0)	176(26,7)	
Una o dos veces / semana	373(30,5)	54(31,6)	116(29,7)	203(30,8)	
3-5 veces /mes	232(19,0)	24(14,0)	76(19,5)	132(20,0)	
Nunca	277(22,7)	43(25,1)	85(21,8)	149(22,6)	
Hábito tabaquico (%)					<i>0,161</i>
Fumadores	280(22,9)	51(29,8)	78(20,0)	151(22,9)	
Ex-fumadores	312(25,6)	39(22,8)	105(26,9)	168(25,5)	
No-fumadores	629(51,5)	81(47,4)	207(53,1)	341(51,7)	
(%) Presencia de criterios de alarma	769(63,0)	100(58,5)	219(56,2)	450(68,2)	<i><0,001</i>
Uso de tratamientos antes de acudir a la farmacia(%)					<i><0,001</i>
Prescrito	232(29,3)	22(21,2)	70(29,8)	140(30,8)	
Sin receta	486(61,3)	82(78,8)	139(59,1)	265(58,4)	
Ambos	75(9,5)	0(0,0)	26(11,1)	49(10,8)	
Uso previo de antiácidos en monoterapia (%)	314(25,7)	53(31,0)	93(23,8)	168(25,5)	<i>0,199</i>
Uso previo de alginatos en combinación con antiácidos (%)	171(14,0)	16(9,4)	52(13,3)	103(15,6)	<i>0,099</i>
Uso previo de IBPs (%)	395(32,4)	38(22,2)	117(30,0)	240(36,4)	<i>0,001</i>

*IMC: índice de masa corporal; IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

Los pacientes con síntomas solapados (450; 68,2%) fueron más propensos a presentar criterios de alarma que los pacientes con síntomas epigástricos (100; 58,5%) o retroesternales (219; 56,2%), ($p<0,001$). Los pacientes con síntomas epigástricos tendían más a solicitar antiácidos en monoterapia (89; 89,0%) que los pacientes con síntomas retroesternales (174; 69,9%) o solapados (249; 64,5%). Además, los pacientes con síntomas solapados (62; 16,1%) tendían a solicitar más alginatos en combinación con antiácidos que los pacientes con síntomas epigástricos (4; 4,0%) y retroesternales (31; 12,4%). Los pacientes con síntomas epigástricos (5; 5,0%) eran menos predispuestos a solicitar IBP que los pacientes con síntomas retroesternales (26; 10,4%) y aquellos con solapados (44; 11,4%) ($p=0,003$).

Los pacientes con síntomas epigástricos (82; 78,8%) tendían a utilizar menos tratamientos previos con IBP antes de acudir a la farmacia que aquellos con síntomas retroesternales (139; 59,1%) y solapados (265; 58,4%) ($p<0,001$).

5.3.2. Análisis descriptivo de las actuaciones farmacéuticas.

La Tabla 5.8 muestra el análisis de las actuaciones farmacéuticas realizadas para resolver la consulta por acidez y/o reflujo. Se muestra la frecuencia de cada tipo de actuación en función de la sintomatología predominante, epigástrica, retroesternal o ambas. Asimismo, se muestra el valor obtenido en la escala GIS antes (PRE) y después (POST) de la intervención, y la media de la diferencia entre ambas puntuaciones. La mayoría de las consultas requirieron dos actuaciones farmacéuticas combinadas (695; 56,9%), siendo las más frecuentes la educación al paciente sobre hábitos saludables (877; 71,8%) y la indicación de tratamiento farmacológico (896; 73,4%). El 14,7% (N=180) de las actuaciones farmacéuticas consistieron en la derivación al médico.

El análisis de las actuaciones farmacéuticas en función de la localización predominante de los síntomas muestra que los pacientes con síntomas solapados (129; 19,5%) se derivaban al médico más frecuentemente que en el caso de los pacientes con síntomas predominantes epigástricos (12; 7,0%) y retroesternales (39; 10,0%) ($p<0,001$). Los pacientes con síntomas epigástricos tendían a recibir en

mayor medida una intervención de indicación de tratamiento farmacológico (137; 80,1%), que aquellos con síntomas retroesternales (296; 75,9%) y aquellos con síntomas solapados (463; 70,2%) ($p=0,013$).

Los pacientes que fueron remitidos a su médico de cabecera no mostraron un cambio significativo en la escala GIS ($p = 0,115$) y no hubo diferencias independientemente de que los pacientes acudieran o no a la cita médica. Los pacientes que recibieron una intervención centrada en la educación de hábitos saludables aumentaron en la puntuación del GIS tras la intervención (media post-pre GIS=2,5 (DE=Desviación estándar 3,89), $P<0,001$). El cambio significativo fue únicamente en pacientes con síntomas retroesternales (media=1,14 (DE 4,27), $p<0,001$)) y en aquellos con síntomas solapados (media=0,39 (DE 5,82), $p<0,001$).

En relación a la intervención de indicación de tratamiento farmacológico, los pacientes con síntomas epigástricos no mostraron diferencias significativas en la escala GIS antes-después intervención ($p=0,939$), al contrario que los pacientes con síntomas retroesternales (media post-pre GIS 1,02 (SD 4,14) ($p < 0,001$) y solapados (media post-pre GIS=3,08 (DE 6,04)) ($p < 0,001$). Únicamente los pacientes con síntomas solapados (media post-pre GIS=3,33 (DE 5,73) ($p = 0,026$)) y síntomas retroesternales (media post-pre GIS=1,3 (DE 3,62) ($p = 0,049$)) presentaron cambios estadísticos en la puntuación del GIS tras la indicación no farmacológica.

Tabla 5.8. Análisis descriptivo de las intervenciones farmacéuticas e impacto de la intervención en la escala GIS antes -después en función de la localización predominante de los síntomas

<i>Intervenciones</i>	<i>N (%)</i>	<i>p- valor1</i>	<i>GIS escala de impacto (pre) (media, SD)</i>	<i>GIS escala de impacto (post) (media, SD)</i>	<i>GIS escala de impacto (post-pre) (media, SD)</i>	<i>p-valor2</i>
Derivación al médico		<i><0,001</i>				
Síntomas Epigástricos	12/171 (7,0)		28,33 (3,96)	30,17 (4,86)	1,83 (4,53)	<i>0,921</i>
Síntomas Retroesternales	39/390 (10,0)		27,41 (5,54)	27,85 (6,44)	0,44 (6,02)	<i>0,075</i>
Síntomas Solapados	129/660 (19,5)		20,47 (6,48)	24,33 (6,58)	3,87 (6,53)	<i>0,064</i>
Total	180 /1.221 (14,7)		22,49 (6,93)	25,48 (6,70)	2,99 (6,44)	<i>0,115</i>
Educación sobre hábitos saludables		<i>0,309</i>				
Síntomas Epigástricos	124/171 (72,5)		30,57 (3,24)	32,59 (3,55)	2,02 (3,89)	<i>0,834</i>
Síntomas Retroesternales	269/390 (69,0)		30,67 (4,72)	31,81 (4,56)	1,14 (4,27)	<i><0,001</i>
Síntomas Solapados	484/660 (73,3)		24,16 (6,84)	27,55 (6,22)	3,39 (5,82)	<i><0,001</i>
Total	877/1.221 (71,8)		27,06 (6,67)	29,57 (5,88)	2,5(5,24)	<i><0,001</i>
Indicación de tratamiento farmacológico		<i>0,013</i>				
Síntomas Epigástricos	137/171 (80,1)		30,79 (3,16)	32,61(3,54)	1,82 (3,68)	<i>0,939</i>
Síntomas Retroesternales	296/390 (75,9)		31,06 (4,64)	32,08 (4,38)	1,02 (4,14)	<i><0,001</i>
Síntomas Solapados	463/660 (70,2)		24,85(6,61)	27,92 (6,17)	3,08 (6,04)	<i><0,001</i>
Total	896/1.221 (73,4)		27,81 (6,37)	30,01 (5,71)	2,21 (5,24)	<i><0,001</i>
Indicación de tratamiento no farmacológico		<i>0,007</i>				
Síntomas Epigástricos	19/171 (11,1)		31 (2,54)	31,63 (4,06)	0,63 (3,65)	<i>0,665</i>
Síntomas Retroesternales	56/390 (14,4)		30,27 (4,65)	31,57 (4,56)	1,3 (3,62)	<i>0,049</i>
Síntomas Solapados	131/660 (19,8)		23,82 (6,4)	27,15 (6,23)	3,33 (5,73)	<i>0,026</i>
Total	206/1.221 (16,9)		26,24 (6,53)	28,77 (6,02)	2,53 (5,16)	<i>0,056</i>

* GIS: Gastroesophageal reflux disease Impact Scale; *p valor1*: hace referencia a las diferencias en cuanto a las intervenciones que recibieron según el tipo de síntomas. ; *p valor2*: hace referencia a las diferencias en cuanto a la diferencia de puntuaciones en la escala GIS según el tipo de síntomas

5.3.3. Impacto de la actuación farmacéutica en la sintomatología y calidad de vida de los pacientes.

La Tabla 5.9 muestra las puntuaciones obtenidas en la escala de impacto Reflujo (GIS) antes y después de la intervención, y la diferencia en la puntuación de la escala GIS tras la intervención. Como puede observarse, la puntuación media en el cuestionario del GIS antes de la intervención fue de 27,32 (DE 6,58) y después de la intervención la media fue de 29,65 (DE 5,92), con una diferencia estadísticamente significativa de 2,33 puntos (DE 5,32), $p < 0,001$ (Tabla 5.9.). Los pacientes con síntomas epigástricos no mostraron diferencias en la puntuación del GIS tras recibir la intervención. Los pacientes con síntomas retroesternales y aquellos con síntomas solapados presentaron una diferencia estadísticamente significativa antes y después de la intervención (mediana 1,09 (DE 4,28), $p < 0,001$ y mediana 3,18 (DE 6,01), $p < 0,001$, respectivamente).

Tabla 5.9. Diferencia de puntuación en la escala GIS antes y después de la intervención y su relación con la localización predominante de los síntomas.

Grupos de pacientes	GIS escala de impacto (pre) (media, SD)	GIS escala de impacto (post) (media, SD)	GIS escala de impacto (post-pre) (media, SD)	p valor
Síntomas epigástricos	30,73 (3,24)	32,61 (3,49)	1,88(3,82)	0,852
Síntomas Retroesternales	30,79 (4,75)	31,89 (4,59)	1,09 (4,28)	<0,001
Síntomas solapados	24,39 (6,75)	27,57 (6,30)	3,18 (6,01)	<0,001
Total	27,32 (6,58)	29,65 (5,92)	2,33 (5,32)	<0,001

* GIS: Gastroesophageal reflux disease Impact Scale

La Tabla 5.10 muestra el análisis de los tratamientos farmacológicos indicados para resolver la consulta por acidez y/o reflujo. Se muestra la distribución de cada tipo de tratamiento farmacológico (antiácidos + alginatos, antiácidos en monoterapia, IBP) en función de la sintomatología predominante, epigástrica, retroesternal o ambas. Asimismo, se muestra el valor obtenido en la escala GIS antes (PRE) y después (POST) de la intervención, y la media de la diferencia entre ambas puntuaciones. El antiácido en monoterapia fue el tratamiento más indicado del estudio (556; 45,5%). El tratamiento con alginatos + antiácidos fue más frecuentemente indicado en pacientes con síntomas solapados (163;

24,7%) y retroesternales (96; 24,6%) que en los pacientes con síntomas epigástricos (8; 4,7%) ($p < 0,001$). El antiácido en monoterapia fue más indicado en pacientes con síntomas epigástricos (122; 71,3%) que en pacientes con síntomas retroesternales (177; 45,4%) y en aquellos con síntomas solapados (257; 38,9%) ($p < 0,001$).

Los pacientes con síntomas retroesternales, presentaron diferencias significativas cuando recibieron un tratamiento con alginatos-antiácidos (media post-pre GIS=1,22 (DE 4,40)) ($p = 0,001$) y con antiácidos en monoterapia (media post-pre GIS=0,79 (DE 3,94)) ($p < 0,001$). Del mismo modo, se observó que los pacientes con síntomas solapados presentaron diferencias significativas cuando recibieron un tratamiento con alginatos-antiácidos (media post-pre GIS=4,11 (DE 6,47)) ($p = 0,001$) y con antiácidos en monoterapia (media post-pre GIS= 2,35 (DE 5,88)) ($p = 0,001$).

Tabla 5.10. Distribución de las intervenciones de farmacológicas y su impacto Pre, post and post-pre en la escala GIS.

Tratamientos	N (%)	p-valor1	GIS escala de impacto (pre) (media, SD)	GIS escala de impacto (post) (media, SD)	GIS escala de impacto (post-pre) (media, SD)	p-valor2
Alginatos + antiácidos		<0,001				
Síntomas Epigástricos	8/171 (4,7)		30,50(3,02)	31,75(2,82)	1,25(2,82)	0,928
Síntomas Retroesternales	96/390 (24,6)		30,14 (5,14)	31,35 (4,58)	1,22 (4,40)	0,001
Síntomas Solapados	163/660 (24,7)		23,60 (6,93)	27,71 (6,07)	4,11 (6,47)	0,001
Total	267/1.221 (21,9)		26,16 (7,02)	29,14 (5,77)	2,99 (5,88)	0,002
Antiácidos en monoterapia		<0,001				
Síntomas Epigástricos	122/171(71,3)		31 (3,09)	32,70 (3,64)	1,70 (3,72)	0,420
Síntomas Retroesternales	177/390 (45,4)		31,67(4,25)	32,46 (4,41)	0,79 (3,94)	<0,001
Síntomas Solapados	257/660 (38,9)		25,63 (6,39)	27,98 (6,33)	2,35 (5,88)	0,001
Total	556/1.221 (45,5)		28,73 (5,92)	30,44 (5,73)	1,71 (4,93)	<0,001
IBPs		0,571				

Tratamientos	N (%)	p-valor1	GIS escala de impacto (pre) (media, SD)	GIS escala de impacto (post) (media, SD)	GIS escala de impacto (post-pre) (media, SD)	p-valor2
Síntomas Epigástricos	7/171 (4,1)		27,43 (3,10)	32,14 (2,54)	4,71 (2,87)	0,061
Síntomas Retroesternales	23/390 (5,9)		30,17 (4,66)	32,13 (2,83)	1,96 (4,53)	0,659
Síntomas Solapados	41/660 (6,2)		24,90 (5,96)	28,27 (5,67)	3,37 (4,63)	0,636
Total	71/1.221 (5,8)		26,86 (5,82)	29,90 (5,02)	3,04 (4,49)	0,074

* IBP: Inhibidores de la bomba de protones. * GIS: Gastroesophageal reflux disease Impact Scale ;p valor1: hace referencia a las diferencias entre el tratamiento recibido y la sintomatología del paciente; p valor2: hace referencia a las diferencias entre el tratamiento recibido y la diferencia en la puntuación en la escala GIS.

5.3.4. Análisis de la satisfacción del paciente con la atención farmacéutica recibida.

La Tabla 5.11 muestra los resultados del análisis descriptivo de la satisfacción del paciente con la actuación farmacéutica. Nuevamente, se muestran las diferentes variables evaluadas en función de la localización predominante de los síntomas. EL 99,2% de los pacientes mostraron un elevado grado de satisfacción con la atención farmacéutica recibida. Además, los pacientes con síntomas epigástricos (91,8%) y los que presentaban síntomas retroesternales (90,0%) percibían una mejoría de sus síntomas que los pacientes con síntomas solapados (77,4%), ($p < 0,001$). También se observa que el 90,3% de los pacientes afirman haber mejora sus conocimientos sobre el problema de salud consultado, y que el 98% de los pacientes tendrían intención de continuar visitando la farmacia

Tabla 5.11. Grado de satisfacción con la atención farmacéutica recibida según sintomatología.

Grado de satisfacción (%)	Total (1.221)	Síntomas Epigástricos (171)	Síntomas Retroesternales (390)	Síntomas solapados (660)	p-valor
Satisfacción del paciente con la atención farmacéutica recibida	99,2	100,0	99,4	98,9	0,040
Mejora en la sintomatología del paciente	83,4	91,8	90,0	77,4	<0,001
Mejora de los conocimientos del paciente sobre el problema de salud	90,3	93,4	90,9	89,2	0,090
Intención de continuar visitando la farmacia	98,7	99,0	99,0	98,4	0,340

5.4. Objetivo Específico 3. Impacto de la actuación farmacéutica en la mejora de la adherencia a IBP.

El cuarto artículo de esta Tesis Doctoral se encuentra en revisión por pares en la revista: “*Annals of Family Medicine*” (JCR 2022 IF=4.4 (49/169), estando por tanto pendiente de publicación. Sin embargo, dado que este trabajo completa los resultados de esta Tesis Doctoral, se ha creído conveniente incluir un breve resumen de los resultados en este documento.

5.4.1. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes con prescripción activa de IBP que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas

De los 1360 pacientes que consultaron por síntomas relacionados con acidez y/o reflujo en las farmacias españolas durante el periodo de estudio, 351 (25%) tenían prescrito un IBP en el momento en que realizaban la consulta. En la tabla 5.12 se presentan las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes a los que se les realizó un test de adherencia y se clasificaron como adherentes y no adherentes. De acuerdo a los resultados del test de Morisky y al juicio farmacéutico, de los 351 pacientes, 178 (50,7%) fueron considerados como no adherentes a su tratamiento con IBP.

La mayoría de estos pacientes (216; 61,5%) eran mujeres, con una edad media de 57,4 años (DE 15,5) y un IMC de 26,7 (DE 4,1). La solicitud de medicación sin receta fue el motivo de consulta más frecuente (187; 53,3%), siendo los antiácidos (140; 68,3%) los más solicitados. La mayoría de los pacientes tenían estudios secundarios/universitarios (197; 56,1%) y estaban jubilados (145; 41,3%). En cuanto a sus hábitos de vida, el 34,5% de los pacientes realizaban actividad física a diario y 180 (51,3%) no fumaban nunca. El 27,6% fumaba una o dos veces por semana y el 51,3% de los pacientes nunca había fumado. Por otro lado, el 51,3% de los pacientes habían sido diagnosticados previamente de enfermedad gastrointestinal y el 82,6% tenían criterios de alarma.

Antes de la visita a la farmacia, el 50,3% de los pacientes había tomado medicación prescrita para tratar sus síntomas y el 71,2% refirió sentirse aliviado del tratamiento utilizado previamente. La mayoría de los pacientes tomaban un IBP en el desayuno (272; 77,5%) y lo tenían prescrito desde

hacia más de un año (264; 75,2%). La sintomatología predominante fue una combinación de síntomas retroesternales y epigástricos (solapados) (204; 58,1%).

Tabla 5.12. Características clínicas y sociodemográfica de los pacientes en tratamiento activo con IBP en función de su adherencia.

Variables N (%)	Total (351)	No adherente (178, 50,7%)	Adherente (173, 49,3%)	p-valor
Sexo				0,021
Femenino	216 (61,5)	99 (55,6)	117 (67,6)	
Masculino	135 (38,5)	79 (44,4)	56 (32,4)	
Edad (años) (mediana, DE)	57,4 (15,5)	55 (15)	60 (15)	0,005
IMC (kg/m²) (mediana, DE)	26,7 (4,1)	26,6 (3,9)	26,8 (4,3)	0,671
Razón de consulta				0,198
Solicitar consejo para los síntomas	146 (41,6)	71(39,9)	75(43,4)	
Solicitar medicación sin receta	187 (53,3)	101(56,7)	86(49,7)	
Ambos	18 (5,1)	6(3,4)	12(6,9)	
Medicación sin receta solicitada				0,358
Antiácidos en monoterapia	140 (68,3)	73(68,2)	67(68,4)	
Alginatos en combinación con antiácidos	27 (13,2)	11(10,3)	16(16,3)	
IBPs	16 (7,8)	11(10,3)	5(5,1)	
Tratamiento no farmacológico/otros	22 (10,7)	12(11,2)	10(10,2)	
Nivel educativo				0,017
Sin estudios /Educación primaria/NSNC	154(43,9)	67(37,6)	87(50,3)	
Educación secundaria /universitaria	197(56,1)	111(62,4)	86(49,7)	
Situación de empleo				0,007
Trabajador por cuenta ajena	114(32,5)	68(38,2)	46(26,6)	
Trabajador por cuenta propia	29(8,3)	20(11,2)	9(5,2)	
Retirado	145(41,3)	63(35,4)	82(47,4)	
Desempleado	63(17,9)	27(15,2)	36(20,8)	
Estado civil				0,007
Soltero	65(18,5)	41(23,0)	24(13,9)	
Casado	213(60,7)	103(57,9)	110(63,6)	
Divorciado/separado	37(10,5)	23(12,9)	14(8,1)	
Viudo	36(10,3)	11(6,2)	25(14,5)	
Frecuencia de actividad física				0,072
A diario	121(34,5)	51(28,7)	70(40,5)	
Un día o dos a la semana	97(27,6)	55(30,9)	42(24,3)	

<i>Variables N (%)</i>	<i>Total (351)</i>	<i>No adherente (178, 50,7%)</i>	<i>Adherente (173, 49,3%)</i>	<i>p- valor</i>
3-5 veces al mes	62(17,7)	37(20,8)	25(14,5)	
Nunca	71(20,2)	35(19,7)	36(20,8)	
Hábito tabáquico				0,259
Fumador/Ex fumador	171(48,7)	92(51,7)	79(45,7)	
Nunca ha fumado	180(51,3)	86(48,3)	94(54,3)	
Diagnóstico previo de enfermedad gastrointestinal	180(51,3)	83(46,6)	97(56,1)	0,077
Criterios de alarma	290(82,6)	142(79,8)	148(85,5)	0,154
Uso previo de medicación antes de acudir a la farmacia:				0,803
Prescrito	150(50,3)	74(49,0)	76(51,7)	
Sin receta	93(31,2)	47(31,1)	46(31,3)	
Ambos	55(18,5)	30(19,9)	25(17,0)	
Cómo se siente el paciente con la medicación previamente utilizada				0,035
Bien	250(71,2)	120(67,4)	130(75,1)	
Regular-mal	48(13,7)	31(17,4)	17(9,8)	
IBP régimen				0,010
Desayuno	272(77,5)	139(78,1)	133(76,9)	
Comida	11(3,1)	3(1,7)	8(4,6)	
Cena	23(6,6)	10(5,6)	13(7,5)	
Desayuno y cena	21(6,0)	7(3,9)	14(8,1)	
Desde cuándo tiene prescrito el IBP				0,682
1-4 semanas	35(10,0)	19(10,7)	16(9,2)	
1-6 meses	52(14,8)	27(15,2)	25(14,5)	
1 año o más	264(75,2)	132(74,2)	132(76,3)	
Síntomas del paciente				0,024
Epigástricos	47(13,4)	17(9,6)	30(17,3)	
Retroesternales	100(28,5)	46(25,8)	54(31,2)	
Solapados	204(58,1)	115(64,6)	89(51,4)	

*IMC: índice de masa corporal; IBP: Inhibidores de la bomba de protones.

5.4.2. Evaluación de la adherencia a IBP en los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas

El análisis de las variables en función de la adherencia muestra que los pacientes adherentes frente a los no adherentes tenían más probabilidades de ser mujeres (117; 67,6% frente a 99, 55,6%, $p=0,021$), de ser mayores (media de edad= 60 años; DE= 15 vs media de 55 años, DE=15, $p=0,005$), y eran más propensos a expresar que la medicación previa aliviaba sus síntomas (130; 75,1% vs 120; 67,4%, $p=0,035$). Los pacientes no adherentes frente a los adherentes tenían más probabilidades de tener

estudios secundarios/universitarios (111; 62,4% vs 86; 49,7%, $p=0,017$), más probabilidades de que se les solaparan los síntomas (115; 64,6% vs 89; 51,4%, $p=0,024$) (datos no mostrados).

En el análisis multivariable (ajustado por nivel educativo, sexo, edad, nivel educativo, situación laboral, estado civil, opinión del paciente sobre la medicación previa utilizada, régimen de IBP y síntomas del paciente) (datos no mostrados), los pacientes que consideraban que la medicación previa había tenido un impacto bastante pobre sobre sus síntomas tenían menos probabilidades de ser adherentes que los que consideraban que la medicación previa había aliviado sus síntomas (RR=riesgo relativo 0,470; IC95%0,236-0,937; $p=0,032$). Los pacientes clasificados con síntomas solapados tenían menos probabilidades de ser cumplidores que los que presentaban síntomas epigástricos (RR 0,348; IC95%0,156-0,778; $p=0,010$).

5.4.3. Impacto de la intervención para mejorar la adherencia al tratamiento con IBP.

De los 178 pacientes clasificados como no adherentes, 122 (68,5%) recibieron una intervención específica para mejorar su adherencia al tratamiento. No hubo diferencias entre los que recibieron la intervención y los que no.

En la tabla 5.13 se muestra según si el paciente era adherente o no, el cambio tras la intervención de mejora de la adherencia, expresada a través del número de pacientes que recogía cada categoría de la escala GIS antes y después de la intervención y el % de cambio (es decir que porcentaje ha aumentado o disminuido para categoría de frecuencia de la puntuación de la escala GIS, para valorar el cambio). La puntuación global en la escala GIS antes de la implementación de la intervención fue significativamente diferente de la puntuación global en la escala GIS después de la intervención (media 25,34, DE 5,66 vs media 27,64, DE 5,63, $p<0,001$).

El número de pacientes que mejoraron sus síntomas tras la intervención fue estadísticamente significativo en todos los diferentes ítems de la escala GIS. Sin embargo, la intervención no mostró un impacto significativo en la frecuencia con la que los pacientes tomaban medicación adicional a la que el médico les había indicado antes ($p=0,200$).

Tabla 5.13. Impacto de la intervención farmacéutica relacionada con la adherencia a los IBP en la escala GIS.

Frecuencia	Número de pacientes en cada categoría antes y después de la intervención			
	Pre-intervención(n)	Post- intervención (n)	% cambio	p- valor
1, ¿Con qué frecuencia tienes los siguientes síntomas?				
a) Dolor en el pecho o detrás del esternón				
Diariamente	4	2	-50	0,007
Frecuentemente	14	9	-35,7	
A veces	20	10	-50	
Nunca	70	87	24,3	
b) Sensación de quemazón en el pecho o detrás del esternón				
Diariamente	10	2	-80	<,001
Frecuentemente	26	24	-7,7	
A veces	22	21	-4,5	
Nunca	50	61	22	
c) Regurgitación o sabor a ácido en la boca				
Diariamente	12	3	-75	<,001
Frecuentemente	31	32	3,2	
A veces	30	33	10	
Nunca	35	40	14,3	
d) Dolor o quemazón en la parte superior del estómago				
Diariamente	13	3	-76,9	<,001
Frecuentemente	39	36	-7,7	
A veces	29	25	-13,8	
Nunca	27	44	63,0	
e) Dolor de garganta o ronquera con tu acidez o reflujo				
Diariamente	4	1	-75	<,001
Frecuentemente	20	15	-25	
A veces	14	19	35,7	
Nunca	70	73	4,3	
2, ¿Con qué frecuencia los síntomas te han dificultado dormir por la noche?				
Diariamente	4	2	-50	<,001
Frecuentemente	30	22	-26,7	
A veces	29	32	10,3	
Nunca	45	52	15,6	
3, ¿Con qué frecuencia los síntomas te impiden comer o beber los alimentos que habitualmente consumes?				
Diariamente	6	1	-83,3	0,001
Frecuentemente	29	20	-31,0	
A veces	31	22	-29,0	
Nunca	42	65	54,8	
4, ¿Con qué frecuencia los síntomas te impiden participar activamente en tu vida laboral o en tus actividades diarias?				
Diariamente	1	0	-100	0,028

<i>Número de pacientes en cada categoría antes y después de la intervención</i>				
<i>Frecuencia</i>	<i>Pre-intervención(n)</i>	<i>Post- intervención (n)</i>	<i>% cambio</i>	<i>p- valor</i>
Frecuentemente	10	2	-80	
A veces	16	9	-43,8	
Nunca	81	97	19,8	
5, ¿Con qué frecuencia tomas otra medicación adicional diferente a la recetada por el médico?				
Diariamente	16	8	-50	0,200
Frecuentemente	21	44	109,5	
A veces	20	32	60,0	
Nunca	51	24	-52,9	

6. Discusión.

La FC representa el primer punto de contacto para muchos pacientes que experimentan síntomas de acidez y/o reflujo. La intervención profesional del farmacéutico, a través del Servicio de Indicación Farmacéutica, es esencial para el manejo adecuado de estos síntomas. Aunque en numerosos casos los síntomas son leves o esporádicos y pueden ser manejados en la farmacia con medicamentos sin prescripción y/o medidas higiénico-dietéticas, el cribado de los síntomas, considerando características, frecuencia, recurrencia y localización, es clave para identificar criterios que puedan indicar la necesidad de derivar al paciente a una atención más especializada.

La colaboración interdisciplinar entre la FC y la AP es fundamental para proporcionar una atención coordinada e integral al paciente. En 2021, un grupo de expertos en FC, AP y Gastroenterología, con el respaldo de SEFAC y SEMERGEN, desarrolló la primera guía clínica para el manejo de pacientes con síntomas de acidez y/o reflujo, consensuada entre todos los niveles asistenciales. Esta guía incluye un algoritmo que trata de ofrecer un enfoque más holístico e individualizado, más allá de considerar la acidez y el reflujo como trastornos relacionados con la secreción ácida. Este algoritmo incluye criterios de derivación e identificación de señales de alarma que pueden indicar problemas de salud más graves. Además, contempla aspectos innovadores como la selección de tratamiento según la localización predominante de los síntomas y la evaluación de la adherencia a IBP como paso previo a la selección del tratamiento. También incluye el abordaje de los factores dietéticos y de estilo de vida que pueden contribuir a los síntomas.

Los objetivos de esta Tesis Doctoral se enmarcan en el proyecto Es-Reflujo, un estudio epidemiológico nacional sobre acidez y reflujo en Farmacia Comunitaria, diseñado y llevado a cabo por el equipo investigador de la Universidad Miguel Hernández (UMH) en colaboración con SEFAC. En resumen, los resultados muestran que:

Se ha caracterizado por primera vez a los pacientes que acuden a la FC por síntomas de acidez y/o reflujo, punto de partida necesario para desarrollar estrategias preventivas y de manejo.

La clasificación de los pacientes según la localización de los síntomas: epigástricos, retroesternales y solapados, ha permitido una mejor caracterización y abordaje terapéutico de la sintomatología, lo cual ha facilitado el manejo de los pacientes por los farmacéuticos.

- Se ha validado el algoritmo para el manejo de pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas, mediante la evaluación de los resultados clínicos y humanísticos derivados de su aplicación en la práctica profesional farmacéutica. Estos resultados ponen en valor el impacto positivo de la actuación farmacéutica protocolizada en la sintomatología y calidad de vida de los pacientes que consultan por una sintomatología tan prevalente como la acidez y/o reflujo.
- Se ha caracterizado por primera vez la adherencia a los IBP en pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en la farmacia comunitaria, y la evaluación de los resultados clínicos y derivados de la protocolización de actuaciones orientadas específicamente a la mejora de la adherencia al tratamiento de estos pacientes.
- Dado que los IBP constituyen uno de los grupos terapéuticos más prescritos con cargo al SNS, optimizar la adherencia al tratamiento desde la farmacia comunitaria es clave para la promoción del uso racional de estos medicamentos y la distribución equitativa de recursos, contribuyéndose así a la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

A continuación, se discuten los principales resultados de esta Tesis Doctoral que dan respuesta a los diferentes Objetivos Específicos planteados.

6.1. Objetivo específico 1: Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en FC españolas.

La mayoría de los pacientes que acuden a la farmacia buscando asesoramiento para el alivio de los síntomas de acidez y/o reflujo han utilizado previamente algún medicamento de venta libre para el alivio de los síntomas, siendo los antiácidos el tratamiento más solicitado por todos los grupos de pacientes. En relación a las características de la sintomatología, los resultados muestran que más de la

mitad de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en la farmacia presentan síntomas solapados, estos se localizan de forma combinada a nivel epigástrico y retroesternal, mientras que el 31.8% presentan sintomatología predominante retroesternal, compatible con ERGE, y un 13.9% síntomas epigástricos, de tipo dispéptico. Si bien no existen diferencias significativas en el perfil sociodemográfico de los pacientes en función de la localización de los síntomas, los pacientes con síntomas solapados tienen más probabilidades de relacionar la aparición de sus síntomas con sus hábitos alimentarios y muestran criterios de alarma con mayor frecuencia que aquellos con síntomas epigástricos y retroesternales. Además, los pacientes con síntomas solapados presentan peores puntuaciones en la escala GIS, lo cual es indicativo de un peor estado en cuanto a síntomas e impacto en calidad de vida, además eran más propensos a haber utilizado un tratamiento previo con IBP.

Nuestros resultados son coincidentes con otros estudios previos. Un estudio observacional realizado en el ámbito hospitalario en Vietnam (100) mostró que el 51,3% de los pacientes presentaron síntomas solapados, aunque los síntomas asociados a la ERGE representaban el 16,2% y los dispépticos 35,2%. Tampoco encontraron diferencias significativas en cuanto a características demográficas estudiadas. Cuando hablamos de estudios en población general, los porcentajes son más bajos. Un estudio poblacional de 13 años de seguimiento evaluó cómo el ERGE, la dispepsia y los síntomas superpuestos afectaban a la calidad de vida y al uso de atención médica y medicamentos. Los síntomas solapados representaron el 27,1%; 13,6% síntomas asociados a la ERGE y 11,6% síntomas dispépticos (101). Los resultados son similares a los hallados en revisiones y metaanálisis (102,103). Estas diferencias refuerzan la importancia de diferenciar la localización predominante de la sintomatología para el correcto manejo de los síntomas de acidez y reflujo desde la FC.

Otros estudios encontrados en la literatura sugieren que las características sociodemográficas que presentan los pacientes con solapamiento de síntomas no coinciden (104–107), lo cual puede ser debido a las diferencias entre las poblaciones que se estudian o que implican diferentes hábitos dietéticos.

La visión reduccionista que atribuye de manera simplista la acidez estomacal y la regurgitación únicamente a trastornos relacionados con el ácido es insuficiente. Desde el primer encuentro con el paciente, es crucial reconocer y abordar los factores dietéticos, de estilo de vida y psicosociales que pueden contribuir a los síntomas, como propone el algoritmo que se ha utilizado en este estudio (59). Nuestros resultados muestran que los pacientes sí que relacionaban el consumo de ciertas bebidas y alimentos con la aparición de sus síntomas, a pesar de que no se obtuvieron diferencias significativas en cuanto a los hábitos dietéticos y la sintomatología de los pacientes. Estos grupos alimenticios estudiados en la literatura como factores desencadenantes de síntomas, tanto en síntomas relacionados con la dispepsia como en enfermedad por reflujo, no encuentran evidencia robusta debido al factor interpersonal (108–110), señalando que aunque la modificación de estos hábitos dietéticos es fundamental, es importante la individualización del paciente.

La coexistencia de síntomas solapados implicó en el estudio Es-Reflujo peores presentaciones clínicas y peor calidad de vida de los pacientes en cuanto a la puntuación inicial de la escala GIS, aunque no se encontraron diferencias en cuanto a las características clínicas y sociodemográficas frente a los pacientes con sintomatología epigástrica y retroesternal. Aunque los estudios que valoran las características clínicas y sociodemográficas (104–107) coinciden en una relación entre peor calidad de vida y síntomas solapados, que en ocasiones son añadidos o asociados a otras complicaciones que podríamos extrapolarlos a los síntomas de alarma de nuestro estudio, y las peores resultados en calidad de vida en pacientes con solapamiento de síntomas son consecuencia de la baja calidad del sueño, la depresión, ansiedad y factores psicológicos.

En otros estudios utilizaron cuestionarios similares al GIS para medir la calidad de vida, llegaron a las mismas conclusiones. De hecho, algunos autores remarcan que las peores puntuaciones en calidad de vida no son por la propia enfermedad por reflujo per se, sino por la presencia de otras comorbilidades gastrointestinales como son los síntomas dispépticos y viceversa (111–113). Por lo que valorar, si hay un solapamiento de síntomas en el paciente es importante teniendo en cuenta que su calidad de vida puede verse mermada en mayor medida por la aparición de síntomas.

Continuando con el impacto en la calidad de vida del paciente y coincidiendo con nuestros resultados, Klaussen y cols también encontraron que la presencia de síntomas superpuestos se asociaba con puntuaciones más bajas de calidad de vida y un uso sustancial de recursos sanitarios y más días de absentismo laboral por permiso de enfermedad (101), coincidiendo también con lo que se relata en esta revisión (114). Además, midieron también el uso de antiulcerosos (IBPS y anti H₂), que también aumentó con el paso de los años en el grupo de síntomas solapados. Los autores concluyeron que, probablemente si tras 13 años aumentó el consumo de estos fármacos, esto podría significar un mal control de la sintomatología. En el estudio Es Reflujo, el grupo de IBP también fue más consumido en este grupo de pacientes, sin embargo, exploramos otros grupos de fármacos utilizados en España de venta libre como los antiácidos en monoterapia, que fue el grupo más solicitado a priori, o los alginatos en combinación con antiácidos. El consumo de antiácidos fue también el mayor reportado en un estudio realizado en España (15), los antiácidos son un grupo farmacológico muy utilizado en España, sin embargo los estudios que encontramos en la literatura no son extrapolables ya que suelen medir el consumo de tratamientos con antiulcerosos y ciñéndose a las líneas de tratamiento expuestas en las guías clínicas, dónde encontramos los IBP.

6.2. Objetivo Específico 2. Impacto clínico y humanístico de las actuaciones farmacéuticas realizadas tras la protocolización del Servicio de Indicación Farmacéutica en acidez y reflujo.

La segunda parte de esta Tesis ha evaluado el impacto de la protocolización de actuaciones farmacéuticas, mediante el algoritmo para el manejo de los síntomas de acidez y/o reflujo en la FC, en la mejora de los síntomas de los pacientes y la satisfacción con la atención farmacéutica recibida. Se ha incorporado como elemento novedoso la utilización de PROMS y PREMS como medidas estandarizadas de la experiencia del paciente basadas en la información que este proporciona el paciente (PROM) y en las experiencias que informa (PREM) tras recibir tratamiento (76). Este enfoque permite evaluar resultados más allá únicamente del problema clínico, al tener en cuenta aspectos relacionados la información de los pacientes sobre su propia calidad de vida, sus experiencias en la atención y las evaluaciones individuales de los procesos y resultados del tratamiento (115). Hasta

nuestro conocimiento, en el ámbito de la FC apenas se ha utilizado este enfoque para evaluar la calidad de la actuación profesional farmacéutica, por lo que este tipo de evaluación de resultados en salud constituyen “per se” una innovación.

Nuestros resultados muestran que la sintomatología y la calidad de vida de los pacientes con síntomas retroesternales y aquellos con síntomas superpuestos mejoraron después de la actuación farmacéutica. Por el contrario, los pacientes con síntomas epigástricos no mostraron una diferencia significativa en la puntuación de la escala GIS después de la intervención del farmacéutico, independientemente de la intervención implementada. Esto podría explicarse por el número relativamente pequeño de pacientes con síntomas epigástricos en el estudio y por la menor gravedad de sus síntomas. Por el contrario, los pacientes con síntomas epigástricos y aquellos con síntomas retroesternales tenían más probabilidades de percibir una mejoría en sus síntomas que los pacientes con síntomas solapados.

Se han desarrollado algoritmos anteriores para ayudar a los farmacéuticos en el tratamiento de pacientes con síntomas leves del tracto gastrointestinal superior (116) o ERGE (117,118). Estos algoritmos se basan principalmente en tratamiento con medicamentos de venta libre y en resaltar características de alarman que indican qué pacientes deben ser remitidos directamente a su médico de cabecera. Uno de estos algoritmos previos (118) que, a nivel de autocuidado, los medicamentos de venta libre (antiácidos, alginatos-antiácidos o IBP en dosis bajas) jugaban un papel relevante para aliviar los síntomas de ERGE, y si los pacientes tenían síntomas persistentes de ERGE el farmacéutico debía remitirlos al nivel de atención primaria. Otro algoritmo se centró en el uso de IBP para la ERGE (117). El tercer algoritmo, que apoyó a los farmacéuticos en el manejo de la ERGE y el reflujo no complicado (116), concluyó que los antiácidos y los alginatos eran más adecuados para el tratamiento de los síntomas leves u ocasionales, mientras que los IBP eran más útiles para el tratamiento de los síntomas más graves o frecuentes. Sin embargo, no incluyen otras intervenciones. Por el contrario, nuestro algoritmo incluye no sólo intervenciones relacionadas con la derivación médica y farmacológica sino también con la educación de los pacientes sobre hábitos saludables y prescripciones no farmacológicas.

En nuestro estudio, la intervención centrada en la derivación de los pacientes a su médico de cabecera no mostró una diferencia significativa en la puntuación de la escala GIS de los pacientes. Esto podría explicarse en parte por el hecho de que sólo el 35% de los pacientes remitidos a su médico de cabecera asistieron a la cita médica. Sin embargo, no hubo diferencias entre aquellos pacientes que acudieron a la cita médica y los que no. Las intervenciones relacionadas con la educación sobre hábitos saludables y la indicación de tratamiento farmacológico y no farmacológico dieron como resultado una mejora significativa tanto en la sintomatología como en la calidad de vida de los pacientes. Siempre se debe incorporar educación sobre hábitos saludables (hábitos tóxicos, dieta y ejercicio físico) en el manejo de pacientes con síntomas gastrointestinales superiores (119), como recomienda la Asociación Americana de Gastroenterología (69). Además, según un estudio anterior, la educación sobre hábitos saludables condujo a un aumento del conocimiento de los pacientes y a una disminución de la gravedad de la ERGE (120).

Encontramos que los antiácidos en monoterapia y los alginatos en combinación con antiácidos se asociaron con una mejora en la puntuación de la escala GIS de los pacientes. Una revisión sistemática y un metaanálisis previos también sugirieron que los alginatos podrían considerarse como tratamiento de primera línea para los síntomas leves de la ERGE (121). Los IBP no mostraron una diferencia significativa en su puntuación en la escala GIS, independientemente de los síntomas del paciente. Un metaanálisis describió cómo los pacientes con hipersensibilidad visceral o con síntomas de exposición al ácido no relacionados (como en pacientes con síntomas atípicos como dispepsia) pueden tener una menor respuesta al tratamiento (122).

Hasta donde sabemos, hasta la fecha no se ha evaluado el impacto de las intervenciones farmacéuticas según los síntomas del paciente. Al inicio del estudio, los pacientes con síntomas solapados tenían una puntuación más baja en la escala GIS y presentaban criterios de alarma con mayor frecuencia que los pacientes con síntomas epigástricos o retroesternales, como se refleja en estudios previos (85,123). Aunque estos pacientes con síntomas solapados mostraron una mejoría más pronunciada en sus síntomas y calidad de vida después de las intervenciones. A esta mejora puede haber contribuido la

implementación de educación sobre hábitos saludables y la indicación de tratamiento farmacológico y no farmacológico. Los pacientes con síntomas retroesternales mostraron una mejoría menos marcada en su sintomatología y, a diferencia de los pacientes con síntomas solapados, la indicación de tratamiento no farmacológico no contribuyó a esta mejoría positiva. La indicación de tratamiento no farmacológico, incluido el tratamiento nutracéutico, el tratamiento a base de plantas o los probióticos, ha demostrado beneficios en algunos estudios previos, pero se necesita más evidencia para aclarar el nivel de impacto (124–126). Dado que el impacto de las intervenciones varió según la sintomatología principal del paciente, el uso de la escala GIS como herramienta para detectar las diferentes características de los pacientes con síntomas gastrointestinales superiores es una forma eficiente de personalizar las estrategias que deben implementarse en cada paciente.

Encontramos que los pacientes mostraron altos niveles de satisfacción con la atención recibida en la farmacia comunitaria, superiores al rango del 70 al 75% reportado previamente (127,128). Este porcentaje fue menor en cuanto al ítem relacionado con el impacto de la intervención sobre la sintomatología del paciente, particularmente entre aquellos con síntomas solapados.

Disponer de herramientas validadas y consensuadas para la toma de decisiones es clave para la prestación de Servicios Profesionales Farmacéuticos. Sin embargo, a pesar del establecimiento de protocolos estandarizados, no todos se consensuan entre niveles asistenciales y por otro lado su utilización consistente no es universal y las intervenciones a menudo no están adecuadamente documentadas, lo que conduce a una variabilidad en la práctica entre los farmacéuticos (98). Además, muchos protocolos de Indicación Farmacéutica no incluyen a pacientes que seleccionan medicamentos por sí mismos, a pesar de los riesgos potenciales asociados con la automedicación (99), como las duplicidades o las interacciones.

En resumen, la implementación de un SPF de Indicación Farmacéutica basado en un algoritmo desarrollado en consenso con farmacéuticos, médicos generales y gastroenterólogos mostró un impacto positivo en los síntomas y la calidad de vida de los pacientes con síntomas del tracto gastrointestinal superior. Esta mejoría fue significativa en pacientes con síntomas retroesternales y

solapados, pero no en pacientes con síntomas epigástricos, probablemente debido a la menor gravedad de sus síntomas. A estas mejoras contribuyeron las intervenciones basadas en educación sanitaria y en la prescripción de servicios farmacéuticos (alginatos, antiácidos y otras prescripciones de venta libre). La inclusión en el estudio de PROM y PREM permitió evaluar resultados de salud como la calidad de vida y la sintomatología de los pacientes, así como la satisfacción del paciente con la atención farmacéutica recibida.

6.3. Objetivo Específico 3. Impacto de la actuación farmacéutica en la mejora de la adherencia a IBP.

El tercer objetivo de esta Tesis Doctoral ha sido evaluar la adherencia y las características clínicas y sociodemográficas de los pacientes en tratamiento con IBP que acuden a la FC con síntomas residuales de acidez y/o reflujo, y medir el impacto de las intervenciones farmacéuticas de mejora de la adherencia en la sintomatología y calidad de vida de estos pacientes. Estos resultados están pendientes de publicación en el momento de cerrar el depósito de esta Tesis Doctoral, sin embargo, por su relevancia en esta tesis, se discuten a continuación los principales resultados.

Nuestros resultados muestran que el 50% de los pacientes que tienen un tratamiento previo con IBP y presentan síntomas de acidez y/o reflujo no son adherentes al tratamiento con IBP. Una de las principales causas de que el tratamiento con IBP no tenga la respuesta esperada es la falta de cumplimiento terapéutico (65,129). Nuestros resultados muestran también que las intervenciones farmacéuticas orientadas a mejorar la adherencia en estos pacientes impactan de forma significativa en la mejora de los síntomas y en su calidad de vida, como muestra la mejora de la puntuación de la Escala GIS antes y después de la intervención farmacéutica.

Por ello, resulta fundamental por tanto evaluar la adherencia al tratamiento con IBP de forma previa a cualquier otra intervención en pacientes que consultan en la farmacia por acidez y reflujo esporádico como propone el algoritmo de manejo integral del paciente con acidez y reflujo en FC y AP. Esto redundará en una mejor atención al paciente e impacto positivo en su sintomatología y calidad de vida.

La evaluación de la falta de respuesta al tratamiento va encaminada a detectar si hay que reforzar el proceso de uso del medicamento, e incidir en recomendaciones personalizadas y educación sobre la toma del medicamento (130). En nuestro estudio, la mitad de los pacientes fallaron en algún punto de los ítems de adherencia de la escala Morisky (MMAS-4). En un estudio que utilizó la misma escala para medir la adherencia, se observó un nivel de baja adherencia similar, alrededor del 47.5%. Además, aquellos pacientes con peores sintomatologías también presentaban peores niveles de adherencia y no existía control de los síntomas.

La causa de una baja respuesta al tratamiento debido a la falta de adherencia es complicada de demostrar, ya que es multifactorial. Sin embargo, observamos resultados similares cuando se utilizan escalas estandarizadas para la medición de adherencia. Una revisión sistemática (129) muestra que la adherencia varía según la forma de medición, siendo más correcto utilizar medidas estandarizadas, demostrando que los estudios que las utilizaron obtuvieron resultados similares. La revisión subraya la diferencia entre simplemente tomar la dosis y tomarla de la manera correcta (en cuanto a la hora, el espaciamiento entre comidas, etc.). Como solución, propone la educación y la comunicación con el paciente para mejorar la adherencia tanto al tratamiento como a las recomendaciones higiénico-dietéticas.

Otro aspecto relevante de nuestros resultados es que la mayoría de los pacientes tenían prescrito el IBP desde hacía más de un año y seguían acudiendo a la farmacia para tratar sus síntomas que no estaban controlados. De acuerdo a las guías clínicas, en estos casos sería necesario la reevaluación del tratamiento (131). La guía AGA (Sociedad Americana de Gastroenterología) redactó unas recomendaciones para la desprescripción de IBP en caso de consumo crónico o respuesta incorrecta al tratamiento (70). Por tanto, el consumo prolongado de IBP debería considerarse un criterio de alerta a tener en cuenta por los farmacéuticos en el manejo de los pacientes. Paralelamente, dado que los IBP constituye el subgrupo terapéutico de mayor consumo en número de envases con cargo al SNS (132), optimizar la adherencia al tratamiento desde la FC podría ser clave para la promoción del uso racional

de estos medicamentos y la distribución equitativa de recursos, contribuyéndose así a la sostenibilidad del Sistema Sanitario.

6.4. Fortalezas del estudio

A continuación, se destacan, a modo de resumen, las principales fortalezas de esta Tesis Doctoral.

Validación del algoritmo de Indicación Farmacéutica en acidez y/o reflujo.

Esta tesis Doctoral se basa en la aplicación generalizada de un algoritmo específico para el manejo de los síntomas relacionados con la acidez y/o reflujo desde la FC. Este es el primer algoritmo diseñado en España para el manejo de los síntomas de acidez y reflujo, consensuado entre los diferentes niveles asistenciales. Su aplicación ha incluido intervenciones terapéuticas y educativas y de mejora de la adherencia en aquellos pacientes con prescripción activa de IBP. Este modelo colaborativo no solo reforzaría el rol del farmacéutico en el sistema sanitario, sino que también podría suponer un ahorro de costes en salud mediante la prevención y el correcto abordaje de estos síntomas menores, evitando visitas médicas innecesarias y contribuyendo a aliviar la saturación de la AP.

El algoritmo ha sido validado con una muestra representativa a nivel nacional y se ha demostrado el impacto positivo derivado de su aplicación protocolizada. Este hecho confirma que se trata de una herramienta de calidad y útil para ser utilizada en el servicio de Indicación farmacéutica en acidez y reflujo en FC.

Clasificación novedosa de los pacientes según la localización de los síntomas.

La evaluación y clasificación innovadora de los pacientes según la localización de los síntomas (epigástrico, retroesternal y ambas/solapados) permitió una mejor caracterización de la sintomatología. Los farmacéuticos, con la formación previa recibida, manejaron adecuadamente a los pacientes en cada caso.

Calidad metodológica y detalle en la descripción de intervenciones.

Este estudio realizado en el ámbito de la FC destaca por su alta calidad metodológica, describiendo en detalle tanto el procedimiento como las intervenciones mediante cuestionarios validados. También se incluyeron los conceptos de PROMs y PREMs, permitiendo medir los resultados clínicos y humanísticos desde la perspectiva del paciente.

Caracterización de pacientes y análisis de adherencia y uso de IBP

El análisis de la adherencia a la prescripción de IBP constituye el primer análisis de este tipo en España para estos medicamentos, uno de los más prescritos con cargo al SNS. El análisis realizado evidencia, además de la falta de adherencia al tratamiento, el uso prolongado de IBP más allá de las recomendaciones de las guías clínicas. Todo esto pone de manifiesto la necesidad de un rol más activo del farmacéutico comunitario en la optimización del uso de IBP.

Comparación de tratamientos farmacológicos y no farmacológicos

Se valoraron las intervenciones con tratamiento farmacológico y no farmacológico, observando las diferencias entre estos tratamientos de venta sin receta. A diferencia de la mayoría de los estudios en la literatura, que se centran en tratamientos para síntomas persistentes descritos en las guías, este estudio tuvo en cuenta también a los pacientes con sintomatología esporádica y leve. Los resultados de este trabajo ponen en valor el impacto positivo de la intervención protocolizada del algoritmo en la sintomatología y calidad de vida de los pacientes que consultan por una sintomatología tan prevalente como la acidez y/o reflujo y su alto grado de satisfacción.

6.5. Limitaciones.

Esta Tesis Doctoral tiene varias limitaciones.

Debido a la pandemia de COVID-19, la recolección de datos de seguimiento luego de los 14 días de intervención no pudo ser presencial, pero el monitor del estudio evaluó la información recibida por los pacientes. El diez por ciento de los pacientes inicialmente incluidos se perdieron durante el

seguimiento. Sin embargo, no hubo diferencias en las características de los pacientes y se perdieron porcentajes similares en los tres grupos de pacientes en cuanto a sus síntomas. Otra limitación fue que, durante ese período, la comunicación paciente-farmacéutico fue más compleja debido a la presencia de mamparas y a que los pacientes en ocasiones no querían pasar mucho tiempo en la farmacia.

Otra limitación podría ser que este estudio no considera otras características del paciente, como enfermedades y tratamientos, que podrían afectar las variables en estudio. Sin embargo, se registraron y examinaron el uso de medicamentos gastrolesivos por parte de los pacientes y el diagnóstico de trastornos digestivos para determinar correlaciones y describir la población. No pudimos encontrar ningún resultado significativo.

En cuanto al diseño del estudio nos encontramos con la limitación asociada al diseño transversal no se pudo establecer una relación temporal entre los síntomas y las variables clínicas y sociodemográficas a la hora de describir las características del estudio de los pacientes del estudio.

Otra limitación que supone el estudio es la propia presentación clínica de los síntomas, ya que se presentan de forma heterogénea, y en ocasiones en ausencia de pruebas es difícil establecer la dolencia en el paciente, por lo que la clasificación de los síntomas puede ser complicada, sumándose a esto que son los propios pacientes los que exponen sus síntomas, y en ocasiones las expresiones coloquiales son difíciles de plasmar. Para suplir esta limitación, antes de iniciar el estudio, los farmacéuticos investigadores recibieron formación más especializada en cuánto a sintomatologías, su localización, su tratamiento, así como la forma de proceder para implementar de manera correcta el algoritmo en cada caso, además de la formación el algoritmo implica la inclusión de un cuestionario validado (Escala de impacto GIS) que ha demostrado ser útil para clasificar a estos pacientes.

Por último, en relación a la intervención para la mejora de adherencia al tratamiento con IBP, no todos los pacientes con falta de adherencia recibieron la intervención para mejorarla, y esto es debido a qué cómo es un tratamiento prescrito por el médico, en muchos casos el paciente prefirió acudir a la consulta de su prescriptor y comentarle la situación o directamente no se mostraron receptivos a la intervención en adherencia.

Conclusiones.

1. Esta Tesis Doctoral ha caracterizado por primera vez, desde el punto de vista clínico y sociodemográfico, a los pacientes que acuden a la FC por síntomas de acidez y/o reflujo, punto de partida necesario para desarrollar estrategias preventivas y de manejo.
2. Más de la mitad de los pacientes que consultan por acidez y/o reflujo en la FC presentan síntomas solapados, de localización combinada a nivel epigástrico y retroesternal. El 31.8% presentan sintomatología predominante retroesternal, y un 13.9% síntomas epigástricos.
3. Los pacientes con síntomas superpuestos relacionan sus síntomas con hábitos alimentarios, muestran criterios de alarma con mayor frecuencia, presentan un peor estado de salud en cuanto a síntomas y calidad de vida, y son más propensos a utilizar previamente un tratamiento con IBP. Estas diferencias refuerzan la importancia de diferenciar la localización predominante de la sintomatología para el correcto manejo de los síntomas de acidez y reflujo desde la FC.
4. La actuación protocolizada del farmacéutico ante la consulta por acidez y reflujo en la FC tiene un impacto positivo en la mejoría de los síntomas y en la calidad de vida de los pacientes, especialmente en los pacientes con síntomas de localización predominante a retroesternal y en aquellos con síntomas superpuestos.
5. Las intervenciones relacionadas con la educación sobre hábitos saludables y la indicación de tratamiento farmacológico sin prescripción dieron como resultado una mejora significativa tanto en la sintomatología como en la calidad de vida de los pacientes.
6. La indicación de antiácidos en monoterapia y los alginatos en combinación con antiácidos para el alivio de los síntomas se asocian con una mejora en la puntuación de la escala GIS de los pacientes tras la actuación farmacéutica.
7. El 99% de los pacientes se mostraron muy satisfechos con la actuación farmacéutica recibida.

8. La mitad de los pacientes que consultan por acidez y reflujo en la FC tienen una prescripción activa de IBP no son adherentes al tratamiento con IBP. La intervención de mejora de la adherencia en estos pacientes tiene un impacto positivo en la mejora de los síntomas y calidad de vida.
9. La inclusión en el estudio de PROMs y PREMs permitió evaluar resultados más allá únicamente del problema clínico, como la calidad de vida o la satisfacción y experiencia con la atención recibida, siendo este un enfoque novedoso en la evaluación de resultados en FC.
10. Todos estos resultados proporcionan evidencias del valor añadido de la intervención farmacéutica protocolizada en el manejo de pacientes con acidez y reflujo en farmacias comunitarias españolas y destacan la importancia de utilizar protocolos consensuados entre niveles asistenciales en el Servicio de Indicación Farmacéutica.

Bibliografía

1. Costanzo LS PHD. Fisiología gastrointestinal. En: Costanzo LS PHD, editor. Fisiología .7ª ed. Barcelona: Elsevier;2023. p. 345-98.
2. Arin RM, Gorostidi A, Navarro-Imaz H, Rueda Y, Fresnedo O, Ochoa B. Adenosine: Direct and Indirect Actions on Gastric Acid Secretion. *Front Physiol.* 2017;8:737.
3. Schubert ML, Peura DA. Control of gastric acid secretion in health and disease. *Gastroenterology.* junio de 2008;134(7):1842-60.
4. Ritter JM, Flower RJ, Henderson G, Loke YK, MacEwan D, Rang HP. Aparato digestivo. En: Rang Y Dale, editor. *Farmacología.* 9a ed. Elsevier; 2020. p. 395-407.
5. Vakil N. Generalidades sobre la secreción de ácido [Internet]. Manual MSD versión para profesionales. Disponible en: <https://www.msdmanuals.com/es-es/professional/trastornos-gastrointestinales/gastritis-y-enfermedad-ulcerosa-peptica/generalidades-sobre-la-secrecion-de-acido>
6. Vakil N, van Zanten SV, Kahrilas P, Dent J. The Montreal definition and classification of gastroesophageal reflux disease: a global evidence-based consensus. *Am J Gastroenterol.* agosto de 2006;101(8):1900-20; quiz 1943.
7. Serra Pueyo J. Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol Hepatol.* febrero de 2014;37(2):73-82.
8. Beaumont H, Bennink RJ, Jong J de, Boeckxstaens GE. The position of the acid pocket as a major risk factor for acidic reflux in healthy subjects and patients with GORD. *Gut.* 1 de abril de 2010;59(4):441-51.
9. Tawil J, Fass R. El lado más sensible del esófago en relación con el reflujo gastroesofágico. *Enseñanzas de ROMA IV. Acta Gastroenterológica Latinoam.* 30 de marzo de 2020;50.
10. Argüero J, Sifrim D. Actualización en la fisiopatología de la enfermedad por reflujo gastroesofágico. *Acta Gastroenterol Latinoam [Internet].* 2022;52(2):135–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.52787/agl.v52i2.212>
11. Mitchell DR, Derakhshan MH, Robertson EV, McColl KEL. The Role of the Acid Pocket in Gastroesophageal Reflux Disease. *J Clin Gastroenterol.* 1 de febrero de 2016;50(2):111-9.
12. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Yuan Y, Solaymani-Dodaran M, Bazzoli F, Ford AC. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut.* 2018;67(3):430-40.
13. Nirwan JS, Hasan SS, Babar ZUD, Conway BR, Ghori MU. Global Prevalence and Risk Factors of Gastro-oesophageal Reflux Disease (GORD): Systematic Review with Meta-analysis. *Sci Rep.* 2 de abril de 2020;10(1):5814.

14. Diaz-Rubio M, Moreno-Elola-Olaso C, Rey E, Locke GR, Rodriguez-Artalejo F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment Pharmacol Ther.* 1 de enero de 2004;19(1):95-105.
15. Ponce J, Vegazo O, Beltrán B, Jiménez J, Zapardiel J, Calle D, et al. Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006;23(1):175-84.
16. Zhang XY, Yang KL, Wang SQ, et al. Consistency assessment and visualization of recommendations on gastroesophageal reflux disease: a scoping review of clinical practice guidelines. *Polish Archives of Internal Medicine.* 2023 Nov;133(11):16490.
17. Sawaya RA, Macgill A, Parkman HP, FriedenberG FK. Use of the Montreal global definition as an assessment of quality of life in reflux disease. *Dis Esophagus.* 1 de agosto de 2012;25(6):477-83.
18. Caballero-Mateos AM^a, Redondo-Cerezo E, Caballero-Mateos AM^a, Redondo-Cerezo E. Dispepsia, dispepsia funcional y criterios de Roma IV. *Rev Esp Enfermedades Dig.* agosto de 2018;110(8):530-1.
19. Barberio B, Mahadeva S, Black CJ, Savarino EV, Ford AC. Systematic review with meta-analysis: global prevalence of uninvestigated dyspepsia according to the Rome criteria. *Aliment Pharmacol Ther.* septiembre de 2020;52(5):762-73.
20. Black CJ, Paine PA, Agrawal A, Aziz I, Eugenicos MP, Houghton LA, et al. British Society of Gastroenterology guidelines on the management of functional dyspepsia. *Gut.* septiembre de 2022;71(9):1697-723.
21. Rome IV Criteria [Internet]. Rome Foundation. [citado 15 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>
22. Sperber AD, Bangdiwala SI, Drossman DA, Ghoshal UC, Simren M, Tack J, et al. Worldwide Prevalence and Burden of Functional Gastrointestinal Disorders, Results of Rome Foundation Global Study. *Gastroenterology.* enero de 2021;160(1):99-114.e3.
23. Flores-Arriaga J, Aso MC, Izagirre A, Sperber AD, Palsson OS, Bangdiwala SI, et al. Prevalence and description of disorders of gut-brain interaction in Spain according to the results of the Rome Foundation Global Epidemiology Study. *Neurogastroenterol Motil.* junio de 2023;35(6):e14582.
24. Nasser-Moghaddam S, Mousavian AH, Kasaeian A, Kanno T, Yuan Y, Ford AC, et al. What is the Prevalence of Clinically Significant Endoscopic Findings in Subjects With Dyspepsia? Updated Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 1 de julio de 2023;21(7):1739-1749.e2.
25. Dominguez MM, Oliva RR, Jiménez GG, Bruce AA. Nuevos conceptos fisiológicos de la enfermedad ácido péptica. *Arch Méd Camagüey* [Internet]. 2010 [citado 15 de mayo de 2024];14(3). Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=211114981021>
26. Martín de Argila de Prados C, Boixeda de Miquel D. Úlcera péptica. *Rev Esp Enfermedades Dig.* enero de 2004;96(1):81-2.

27. Lozano JA. La úlcera péptica y su tratamiento (I). Etiología, clínica, diagnóstico y medidas higienicodietéticas. *Offarm*. 1 de marzo de 2000;19(3):110-7.
28. Zagari RM, Eusebi LH, Rabitti S, Cristoferi L, Vestito A, Pagano N, et al. Prevalence of upper gastrointestinal endoscopic findings in the community: A systematic review of studies in unselected samples of subjects. *J Gastroenterol Hepatol*. 2016;31(9):1527-38.
29. Pajares JM, Gisbert JP. *Helicobacter pylori*: su descubrimiento e importancia en la medicina. *Rev Esp Enfermedades Dig*. octubre de 2006;98(10):770-85.
30. Malfertheiner P, Camargo MC, El-Omar E, Liou JM, Peek R, Schulz C, et al. *Helicobacter pylori* infection. *Nat Rev Dis Primer*. 20 de abril de 2023;9(1):1-24.
31. Guevara B, Cogdill AG. *Helicobacter pylori*: A Review of Current Diagnostic and Management Strategies. *Dig Dis Sci*. 1 de julio de 2020;65(7):1917-31.
32. Chey WD, Wong BCY, Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. American College of Gastroenterology guideline on the management of *Helicobacter pylori* infection. *Am J Gastroenterol*. agosto de 2007;102(8):1808-25.
33. Smith RE, Shahjehan RD. Hiatal Hernia. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 19 de mayo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK562200/>
34. Sfara A, Dumitrascu DL. The management of hiatal hernia: an update on diagnosis and treatment. *Med Pharm Rep*. octubre de 2019;92(4):321-5.
35. Hall JE PhD, Hall ME MD, MS. Fisiología de los trastornos gastrointestinales. En: Hall JE PhD, Hall ME MD, MS, editores. *Guyton y Hall Tratado de Fisiología Médica*. 2021. p. 833-9.
36. Falk GW, Katzka DA. Enfermedades del esófago. En: Goldman L MD, Schafer AI MD, editores. *Goldman-Cecil Tratado de medicina interna*. 2021. p. 861-72.
37. Stevens C. Tratamiento farmacológico de los trastornos digestivos. En: Stevens C, editor. *Brenner y Stevens Farmacología básica*. 2023. p. 325-38.
38. Xiu P MA, Datta S MD, Page C. Aparato digestivo. En: Xiu P MA, Datta S MD, editores. *Lo esencial en Farmacología* [Internet]. 2019. p. 79-89.
39. Esplugues JV, Martí-Cabrera M, Flórez J. Farmacología de la secreción gastrointestinal y de la ulceración mucosa digestiva. En: Flórez J, editor. *Farmacología humana*. 2014. p. 708-22.
40. Foro de Atención Farmacéutica-Farmacia Comunitaria (Foro AF-FC), panel de expertos. Guía práctica para los Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales desde la Farmacia Comunitaria. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2024. Disponible en: <https://www.farmaceticos.com/farmaceticos/farmacia/farmacia-asistencial/foro-de-atencion-farmacautica/>
41. Taylor JG, Joubert R. Pharmacist-led minor ailment programs: a Canadian perspective. *Int J Gen Med*. 10 de agosto de 2016;9:291-302.

42. Dineen-Griffin S, Garcia-Cardenas V, Rogers K, Williams K, Benrimoj SI. Evaluation of a Collaborative Protocolized Approach by Community Pharmacists and General Medical Practitioners for an Australian Minor Ailments Scheme: Protocol for a Cluster Randomized Controlled Trial. *JMIR Res Protoc.* 9 de agosto de 2019;8(8):e13973.
43. García-Agua Soler N, Gómez-Bermúdez E, Baixauli-Fernández VJ, Bellver-Beltrán S, Velasco-Martínez J, García Ruiz AJ, et al. Medicines use review service in community pharmacies in Spain: REVISA project. *Int J Clin Pharm.* junio de 2021;43(3):524-31.
44. Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Mendizabal A, Valverde E, Larrañaga B, Gastelurrutia MÁ, et al. The medication discrepancy detection service: A cost-effective multidisciplinary clinical approach. *Aten Primaria.* enero de 2021;53(1):43-50.
45. Gómez-Martínez J, López-Pintor E, Lumbreras B. Effectiveness of a Patient-Centered Weight Management Model in a Community Pharmacy: An Interventional Study. *Patient Prefer Adherence.* 24 de agosto de 2020;14:1501-11.
46. Oñatibia-Astibia A, Malet-Larrea A, Gastelurrutia MÁ, Calvo B, Goyenechea E. Community pharmacist interventions to improve adherence to lipid lowering medication and their influence on clinical outcomes: A systematic review and meta-analysis. *J Eval Clin Pract.* abril de 2021;27(2):451-63.
47. Buenas Prácticas en Farmacia Comunitaria en España. Servicio de Indicación Farmacéutica: Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos; 2014.
48. Watson MC, Ferguson J, Barton GR, Maskrey V, Blyth A, Paudyal V, et al. A cohort study of influences, health outcomes and costs of patients' health-seeking behaviour for minor ailments from primary and emergency care settings. *BMJ Open.* 1 de febrero de 2015;5(2):e006261.
49. Paudyal V, Watson MC, Sach T, Porteous T, Bond CM, Wright DJ, et al. Are pharmacy-based minor ailment schemes a substitute for other service providers? A systematic review. *Br J Gen Pract J R Coll Gen Pract.* julio de 2013;63(612):e472-481.
50. Salar L, Espejo J, Gómez J, Prats R, Eyaralar T, Barbero A. Criterios de derivación a un servicio médico en 'I-VALOR'. *Farm Comunitarios.* 2016 May 26;8.
51. Semergen (2019). Update on the management of patients with heartburn and/or reflux in primary care and community pharmacy [Spanish]. 1a Edición. Medea, Medical Education Agency S.L. ISBN: 978-84-09-13267-6. Available at: https://semergen.es/files/docs/grupos/digestivo/guia_practica_reflujo.pdf
52. Katz PO, Gerson LB, Vela MF. Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Off J Am Coll Gastroenterol ACG.* marzo de 2013;108(3):308.
53. Katz PO, Dunbar K, Schnoll-Sussman FH, Greer KB, Yadlapati R, Spechler SJ. ACG Clinical Guideline: Guidelines for the Diagnosis and Management of Gastroesophageal Reflux Disease. *Am J Gastroenterol.* 1 de enero de 2022;117(1):27-56.
54. Du LJ, Chen BR, Kim JJ, Kim S, Shen JH, Dai N. Helicobacter pylori eradication therapy for functional dyspepsia: Systematic review and meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 28 de marzo de 2016;22(12):3486-95.

55. Mounsey A, Barzin A, Rietz A. Functional Dyspepsia: Evaluation and Management. *Am Fam Physician*. 15 de enero de 2020;101(2):84-8.
56. Zhang XY, Yang KL, Wang SQ, Li Y, Li RS, Jiang KW, et al. Consistency assessment and visualization of recommendations on gastroesophageal reflux disease: a scoping review of clinical practice guidelines. *Pol Arch Intern Med*. 29 de noviembre de 2023;133(11):16490.
57. Mukhtar M, Alzubaidee MJ, Dwarampudi RS, Mathew S, Bichenapally S, Khachatryan V, et al. Role of Non-pharmacological Interventions and Weight Loss in the Management of Gastroesophageal Reflux Disease in Obese Individuals: A Systematic Review. *Cureus*. agosto de 2022;14(8):e28637.
58. Popa SL, Dumitrascu DI, Pop C, Surdea-Blaga T, Ismaiel A, Chiarioni G, et al. Exclusion Diets in Functional Dyspepsia. *Nutrients*. 14 de mayo de 2022;14(10):2057.
59. Kahrilas PJ, Anastasiou F, Barrett K, Beh L, Chinzon D, Doerfler B, et al. Assessment and treatment of reflux-like symptoms in the community: a multidisciplinary perspective. *Br J Gen Pract*. 1 de mayo de 2024;74(742):232-5.
60. Hungin AP, Yadlapati R, Anastasiou F, Bredenoord AJ, El Serag H, Fracasso P, et al. Management advice for patients with reflux-like symptoms: an evidence-based consensus. *Eur J Gastroenterol Hepatol*. enero de 2024;36(1):13-25.
61. Organization WH. Adherence to long-term therapies : evidence for action [Internet]. World Health Organization;2003]. Disponible en: <https://iris.who.int/handle/10665/42682>
62. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppert T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. mayo de 2012;73(5):691-705.
63. Osterberg Lars, Blaschke Terrence. Adherence to Medication. *N Engl J Med*. 2005;353(5):487-97.
64. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. enero de 1986;24(1):67-74.
65. Fass R, Shapiro M, Dekel R, Sewell J. Systematic review: proton-pump inhibitor failure in gastro-oesophageal reflux disease--where next? *Aliment Pharmacol Ther*. 15 de julio de 2005;22(2):79-94.
66. Van Soest EM, Siersema PD, Dieleman JP, Sturkenboom MCJM, Kuipers EJ. Persistence and adherence to proton pump inhibitors in daily clinical practice. *Aliment Pharmacol Ther*. 15 de julio de 2006;24(2):377-85.
67. Mari A, Na'amnih W, Gahshan A, Ahmad HS, Khoury T, Muhsen K. Comparison in Adherence to Treatment between Patients with Mild–Moderate and Severe Reflux Esophagitis: A Prospective Study. *J Clin Med*. 3 de junio de 2022;11(11):3196.
68. Mermelstein J, Chait Mermelstein A, Chait MM. Proton pump inhibitor-refractory gastroesophageal reflux disease: challenges and solutions. *Clin Exp Gastroenterol*. 21 de marzo de 2018;11:119-34.

69. Yadlapati R, Gyawali CP, Pandolfino JE. AGA Clinical Practice Update on the Personalized Approach to the Evaluation and Management of GERD: Expert Review. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* mayo de 2022;20(5):984-994.e1.
70. Targownik LE, Fisher DA, Saini SD. AGA Clinical Practice Update on De-Prescribing of Proton Pump Inhibitors: Expert Review. *Gastroenterology.* 1 de abril de 2022;162(4):1334-42.
71. Katzka DA, Pandolfino JE, Kahrilas PJ. Phenotypes of Gastroesophageal Reflux Disease: Where Rome, Lyon, and Montreal Meet. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* abril de 2020;18(4):767-76.
72. Climente Martí M, Cavero Rodrigo E. Seguimiento farmacoterapéutico en el paciente. En: Jiménez Torres N, editor. *Calidad Farmacoterapéutica.* Valencia. Publicaciones de la Universidad de Valencia; 2006. P 375-386
73. Climente Martí M, Vila Torres E. Evaluación de resultados farmacoterapéuticos y clínicos. En: Jiménez Torres N, editor. *Calidad Farmacoterapéutica.* Valencia. Publicaciones de la Universidad de Valencia; 2006. P 401-417
74. ASHP guidelines on a standardized method for pharmaceutical care. American Society of Health-System Pharmacists. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 15 de julio de 1996;53(14):1713-6.
75. Pérez Peiró C, Borrás Almenar C. Evaluación de resultados humanísticos. En: Jiménez Torres N, editor. *Calidad Farmacoterapéutica.* Valencia. Publicaciones de la Universidad de Valencia; 2006. p 419-447
76. Kingsley C, Patel S. Patient-reported outcome measures and patient-reported experience measures. *BJA Educ.* 1 de abril de 2017;17(4):137-44.
77. Weldring T, Smith SMS. Article Commentary: Patient-Reported Outcomes (PROs) and Patient-Reported Outcome Measures (PROMs). *Health Serv Insights.* 1 de enero de 2013;6:HSI.S11093.
78. Lizán Tudela L. La calidad de vida relacionada con la salud. *Aten Primaria.* julio de 2009;41(7):411-6.
79. Badia Llach X. Qué es y cómo se mide la calidad de vida relacionada con la salud. *Gastroenterol Hepatol.* 2 de marzo de 2004;27:2-6.
80. Aziz I, Palsson OS, Törnblom H, Sperber AD, Whitehead WE, Simrén M. Epidemiology, clinical characteristics, and associations for symptom-based Rome IV functional dyspepsia in adults in the USA, Canada, and the UK: a cross-sectional population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol.* abril de 2018;3(4):252-62.
81. El-Serag HB, Talley NJ. Health-related quality of life in functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* 15 de agosto de 2003;18(4):387-93.
82. Sperber AD, Freud T, Aziz I, Palsson OS, Drossman DA, Dumitrascu DL, et al. Greater Overlap of Rome IV Disorders of Gut-Brain Interactions Leads to Increased Disease Severity and Poorer Quality of Life. *Clin Gastroenterol Hepatol.* mayo de 2022;20(5):e945-56.

83. Wahlqvist P, Karlsson M, Johnson D, Carlsson J, Bolge SC, Wallander MA. Relationship between symptom load of gastro-oesophageal reflux disease and health-related quality of life, work productivity, resource utilization and concomitant diseases: survey of a US cohort. *Aliment Pharmacol Ther.* mayo de 2008;27(10):960-70.
84. Fuchs KH, Musial F, Eypasch E, Meining A. Gastrointestinal Quality of Life in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Digestion.* 2022;103(4):253-60.
85. Kaji M, Fujiwara Y, Shiba M, Kohata Y, Yamagami H, Tanigawa T, et al. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J Gastroenterol Hepatol.* junio de 2010;25(6):1151-6.
86. Chhabra P, Ingole N. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD): Highlighting Diagnosis, Treatment, and Lifestyle Changes. *Cureus.* 14(8):e28563.
87. Sander GB, Mazzoleni LE, Francesconi CF de M, Balbinotto G, Mazzoleni F, Wortmann AC, et al. Influence of organic and functional dyspepsia on work productivity: the HEROES-DIP study. *Value Health J Int Soc Pharmacoeconomics Outcomes Res.* agosto de 2011;14(5 Suppl 1):S126-129.
88. Gisbert JP, Cooper A, Karagiannis D, Hatlebakk J, Agréus L, Jablonowski H, et al. Impact of gastroesophageal reflux disease on work absenteeism, presenteeism and productivity in daily life: a European observational study. *Health Qual Life Outcomes.* 16 de octubre de 2009;7:90.
89. Wiklund I, Talley NJ. Update on health-related quality of life in patients with gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* junio de 2003;3(3):341-50.
90. Wiklund I. Review of the quality of life and burden of illness in gastroesophageal reflux disease. *Dig Dis Basel Switz.* 2004;22(2):108-14.
91. Murry LT, Desselle SP. Beyond satisfaction in person-centered pharmacy services. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 30 de octubre de 2023;12:100355.
92. Bull C, Teede H, Watson D, Callander EJ. Selecting and Implementing Patient-Reported Outcome and Experience Measures to Assess Health System Performance. *JAMA Health Forum.* 1 de abril de 2022;3(4):e220326.
93. Klenzak S, Danelisen I, Brannan GD, Holland MA, van Tilburg MA. Management of gastroesophageal reflux disease: Patient and physician communication challenges and shared decision making. *World J Clin Cases.* 6 de diciembre de 2018;6(15):892-900.
94. Kynoch K, Ameen M, Ramis MA, Khalil H. Use of Patient-Reported Data within the Acute Healthcare Context: A Scoping Review. *Int J Environ Res Public Health.* 6 de septiembre de 2022;19(18):11160.
95. Carter SR, Ng R, El-Den S, Schneider CR. A patient-reported experience measure for community pharmacy including development of a short-form: The perceived service quality scale. *Res Soc Adm Pharm.* 1 de agosto de 2022;18(8):3369-78.
96. Wuyts J, Maesschalck J, De Wulf I, De Lepeleire J, Foulon V. Studying the impact of a medication use evaluation by the community pharmacist (Simenon): Patient-reported outcome measures. *Res Soc Adm Pharm.* 1 de diciembre de 2020;16(12):1760-7.

97. Adeoye-Olatunde OA, Curran GM, Jaynes HA, Hillman LA, Sangasubana N, Chewning BA, et al. Preparing for the spread of patient-reported outcome (PRO) data collection from primary care to community pharmacy: a mixed-methods study. *Implement Sci Commun.* 14 de marzo de 2022;3(1):29.
98. Ocaña Arenas AM, María José Faus Dáder (dir. tes.), María Isabel Baena Parejo (codir. tes), Fernando Martínez Martínez (codir. tes), José Juan Jiménez Moleón (pres.), Amparo Torres Antiñolo (secr.), et al. Efectividad del proceso estructurado en asesoramiento de síntomas menores frente al asesoramiento habitual en farmacias comunitarias españolas [Internet]. Universidad de Granada; 2011. Disponible en: <https://investigacion.usc.es/documentos/5d1df66529995204f766ac04>
99. Ruiz ME. Risks of self-medication practices. *Curr Drug Saf.* octubre de 2010;5(4):315-23.
100. Quach DT, Ha QV, Nguyen CTN, Le QD, Nguyen DTN, Vu NTH, et al. Overlap of Gastroesophageal Reflux Disease and Functional Dyspepsia and Yield of Esophagogastroduodenoscopy in Patients Clinically Fulfilling the Rome IV Criteria for Functional Dyspepsia. *Front Med (Lausanne).* 15 de junio de 2022;9:910929.
101. Klausen KM, Bomme Høgh M, David M, Schaffalitzky de Muckadell OB, Hansen JM. How dyspepsia, gastroesophageal reflux symptoms, and overlapping symptoms affect quality of life, use of health care, and medication - a long-term population based cohort study. *Scand J Gastroenterol.* julio de 2021;56(7):753-60.
102. Geeraerts A, Van Houtte B, Clevers E, Geysen H, Vanuytsel T, Tack J, et al. Gastroesophageal Reflux Disease-Functional Dyspepsia Overlap: Do Birds of a Feather Flock Together? *Am J Gastroenterol.* agosto de 2020;115(8):1167-82.
103. Eusebi LH, Ratnakumaran R, Bazzoli F, Ford AC. Prevalence of Dyspepsia in Individuals With Gastroesophageal Reflux-Type Symptoms in the Community: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol Off Clin Pract J Am Gastroenterol Assoc.* enero de 2018;16(1):39-48.e1.
104. Long YQ, Xu WL, Li LX, He HQ, Wang JJ, Shan GD, et al. Characteristics and risk factors of Functional Dyspepsia fulfilling the Rome IV Criteria overlapping with Gastroesophageal Reflux Disease, Irritable Bowel Syndrome, and Functional Constipation in South China. *J Neurogastroenterol Motil.* 27 de septiembre de 2023; 30(2):184-193.
105. Solovyova G, Alianova T, Taran A, Aleksieieva V, Gulieva L. RISK FACTORS AND COMORBIDITY IN DIFFERENT TYPES OF FUNCTIONAL DYSPEPSIA: RETROSPECTIVE COHORT ANALYSIS. *Georgian Med News.* octubre de 2020;(307):104-8.
106. Al Saadi T, Idris A, Turk T, Alkhatib M. Epidemiology and risk factors of uninvestigated dyspepsia, irritable bowel syndrome, and gastroesophageal reflux disease among students of Damascus University, Syria. *J Epidemiol Glob Health.* diciembre de 2016;6(4):285-93.
107. Lee SW, Lee TY, Lien HC, Yeh HZ, Chang CS, Ko CW. The Risk Factors and Quality of Life in Patients with Overlapping Functional Dyspepsia or Peptic Ulcer Disease with Gastroesophageal Reflux Disease. *Gut Liver.* marzo de 2014;8(2):160-4.

108. Taraszewska A. Risk factors for gastroesophageal reflux disease symptoms related to lifestyle and diet. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2021;72(1):21-8.
109. Heidarzadeh-Esfahani N, Soleimani D, Hajiahmadi S, Moradi S, Heidarzadeh N, Nachvak SM. Dietary Intake in Relation to the Risk of Reflux Disease: A Systematic Review. *Prev Nutr Food Sci.* 31 de diciembre de 2021;26(4):367-79.
110. Duncanson KR, Talley NJ, Walker MM, Burrows TL. Food and functional dyspepsia: a systematic review. *J Hum Nutr Diet Off J Br Diet Assoc.* junio de 2018;31(3):390-407.
111. Lee SW, Chang CS, Lien HC, Peng YC, Wu CY, Yeh HZ. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Presentation and Quality of Life of Patients with Erosive Esophagitis and Nonerosive Reflux Disease. *Med Princ Pract.* julio de 2015;24(5):491-5.
112. Min BH, Huh KC, Jung HK, Yoon YH, Choi KD, Song KH, et al. Prevalence of Uninvestigated Dyspepsia and Gastroesophageal Reflux Disease in Korea: A Population-Based Study Using the Rome III Criteria. *Dig Dis Sci.* 1 de noviembre de 2014;59(11):2721-9.
113. De Vries DR, Van Herwaarden MA, Baron A, Smout AJPM, Samsom M. Concomitant functional dyspepsia and irritable bowel syndrome decrease health-related quality of life in gastroesophageal reflux disease. *Scand J Gastroenterol.* agosto de 2007;42(8):951-6.
114. Lee SW, Chang CS. Impact of Overlapping Functional Gastrointestinal Disorders on the Quality of Life in Patients With Gastroesophageal Reflux Disease. *J Neurogastroenterol Motil.* 30 de abril de 2021;27(2):176-84.
115. Benson T. Why it is hard to use PROMs and PREMs in routine health and care. *BMJ Open Qual.* 22 de diciembre de 2023;12(4):e002516.
116. Boardman HF, Delaney BC, Haag S. Partnership in optimizing management of reflux symptoms: a treatment algorithm for over-the-counter proton-pump inhibitors. *Curr Med Res Opin.* 3 de julio de 2015;31(7):1309-18.
117. Holtmann G, Bigard MA, Malfertheiner P, Pounder R. Guidance on the use of over-the-counter proton pump inhibitors for the treatment of GERD. *Int J Clin Pharm.* junio de 2011;33(3):493-500.
118. Tytgat GN, Mccoll K, Tack J, Holtmann G, Hunt RH, Malfertheiner P, et al. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2008;27(3):249-56.
119. MacFarlane B. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Integr Pharm Res Pract.* 2018;7:41-52.
120. Finley K, Giannamore M, Bennett M, Hall L. Assessing the impact of lifestyle modification education on knowledge and behavior changes in gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitors. *J Am Pharm Assoc JAPhA.* 2009;49(4):544-8.
121. Leiman DA, Riff BP, Morgan S, Metz DC, Falk GW, French B, et al. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis Esophagus.* 29 de marzo de 2017;30(5):1-9.

122. Savarino E, Zentilin P, Marabotto E, Bodini G, Della Coletta M, Frazzoni M, et al. A review of pharmacotherapy for treating gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert Opin Pharmacother.* septiembre de 2017;18(13):1333-43.
123. Lei WY, Chang WC, Wen SH, Wong MW, Hung JS, Yi CH, et al. Impact of concomitant dyspepsia and irritable bowel syndrome on symptom burden in patients with gastroesophageal reflux disease. *J Formos Med Assoc.* 1 de abril de 2019;118(4):797-806.
124. Cheng J, Ouwehand AC. Gastroesophageal Reflux Disease and Probiotics: A Systematic Review. *Nutrients.* 2 de enero de 2020;12(1):132.
125. Lacy BE, Talley NJ, Locke GR, Bouras EP, DiBaise JK, El-Serag HB, et al. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment Pharmacol Ther.* julio de 2012;36(1):3-15.
126. Wang YP, Herndon CC, Lu CL. Non-pharmacological Approach in the Management of Functional Dyspepsia. *J Neurogastroenterol Motil.* enero de 2020;26(1):6-15.
127. Naser AY, Abu Sbeat BS. Satisfaction with community pharmacies services in Jordan: A cross-sectional study. *Saudi Pharm J SPJ.* noviembre de 2022;30(11):1646-51.
128. Pinto AR, Machado A, Gonçalves E, Salsas L, Vicente T, Ribeiro MIB, et al. Users Satisfaction Regarding the Service Provided in Community Pharmacies. *Adv Pharmacol Pharm.* marzo de 2014;2(2):18-29.
129. Domingues G, Moraes-Filho JPP. Noncompliance is an impact factor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 1 de septiembre de 2014;8(7):761-5.
130. Pringle J, Coley KC. Improving medication adherence: a framework for community pharmacy-based interventions. *Integr Pharm Res Pract.* 16 de noviembre de 2015;4:175-83.
131. Gastro-oesophageal reflux disease and dyspepsia in adults: investigation and management. NICE guideline CG184) [Internet]. London: National Institute for Health and Care Excellence (NICE); Last updated 18 October 2019. Available from: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg184/resources/gastrooesophageal-reflux-disease-and-dyspepsia-in-adults-investigation-and-management-pdf-35109812699845>.
132. Ministerio de Sanidad. (2022). Informe anual del Sistema Nacional de Salud 2022: Prestación farmacéutica. Recuperado de https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnualSNS2022/Informe_PrestacionFarmaceutica_2022.pdf.

Anexo 9.1. Hoja de información al paciente.

Título del estudio: *"Estudio epidemiológico de la acidez y reflujo gastroesofágico en la farmacia comunitaria".*

1. INTRODUCCIÓN

Nos dirigimos a usted para informarle sobre un estudio epidemiológico en el que se le invita a participar. El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Investigación con medicamentos correspondiente y ha sido clasificado previamente por la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios, de acuerdo a la legislación vigente, el Real Decreto 1090/2015, de 4 de diciembre, por el que se regulan los ensayos clínicos con medicamentos.

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

2. PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Debe saber que su participación en este estudio es voluntaria y que puede decidir no participar y retirar el consentimiento en cualquier momento, sin que por ello se altere la relación con su farmacéutica/o ni se produzca perjuicio alguno en su tratamiento.

3. DESCRIPCIÓN GENERAL DEL ESTUDIO

Esta Farmacia está participando en un Proyecto para estudiar cómo mejorar la atención farmacéutica que usted recibe habitualmente, a través de la colaboración con la Universidad Miguel Hernández de Elche y la Sociedad Española de Farmacéuticos Comunitarios.

Los resultados derivados de dichos proyectos de investigación pueden incluir el desarrollo de guías de práctica clínica que mejoren la asistencia farmacéutica. El procedimiento que se me propone consiste en permitir el estudio de mis datos demográficos, clínicos y antecedentes para ser utilizados en el citado proyecto de investigación de aplicación clínica.

Si accede a participar en el proyecto se le realizarán diez preguntas breves relacionadas con sus hábitos generales de vida: edad, hábito tabáquico, ejercicio físico, estilo de vida y alimentación. Finalmente, se aplicará el algoritmo integral de manejo de la acidez y reflujo, para, a partir de los síntomas que usted refiere, seleccionar la actuación farmacéutica más apropiada para resolver su consulta. Este algoritmo es un Protocolo avalado por la Sociedad Española de Farmacéuticos Comunitarios y por la Sociedad Española de Médicos de Atención Primaria. La duración estimada de la entrevista es de cinco minutos. Posteriormente, transcurridos quince días, un farmacéutico/a del equipo diferente al que le ha realizado la primera entrevista, contactará con usted por vía telefónica en el momento que le venga bien para evaluar el resultado de la actuación farmacéutica que se ha realizado y su satisfacción. Esta segunda entrevista tendrá una duración estimada de cinco minutos. Para cualquier duda relacionada con el protocolo de este estudio podrá contactar con la Dra. Elsa López Pintor, Investigadora principal de este proyecto, mediante correo electrónico a: elsa.lopez@goumh.umh.es.

4. BENEFICIOS Y RIESGOS DERIVADOS DE SU PARTICIPACIÓN EN EL ESTUDIO

Yo no recibiré ninguna compensación económica ni otros beneficios, sin embargo, si las investigaciones tuvieran éxito, podrían ayudar a optimizar la atención farmacéutica recibida por los pacientes.

5. TRATAMIENTOS ALTERNATIVOS

Independientemente de mi participación en este estudio, tendré la misma atención y podré disfrutar de los mismos y Servicios que esta farmacia presta habitualmente.

7. CONFIDENCIALIDAD

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes se ajustará a lo dispuesto Los datos que proporcione el paciente se tratarán de forma confidencial, según el Reglamento General de Protección de Datos (Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales). De acuerdo a lo que establece la legislación mencionada, usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de datos, para lo cual deberá dirigirse a su médico del estudio.

Los datos recogidos para el estudio estarán identificados mediante un código y solo su farmacéutico del estudio/colaboradores podrán relacionar dichos datos con usted y con su historia clínica. Por lo tanto, su identidad no será revelada a persona.

Sólo se transmitirán a terceros y a otros países los datos recogidos para el estudio que en ningún caso contendrán información que le pueda identificar directamente, como nombre y apellidos, iniciales, dirección, nº de la seguridad social, etc. En el caso de que se produzca esta cesión, será para los mismos fines del estudio descrito y garantizando la confidencialidad como mínimo con el nivel de protección de la legislación vigente en nuestro país.

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

Anexo 9.2. Consentimiento informado escrito al paciente.

Fecha:

Título del estudio: *"Estudio epidemiológico de la acidez y reflujo gastroesofágico en la farmacia comunitaria".*

Yo,
(Nombre y apellidos del paciente)

He leído la hoja de información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con:
(Nombre del farmacéutico investigador)

Comprendo que la participación del paciente es voluntaria.

Comprendo que puede retirarse del estudio:

1º Cuando quiera.

2º Sin tener que dar explicaciones.

3º Sin que esto repercuta en sus cuidados médicos.

Así, presto mi conformidad para que
(Nombre del participante)

participe en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

FIRMA DEL PACIENTE

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

FIRMA DEL INVESTIGADOR

NOMBRE Y APELLIDOS

FECHA

Anexo 9.3. Cuestionario de recogida de datos [CDR] del estudio Es Reflujo.

REGISTRO DEL INVESTIGADOR/A

Datos recogidos por (código investigador)

Nº cuestionario*

Fecha: (dd/mm/aa)

* A cada paciente se le asignará un número consecutivo.

1. COMPROBACIÓN PARA VERIFICAR SI EL PACIENTE DEBE SER INCLUIDO O NO EN EL ESTUDIO

Paciente mayor de 18 años, se incluye porque (marcar lo que proceda):

- Consulta por síntomas propios compatibles con acidez y/o reflujo
- Solicita medicación SIN receta para acidez y/o reflujo para uso propio (indicar cuál solicita):

Nombre comercial:

Código Nacional:

2. OFERTA DE PARTICIPACIÓN

FARMACÉUTICO/A:

- "Precisamente estamos colaborando con la Universidad y nuestra Sociedad Científica de Farmacia en un estudio para mejorar la calidad de la atención que damos a los pacientes que tienen síntomas como los suyos. ¿Le gustaría participar?"
- No durará más de cinco minutos y su opinión es muy valiosa. Solamente le voy a hacer unas preguntas generales sobre usted y sobre sus síntomas que me van a ayudar a atenderle mejor. Posteriormente, dentro de unos quince días le llamarán por teléfono para ver cómo le ha ido el tratamiento y para valorar mi atención farmacéutica. El cuestionario es anónimo, yo no voy a tener acceso a sus respuestas ni vamos a utilizar la información para fines distintos a los que le he comentado"

3. ACEPTACIÓN PARTICIPAR Y FIRMA DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO

- ACEPTA** participación, lee la **Hoja de Información al paciente** y **firma** el **Consentimiento Informado**
- NO ACEPTA participar: RELLENAR** la siguiente información y archivar el cuestionario. Estos datos son importantes a efectos epidemiológicos:

• **SEXO** Hombre Mujer

• **EDAD** años

• **MOTIVO** por el que no quiere participar:

.....
.....

4. DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

FARMACÉUTICO/A: "En primer lugar le voy a realizar unas preguntas tipo para conocer un poco más sobre usted y sus hábitos"

4.1. Sexo

- Hombre
 Mujer

¿Está embarazada o en período de lactancia?

- Embarazada → Semanas de gestación: (semanas)
 En periodo de lactancia
 Ninguna de las dos

4.2. Fecha de nacimiento (dd/mm/aa) 4.3. Peso (kg) 4.4. Talla (cm)

4.5. Nivel educativo

- Sin estudios
 Estudios primarios*
 Estudios secundarios**
 Estudios universitarios
 NS/NC

* EGB/ESO. ** Bachillerato/BUP/FP.

4.6. Situación laboral

- Trabajador cuenta ajena
 Trabajador cuenta propia
 Jubilado
 Desempleado

4.7. Estado civil

- Soltero/a
 Casado/a
 Unido/a de hecho
 Divorciado/a
 Separado/a
 Viudo/a

4.8. ¿Con qué frecuencia la realiza actividad física?

- Todos los días
 Una o dos veces/semana
 Entre 3 y 5 veces/semana
 Nunca

Hábito tabáquico

4.9. ¿Fuma?

- Sí

Número de cigarrillos/día que fuma..... cigarrillos/día
Número total de años que lleva fumando años
Edad en la que se inició..... años de edad, aprox.

- Ha fumado

Número de cigarrillos/día que fumaba..... cigarrillos/día
Número total de años que ha fumando..... años
¿Cuánto hace que lo dejó?..... años
Edad en la que se inició..... años de edad, aprox.

- Nunca ha fumado

4.10. Respecto a su alimentación, le voy a señalar unos alimentos. Por favor, la frecuencia con que los consume, puede ser: a diario; varias veces a la semana; 2-4 veces al mes; 1 vez al mes; alguna vez al año, o nunca,

	A diario	Varias veces/ semana	2-4 veces/ mes	1 vez/mes	Alguna vez/ año	Nunca
• Bebidas alcohólicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Chocolate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Té	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tomate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Bebidas carbonatadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Cítricos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Picantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Comidas copiosas/ricas en grasa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

4.11. ¿Relaciona el consumo de alguno de los alimentos anteriores con la aparición de los síntomas que refiere? (RELLENAR TABLA)

	Sí	No
• Bebidas alcohólicas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Café	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Chocolate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Té	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Tomate	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Bebidas carbonatadas	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Cítricos	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Picantes	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Comidas copiosas/ricas en grasa	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
• Otro alimento	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Indicar

5. PROTOCOLO DE EVALUACIÓN DE LOS SÍNTOMAS

“A continuación, voy a hacerle unas preguntas sobre los síntomas que padece...”

5.1. ¿Puede describirme los síntomas que tiene, por los que ha acudido a la farmacia?

Transcribir literalmente los síntomas que refiere el paciente

.....

.....

.....

.....

5.2. ¿Desde cuándo tiene estos síntomas?

- 1-2 días 3-4 días 5-6 días 7días Más de 7 días

5.3. Responda a las siguientes preguntas.

Escala de impacto de reflujo

En relación a la semana pasada...	Diariamente	3-4 veces/ semana	1-2 veces/ semana	1-2 veces/ mes	Nunca
1. ¿Con qué frecuencia ha tenido los siguientes síntomas?					
a. Dolor en el pecho o detrás del esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
b. Sensación de quemazón en el pecho o detrás del esternón	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
c. Regurgitación o sabor a ácido en la boca	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
d. Dolor o quemazón en la parte superior del estómago	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
e. Dolor de garganta o ronquera con tu acidez o reflujo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
2. ¿Con qué frecuencia los síntomas le han dificultado dormir por la noche?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
3. ¿Con qué frecuencia los síntomas le impiden comer o beber los alimentos que habitualmente consume?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
4. ¿Con qué frecuencia los síntomas le impiden participar activamente en su vida laboral o en sus actividades diarias?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
5. ¿Con qué frecuencia toma otra medicación adicional diferente a la recetada por el médico?	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

DETECCIÓN DE SÍNTOMAS/SIGNOS DE ALARMA

5.4. ¿Se acompañan estos síntomas de...? (marque si procede y todo lo que proceda)

- Astenia/cansancio manifiesto
- Disfagia (dificultad para tragar)
- Vómitos recurrentes
- Pérdida de peso no justificada
- Tos nocturna o disnea (dificultad para respirar)
- Sangrado digestivo
- Dolor intenso

5.5. ¿Está tomando alguno de los siguientes medicamentos? (farmacéutico puede ayudar en respuesta)

- Analgésicos-antiinflamatorios (AINE) (ibuprofeno, AAS, diclofenaco...)
- Bifosfonatos (alendronato)
- Antagonistas del calcio y/o nitratos
- Benzodiazepinas (diazepam, alprazolam)
- Antagonistas alfa adrenérgicos (doxazosina)
- Corticoides sistémicos
- Progesterona/contraceptivos orales
- Antidepresivos tricíclicos (amitriptilina)
- Teofilina
- Suplementos de hierro. Ácido ascórbico
- Otros medicamentos potencialmente gastrolesivos:

5.6. ¿Ha utilizado algún medicamento para estos síntomas que describe, antes de venir a la farmacia?

- Sí. → Con receta Sin receta

¿Cuál?

- Antiácidos+ alginatos
- Antiácidos en monoterapia
- Antagonistas H2 (ranitidina, famotidina...)
- IBP (esomeprazol, omeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol)
- Otro (indicar)

5.6b. En caso positivo, ¿cómo le ha ido?

- Bien, me aliviaban los síntomas
- Regular-mal: no he notado mejoría a pesar del tratamiento

- No

5.7. ¿Está/ha estado diagnosticado de... (marcar si procede)

- Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- Úlcera gástrica o duodenal
- Hernia de hiato
- Infección por *Helicobacter pylori*
- Alguna otra enfermedad que afecte al estómago
- No

Uso de antisecretores: inhibidores de la bomba de protones /ANTI-H2

5.8. ¿Tiene prescrito/toma alguno de los siguientes medicamentos? (ANTISECRETOR Marcar lo que corresponda)

- IBP: esomeprazol, omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, rabeprazol

¿Cómo lo toma? (Desayuno/Comida/Merienda/Cena).....

¿Desde cuando lo toma o lo tiene prescrito?

- 1-2 semanas 3-4 semanas 1-3 meses 3-6 meses 1 año Más de un año

- Antagonistas H2: ranitidina, famotidina

¿Cómo lo toma? (Desayuno/Comida/Merienda/Cena).....

¿Desde cuando lo toma o lo tiene prescrito?

- 1-2 semanas 3-4 semanas 1-3 meses 3-6 meses 1 año Más de un año

- No

5.9. Evaluación adherencia antisecretores

a. ¿Se olvida alguna vez de tomarlo?

- Sí
 No

b. ¿Lo toma a la hora indicada?

- Sí
 No

c. Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?

- Sí
 No

d. Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?

- Sí
 No

Resultado evaluación adherencia

RELLENAR POR EL FARMACÉUTICO TRAS EVALUAR ADHERENCIA ANTISECRETORES

- Adherente** (si el paciente ha respondido **NO** a las preguntas **a, c, d** y **SÍ** a la pregunta **b**)
 NO adherente (si el paciente ha respondido **NO** a la pregunta **b** y/o **SÍ** a las preguntas **a, c** y/o **d**)

GRACIAS POR SU COLABORACIÓN. SU PARTICIPACIÓN SERÁ DE GRAN AYUDA

“Como le he explicado al inicio, en unos 15 días le llamará una compañera farmacéutica para ver qué tal le ha ido tras esta entrevista. Por favor, dígame un teléfono donde esté disponible y el horario que le vendría mejor. La llamada no durará más de cinco minutos”.

DATOS PARA CONTACTAR CON EL PACIENTE A LOS 15 DÍAS

Nombre:

Teléfono:.....

Horario preferido:

A RELLENAR POR EL FARMACÉUTICO/A UNA VEZ RELLENADA LA ENTREVISTA

1. NIVEL SÍNTOMAS

- Nivel epigástrico Nivel retrosternal

2. JUICIO FARMACÉUTICO

- Acidez ocasional

- Acidez o quemazón o ardor epigástrico +/- distensión abdominal, plenitud postprandial, dolor epigástrico o saciedad precoz
- Síntomas ocasionales: hasta dos veces a la semana
- Leves: sin síntomas a alarma u otros criterios de derivación y sin afectación importante en la calidad de vida

- Acidez con síntomas/signos de alarma o criterios de derivación

- Presenta algún síntoma de alarma (pregunta 5.4) y/o
- Los síntomas son persistentes: ocurren más de dos veces a la semana y/o
- Los síntomas no desaparecen tras 7 días de medicación correctamente seleccionada y/o no se consigue alivio de los síntomas con la medicación.

- Reflujo ocasional

- Características/localización: acidez o quemazón o ardor retrosternal +/- regurgitación o sensación de subida retrosternal
- Síntomas ocasionales: hasta dos veces a la semana
- Leves: sin síntomas a alarma u otros criterios de derivación y sin afectación importante en la calidad de vida

- Reflujo con síntomas/signos de alarma o criterios de derivación

- Presenta algún síntoma de alarma (pregunta 5.4) y/o
- Los síntomas son persistentes: ocurren más de dos veces a la semana y/o
- Los síntomas no desaparecen tras 7 días de medicación correctamente seleccionada y/o no se consigue alivio de los síntomas con la medicación.

3. ACTUACIÓN PROFESIONAL FARMACÉUTICA (marque TODO lo que proceda, puede realizarse más de una actuación)

- Derivar al médico:** se ha derivado al paciente al médico CON/SIN informe, porque presentaba síntomas de alarma o algún otro criterio de derivación, incluyendo embarazo o lactancia
- Educación sanitaria** (se han dado recomendaciones individualizadas sobre estilo de vida y medidas higiénico-dietéticas para prevenir/mejorar los síntomas)
- Se ha realizado una **intervención para mejorar la adherencia a los IBP/antagonistas H2**, ya que el paciente tiene prescrito un IBP o un antagonista H2 y en la entrevista se ha detectado falta de cumplimiento porque ha respondido SI a alguna de las preguntas a,b,c,d, punto 5.9
- Dispensación de tratamiento farmacológico:** se ha recomendado al paciente un tratamiento farmacológico, reforzando proceso de uso: para qué, cuánto, cuándo, hasta cuándo (rellenar pregunta 4)
- Recomendación de tratamiento NO farmacológico:** se ha recomendado al paciente un tratamiento no farmacológico (fitoterapia, nutracéuticos, protector mucosa esofágica,...), reforzando proceso de uso: para qué, cuánto, cuándo, hasta cuándo (rellenar pregunta 5)

4. MEDICAMENTO DISPENSADO (nombre/código nacional y grupo farmacológico)

Nombre comercial: Código Nacional:

Grupo farmacológico

- Alginatos+ antiácidos
- Antiácidos en monoterapia
- IBP sin receta
- Anti-H2
- Otro

5. TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO DISPENSADO

Nombre comercial: Código Nacional:

Nombre comercial: Código Nacional:

Anexo 9.4. EsReflux Protocol: Epidemiological Study of Heartburn and Reflux-like Symptoms in Spanish Community Pharmacies.



Protocol

EsReflux Protocol: Epidemiological Study of Heartburn and Reflux-like Symptoms in Spanish Community Pharmacies

Elsa López-Pintor ^{1,2,*} , María Puig-Moltó ¹ and Blanca Lumbreras ^{2,3}

¹ Department of Engineering, Area of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Miguel Hernandez University, 03550 San Juan de Alicante, Spain

² CIBER of Epidemiology and Public Health, CIBERESP, 28029 Madrid, Spain

³ Department of Public Health, History of Science and Gynecology, Miguel Hernandez University, 03550 San Juan de Alicante, Spain

* Correspondence: elsa.lopez@umh.es; Tel.: +34-965919414

Abstract: (1) Background: Heartburn and reflux discomfort are frequent reasons for consultation at the community pharmacy. To facilitate the assistance work of the community pharmacist and its coordination between different levels of care, a group of experts in Community Pharmacy, Primary Care, and Gastroenterology have recently worked on an algorithm to manage these symptoms in the community pharmacy (Professional Pharmaceutical Service). The objective of this study is to analyze the clinical and sociodemographic characteristics of patients with heartburn and/or reflux-like symptoms who go to a community pharmacy, and to evaluate the clinical and humanistic results after the implementation of a Professional Pharmaceutical Service. (2) Methods: A pre-post study will be carried out to evaluate clinical and humanistic results after the implementation of a Professional Pharmaceutical Service. We will include 1200 patients who ask for advice or get a non-prescription medication due to acid and/or reflux symptoms in 240 Spanish pharmacies. Clinical data will be collected at baseline and 15 days after the pharmaceutical intervention. The GERD Impact Scale (GIS) questionnaire will be applied to assess changes in heartburn/reflux-like symptoms and quality of life after the intervention.

Keywords: heartburn; reflux; dyspepsia; community pharmacy; intervention; reflux-like symptoms



Citation: López-Pintor, E.; Puig-Moltó, M.; Lumbreras, B. EsReflux Protocol: Epidemiological Study of Heartburn and Reflux-like Symptoms in Spanish Community Pharmacies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* **2022**, *19*, 9807. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169807>

Academic Editors: Paul B. Tchounwou, Carlos G. Santos-Gallego and Roger E. Thomas

Received: 19 July 2022

Accepted: 8 August 2022

Published: 9 August 2022

Publisher's Note: MDPI stays neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.



Copyright: © 2022 by the authors. Licensee MDPI, Basel, Switzerland. This article is an open access article distributed under the terms and conditions of the Creative Commons Attribution (CC BY) license (<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

1. Introduction

Gastroesophageal reflux, the passage of gastric content into the esophagus, presents as the main symptoms of heartburn and/or reflux. Heartburn associated with reflux is suffered postprandially in many patients as a painful retrosternal burning sensation [1,2]. Treatment with an alginate-antacid combination has shown effectiveness with the displacement neutralization of the acid pocket [3,4]. However, heartburn symptoms can be also diagnosed in other affections, such as dyspepsia, defined as pain or discomfort at the epigastric region (epigastric pain syndrome) and/or postprandial fullness, early satiety (postprandial distress syndrome) related to the digestive area. Antacid therapy has shown effectiveness when the patient has sporadic symptoms [5–7]. The recognition of symptoms and the location (epigastric and/or retrosternal) of the different gastrointestinal affections is crucial for the early diagnosis of diseases that could develop more serious complications, such as gastro-oesophageal reflux disease (GERD), Barrett's oesophagus, etc., and the specific management of the symptoms.

The prevalence of these symptoms varies according to epidemiology and sociodemographic characteristics such as geographic location, age, sex, body mass index (BMI), nutrition habits, etc., [8–11]. Heartburn is reported by 20–40% of subjects in the Western population [9] and according to a meta-analysis, the prevalence of dyspepsia is 21% [10]. A recent meta-analysis has estimated that the worldwide prevalence of one of the main complications, GERD, is 13.3% [12], and in Spain, the prevalence is 9.8% but with variations

between different geographic areas [8]. Although most subjects report that the duration of these symptoms are limited, approximately 70% of them report symptoms during two or more days per week [11]. The impact of these symptoms on work activity is also relevant, with a high frequency of absenteeism and reduction in the number of productive hours, which implies significant economic losses, both due to direct costs and those related to medical visits and treatments [13].

Heartburn and reflux-like symptoms are frequent reasons for consultation at the community pharmacy and the characterization of them is often complicated, and frequently, the community pharmacy will be the only point of consultation for patients. Therefore, it is necessary to know the clinical and sociodemographic characteristics of the patients who go to the community pharmacy with heartburn and/or reflux, as support to characterize the problem and to develop preventive and management strategies, including referral to Primary Care when it was needed.

To improve the coordination between the community pharmacist and the different levels of health care, a group of experts in Community Pharmacy, Primary Care, and Gastroenterology has recently worked on an algorithm to manage these symptoms, with the support of the Spanish Society Community Pharmacy (SEFAC) and the Spanish Society of Primary Care Physicians (SEMERGEN) [14]. This algorithm establishes the management strategies for a pharmacist (Professional Pharmaceutical Service) when a patient with heartburn and/or reflux-like symptoms goes to a community pharmacy, after the classification of the patient according to the location of symptoms (epigastric and/or retrosternal) and the degree of severity of symptoms. Previous algorithms have been developed in the diagnosis and management of patients with heartburn and/or reflux-like symptoms [15]. In 2002, Gstaad Treatment Guidelines, an algorithm for the management of GERD was developed [16]. In 2008, this algorithm was updated to provide clear guidance for all healthcare professionals in order to better manage this pathology, enabling pharmacists to use it as well as doctors [17]. This algorithm focused on the treatment of GERD with proton pump inhibitor (PPI) and it did not take into account minor symptoms. Although a group of gastroenterological and pharmaceutical experts participated in this update, the algorithm did not reflect daily practice in a community pharmacy in which both patients with minor and serious symptoms seek advice. Thus, the algorithm validated in our study aims to include the characteristics of patients with serious and minor symptoms in a community pharmacy setting.

This study aims to analyse the epidemiological characteristics of patients with heartburn and/or reflux-like symptoms who attend Spanish community pharmacies and evaluate the impact of a Professional Pharmaceutical Service in both patient's symptoms and quality of life.

2. Materials and Methods

2.1. Study Design

A pre-post interventional study will be carried out to evaluate the impact of a Professional Pharmaceutical Service in both patient's symptoms and quality of life.

2.2. Setting

The study will be carried out throughout the national territory, with an estimated participation of 240 community pharmacies. The inclusion of participants and data collection will take place between January and June of the year 2023. There are approximately 22,000 community pharmacies in Spain with an average of 2117 people per pharmacy, the lowest ratio in the European Union after Greece 15 (the minimum population allowed for opening a new pharmacy range from 700 to 2500 in states). In Spain, Law 16/1997, of 25 April 1997, regulating the services provided by pharmacies, establishes that pharmacies are private health establishments of public interest, subject to the health planning established by the Autonomous Communities. This Law establishes that in Spain, the number of inhabitants per pharmacy is around 2200 [18]. This means that on average, one pharmacy

has to be supplied for every 2117 patients. Spain is one of the European countries with the highest number of pharmacies per capita. All community pharmacies are privately owned with only pharmacists owning a single community pharmacy, although more than one pharmacist may jointly own a pharmacy.

2.3. Study Population

We will include patients ≥ 18 years who attend a community pharmacy for symptoms related to heartburn and/or reflux, or ask for treatment to improve them. We will exclude subjects who ask for treatment for another person or women with a risky pregnancy.

The study participants will be considered included after signing the corresponding informed consent.

2.4. Sample's Size Calculation

The sample size determination is based on the second of the objectives in which we evaluate the impact of a Professional Pharmaceutical Service in both patient's symptoms and quality of life. There is no previous data on the management of patients with symptoms of heartburn and/or reflux at the community pharmacy. However, previous studies have been carried out in other clinical settings in patients with reflux symptoms evaluated through the Gastroesophageal Reflux Disease Impact Scale (GIS).

We estimated the number of people to assess 0.1 units of change over a 4-point Likert scale between 2 visits (from 2.2 to 1.1) with a SD of 0.6 through the estimation of the mean in repeated measures. We considered an alpha risk of 0.05, two-sided test and a beta risk of 0.20 with a dropout of 20% [19]. With these calculations, we estimated to be needed to include 707 patients. However, given that we want to analyse different factors associated to this change (age, sex, race, educational level; b) clinical data: obesity, food and nutrition habits (coffee, chocolate, tea, tomato, spicy food, citrus, and carbonated drinks), physical exercise, smoking and alcohol habits, family history, and other gastrointestinal problems, previous and current medication we will increase the sample size until 1200 patients (15 patients per variable).

2.5. Recruitment Procedure

With the aim of obtaining a greater possible representation of the Spanish territory, and thus, achieve a more accurate description of the clinical and demographic symptoms of patients who attend a community pharmacy, we estimate that each community pharmacy will include a minimum of 5 patients until the desired sample size is reached. Therefore, and considering the necessary sample size (around 1200 people), we would need to include 240 community pharmacies. We had a list of consecutive pharmacies which were able to participate in the study. Therefore, if a pharmacy declined to participate, we contacted another pharmacy.

The Spanish Society of Community Pharmacy (SEFAC) will offer the participation to the nearly 6000 community pharmacists' members to the society. The participation of each community pharmacy will be randomly selected, considering the population of each of the autonomous communities, until the required sample size is reached (240 community pharmacies).

All registered pharmacists will receive prior training by the research team on the objective, methodology and procedures of the study. This training will be accredited by the Miguel Hernández University of Elche, where the research team is located. The content of the training will be available to pharmacists throughout the duration of the study on a specific web platform of the EsReflux project. This training will consist of three training videos with a duration of approximately 2 h, explaining the physiology and descriptions of symptoms and how to use the algorithm and the web platform. In addition, the external monitor will visit each pharmacist to test that the pharmacist has understood the procedure of the study.

2.6. Data Collection Procedure

The Esreflux project will include two visits, at baseline and 14 days after the intervention (Figure 1).

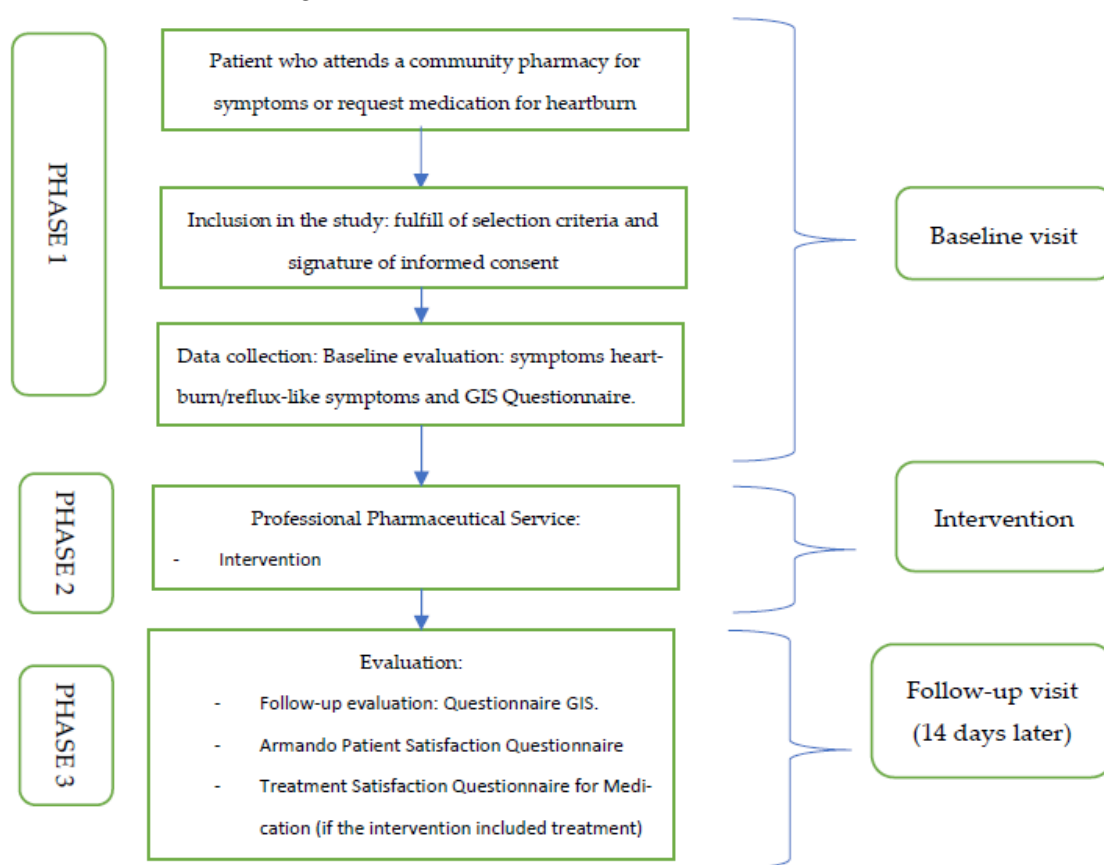


Figure 1. Description of the study procedure.

2.7. Baseline Visit

Phase 1: Those patients who fulfil the selection criteria will be invited to participate in the Esreflux project. The community pharmacist will explain the study and if patient agrees, after signing the informed consent will be included in the study. Each participant will be consecutively anonymised with an identification code as follows: CA-III-PN (CA: autonomy code; III: initials of the researcher; PN, and N the number of participant).

The community pharmacist will collect the following data through a Data Collection Notebook (CDR): (a) sociodemographic data: age, sex, race, educational level; (b) clinical data: obesity, food and nutrition habits (coffee, chocolate, tea, tomato, spicy food, citrus, and carbonated drinks), physical exercise, smoking and alcohol habits, family history, and other gastrointestinal problems, previous and current medication. In addition, the pharmacist will advise the patient in case of concerning symptoms.

Previously to the application of the intervention, the community pharmacist will evaluate the heartburn/reflux-like symptoms (duration/intensity) through the application of the GERD Impact Scale questionnaire (GIS questionnaire). This is a questionnaire validated in Spain [20] for the healthcare professional to manage the patient with reflux. The GIS is composed of nine questions and uses a four-graded Likert scale for answers (i.e., daily, often, sometimes, and never) (Table 1). The recall period for the questions was seven days after the study visits. The nine questions cover three dimensions: upper GI symptoms (questions 1a, 1b and 1d), other acid-related GI symptoms (questions 1c and 1e) and the impact of the symptoms on the patient's daily lives (questions 2, 3, 4 and 5). A mean score will be calculated for each dimension, generating a number between 1 and 4. In addition, the pre-post changes from Visit 1 to Visit 2 will be calculated within each severity level.

Table 1. Questions of the GERD Impact Scale (GIS).

1. How often have you had the following symptoms:
 - a. Pain in your chest or behind the breastbone?
 - b. Burning sensation in your chest or behind the breastbone?
 - c. Regurgitation or acid taste in your mouth?
 - d. Pain or burning in your upper stomach?
 - e. Sore throat or hoarseness that is related to your heartburn or acid reflux?
2. How often have you had difficulty getting a good night’s sleep because of your symptoms?
3. How often have your symptoms prevented you from eating or drinking any of the foods you like?
4. How frequently have your symptoms kept you from being fully productive in your job or daily activities?
5. How often do you take additional medication other than what the clinician told you to take?

In addition, its usefulness has been seen in the follow-up of the patient [16] since it includes aspects of reflux symptoms and quality of life, so it can be applied to the evaluation of changes in patient management.

An independent external monitor with clinical trial experience will regularly monitor compliance with the study protocol in each community pharmacy and validate each patient’s questionnaire prior to enrolment in the study.

Phase 2: Once the data have been collected, the community pharmacist will apply the algorithm [14] for patients with reflux-like symptoms developed by the different scientific societies. This algorithm establishes the different steps to be followed by the community pharmacist in communication with the primary care physician (Figure 2).

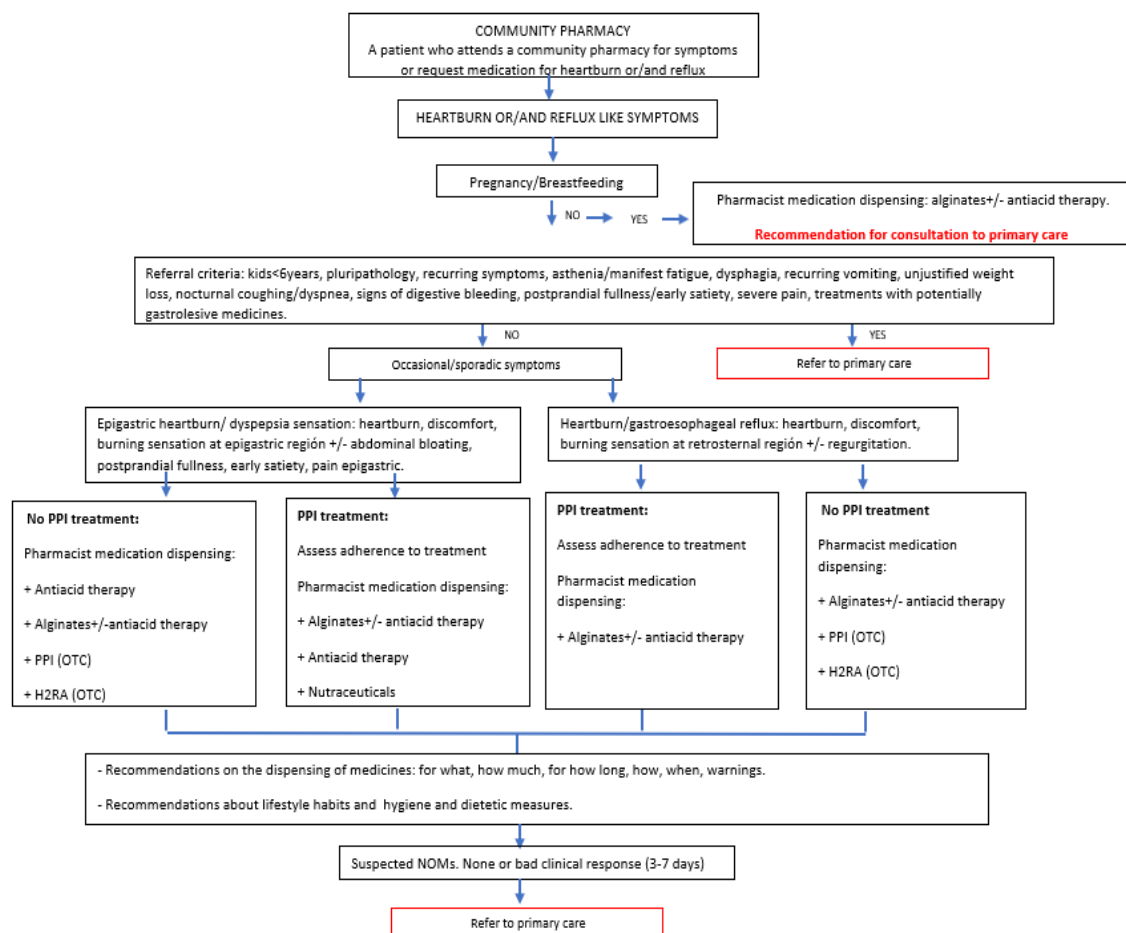


Figure 2. Heartburn and/or reflux-like symptom management algorithm in community pharmacy.

Phase 3. Follow-up visit: Evaluation of results. Fourteen days after the pharmaceutical intervention is carried out, the independent external monitor will phone the patient to collect data related with the efficacy of the intervention and the patient's satisfaction with the pharmaceutical care received.

2.8. Outcome Measures

In the follow-up visit, pharmacists will assess the evaluation of the patient's heartburn/reflux-like symptoms (duration/intensity) and their quality of life through the GERD Impact Scale Questionnaire (GIS) [19,20]. We will consider that the Professional Pharmaceutical Service has an impact if there is a significant difference in the GIS Questionnaire score for one of the three dimensions (upper GI symptoms, other acid-related GI symptoms and the impact of the symptoms on the patient's daily lives) before and after the intervention. We will also assess the change in the overall score (change of 0.1 compared with the previous score).

We carried out a systematic review of those reviews which evaluated the available instruments for assessing the patient-reported outcomes for GERD symptoms. Based on the articles retrieved [21–25] we decided to include the GERD Impact Scale Questionnaire (GIS) for the evaluation of patient's heartburn/reflux-like symptoms.

The monitor will also evaluate patients' satisfaction with pharmacist intervention through the Armando Patient Satisfaction Questionnaire [26] and with the medication (for those patients who received a pharmacological treatment) through the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication [27].

2.9. Data Analysis Plan

The data analysis will be carried out by a Data Monitoring Committee (DMC) formed by the research team (principal investigator, collaborating researcher and external monitor) of the Miguel Hernández University of Elche, independent of the sponsor and competing interests.

All data will be collected in the CDR and only the principal investigator and the external monitor will have access. The data collected will be included in a structured database according to the variables selected for the study. The data will be checked for correct entry by the monitor. The analysis will be carried out with IBM SPSS Statistics for Windows, Version 27.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.

Data will be presented in descriptive form with specification of absolute and relative frequencies. We will calculate the precision of each measure by determining the 95% confidence interval.

To assess the impact of the intervention, and given that the questionnaire that is applied has 9 items (5 of symptoms and 4 of quality of life) with 4 scales in each (from daily to never), we will use the 4-point Likert scale, and a *p*-value less than 0.05 will be considered significant.

2.10. Ethics

This study has been approved by the Ethical Committee of the Sant Joan D'Alacant Hospital and by the Spanish Medicine Agency (AEMPS).

Participation in the study by research pharmacists will be voluntary, and independent. Research pharmacists will receive compensation proportional to the time and additional responsibilities dedicated to the study. This financial compensation will be explicit and transparent and will be made known to the evaluating Institutional Review Board (IRB)/Independent Ethics Committee (IEC).

The research pharmacist will sign a researcher commitment by means of which he/she to correctly collect validated real data, which may be useful and valuable in the research. The research pharmacist will inform the patient about his/her inclusion in the study, both orally and in writing, through the Participant Information Sheet, ensuring that he/she

understands the information provided before giving their consent and that he/she can leave the research study at any time.

The data provided by the patient will be treated confidentially, according to the General Data Protection Regulation (Regulation 2016/679 of 27 April). Only the external monitor and the community pharmacist will have access to the personal data such as telephone number (for the follow-up visit) and the main symptoms and treatments.

In the database, patients will be individualized by means of dissociated, non-identifiable, nonsense codes for any other information system and that will not allow the identification of individual patients or their crossing with other databases (each participant will be consecutively anonymized with an identification code as follows: CA-III-PN (CA: autonomy code; III: initials of the researcher; PN, and N the number of participant)). The project database will not contain any data that allows the identification of patients, and the research team will not have—neither from these databases nor from other sources—patient identification information.

2.11. Dissemination

Results will be published in scientific journals and presented at congresses of societies such as the Spanish Society Community Pharmacy (SEFAC) and reports will be shared on pharmacist platforms. Authorship eligibility will be made following the International Committee of Medical Journal Editors Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals (ICMJE Recommendations 2018). The use of professional writers is not foreseen.

3. Discussion

Knowing patients' clinical and sociodemographic variables associated with heartburn and reflux-like symptoms will allow community pharmacists to earlier detect those patients with a higher risk of complications, and therefore, which patients need to be referred to the primary care. In addition, the evaluation of the impact of the Pharmaceutical Professional Service on in both patient's symptoms and quality of life will show the effectivity of including such service in the community pharmacies to improve the management of affected patients.

Previous studies carried out in community pharmacies showed positive results. Previous research [28] showed how pharmacist-provided medication therapy management services effectively reduced costs associated with patient medication use in patients with GERD. Another study carried out in Swedish pharmacies [29] demonstrated a counseling model designed to discover and resolve problems related to symptoms, and drug use appeared to have a favorable impact on outcomes in customers with dyspepsia seeking nonprescription drug treatment in Swedish pharmacies. Nevertheless, this is, to our knowledge, the first study that assess the characteristics of patients attending to community pharmacies for heartburn/reflux-like symptoms, and the impact of a Pharmaceutical Professional Service in collaboration with Primary Care to manage these patients.

This study is not without limitations. Firstly, the Pharmaceutical Professional Service is based on patients' self-reported symptoms, and given the heterogeneity of symptoms in these pathologies, it may be difficult to differentiate. However, the inclusion of different questions about their symptomatology and the validated Questionnaire GIS will help the pharmacist to improve the detection of the symptoms. Secondly, some patients may be lost to follow-up; however, given the short period of time between the two visits, we expect these losses to be minimal. In any case, it will provide us with information about the epidemiological characteristics of these patients. Lastly, we will only assess the adherence to treatment in those patients who are given a new medication to deal with their symptoms. However, according to the algorithm, not all the patients will be given treatment. We will assess the patients' satisfaction with the intervention and the difficulties to follow the recommendations, so, we will be able to indirectly assess if they follow them. We have included this explanation in the limitations section.

4. Conclusions

This study will allow us to analyse the epidemiological characteristics of patients with heartburn and/or reflux-like symptoms who attend Spanish community pharmacies. This will allow community pharmacists to detect early those patients with a higher risk of complications and, therefore, which patients should be referred to primary care. In addition, evaluation of the impact of the Professional Pharmacist Service on both symptoms and quality of life of patients will show the efficacy of including such a service in community pharmacies to improve the management of affected patients.

Author Contributions: E.L.-P. and B.L. took part in designing the study. M.P.-M. wrote the first draft of the manuscript. E.L.-P. and B.L. contributed with texts about study measures and commented on the manuscript, which E.L.-P., M.P.-M. and B.L. wrote, revised and edited in a second version. All authors critically reviewed, revised and approved the final version to be submitted by B.L. All authors have read and agreed to the published version of the manuscript.

Funding: This research was promoted by RB and supported by the Spanish Society of Family and Community Pharmacy (SEFAC), (Grant number: SEFAC 1.19). The funders had no involvement in any aspect of the design of this study, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report or decision to submit it for publication. Name and contact information for the trial sponsors: Patricia Saiz: patricia.saiz@medea.es and Alicia Martinez: amartinez@sefac.org.

Institutional Review Board Statement: The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. EsReflux protocol has been approved by the Ethic Committee of Hospital Sant Joan d'Alacant (Ethics Committee approval number: 19/335 Tut) and was previously classified as No Post-Marketing-Observational Study "No-EPA" by the Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS). Study registration: ClinicalTrials.gov Identifier: NCT05162079.

Informed Consent Statement: Informed consent will be obtained from all subjects involved in the study.

Data Availability Statement: Data sharing is not applicable to this protocol as no new data were created or analyzed in this study.

Acknowledgments: We would like to thank Reckitt Benckisser (RB) and the Spanish Society of Family and Community Pharmacy (SEFAC) for funding and supporting this study and for the trust placed in our research team to design and carry it out. To Havas Medea Madrid for facilitating this research. To Professor Roger Jones, author of the GIS questionnaire, for his kindness and facilities in using the GIS questionnaire in this study. To Jessica Gorlin for language editing. We used the SPIRIT checklist when writing our report.

Conflicts of Interest: Elsa López-Pintor is a member of the SEFAC Scientific Committee and has previously worked as an external consultant for RB. However, this has not influenced any aspect of this research or the work presented. All the authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have had an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

1. Fletcher, J.; Wirz, A.; Young, J.; Vallance, R.; McColl, K.E. Unbuffered highly acidic gastric juice exists at the gastroesophageal junction after a meal. *Gastroenterology* **2001**, *121*, 775–783. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
2. Serra Pueyo, J. Puesta al día en el reflujo gastroesofágico. *Gastroenterol. Y Hepatol.* **2014**, *37*, 73–82. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
3. De Ruigh, A.; Roman, S.; Chen, J.; Pandolfino, J.E.; Kahrilas, P.J. Gaviscon Double Action Liquid (antacid & alginate) is more effective than antacid in controlling post-prandial oesophageal acid exposure in GERD patients: A double-blind crossover study. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2014**, *40*, 531–537. [[PubMed](#)]
4. Mandel, K.G.; Daggy, B.P.; Brodie, A.D.; Jacoby, H.I. Review article: Alginate-raft formulations in the treatment of heartburn and acid reflux. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2000**, *14*, 669–690. [[CrossRef](#)]
5. Quigley, E.M. Non-erosive reflux disease, functional heartburn and gastroesophageal reflux disease; insights into pathophysiology and clinical presentation. *Chin. J. Dig. Dis.* **2006**, *7*, 186–190. [[CrossRef](#)]

6. Garrigues, V.; Ponce, J. Aspectos menos conocidos de la enfermedad por reflujo gastroesofágico: Pirosis funcional y reflujo no ácido. *Gastroenterol. Hepatol.* **2008**, *31*, 522–529. [[CrossRef](#)]
7. Drossman, D.A. Functional Gastrointestinal Disorders: History, Pathophysiology, Clinical Features, and Rome IV. *Gastroenterology* **2016**, *150*, 1262–1279.e2. [[CrossRef](#)]
8. Diaz-Rubio, M.; Moreno-Elola-Olaso, C.; Rey, E.; Locke, G.R.; Rodriguez-Artalejo, F. Symptoms of gastro-oesophageal reflux: Prevalence, severity, duration and associated factors in a Spanish population. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2004**, *19*, 95–105. [[CrossRef](#)]
9. Galmiche, J.P.; Clouse, R.E.; Bálint, A.; Cook, I.J.; Kahrilas, P.J.; Paterson, W.G.; Smout, A.J. Functional Esophageal Disorders. *Gastroenterology* **2006**, *130*, 1459–1465. [[CrossRef](#)]
10. Ford, A.; Marwaha, A.; Sood, R.; Moayyedi, P. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut* **2015**, *64*, 1049–1057. [[CrossRef](#)]
11. Ponce, J.; Beltrán, B.; Ponce, M.; Zapardiel, J.; Ortiz, V.; Vegazo, O.; Nuevo, J. Impact of gastroesophageal reflux disease on the quality of life of Spanish patients: The relevance of the biometric factors and the severity of symptoms. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2009**, *21*, 620–629. [[CrossRef](#)]
12. Eusebi, L.H.; Ratnakumaran, R.; Yuan, Y.; Solaymani-Dodaran, M.; Bazzoli, F.; Ford, A.C. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut* **2018**, *67*, 430–440. [[CrossRef](#)]
13. Gisbert, J.P.; Cooper, A.; Karagiannis, D.; Hatlebakk, J.; Agréus, L.; Jablonowski, H.; Nuevo, J. Impact of gastroesophageal reflux disease on work absenteeism, presenteeism and productivity in daily life: A European observational study. *Health Qual. Life Outcomes* **2009**, *7*, 90. [[CrossRef](#)]
14. *Actualización en El Manejo de Los Pacientes Con Acidez Y/O Reflujo en Atención Primaria Y Farmacia Comunitaria*, 1st ed.; Medea, Medical Education Agency, S.L.: Madrid, Spain, 2019; ISBN 978-84-09-13267-6. Available online: <https://www.campussefac.org/product/actualizacion-manejo-pacientes-con-acidez-o-reflujo-atencion-primaria-farmacia-comunitaria> (accessed on 1 January 2022).
15. Clarrett, D.M.; Hachem, C. Gastroesophageal Reflux Disease (GERD). *Mo. Med.* **2018**, *115*, 214–218.
16. Tytgat, G.N.; Heading, R.C.; Müller-Lissner, S.; Kamm, M.A.; Schölmerich, J.; Berstad, A.; Fried, M.; Chaussade, S.; Jewell, D.; Briggs, A. Contemporary understanding and management of reflux and constipation in the general population and pregnancy: A consensus meeting. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2003**, *18*, 291–301. [[CrossRef](#)]
17. Tytgat, G.N.; McColl, K.; Tack, J.; Holtmann, G.; Hunt, R.H.; Malfertheiner, P.; Hungin, A.P.; Batchelor, H.K. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2008**, *27*, 249–256. [[CrossRef](#)]
18. LAW 16/1997, of 25 April 1997, Regulating Pharmacy Office Services. B.O.E. n° 100 of 26 April 1997:13450-2. Available online: https://www.boe.es/diario_boe/txt.php?id=BOE-A-1997-9022 (accessed on 6 August 2022).
19. Louis, E.; Tack, J.; Vandenhoven, G.; Taeter, C. Evaluation of the GERD Impact Scale, an international, validated patient questionnaire, in daily practice. Results of the ALEGRIA study. *Acta Gastro-Enterol. Belg.* **2009**, *72*, 3–8.
20. Nuevo, J.; Tafalla, M.; Zapardiel, J. Validation of the Reflux Disease Questionnaire (RDQ) and Gastrointestinal Impact Scale (GIS) in patients with gastroesophageal reflux disease in the Spanish population. *Gastroenterol. Hepatol.* **2009**, *32*, 264–273. [[CrossRef](#)]
21. Vakil, N.B.; Halling, K.; Becher, A.; Rydén, A. Systematic review of patient-reported outcome instruments for gastroesophageal reflux disease symptoms. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* **2013**, *25*, 2–14. [[CrossRef](#)]
22. Fuller, G.; Bolus, R.; Whitman, C.; Talley, J.; Erder, M.H.; Joseph, A.; Silberg, D.G.; Spiegel, B. PRISM, a Patient-Reported Outcome Instrument, Accurately Measures Symptom Change in Refractory Gastroesophageal Reflux Disease. *Dig. Dis. Sci.* **2017**, *62*, 593–606. [[CrossRef](#)]
23. Chassany, O.; Shaheen, N.J.; Karlsson, M.; Hughes, N.; Rydén, A. Systematic review: Symptom assessment using patient-reported outcomes in gastroesophageal reflux disease and dyspepsia. *Scand. J. Gastroenterol.* **2012**, *47*, 1412–1421. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
24. Becher, A.; El-Serag, H. Systematic review: The association between symptomatic response to proton pump inhibitors and health-related quality of life in patients with gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* **2011**, *34*, 618–627. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
25. Fuchs, K.H.; Musial, F.; Eypasch, E.; Meining, A. Gastrointestinal Quality of Life in Gastroesophageal Reflux Disease: A Systematic Review. *Digestion* **2022**, *103*, 253–260. [[CrossRef](#)] [[PubMed](#)]
26. Carle, P.D.; Uema, S.A.; Pérez, S.R.; Pallarés, M.M.; Uthurry, N.H.; Dáder, M.J. Validation of a questionnaire on patient satisfaction with the dispensing service in community pharmacies. *Atención Primaria* **2007**, *39*, 591–596.
27. Vermersch, P.; Hobart, J.; Dive-Pouletty, C.; Bozzi, S.; Hass, S.; Coyle, P.K. Measuring treatment satisfaction in MS: Is the Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication fit for purpose? *Mult. Scler.* **2017**, *23*, 604–613. [[CrossRef](#)]
28. Westerlund, T.; Allebeck, P.; Marklund, B.; Andersson, I.L.; Brånstad, J.O.; Sjöblom, M. Evaluation of a model for counseling patients with dyspepsia in Swedish community pharmacies. *Am. J. Health Syst. Pharm.* **2003**, *60*, 1336–1341. [[CrossRef](#)]
29. Branham, A.R.; Katz, A.J.; Moose, J.S.; Ferreri, S.P.; Farley, J.F.; Marciniak, M.W. Retrospective analysis of estimated cost avoidance following pharmacist-provided medication therapy management services. *J. Pharm. Pract.* **2013**, *26*, 420–427. [[CrossRef](#)]

***Anexo 9.5. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal symptoms
in community pharmacies in Spain: a cross-sectional study.***



OPEN ACCESS

EDITED BY

Li Li,
The University of Queensland, Australia

REVIEWED BY

Rajan Singh,
University of Nevada, United States
Oksana Zayachkivska,
Danylo Halytsky Lviv National Medical
University, Ukraine

*CORRESPONDENCE

Blanca Lumbreras,
✉ blumbreras@umh.es

RECEIVED 06 March 2023

ACCEPTED 02 June 2023

PUBLISHED 13 June 2023

CITATION

Puig-Moltó M, Lumbreras B and
López-Pintor E (2023), Prevalence and
risk factors of upper gastrointestinal
symptoms in community pharmacies in
Spain: a cross-sectional study.
Front. Pharmacol. 14:1162370.
doi: 10.3389/fphar.2023.1162370

COPYRIGHT

© 2023 Puig-Moltó, Lumbreras and
López-Pintor. This is an open-access
article distributed under the terms of the
[Creative Commons Attribution License
\(CC BY\)](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/). The use, distribution or
reproduction in other forums is
permitted, provided the original author(s)
and the copyright owner(s) are credited
and that the original publication in this
journal is cited, in accordance with
accepted academic practice. No use,
distribution or reproduction is permitted
which does not comply with these terms.

Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal symptoms in community pharmacies in Spain: a cross-sectional study

María Puig-Moltó¹, Blanca Lumbreras^{1,2*} and Elsa López-Pintor^{2,3}

¹Department of Public Health, History of Science and Gynecology, Miguel Hernandez University, Elche, Spain, ²CIBER of Epidemiology and Public Health, Centro de Investigación Biomédica en Red, Madrid, Spain, ³Department of Engineering, Area of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Miguel Hernandez University, Elche, Spain

Background: Frequently, the community pharmacies are the only points of consultation for upper-gastrointestinal symptomology. However, the heterogeneity of symptoms often limits the correct management of the patient. The study aim is to describe the epidemiological and clinical characteristics of patients with upper-gastrointestinal symptoms who ask for advice in community pharmacies.

Methods: A cross-sectional study was performed in 134 Spanish pharmacies (June–October 2022) and we included 1,360 patients. We collected sociodemographic, clinical variables and current medication data. The pharmacist evaluated the gastrointestinal symptoms through the application of the GERD Impact Scale (GIS questionnaire). Patients were classified into three groups according to their symptoms: epigastric, retrosternal and overlapping symptoms.

Results: Median age was 49 years (interquartile range 36–62 years) and 59.3% were women. Most patients reported overlapping symptoms (738, 54.3%), 433 (31.8%) retrosternal and 189 (13.9%) epigastric symptoms. Patients with overlapping symptoms were more likely to associated consumption of foods and/or drinks and symptoms and showed lower scores on the GIS scale (median 26, IQR 20–30) than those with epigastric (median 32, IQR 29–33) and retrosternal (median 32, IQR 28–34) symptoms ($p < 0.001$). Patients in treatment with a combination of alginates and antacids were more likely to think that it better alleviated their symptoms in all the patients included ($p = 0.012$).

Conclusion: More than half of the patients showed overlapping symptoms and were more likely to associate their symptoms with dietary habits and having poorer scores in the GIS scale. Clinical awareness of such overlapping condition would help optimize the management of patients with upper gastrointestinal symptoms in practice.

KEYWORDS

community pharmacy, gastroesophageal reflux, functional dyspepsia, epigastric symptoms, retrosternal symptoms

Abbreviations: FD, functional dyspepsia; GERD, gastroesophageal reflux disease; GER, gastroesophageal reflux; GERD impact scale questionnaire (GIS questionnaire); OTC, over the counter medication.

1 Introduction

Functional Dyspepsia (FD) and Gastroesophageal Reflux (GER) are the two most prevalent upper gastrointestinal disorders (Ford et al., 2015; Eusebi et al., 2018b). FD is defined by the Rome IV criteria (Drossman and Hasler, 2016) as the presence of symptoms thought to originate in the gastroduodenal region. FD includes patients with postprandial distress syndrome (PDS), characterized by meal-induced dyspeptic symptoms, and patients with epi gastric pain syndrome (EPS), which refers to epigastric pain or burning that does not occur exclusively postprandially, may occur during fasting, and may even improve with meal intake; however, both syndromes can coexist (de Bortoli et al., 2018). It is reported to affect approximately 20% of the general population (Tack et al., 2006). GER, defined by the presence of frequent heartburn or acid regurgitation, also affects 20% of the population (Locke et al., 1997). Both diseases are frequently chronic, often need treatment and affect patients' quality of life (Ronkainen et al., 2006). In addition, GER can lead to Gastroesophageal Reflux Disease (GERD), a more severe and long-lasting condition.

Previous studies demonstrated an overlap between GER and FD, mainly in those patients with EPS. A previous population study in 3,831 subjects found that FD and GER occurred together more commonly than expected by chance (Guillemot et al., 2005; Tack et al., 2005; Ghoshal et al., 2011; Choung et al., 2012). Other studies have also shown this overlap in a considerable proportion of patients. A recent systematic review of studies including general population found that FD and GER overlap in more than 25% of individuals (Eusebi et al., 2018a). The possible causes could include the presence of confounding factors as the infection by *Helicobacter pylori* or shared pathophysiological mechanisms. In general, chronic gastritis, a known consequence of a chronic *H. pylori* infection, is known to lead to a reduction in gastric acid secretion and a reduced prevalence of GERD. Lower rates of gastritis were also observed in patients with FD (Quigley and Lacy, 2013). Previous evidence found that a common pathophysiological mechanism might underlie both conditions (Choung et al., 2012); nevertheless, few studies have examined pathogenetic mechanisms among patients in whom these disorders coexist or overlap. A previous systematic review summarized pathophysiological mechanisms that could contribute to this overlap, including esophageal acid exposure, gastric dysmotility and visceral hypersensitivity (Geeraerts et al., 2020). Another study supporting the hypothesis of an underlying pathophysiological mechanism in FD and GERD demonstrated that impaired gastric accommodation, a well-accepted pathophysiological mechanism in FD, was related to the presence of transient lower esophageal sphincter relaxations, which are the main mechanism underlying reflux episodes in both healthy subjects and patients with GERD (Pauwels et al., 2014). In addition, another important feature of FD is the presence of duodenal eosinophilia, which has recently been shown to be associated with an increased risk of new-onset GERD in FD (Ronkainen et al., 2019). The diagnosis of this condition is therefore unclear and the development of uniform definitions for the diagnosis of overlapping GERD and FD would help clinicians in the establishment of treatment approaches rather than symptom-based treatment.

For many patients the community pharmacies are the first points of consultation for gastrointestinal symptomologies, due to their accessibility (Tytgat et al., 2008). Moreover, mild symptoms are often treated with over-the-counter (OTC) medication and patients do not usually visit their general practitioner unless their symptoms worsen, partly due to the burden on primary care. The literature shows that pharmacists play an important role in the management of mild gastrointestinal symptoms, recognizing alarm symptoms, confirming the diagnosis, referring to a specialist when necessary, and guiding patients with OTC treatment (Boardman and Heeley, 2015). Although dispensing OTC are not the best option for clinical care, it is a common strategy in community pharmacies. OTC and proton pump inhibitors (PPI) treatments without prescription are also included in some clinical guidelines, due to their use in daily practice, as patients' symptoms are sometimes intermittent and mild (Haag et al., 2009). A previous consensus-based guideline on the OTC management of gastroesophageal reflux disease with PPIs, reflected that apart from the physician referral, when necessary, the pharmacist could specify an OTC treatment to control symptoms (Holtmann et al., 2011). Furthermore, a previous Delphi consensus reached by an international group of experts, showed that the use of OTC and PPI was not associated with a significant risk in the treatment of symptoms under the supervision of healthcare professionals (Johnson et al., 2017).

Given that these disorders frequently coexist, the ability of the pharmacist to distinguish between FD, GER and FD-GER overlap, which affect patients' health in different ways and imply different treatment approaches (Eusebi et al., 2018a), is essential for patient management. Although lifestyle interventions are required in patients with upper-gastrointestinal symptoms are treated with a proton-pump inhibitor (PPI) because many healthcare professionals assume that all upper gastrointestinal symptoms are due to acid reflux. However, patients with FD show a low response rate to this treatment and thus, their symptoms persist (Pinto-Sanchez et al., 2017). To establish an accurate diagnosis in the community pharmacy, the evaluation of relevant clinical and sociodemographic variables that distinguish patients with overlap symptoms from those who have either FD or GER could support these health professionals to better optimize treatment approaches in these patients.

Considering this scenario, a protocol to manage patients with upper-gastrointestinal symptoms has been developed by community pharmacists, general practitioners and gastroenterologists with the support of the Spanish Society of Community Pharmacy (SEFAC) and the Spanish Society of General Practitioners (SEMERGEN) (Semergen, 2019). The objectives of this protocol are a) to describe the epidemiological characteristics of patients with upper gastrointestinal symptoms who attend a community pharmacy, and b) to provide a precise protocol for the pharmacist in the management of patients with upper-gastrointestinal symptoms.

In this study we aimed to describe the different epidemiological and clinical characteristics of patients with upper gastrointestinal symptoms, who attend community pharmacies for advice or to obtain an OTC medication.

2 Materials and methods

2.1 Study design

A cross-sectional study was conducted to describe the sociodemographic and clinical characteristics of patients with upper gastrointestinal symptoms who attended community pharmacies between June and October 2022. This study is a part of a pre-post interventional study, whose protocol has already been published, which was carried out to evaluate the impact of a Professional Pharmaceutical Service on both patients' symptoms and quality of life (López-Pintor et al., 2022).

2.2 Setting

We invited community pharmacists throughout the national territory to participate. In Spain, pharmacies are private healthcare establishments which work in concordance with the public health system and are subject to the health planning established by the Autonomous Communities. Although there is only one pharmacist owner per pharmacy, other pharmacists can work under the title of assistant pharmacist. Both pharmacists have the qualification requirements established by law, and are registered in the Official College of Pharmacists, according to Law 29/2006, the 26th July (BOE-A-2006-13554, 2006). In Spain, the Royal Decree 1/2015, the 24th July, regulates the sale of non-prescription medicines in pharmacies: non-prescription medicines can only be sold if they have been approved by the Spanish Agency for Medicines and Health Products. The pharmacist is obliged to inform patients about the correct use of medicines, precautions and side effects (BOE-A-2006-13554, 2006; BOE-A-2015-8343, 2015). At the end of 2021, there were 78,128 registered pharmacists and 22,198 community pharmacies in Spain. (Number of pharmacies in Spain 2007-2021, 2022).

2.3 Study population

We included patients ≥ 18 years who attended a community pharmacy due to the presence of upper gastrointestinal symptoms or who asked for treatment without prescription (over the counter -OTC- medication) for the treatment of these symptoms. We excluded those who asked for treatment for another person, or women with high-risk pregnancies. The study participants were only included if they had previously signed the informed consent form.

2.4 Sample size calculation

The sample size was estimated to fulfil the second of the objectives of the established protocol, which was to evaluate the impact of a Professional Pharmaceutical Service on both patients' symptoms and quality of life. We estimated the number of people to assess 0.1 units of change over the GERD Impact Scale questionnaire (GIS), a 4-point Likert scale between 2 visits (from 2.2 to 1.1) with an SD of 0.6 through the estimation of the mean in repeated measures (López-Pintor et al., 2022). Taking into account an alpha risk of 0.05,

two-sided test and a beta risk of 0.20 with a dropout of 20% we initially included 707 patients. However, we then increased the sample size to 1,200 patients (15 patients per variable) because we wanted to analyse different factors associated with relevant sociodemographic and clinical variables. This sample size allowed us to adequately describe the sociodemographic and clinical characteristics in patients with upper gastrointestinal symptoms who visited community pharmacies, which was the aim of the present study.

2.5 Recruitment procedure

The Spanish Society for Community Pharmacy (SEFAC), RECKITT and the Universidad Miguel Hernandez (UMH) asked a random sample of community pharmacists to voluntarily participate in our study, and we adjusted the sample size to the population of each autonomous community, until the required sample size was reached. We invited 411 community pharmacies to participate, but finally 134 (32.6%) community pharmacies from 23 Spanish provinces were included in the study. We estimated that each community pharmacy would have to include a minimum of 5 patients to achieve sample size. All registered pharmacists received prior training by the research team on the objective, methodology and procedures of the study. This training was accredited by the Miguel Hernandez University of Elche, where the research team is located.

2.6 Data collection

Patients who met the criteria were identified by a community pharmacist and then invited to participate in the study. First, the community pharmacist explained the study and gave them an information sheet (regarding privacy and details of the study) and if they agreed to participate, they signed the informed consent form. Patients were classified with an identification code: CA-III-PN (CA: autonomous community code; III: researchers initials; PN, and N represents participant's number).

The pharmacist collected the sociodemographic and clinical information orally by means of a questionnaire. The sociodemographic characteristics included: a) age, b) sex (male or female), c) educational level: no studies, primary education, secondary education and university education. The clinical data included: a) body mass index (BMI) (kg/m²); b) reason for attending the pharmacy: seeking treatment advice or requesting OTC medication; c) requested treatments: antacid monotherapy, a combination of alginates and antacids, PPI; d) frequency of physical activity: every day, once or twice a week, 3-5 times a month and never; e) smoking habit: smokers, ex-smoker, never-smoker; f) frequency (daily/3-4 times a week, 1-4 times month, once a year or never) of consumption of foods and drinks associated with studied symptoms in the literature: alcoholic beverages, coffee, chocolate, tea, tomato, carbonated beverages, citrus food, spicy food, heavy or high-fat meals, and if the patients associate symptoms with their consumption of these items; g) onset of symptomatology (1-2 days ago, 3-4 days ago, 5-6 days ago, 7 days ago or more); h) presence of alarm criteria: symptoms

(asthenia, dysphagia, recurrent vomiting, unexplained weight loss, gastrointestinal bleeding, severe pain, dyspnea, shortness of breath, nocturnal cough); intake of medicines often associated with symptoms (anti-inflammatory analgesics, bisphosphonates alendronates, calcium antagonists and/or nitrates, progesterone/oral contraceptives, tricyclic antidepressants/amitriptyline, theophylline, iron supplements, benzodiazepines, alpha-adrenergic antagonists/doxazosin and systemic corticosteroids), and diagnosis of gastrointestinal disorders or diseases (GERD, gastric ulcer, hiatus hernia, infection with *H. pylori*, food intolerances, colon disorders, gastritis); j) previous use of medicines to relieve symptoms, prescribed and/or OTC; k) GERD Impact Scale questionnaire (GIS) consisting in 5 questions: 1) location of symptoms, 2) effect of symptoms on eating and drinking habits, 3) effect of symptoms on sleep quality, 4) effect of symptoms on productivity at work and/or daily activities, 5) frequency of intake of unprescribed treatments. This questionnaire is validated in Spain (Nuevo et al., 2009).

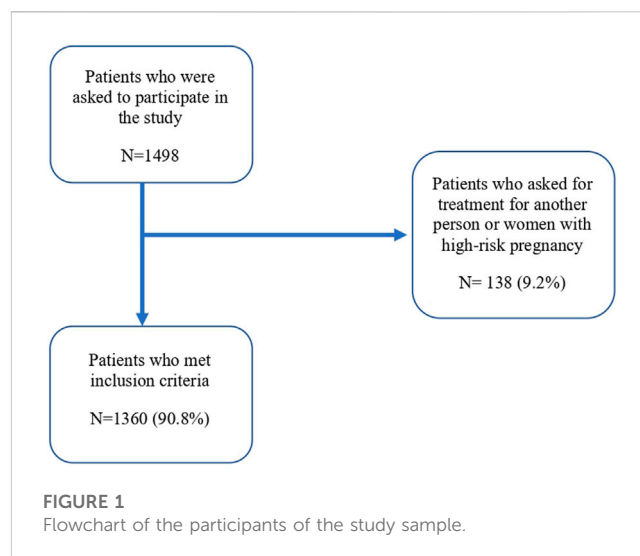
2.7 Data analysis plan

We designed a database structured in accordance with the study variables. After the pharmacist had uploaded the information to the database, it was checked and validated by an external monitor. Only the principal researcher and the monitor had access to the database. The evaluation was carried out using IBM SPSS Statistics for Windows, version 27.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.

Patients were classified in 3 groups: a) patients with epigastric symptoms b) patients with retrosternal symptoms, and c) patients with overlapping epigastric and retrosternal symptoms. This classification was based on the one to five questions of GIS questionnaire related to localization of symptoms. Patients with epigastric symptoms were those who had a punctuation from 1 to 3 (frequency of symptoms: daily, often, or sometimes) in the question which refers to symptoms in the upper part of the stomach associated to the epigastric area and a 4 (never) in questions which refer to symptoms associated with the retrosternal area. Patients with retrosternal symptoms were those who had a punctuation from 1 to 3 (frequency of symptoms: daily, often, or sometimes) in questions which refer to symptoms associated with the retrosternal area and a punctuation of 4 (never) in the question which refers to symptoms associated to the epigastric area. Patients with overlapping symptoms were those who fulfilled both definitions.

Data were analysed and presented in descriptive form using absolute and relative frequencies with the 95% confidence interval, the GIS questionnaire responses were measured using a four-point Likert scale, and then a score is calculated, giving a number between 1 and 4. p -value <0.05 is considered significant.

A multivariate analysis was performed to measure the association between covariates (requested treatments, associations between alcoholic/carbonated drinks, spicy food and symptoms, frequency of avoiding eating or drinking foods because of the symptoms, use of prescribed/non prescribed treatment before to relief symptoms, previous treatment used) and retrosternal and both retrosternal and epigastric symptoms using a logistic regression model. We reported raw and multivariable adjusted odds ratios (ORs) with 95% CI and $0.05 < p$ -value was considered significant.



3 Results

3.1 Sociodemographic characteristics of the patients included in the study

Of the 1,498 patients who attended a community pharmacy due to the presence of upper gastrointestinal symptoms or who asked for an OTC- medication, we included 1,360 (90.8%) patients (Figure 1). The included patients were divided into 3 groups according to their symptoms: 738 (54.3%) reported overlapping symptoms, 433 (31.8%) retrosternal symptoms, and 189 (13.9%) epigastric symptoms. Participants were predominantly female (807%, 59.3%), median (IQR) age was 49 years (36–62) and median (IQR) BMI was 25.8 kg/m² (23.2–28.9). There were no differences between the different 3 groups according to age or sex. Most of the participants who went to the pharmacy were asking for an OTC medication to relieve their symptoms (773%, 57%). Most participants had university (474%, 34.9%) and secondary education (470%, 34.6%). According to lifestyle habits, 310 (22.8%) patients never practised physical activity and 699 (51.4%) were non-smokers (Table 1).

There were statistical differences according to the treatment requested. Antacid monotherapy was the most requested treatment in all groups (70.1%) and mainly in patients with epigastric symptoms (89.1%) in comparison with patients with retrosternal symptoms (70.5%) and overlapping symptoms (65.1%). A combination of alginate and antacid (16.5%) and PPI (11%) were more frequently requested in patients with overlapping symptoms (11%) than in patients with epigastric (5.5%) and retrosternal symptoms (10.3%) ($p = 0.001$).

3.2 Dietary habits of the patients included in the study

Table 2 shows the patients' dietary habits according to consumption frequency. Coffee (957%, 70.4%), tomato (1,018%, 74.9%) and citrus fruits (700%, 51.5%) were more frequently consumed (daily/3–4 times per week). In contrast, alcohol beverages

TABLE 1 Patients' sociodemographic characteristics and reasons for attending a community pharmacy.

Variables N (%)	Total 1360 (100)	Epigastric symptoms 189 (13.9)	Retrosternal symptoms 433 (31.8)	Overlapping symptoms 738 (54.3)	p-value
Sex					0.903
- Female	807 (59.3)	111 (58.7)	254 (58.7)	442 (59.9)	
- Male	553 (40.7)	78 (41.3)	179 (41.3)	296 (40.1)	
Age (years) (median, interquartile range)	49 (36-62)	48 (36-60)	51 (38-64)	49 (36-61)	0.345
BMI (kg/m²) (median, interquartile range)	25.8 (23.1-28.9)	25.2 (22.6-28.4)	25.8 (23.3-28.6)	25.9 (23.1-29.0)	0.488
Reason for consultation					0.277
Seeking treatment advice for the symptoms	533 (39.2)	78 (41.3)	158 (36.5)	297 (40.3)	
Requesting over-the counter medication	774 (57)	108 (57.1)	258 (59.6)	408 (55.4)	
Both	52 (3.8)	3 (1.6)	17 (3.9)	32 (4.3)	
Requested treatments					0.001
- Antacid monotherapy	573 (70.1)	98 (89.1)	191 (70.5)	284 (65.1)	
- Alginates in combination with antacids	108 (13.2)	4 (3.6)	32 (11.8)	72 (16.5)	
- Proton pump inhibitors	82 (10.0)	6 (5.5)	28 (10.3)	48 (11.0)	
Educational level					0.096
- No studies	63 (4.6)	8 (4.2)	21 (4.8)	34 (4.6)	
- Primary education	321 (23.6)	56 (29.6)	83 (19.2)	182 (24.7)	
- Secondary education	470 (34.6)	57 (30.2)	173 (40.0)	240 (32.5)	
- University education	474 (34.9)	65 (34.4)	146 (33.7)	263 (35.6)	
- NS/NC	32 (2.4)	3 (1.6)	10 (2.3)	19 (2.6)	
Frequency of physical activity					0.839
- Every day	381 (28.0)	57 (30.2)	125 (28.9)	199 (27.0)	
- Once or twice/a week	415 (30.5)	60 (31.7)	129 (29.8)	226 (30.6)	
- 3-5 times/a month	254 (18.7)	28 (14.8)	83 (19.2)	143 (19.4)	
- Never	310 (22.8)	44 (23.3)	96 (22.2)	170 (23.0)	
Smoking habits					0.215
- Smokers	316 (23.2)	55 (29.1)	88 (20.3)	173 (23.1)	
- Ex-smoker	345 (25.4)	44 (23.3)	116 (26.7)	185 (25.1)	
- Non-smokers	699 (51.4)	90 (47.6)	229 (52.9)	380 (51.5)	

(551%, 40.5%), tea (883%, 64.9%), carbonated beverages (647%, 47.6%) and spicy food (868%, 63.8%) were less frequently consumed (once a year/never). There were no significant differences between the frequency of consumption and the different patients' gastrointestinal symptoms.

There were differences between patients' gastrointestinal symptoms and the food that patients associated with the symptoms. Patients who associated symptoms with consumption of alcohol beverages ($p < 0.001$), chocolate ($p < 0.001$), tomato ($p < 0.001$), carbonated beverages ($p < 0.001$), citrus fruits ($p < 0.001$), coffee ($p = 0.017$),

tea ($p = 0.014$) and spicy food ($p = 0.001$) were more likely to present overlapping symptoms (Table 3).

3.3 Patients' clinical characteristics according to the GIS score

Onset of symptoms was 1–2 days for most of patients (607%, 44.6%), and 7 days or more (556%, 40.9%). Patients whose symptoms had started 1–2 days ago were more likely to have

TABLE 2 Frequency of food/drink consumption according to the patients' symptoms.

Variables N (%)	Total	Epigastric symptoms 189 (13.9)	Retrosternal symptoms 433 (31.8)	Overlapping symptoms 738 (54.3)	p-Value
Alcoholic beverages					0.507
- Daily/3-4 times a week	378 (27.8)	47 (24.9)	119 (27.5)	212 (28.7)	
- 1-4 times a month	431 (31.7)	58 (30.7)	148 (34.2)	225 (30.5)	
- Once a year/never	551 (40.5)	84 (44.4)	166 (38.3)	301 (40.8)	
Coffee					0.309
- Daily/3-4 times a week	957 (70.4)	127 (67.2)	311 (71.8)	519 (70.3)	
- 1-4 times a month	67 (4.9)	7 (3.7)	26 (6.0)	34 (4.6)	
- Once a year/never	336 (24.7)	55 (29.1)	96 (22.2)	185 (25.1)	
Chocolate					0.582
- Daily/3-4 times a week	532 (39.1)	70 (37.0)	165 (38.1)	297 (40.2)	
- 1-4 times a month	448 (32.9)	58 (30.7)	144 (33.3)	246 (33.3)	
- Once a year/never	380 (27.9)	61 (32.3)	124 (28.6)	195 (26.4)	
Tea					0.356
- Daily/3-4 times a week	288 (21.2)	46 (24.3)	78 (18.0)	164 (22.2)	
- 1-4 times a month	189 (13.9)	25 (13.2)	65 (15.0)	99 (13.4)	
- Once a year/never	883 (64.9)	118 (62.4)	290 (67.0)	475 (64.4)	
Tomato					0.155
- Daily/3-4 times a week	1018 (74.9)	150 (79.4)	316 (73.0)	552 (74.8)	
- 1-4 times a month	213 (15.7)	23 (12.2)	81 (18.7)	109 (14.8)	
- Once a year/never	129 (9.5)	16 (8.5)	36 (8.3)	77 (10.4)	
Carbonated beverages					0.701
- Daily/3-4 times a week	369 (27.1)	45 (23.8)	113 (26.1)	211 (28.6)	
- 1-4 times a month	344 (25.3)	51 (27.0)	109 (25.2)	184 (24.9)	
- Once a year/never	647 (47.6)	93 (49.2)	211 (48.7)	343 (46.5)	
Citrus fruits					0.437
- Daily/3-4 times a week	700 (51.5)	98 (51.9)	213 (49.2)	389 (52.7)	
- 1-4 times a month	360 (26.5)	56 (29.6)	121 (27.9)	183 (24.8)	
- Once a year/never	300 (22.1)	35 (18.5)	99 (22.9)	166 (22.5)	
Spicy food					0.992
- Daily/3-4 times a week	158 (11.6)	22(11.6)	49(11.3)	87(11.8)	
- 1-4 times a month	334 (24.6)	44(23.3)	107(24.7)	183(24.8)	
- Once a year/never	868 (63.8)	123(65.1)	277(64.0)	468(63.4)	
Heavy or high-fat meals					0.554

(Continued on following page)

TABLE 2 (Continued) Frequency of food/drink consumption according to the patients' symptoms.

Variables N (%)	Total	Epigastric symptoms 189 (13.9)	Retrosternal symptoms 433 (31.8)	Overlapping symptoms 738 (54.3)	p-Value
- Daily/3-4 times a week	268 (19.7)	38 (20.1)	80 (18.5)	150 (20.3)	
- 1-4 times a month	595 (43.8)	82 (43.4)	181 (41.8)	332 (45.0)	
- Once a year/never	497 (36.5)	69 (36.5)	172 (39.7)	256 (34.7)	

TABLE 3 Associations between consumption of foods/drinks and patients' symptoms.

Variables N (%)	Total	Epigastric symptoms 189 (13.9)	Retrosternal symptoms 433 (31.8)	Overlapping symptoms 738 (54.3)	p-value
- Alcoholic beverages	361 (26.5)	36 (19.0)	96 (22.2)	229 (31.0)	<0.001
- Coffee	349 (25.7)	50 (26.5)	90 (20.8)	209 (28.3)	0.017
- Chocolate	295 (21.7)	32 (16.9)	70 (16.2)	193 (26.2)	<0.001
- Tea	60 (4.4)	9 (4.8)	9 (2.1)	42 (5.7)	0.014
- Tomato	455 (33.5)	60 (31.7)	109 (25.2)	286 (38.8)	<0.001
- Carbonated beverages	263 (19.3)	23 (12.2)	63 (14.5)	177 (24.0)	<0.001
- Citrus fruits	392 (28.8)	50 (26.5)	82 (18.9)	260 (35.2)	<0.001
- Spicy food	471 (34.6)	52 (27.5)	130 (30.0)	289 (39.2)	0.001
- Heavy or high-fat meals	779 (57.3)	104 (55.0)	233 (53.8)	442 (59.9)	0.101

only retrosternal symptoms (236%, 54.5%) than only epigastric (96%, 50.8%) or overlapping symptoms (275%, 35.3%) ($p < 0.001$). Patients whose symptoms had started 7 days or more ago were more likely to have overlapping symptoms (311%, 42.1%) than either only retrosternal (143, 33%) or only epigastric symptoms (60%, 31.7%) ($p < 0.001$) (data not shown).

Median GIS score was 21 (IQR 26-34) (Table 4). The group of patients with overlapping symptoms (median 26, IQR 20-30) had worst punctuation in the GIS score than patients with only epigastric (median 32, IQR 29-33) or retrosternal symptoms (median 32, IQR 28-34) ($p < 0.001$). Patients with overlapping symptoms (51%, 6.9%) reported daily difficult to sleep because of the symptoms more frequently than those with epigastric (9%, 4.8%) and retrosternal symptoms (14%, 3.2%). Moreover, patients with overlapping symptoms (68%, 9.2%) reported daily difficult to eating or drinking because of the symptoms more frequently than those with epigastric (24%, 5.5%) and retrosternal symptoms (3%, 1.6%). Daily difficult to being fully productive in their job and daily activities because of the symptoms was more frequently reported in patients with overlapping symptoms (28%, 3.8%) than those with epigastric (2%, 1.1%) and retrosternal symptoms (5%, 1.2%).

Women were more likely to report daily burning sensation in her chest or behind the breastbone than men (83%, 10.3% vs. 32%, 5.8%, $p = 0.007$). Women (88%, 10.9%) also reported more frequently presence of regurgitation or acid taste in her mouth daily than men (88%, 10.9% vs. 24%, 4.3%, $p < 0.001$), and more frequently sore throat or hoarseness that is related to her heartburn or acid reflux daily than men (41%, 5.1% vs. 11%, 2%, $p = 0.030$). In addition, women reported daily difficulty to sleep more frequently than men (78%, 9.7% vs. 17%, 3.1%, $p < 0.001$) and difficulties in daily activities (29%, 3.6% vs. 6%, 1.1%, $p < 0.001$). However, there were no differences in the median GIS score between women and men.

3.4 Alarm criteria detected in the patients included in the study

Of the 1,390 patients included in the study, 190 (14%) had asthenia and 118 (8.7%) severe pain, 258 (19%) patients had taken anti-inflammatory analgesics and 140 (10.3%) benzodiazepines, 171 (12.6%) patients had a diagnosis of hiatus hernia and 83 (6.1%) a diagnosis of GERD.

TABLE 4 GIS score according to the patients' symptoms.

Variables N (%)	Total	Epigastric symptoms 189 (13.9)	Retrosternal symptoms 433 (31.8)	Overlapping symptoms 738 (54.3)	p-Value
1.How often have you had the following symptoms					
a. Pain in your chest or behind your breastbone?					<0.001
- Daily	46(3.4)	0	14(3.2)	32(4.3)	
- Often	158(11.6)	0	37(8.5)	121(16.4)	
- Sometimes	172(12.7)	0	43(9.9)	129(17.5)	
- Never	983(72.3)	189(100)	339(78.3)	455(61.7)	
b. Burning sensation in your chest or behind the breastbone					<0.001
- Daily	115(8.5)	0	32(7.4)	83(11.3)	
- Often	298(21.9)	0	80(18.5)	218(29.6)	
- Sometimes	291(21.4)	0	101(23.3)	190(25.8)	
- Never	655(48.2)	189(100)	220(50.8)	246(33.4)	
c. Regurgitation or acid taste in your mouth?					<0.001
- Daily	112(8.2)	0	25(5.8)	87(11.8)	
- Often	326(24)	0	81(18.7)	245(33.2)	
- Sometimes	360(26.5)	0	122(28.2)	238(32.2)	
- Never	561(41.3)	189(100)	205(47.3)	167(22.7)	
d. Pain or burning in your upper stomach?					<0.001
- Daily	161(11.8)	40(21.2)	0	121(16.4)	
- Often	425(31.3)	76(40.2)	0	349(47.4)	
- Sometimes	340(25)	73(38.6)	0	267(36.2)	
- Never	433(31.9)	0	433(100)	0	
e. Sore throat or hoarseness that is related to your heartburn or acid reflux?					<0.001
- Daily	52(3.8)	0	11(2.5)	41(5.6)	
- Often	161(11.8)	0	39(9)	122(16.6)	
- Sometimes	154(11.3)	0	50(11.5)	104(14.1)	
- Never	992(73)	189(100)	333(76.9)	470(63.8)	
2.How often have you had difficulty getting a good night's sleep because of your symptoms?					<0.001
- Daily	74 (5.4)	9 (4.8)	14 (3.2)	51 (6.9)	
- Often	274 (20.1)	35 (18.5)	54 (12.5)	185 (25.1)	
- Sometimes	412 (30.3)	52 (27.5)	110 (25.4)	250 (33.9)	
- Never	600 (44.1)	93 (49.2)	255 (58.9)	252 (34.1)	
3.How often have your symptoms prevented you from eating or drinking any of the foods you like?					<0.001
- Daily	95(7.0)	3(1.6)	24(5.5)	68(9.2)	
- Often	238(17.5)	29(15.3)	39(9.0)	170(23.0)	

(Continued on following page)

TABLE 4 (Continued) GIS score according to the patients' symptoms.

Variables N (%)	Total	Epigastric symptoms 189 (13.9)	Retrosternal symptoms 433 (31.8)	Overlapping symptoms 738 (54.3)	p-Value
1.How often have you had the following symptoms					
- Sometimes	290(21.3)	49(25.9)	70(16.2)	171(23.2)	
- Never	737(54.2)	108(57.1)	300(69.3)	329(44.6)	
4.How frequently have your symptoms kept you from being fully productive in your job or daily activities?					
- Daily	35(2.6)	2(1.1)	5(1.2)	28(3.8)	
- Often	105(7.7)	8(4.2)	16(3.7)	81(11.0)	
- Sometimes	122(9.0)	17(9.0)	17(3.9)	88(11.9)	
- Never	1098(80.7)	162(85.7)	395(91.2)	541(73.3)	<0.001
5.How often do you take additional medication other than what the physician told you to take?					
- Daily	93(6.8)	8(4.2)	22(5.1)	63(8.5)	
- Often	114(8.4)	21(11.1)	24(5.5)	69(9.3)	
- Sometimes	205(15.1)	27(14.3)	51(11.8)	127(17.2)	
- Never	948(69.7)	133(70.4)	336(77.6)	479(64.9)	
GIS score (median, interquartile range)	31 (26-34)	32 (29-33)	32 (28-34)	26 (20-30)	<0.001

*GIS: gastroesophageal reflux disease impact scale.

There were differences between the different alarm criteria detected between patients with overlapping symptoms and those with epigastric and retrosternal symptoms: Asthenia (136%, 18.4%; 13, 6.9%, and 41%, 9.5%, respectively, $p < 0.001$), dysphagia (53%, 7.2%; 2%, 1.1% and 24%, 5.5%, respectively, $p = 0.006$), recurrent vomiting (58%, 7.9%; 1%, 0.5% and 13%, 3%, respectively, $p < 0.001$), dyspnoea (73%, 9.9%; 1%, 0.5% and 20%, 4.6%, respectively, $p < .001$), severe pain (85%, 11.5%; 10%, 5.3% and 23%, 5.3%, respectively, $p < 0.001$), intake of tricyclic antidepressants/amitriptyline (20%, 2.7%; 0 and 3%, 0.7%, respectively, $p = 0.005$), diagnosis of GERD (55, 7.5%; 3, 1.6% and 25, 5.8%, respectively, $p = 0.001$) and gastric ulcer (31%, 4.2%; 7, 3.7%, and 6%, 1.4%, respectively, $p = 0.029$) were more likely to be detected in patients with overlapping symptoms than in patients with epigastric or retrosternal symptoms.

3.5 Previous treatments

Most patients (883%, 64.9%) had taken treatment to relieve their symptoms previously to the inclusion in the study. Patients with epigastric symptoms were more likely to have an O-T-C medication (91%, 79.8%) than patients with retrosternal symptoms (158%, 60.3%) and those with overlapping symptoms (299%, 59%) ($p = 0.006$) (Table 5). Treatment with PPI (268%, 36.3%) were more frequently used in patients with overlapping symptoms than in patients with epigastric (42%, 22.2%) and retrosternal symptoms (128%, 29.6%). Patients with epigastric and retrosternal symptoms in treatment with a

combination of alginate and antacid were more likely to think that it better alleviated their symptoms (17%, 100% and 57%, 98.3% respectively) than patients with overlapping symptoms (100%, 86.2%), $p = 0.012$.

In multivariate analysis comparing patients with overlapping symptoms with either retrosternal or epigastric symptoms, patients who associated alcoholic beverages with symptoms were more likely to have overlapping symptoms (aOR 1.41, 95% CI 1.01–1.85) than patients with either epigastric or retrosternal ($p = 0.016$). Patients who associated citrus with symptoms were more likely to have overlapping symptoms (aOR 1.40, 95% CI 1.05–1.86) than patients with either epigastric or retrosternal ($p = 0.020$). Patients with overlapping symptoms were less likely to never have difficulty to sleep than those with either epigastric or retrosternal symptoms (aOR 0.53, 95% CI 0.30–0.95 ($p = 0.032$)). Patients with overlapping symptoms were less likely to never have difficulty to being fully productive in their job or daily activities than those with either epigastric or retrosternal symptoms (aOR 0.34, 95% CI 0.14–0.87 ($p = 0.024$)).

4 Discussion

In this study, 54.3% of patients presented overlapping symptoms, 31.8% of patients presented retrosternal symptoms and 13.9% of patients, epigastric symptoms. There were no differences in the clinical and sociodemographic variables associated with patients with different symptoms. However, patients with overlapping symptoms

TABLE 5 Description of type of treatment used previously attending the pharmacy and treatment outcome in relieving symptoms.

Variables N(%)	Total	Epigastric symptoms 189(13.9)	Retrosternal symptoms 433 (31.8)	Overlapping symptoms 738 (54.3)	p-Value
Did you use any treatment before visiting the pharmacy?	883 (64.9)	114(60.3)	262 (60.5)	507 (68.7)	0.006
Type of treatment used					<0.001
- Prescribed	252 (28.5)	23 (20.2)	77 (29.4)	151 (30)	
- Non prescribed	548 (62.1)	91 (79.8)	158 (60.3)	299 (59)	
- Both	83 (9.4)	0	27 (10.3)	56 (11)	
Previous treatment used					
1) Alginates in combination with antacids	191 (14.0)	17(9.0)	58(13.4)	116 (15.7)	0.053
How did it go?					0.012
- Well	174 (91.1)	17 (100)	57 (98.3)	100 (86.2)	
- Average-bad	17 (8.9)	0	1 (1.7)	16 (13.8)	
2) Antacid monotherapy	351(25.80)	60(31.7)	101(23.3)	190(25.7)	0.087
How did it go?					0.494
- Well	313 (89.2)	55 (91.7)	92 (91.1)	166 (87.4)	
- Average-bad	38 (10.8)	5 (8.3)	9 (8.9)	24 (12.6)	
3) Proton pump inhibitor	438(32.2)	42(22.2)	128(29.6)	268(36.3)	<0.001
How did it go?					0.315
- Well	361 (82.4)	34 (81)	111 (86.7)	216 (80.6)	
- Average-bad	77 (17.6)	8 (19)	17 (13.3)	52 (19.4)	

were more likely to relate their symptoms to their dietary habits and showed alarm criteria more frequently than those with epigastric and retrosternal symptoms. In addition, patients with overlapping symptoms had poorer scores in the GIS scale and were more likely to have taken a previous treatment with PPI. Antacid monotherapy was the most frequently requested treatment by all patient groups and most of the patients had previously used an OTC medication to relieve their symptoms. Patients with a previous treatment based on a combination of antacid and alginate were more likely to acknowledge an improvement in their symptoms.

The prevalence of overlapping symptoms in patients with upper-gastrointestinal symptoms in patients attending a community pharmacy was higher than previous frequencies shown in general population. A previous systematic review examined the overlapping symptomatology of GER and FD in the general population, and they found that both conditions overlap in more than 25% of individuals (Eusebi et al., 2018a). However, the included studies showed a high heterogeneity (ranging from 3% to 51%) due to the different population characteristics and the various instruments used to evaluate the symptoms.

Our results support previous evidence that FD-GER overlap is a separate clinical entity since patients with this condition were more likely to have more severe symptoms and other differential characteristics than those with either only epigastric or only retrosternal symptoms. A community study in Belgium undertook a survey of FD-GER symptoms in a random sample of 2,025 subjects (Piessevaux et al., 2009). As in our study, they found that patients with overlapping symptoms were more likely to have more severe and higher frequency of dyspeptic symptoms compared to dyspeptic subjects without heartburn.

Our results showed no significant association between lifestyle variables such as dietary habits or smoking habit and the three clinical conditions. Nevertheless, there were significant results when

the patients themselves associated their symptomatology with specific dietary habits. Patients with overlapping symptoms more frequently associated their symptoms with the consumption of alcoholic beverages and citrus fruits than patients with either only epigastric or only retrosternal symptoms. In a previous systematic review, citrus fruits, carbonate beverages, spicy and fried foods were found to increase the risk of developing GER (Heidarzadeh-Esfahani et al., 2021). However, the authors concluded that more studies are needed to clarify the specific effect of diet on the disease. Although other systematic reviews stated that weight loss, smoking habit and intake of alcohol, chocolate, fatty food, spicy food and citrus showed a relationship with developing GER, they also concluded that additional clinical studies were required (Kaltenbach et al., 2006; Festi et al., 2009). Changing dietary habits are the first-line recommendation in gastrointestinal disorders, so carrying out further studies to evaluate specific food groups that can produce these symptoms could be important to improve or avoid symptomatology.

As in previous studies, we assessed impairment of quality of life using the GIS scale. We found similar scores in patients with either only retrosternal or only epigastric symptoms, but patients with overlapping symptoms showed the lowest scores. Some studies that used SF-36 found a greater impairment of quality of life in patients with overlapping symptoms which was consistent with our results (Kaji et al., 2010; Lee et al., 2014). In addition, patients with overlapping symptoms were more likely to show worse scores in the items related with insomnia, and impact of the symptoms on their eating/drinking intakes and on their daily activities than patients with either only epigastric or only retrosternal symptoms. Self-reported insomnia has been found to be a risk factor for FD-GER overlap compared to either only FD or only GER in several studies (Schey et al., 2007; Gerson and Fass, 2009), which showed that this association might be directional.

Most of the patients included in the study requested a specific treatment to relieve their symptoms than to seek pharmaceutical advice. In a Spanish study, 13% of patients had taken medication to control gastroesophageal reflux symptoms and antacid monotherapy was the most used medication (Ponce et al., 2006). In the present study, similarly, antacid monotherapy was the most requested treatment followed by PPI therapy. PPI treatment is the first line of treatment included in the clinical guidelines of GER symptoms, and in a previously mentioned study, PPI treatment was more frequently used in patients with overlapping upper gastrointestinal symptoms in comparison to those with either only esophageic or only retrosternal symptoms (Choung et al., 2012). The presence of epigastric symptoms, however, has been showed as a risk factor for poorer response to PPI in GER patients (Matsuhashi et al., 2015). Therefore, overlapping FD and GER might have important effects on therapeutic responses. The combination of alginate and antacid was the treatment with the highest level of patient satisfaction regarding symptom relief, especially in patients with either only epigastric or only retrosternal symptoms, but also showed positive results among those with overlapping symptoms. In the literature, some studies showed that alginates were more effective than placebo or antacid monotherapy and had a similar effect to PPIs in the management of GER symptoms (Leiman et al., 2017; Zhao et al., 2020). In a German study, patients on chronic PPI treatment with additional alginates treatment showed an improvement in their GERD-Q score (Müller et al., 2019).

As many patients in our study went to a pharmacy requesting treatment, it is essential to review patients' previous treatment considering their symptomatology to offer optimum symptom management and to optimize treatment approaches.

4.1 Study limitations

This study has several limitations. First, categorizing patients might be a limitation due to the heterogeneity of symptoms, but we included a pre-training of the research pharmacists and a monitor to validate the data collected to reduce potential bias. Another limitation is the fact that given that we performed a cross-sectional study, we were unable to establish a temporal relationship between the symptoms and clinical and sociodemographic variables.

One of the strengths is that it is the first study describing clinical and sociodemographic characteristics of patients with upper gastrointestinal symptoms attending a community pharmacy. Given the sample size and the distribution of the pharmacies along the national territory, we think our results could be generalised to other settings. In addition, we categorized patients into three groups of symptoms (epigastric, retrosternal and overlapping symptoms) to identify the different symptoms and variables associated with more precision, thus reflecting clinical practice. In addition, the present study was carried out following the outline of a protocol developed by gastroenterologists, primary care providers and community pharmacists (López-Pintor et al., 2022).

5 Conclusion

In conclusion, patients with overlapping symptoms were the most frequent clinical condition detected in the patients included in our study.

In addition, these patients were more likely to associate their symptoms with dietary habits, had poorer scores in the GIS scale and used more PPI therapy before visiting the pharmacy than those with either only epigastric or only retrosternal symptoms. These findings suggest that overlap patients may represent a different condition and thus need different management strategies in the community pharmacy.

Data availability statement

The raw data supporting the conclusion of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

Ethics statement

The studies involving human participants were reviewed and approved by the Ethic Committee of Hospital Sant Joan d'Alacant (code: 19/335 Tut). The patients/participants provided their written informed consent to participate in this study.

Author contributions

BL and EL-P conceived of and designed the study, and EL-P obtained funding. EL-P coordinated the data management, and BL wrote the study protocol. EL-P and MP-M acquired the data. MP-M and BL prepared the data. MP-M and BL did the statistical analyses and drafted the data Table. BL, EL-P, and MP-M interpreted statistical analyses. All the authors co-wrote the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

Funding

This study was funded by Reckitt Benckiser and supported by the Spanish Society of Family and Community Pharmacy (SEFAC). (Grant number: SEFAC 1.19). The funders were not involved in any aspect of the design of this study, management, analysis, and interpretation of data; writing of the report or decision to submit it for publication.

Acknowledgments

We would like to thank Reckitt Benckiser (RB) and the Spanish Society of Family and Community Pharmacy (SEFAC) for funding and supporting this study and for the trust placed in our research team to design and carry it out. To Havas Medea Madrid for facilitating this research. To Professor Roger Jones, author of the GIS questionnaire, for his kindness and facilities in using the GIS questionnaire in this study. To Jessica Gorlin for language editing.

Conflict of interest

EL-P is a member of the SEFAC Scientific Committee and has previously worked as an external consultant for RB. However, this has not influenced any aspect of this research or the work presented.

All the authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have had an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

References

- Boardman, H. F., and Heeley, G. (2015). The role of the pharmacist in the selection and use of over-the-counter proton-pump inhibitors. *Int. J. Clin. Pharm.* 37 (5), 709–716. doi:10.1007/s11096-015-0150-z
- BOE-A-2006-13554 (2006). BOE-A-2006-13554 Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- BOE-A-2015-8343 (2015). BOE-A-2015-8343 Real Decreto Legislativo 1/2015, de 24 de julio, por el que se aprueba el texto refundido de la Ley de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios.
- Choung, R. S., Locke, G. R., Schleck, C. D., Zinsmeister, A. R., and Talley, N. J. (2012). Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: One disease or distinct entities? *Neurogastroenterol. Motil. Official J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 24 (3), 229–234. doi:10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x
- de Bortoli, N., Tolone, S., Frazzoni, M., Martinucci, I., Sgherri, G., Albano, E., et al. (2018). Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: Common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann. Gastroenterology* 31 (6), 639–648. doi:10.20524/aog.2018.0314
- Drossman, D. A., and Hasler, W. L. (2016). Rome IV—functional GI disorders: Disorders of gut-brain interaction. *Gastroenterology* 150 (6), 1257–1261. doi:10.1053/j.gastro.2016.03.035
- Eusebi, L. H., Ratnakumar, R., Bazzoli, F., and Ford, A. C. (2018a). Prevalence of dyspepsia in individuals with gastroesophageal reflux-type symptoms in the community: A systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterology Hepatology Official Clin. Pract. J. Am. Gastroenterological Assoc.* 16 (1), 39–48. doi:10.1016/j.cgh.2017.07.041
- Eusebi, L. H., Ratnakumar, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F., and Ford, A. C. (2018b). Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: A meta-analysis. *Gut* 67 (3), 430–440. doi:10.1136/gutjnl-2016-313589
- Festi, D., Scaioli, E., Baldi, F., Vestito, A., Pasqui, F., Biase, A. R. D., et al. (2009). Body weight, lifestyle, dietary habits and gastroesophageal reflux disease. *World J. Gastroenterology WJG* 15 (14), 1690–1701. doi:10.3748/wjg.15.1690
- Ford, A. C., Marwaha, A., Sood, R., and Moayyedi, P. (2015). Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: A meta-analysis. *Gut* 64 (7), 1049–1057. doi:10.1136/gutjnl-2014-307843
- Geeraerts, A., Van Houtte, B., Clevers, E., Geysen, H., Vanuytsel, T., Tack, J., et al. (2020). Gastroesophageal reflux disease—functional dyspepsia overlap: Do birds of a feather flock together? *Official J. Am. Coll. Gastroenterology | ACG* 115 (8), 1167–1182. doi:10.14309/ajg.0000000000000619
- Gerson, L. B., and Fass, R. (2009). A systematic review of the definitions, prevalence, and response to treatment of nocturnal gastroesophageal reflux disease. *Clin. Gastroenterology Hepatology Official Clin. Pract. J. Am. Gastroenterological Assoc.* 7 (4), 372–378. quiz 367. doi:10.1016/j.cgh.2008.11.021
- Ghoshal, U. C., Singh, R., Chang, F.-Y., Hou, X., Wong, B. C. Y., Kachintorn, U., et al. (2011). Epidemiology of uninvestigated and functional dyspepsia in asia: Facts and fiction. *Neurogastroenterol. Motil.* 17 (3), 235–244. doi:10.5056/jnm.2011.17.3.235
- Guillemot, F., Ducrotté, P., and Bueno, L. (2005). Prevalence of functional gastrointestinal disorders in a population of subjects consulting for gastroesophageal reflux disease in general practice. *Gastroenterologie Clinique Biol.* 29 (3), 243–246. doi:10.1016/s0399-8320(05)80756-0
- Haag, S., Andrews, J. M., Katelaris, P. H., Gapasin, J., Galmiche, J. P., Hunt, R., et al. (2009). Management of reflux symptoms with over-the-counter proton pump inhibitors: Issues and proposed guidelines. *Digestion* 80 (4), 226–234. doi:10.1159/000235953
- Heidarzadeh-Esfahani, N., Soleimani, D., Hajiahmadi, S., Moradi, S., Heidarzadeh, N., and Nachvak, S. M. (2021). Dietary intake in relation to the risk of reflux disease: A systematic review. *Prev. Nutr. Food Sci.* 26 (4), 367–379. doi:10.3746/pnf.2021.26.4.367
- Holtmann, G., Bigard, M.-A., Malfertheiner, P., and Pounder, R. (2011). Guidance on the use of over-the-counter proton pump inhibitors for the treatment of GERD. *Int. J. Clin. Pharm.* 33 (3), 493–500. doi:10.1007/s11096-011-9489-y
- Johnson, D. A., Katz, P. O., Armstrong, D., Cohen, H., Delaney, B. C., Howden, C. W., et al. (2017). The safety of appropriate use of over-the-counter proton pump inhibitors: An evidence-based review and Delphi consensus. *Drugs* 77 (5), 547–561. doi:10.1007/s40265-017-0712-6
- Kaji, M., Fujiwara, Y., Shiba, M., Kohata, Y., Yamagami, H., Tanigawa, T., et al. (2010). Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J. Gastroenterology Hepatology* 25 (6), 1151–1156. doi:10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x
- Kaltenbach, T., Crockett, S., and Gerson, L. B. (2006). Are lifestyle measures effective in patients with gastroesophageal reflux disease?: An evidence-based approach. *Archives Intern. Med.* 166 (9), 965–971. doi:10.1001/archinte.166.9.965
- Lee, S.-W., Lee, T.-Y., Lien, H.-C., Yeh, H.-Z., Chang, C.-S., and Ko, C.-W. (2014). The risk factors and quality of life in patients with overlapping functional dyspepsia or peptic ulcer disease with gastroesophageal reflux disease. *Gut Liver* 8 (2), 160–164. doi:10.5009/gnl.2014.8.2.160
- Leiman, D. A., Riff, B. P., Morgan, S., Metz, D. C., Falk, G. W., French, B., et al. (2017). Alginate therapy is effective treatment for gastroesophageal reflux disease symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Dis. Esophagus Official J. Int. Soc. Dis. Esophagus* 30 (2), 1–8. doi:10.1111/dote.12535
- Locke, G. R., Talley, N. J., Fett, S. L., Zinsmeister, A. R., and Melton, L. J. (1997). Prevalence and clinical spectrum of gastroesophageal reflux: A population-based study in olmsted county, Minnesota. *Gastroenterology* 112 (5), 1448–1456. doi:10.1016/s0016-5085(97)70025-8
- López-Pintor, E., Puig-Moltó, M., and Lumbreras, B. (2022). EsReflux protocol: Epidemiological study of heartburn and reflux-like symptoms in Spanish community pharmacies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19 (16), 9807. doi:10.3390/ijerph19169807
- Matsuhashi, N., Kudo, M., Yoshida, N., Murakami, K., Kato, M., Sanuki, T., et al. (2015). Factors affecting response to proton pump inhibitor therapy in patients with gastroesophageal reflux disease: A multicenter prospective observational study. *J. Gastroenterology* 50 (12), 1173–1183. doi:10.1007/s00535-015-1073-0
- Müller, M., Labenz, G., Borkenstein, D.-P., Labenz, J., and Studiengruppe, L. (2019). Alginate on demand as add-on for patients with gastro-oesophageal reflux disease and insufficient PPI effect. *Dtsch. Med. Wochenschr.* 144 (4), e30–e35. doi:10.1055/a-0736-5959
- Nuevo, J., Tafalla, M., and Zapardiel, J. (2009). Validation of the reflux disease questionnaire (RDQ) and gastrointestinal impact scale (GIS) in patients with gastroesophageal reflux disease in the Spanish population. *Gastroenterol. Y Hepatol.* 32 (4), 264–273. doi:10.1016/j.gastrohep.2008.12.004
- Number of pharmacies in Spain 2007–2021 (2022). *Statista*. Available at: <https://es.statista.com/estadisticas/629239/numero-de-farmacias-en-espana/> (Accessed December 13, 2022).
- Pauwels, A., Altan, E., and Tack, J. (2014). The gastric accommodation response to meal intake determines the occurrence of transient lower esophageal sphincter relaxations and reflux events in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.* 26 (4), 581–588. doi:10.1111/nmo.12305
- Piessevaux, H., De Winter, B., Louis, E., Muls, V., De Looze, D., Pelckmans, P., et al. (2009). Dyspeptic symptoms in the general population: A factor and cluster analysis of symptom groupings. *Neurogastroenterol. Motil. Official J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 21 (4), 378–388. doi:10.1111/j.1365-2982.2009.01262.x
- Pinto-Sanchez, M. I., Yuan, Y., Hassan, A., Bercik, P., and Moayyedi, P. (2017). Proton pump inhibitors for functional dyspepsia. *Cochrane Database Syst. Rev.* 11, CD011194. doi:10.1002/14651858.CD011194.pub3
- Ponce, J., Vegazo, O., Beltrán, B., Jiménez, J., Zapardiel, J., Calle, D., et al. (2006). Prevalence of gastro-oesophageal reflux disease in Spain and associated factors. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 23 (1), 175–184. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02733.x
- Quigley, E. M. M., and Lacy, B. E. (2013). Overlap of functional dyspepsia and GERD—Diagnostic and treatment implications. *Nat. Rev. Gastroenterology Hepatology* 10 (3), 175–186. doi:10.1038/nrgastro.2012.253

Publisher's note

All claims expressed in this article are solely those of the authors and do not necessarily represent those of their affiliated organizations, or those of the publisher, the editors and the reviewers. Any product that may be evaluated in this article, or claim that may be made by its manufacturer, is not guaranteed or endorsed by the publisher.

- Ronkainen, J., Aro, P., Storskrubb, T., Lind, T., Bolling-Sternevald, E., Junghard, O., et al. (2006). Gastro-oesophageal reflux symptoms and health-related quality of life in the adult general population--the Kalixanda study. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 23 (12), 1725–1733. doi:10.1111/j.1365-2036.2006.02952.x
- Ronkainen, J., Aro, P., Walker, M. M., Agréus, L., Johansson, S.-E., Jones, M., et al. (2019). Duodenal eosinophilia is associated with functional dyspepsia and new onset gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 50 (1), 24–32. doi:10.1111/apt.15308
- Schey, R., Dickman, R., Parthasarathy, S., Quan, S. F., Wendel, C., Merchant, J., et al. (2007). Sleep deprivation is hyperalgesic in patients with gastroesophageal reflux disease. *Gastroenterology* 133 (6), 1787–1795. doi:10.1053/j.gastro.2007.09.039
- Semergen (2019). *Update on the management of patients with heartburn and/or reflux in primary care and community pharmacy pharmacy [Spanish]. 1ª Edición.* Medea, Medical Education Agency S.L. ISBN: 978-84-09-13267-6. Available at: https://semergen.es/files/docs/grupos/digestivo/guia_practica_reflujo.pdf (Accessed April 26, 2023).
- Tack, J., Caenepeel, P., Arts, J., Lee, K. J., Sifrim, D., and Janssens, J. (2005). Prevalence of acid reflux in functional dyspepsia and its association with symptom profile. *Gut* 54 (10), 1370–1376. doi:10.1136/gut.2004.053355
- Tack, J., Talley, N. J., Camilleri, M., Holtmann, G., Hu, P., Malagelada, J.-R., et al. (2006). Functional gastroduodenal disorders. *Gastroenterology* 130 (5), 1466–1479. doi:10.1053/j.gastro.2005.11.059
- Tytgat, G. N., McColl, K., Tack, J., Holtmann, G., Hunt, R. H., Malfertheiner, P., et al. (2008). New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Alimentary Pharmacol. Ther.* 27 (3), 249–256. doi:10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x
- Zhao, C. X., Wang, J. W., and Gong, M. (2020). Efficacy and safety of alginate formulations in patients with gastroesophageal reflux disease: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* 24 (22), 11845–11857. doi:10.26355/eurrev_202011_23841

Anexo 9.6. Impact of a pharmaceutical algorithm on patients with upper-gastrointestinal symptoms: A pre-post intervention study.



Impact of a pharmaceutical algorithm on patients with upper-gastrointestinal symptoms: A pre-post intervention study

María Puig-Moltó^a, Blanca Lumbreras^{a,b,*}, Juan Manuel Mendive^c, Elsa López-Pintor^{b,d}

^a Department of Public Health, History of Science and Gynecology, Miguel Hernandez University, San Juan de Alicante, Spain

^b CIBER of Epidemiology and Public Health, CIBERESP, Spain

^c La Mina Primary Health Care Academic Centre, Sant Adrià de Besòs (Barcelona) Catalan Institut of Health (ICS), University of Barcelona, Spain.

^d Department of Engineering, Area of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, Miguel Hernandez University, San Juan de Alicante, Spain

ARTICLE INFO

Keywords:

Community pharmacy₁
Gastroesophageal reflux₂
Functional dyspepsia₃
Upper-gastrointestinal symptoms₄
Epigastric symptoms₅
Retrosternal symptoms₆
Pharmaceutical professional Service₇

ABSTRACT

Objective: To evaluate the algorithm impact on the upper gastrointestinal patients' symptoms (PROMs) and satisfaction with pharmaceutical care received (PREMs).

Methods: The algorithm was previously developed by clinicians and pharmacists, through a pre-post intervention study in Spain (June–October 2022). We included 1221 patients who were seeking advice and/or medication for symptoms at 134 community pharmacies. Patients' sociodemographic and clinical variables were assessed at baseline and were classified in accordance with the Gastroesophageal Reflux Disease Impact Scale (GIS) into patients with either epigastric, retrosternal or overlapping symptoms. Interventions included medical referral; education on healthy habits; prescription of an OTC treatment or a non-pharmacologic prescription. Fourteen days later, patients were assessed through: a) the change on the GIS score, and b) patients' satisfaction with pharmaceutical care received.

Results: Most patients reported overlapping symptoms (660, 54.0%), 171 (14.0%) reported epigastric symptoms and 390 (32.0%) retrosternal symptoms. Patients with epigastric symptoms did not show a difference in the GIS score after the intervention while those with retrosternal symptoms and those with overlapping symptoms did (mean 1.09 (4.28 SD), $p < 0.001$ and mean 3.18 (6.01 SD), $p < 0.001$, respectively). Patients who received education on healthy habits and those with a prescription of a pharmacological treatment (antacids in monotherapy and alginates-antiacids) showed an increase in the GIS score. Patients' satisfaction with pharmaceutical care received was over 99.2% of sample.

Conclusion: Implementation of the upper-gastrointestinal symptoms algorithm in Community pharmacies had a positive impact on patients' symptoms, quality of life, and satisfaction with pharmaceutical care received.

1. Introduction

Gastroesophageal Reflux (GER) and Functional Dyspepsia (FD) are common disorders in the general population with an estimated pooled prevalence of 15% for GER and 21% for FD, although this can vary by geographic area. (Eusebi et al., 2018a, 2018b; Ford et al., 2015).

GER is commonly associated with symptoms such as heartburn and regurgitation in the retrosternal or esophageal area. According to the IV Rome criteria, FD is associated with postprandial fullness, early satiation, pain and burning in the epigastric area. (Rome IV Criteria, 2024). Nevertheless, according to the literature, symptoms of FD and GER can overlap (Choung et al., 2012; de Bortoli et al., 2018; Rey et al., 2006).

The diagnosis of these conditions, however, remains unclear due to the lack of evidence regarding the pathophysiological mechanisms that could contribute to this overlap (Geeraerts et al., 2020). We carried out a previous cross-sectional study on 1360 patients of whom, 54.3% reported overlapping symptoms (Puig-Moltó et al., 2023). These patients had poorer health outcomes and frequently used more chronic medications than patients with either retrosternal or epigastric symptoms.

Pharmacologic treatments available to date for the management of FD have only been shown to be of limited efficacy (Bosman et al., 2023), and in patients with GERD empirical PPI treatment is usually initiated. Given that these disorders frequently coexist, it is relevant to distinguish between FD, GER and FD-GER overlap, to establish the most suitable

* Corresponding author at: Department of Public Health, History of Science and Gynecology, Miguel Hernandez University, San Juan de Alicante, Spain.
E-mail address: blumbreras@umh.es (B. Lumbreras).

<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2024.107885>

Received 15 November 2023; Received in revised form 31 January 2024; Accepted 2 February 2024

Available online 3 February 2024

0091-7435/© 2024 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).

management strategy in each case (Eusebi et al., 2018a, 2018b).

Patients with gastrointestinal symptoms often turn to community pharmacies for over the counter (OTC) treatments or advice on how to alleviate their symptoms. Educational interventions related with daily habits, such as smoking, diet and physical activity, and also increasing adherence to treatment have shown an impact on the improvement of patients' symptoms (Goh et al., 2021; MacFarlane, 2018). Given the frequency of patients with overlapping symptoms, the development of an algorithm to support community pharmacists in the management of these patients would improve their symptomatology and quality of health.

The Spanish Society of Community Pharmacy (SEFAC) and the Spanish Society of General Practitioners (SEMERGEN) have developed a joint algorithm to manage patients with upper-gastrointestinal symptoms in the community pharmacy. We aimed in this study, to manage patients with upper-gastrointestinal symptoms in the community pharmacy.

The US Food and Drug Administration (FDA) and the European Medicines Agency (EMA) have recommended the inclusion of well-defined Patient Reported Outcome Measures (PROMs) and Patient Reported Experience Measures (PREMs) for adequate evaluation of treatment efficacy in patients with FD and GER (Bosman et al., 2023; Eusebi et al., 2018a, 2018b; Goh et al., 2021; MacFarlane, 2018; Puig-Moltó et al., 2023). Thus, the inclusion of PROMs and PREMs in the evaluation of such an algorithm, will improve the pharmacist's knowledge on the best strategy in the management of patients with gastrointestinal symptoms.

The aim of this study was to evaluate the impact of an algorithm on the management of patients with upper gastrointestinal symptoms through the assessment of PROMs and PREMs in the community pharmacy in real-world data.

2. Methods

2.1. Study design

A pre-post-intervention study was conducted to evaluate the impact of a professional pharmaceutical service on patients with upper gastrointestinal symptoms who were attended in Spanish community pharmacies, June–October 2022 (López-Pintor et al., 2022).

2.2. Study population

Participation was offered to community pharmacists throughout the national territory. In Spain, pharmacies are private healthcare institutions, but they work as well for the public healthcare system.

Patients older than 18 years old who visited community pharmacies seeking advice for upper gastrointestinal symptoms or requesting OTC treatment for these symptoms were included. Patients with high-risk pregnancies or those requesting treatment for someone else were excluded from the study.

The sample size calculation has been previously described (López-Pintor et al., 2022).

2.3. Recruitment procedure

- Community pharmacists:

Participation in the study was voluntary. The Spanish Society for Community Pharmacy (SEFAC) and Miguel Hernandez University (UMH) asked a random sample of community pharmacists to voluntarily participate in the study. We adjusted the sample size to the population of all different Spanish regions, until the required sample size was reached. Initially, 411 community pharmacists participated and finally, 134 were included from 23 Spanish provinces. To achieve the sample size calculated, we estimated that each pharmacist participant had to include a

minimum of 5 patients.

The enrolled pharmacists received some training before the study started. They received three training videos including information on the study methodology, objectives and procedures. The study monitor phoned the pharmacists to confirm that all the information was understood and to clarify any doubts.

- Patients:

Community pharmacists invited those patients who met the inclusion criteria. They were explained the entire process of the study and were given an information sheet. Once patients agreed to participate, they signed the informed agreement as a prerequisite. The patients were classified with an identification code: CA-III-PN (CA: autonomous community (Spanish region) code; III: investigators' initials; PN and N stands for the participant number).

2.4. Procedure of the study and data collection

The study included two visits: at baseline and 14 days later.

1) Baseline visit: the community pharmacists collected the socio-demographic and clinical information, which it is described in the Fig. 1.

In accordance with patients' clinical information, community pharmacists implemented any of the four different interventions described in the algorithm previously published (López-Pintor et al., 2022): a) medical referral; b) health habits education; c) prescription of an OTC treatment (alginates in combination with antacids, antacid monotherapy or PPI), and d) non-pharmacologic prescriptions (nutraceutical treatment, plant-based treatment and probiotics).

2) Follow-up visit.

The study monitor interviewed patients by phone 14 days after the baseline visit to assess the outcomes of the interventions. The description of the variables is included in the Appendix A.

2.5. Data analysis plan

A structured database was designed with the study variables. First, the pharmacist collected the information and uploaded it to the database, second, the external monitor evaluated all the information, called the patient after 14 days and proceeded to complete the variable database related to the follow-up visit. Only the external monitor and the principal researcher had access to the database. The statistical analysis was carried out with IBM SPSS Statistics for Windows, version 27.0. Armonk, NY, USA: IBM Corp.

Data were analyzed and presented in descriptive form using absolute and relative frequencies with the 95% confidence interval. The test X² was used for the relation between categorical variables. For the continuous variables the Kolmogorov Smirnov test was used to analyze the normality, and then the non-parametric tests were used to analyze the significance. The GIS questionnaire responses were measured using a four-point Likert scale, and then a score is calculated, giving a number between 1 and 4. *p*-value <0.05 is considered significant.

All the analysis were carried out regarding to the patient classification: patients with epigastric symptoms, retrosternal symptoms and overlapping symptoms. Analysis of the impact of the pharmaceutical interventions was performed using the difference in the overall mean score on the GIS impact scale before and after the interventions. A statistically significant difference was considered an improvement in symptoms and quality of life.

2.6. Ethic approval statement

The study was conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol has been approved by the Ethic Committee of Hospital Sant Joan d'Alacant (code: 19/335 Tut) and was previously classified as No Post-Marketing-Observational Study "No-EPA" by the

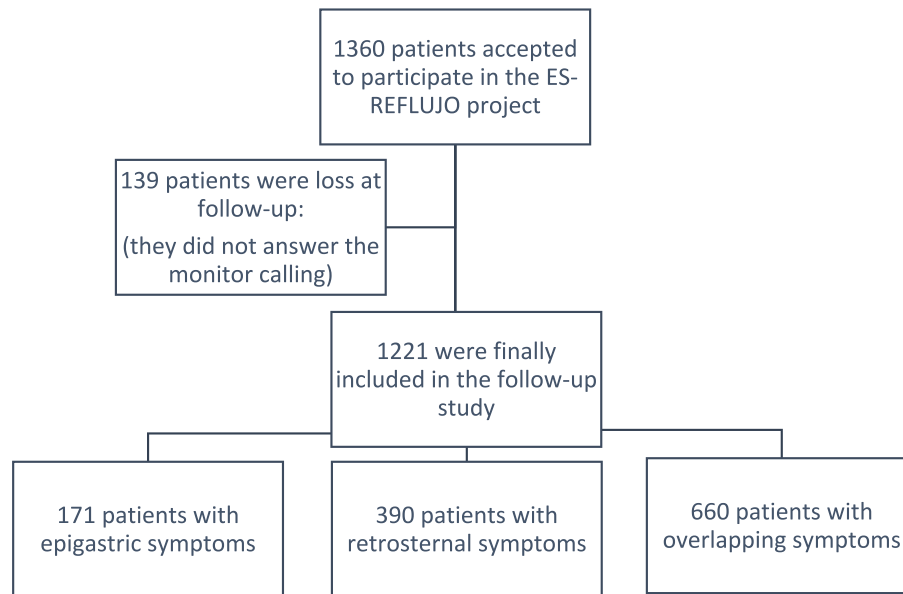


Fig. 1. Flowchart describing the patients included in the study.

Table 1

Sociodemographic and clinical characteristics of the study sample, stratified by patients' symptomatology (epigastric, retrosternal, and overlapping), among individuals visiting Spanish community pharmacies from June to October 2022.

Variables N	Total (1221)	Epigastric symptoms (171)	Retrosternal symptoms (390)	Overlapping symptoms (660)	p- value
Sex (%)					0.886
Female	726(59.5)	100(58.5)	229(58.7)	397(60.2)	
Male	495(40.5)	71(41.5)	161(41.3)	263(39.8)	
Age (years) (mean, SD)	49.59(16.52)	48.47(16.06)	50.89(16.91)	49.11(16.39)	0.338
BMI (kg/m ²) (mean, SD)	26.21(4.31)	26.48(4.29)	26.11(4.32)	26.19(4.31)	0.652
Reason for consultation (%)					0.200
Seeking treatment advice for the symptoms	476(39.0)	70(40.9)	137(35.1)	269(40.8)	
Requesting over-the counter medication	699(57.2)	98(57.3)	238(61.0)	363(55.0)	
Both	46(3.8)	3(1.8)	15(3.8)	28(4.2)	
Requested over-the counter medication (%)					0.003
Antacid monotherapy	512(69.7)	89(89.0)	174(69.9)	249(64.5)	
Alginates in combination with antacids	97(13.2)	4(4.0)	31(12.4)	62(16.1)	
PPIs	75(10.2)	5(5.0)	26(10.4)	44(11.4)	
Educational level (%)					0.012
No studies	57(4.7)	7(4.1)	17(4.4)	33(5.0)	
Primary education	288(23.6)	53(31.0)	75(19.2)	160(24.2)	
Secondary education	426(34.9)	50(29.2)	166(42.6)	210(31.8)	
University education	423(34.6)	58(33.9)	123(31.5)	242(36.7)	
NS/NC	27(2.2)	3(1.8)	9(2.3)	15(2.3)	
Frequency of physical activity (%)					0.678
Every day	339(27.8)	50(29.2)	113(29.0)	176(26.7)	
Once or twice/a week	373(30.5)	54(31.6)	116(29.7)	203(30.8)	
3–5 times/a month	232(19.0)	24(14.0)	76(19.5)	132(20.0)	
Never	277(22.7)	43(25.1)	85(21.8)	149(22.6)	
Smoking habits (%)					0.161
Smokers	280(22.9)	51(29.8)	78(20.0)	151(22.9)	
Ex-smokers	312(25.6)	39(22.8)	105(26.9)	168(25.5)	
Non-smokers	629(51.5)	81(47.4)	207(53.1)	341(51.7)	
Presence of alarm criteria (%)	769(63.0)	100(58.5)	219(56.2)	450(68.2)	< 0.001
Use of treatment before visiting the pharmacy (%)					< 0.001
Prescribed	232(29.3)	22(21.2)	70(29.8)	140(30.8)	
Over-the counter medication	486(61.3)	82(78.8)	139(59.1)	265(58.4)	
Both	75(9.5)	0(0.0)	26(11.1)	49(10.8)	
Previous use of antacid monotherapy (%)	314(25.7)	53(31.0)	93(23.8)	168(25.5)	0.199
Previous use of alginates in combination with antacids (%)	171(14.0)	16(9.4)	52(13.3)	103(15.6)	0.099
Previous use of PPIs	395(32.4)	38(22.2)	117(30.0)	240(36.4)	0.001

BMI: Body Mass Index; PPIs: Proton Pump Inhibitors.

For categorical variables p-value was calculated by the weighted X² test; for continuous variables p-value was calculated by t-student.

Spanish Agency of Medicines and Medical Devices (AEMPS).

3. Results

3.1. Sociodemographic and clinical characteristics of the study sample

We collected data from 1360 patients at the baseline visit and 1221 (89.8%) patients were interviewed 14 days later at the followed-up visit. Therefore, 139 of 1360 (10.2%) patients were lost of follow-up: 18 of 189 (9.5%) patients with epigastric symptoms, 43 of 433 (9.9%) patients with retrosternal symptoms, and 78 of 738 (10.6%) of patients with overlapping symptoms.

Of the 1221 patients who completed the follow-up, 171 (14.0%) patients reported epigastric symptoms, 390 (32.0%) patients had retrosternal symptoms and 660 (54.0%) patients had overlapping symptoms (Fig. 1). Participants were predominantly female (726, 59.5%), mean age was 49.59 (SD 16.52) years old, and mean BMI was 26.21 (SD 4.31). Most patients attended the community pharmacy to request OTC medication (699, 57.2%), and antacid monotherapy was the most common treatment requested (512, 69.7%) (Table 1).

Patients with overlapping symptoms (450, 68.2%) were more likely to present alarm criteria than patients with epigastric symptoms (100, 58.5%) and those with retrosternal symptoms (219, 56.2%) ($p < 0.001$). Patients with epigastric symptoms were more likely to request antacid monotherapy (89, 89.0%) than patients with retrosternal symptoms (174, 69.9%) and those with overlapping symptoms (249, 64.5%); in addition, patients with overlapping symptoms (62, 16.1%) were more likely to request alginates in combination with antacids than patients

with epigastric symptoms (4, 4.0%) and those with retrosternal symptoms (31, 12.4%). Patients with epigastric symptoms (5, 5.0%) were less likely to request PPIs than patients with retrosternal symptoms (26, 10.4%) and those with overlapping symptoms (44, 11.4%) ($p = 0.003$) (Table 1).

Patients with epigastric symptoms (82, 78.8%) were more likely to use an OTC treatment before the inclusion in the study than patients with retrosternal symptoms (139, 59.1%) and those with overlapping symptoms (265, 58.4%) ($p < 0.001$) (Table 1).

3.2. Description of the interventions

Most patients received two interventions (695, 56.9%).

The interventions focused on providing patients with health habits education (877, 71.8%), pharmacological treatment indication (896, 73.4%), non-pharmacological prescription (206, 16.9%) and 180 (14.7%) patients were referred to their general practitioner (GP). Patients with overlapping symptoms (129, 19.5%) were more frequently referred to their GP than patients with epigastric symptoms (12, 7.0%) and those with retrosternal symptoms (39, 10%) ($p < 0.001$). Out of the 180 patients who were referred to their GP, 63 (35%) attended to the medical appointment and there were not differences according to the type of symptoms (0.876). Patients with epigastric symptoms were more likely to receive a pharmacologic treatment indication (137, 80.1%) than those with retrosternal symptoms (296, 75.9%) and those with overlapping symptoms (463, 70.2%) ($p = 0.013$) (Table 2).

Table 2

Description of various pharmaceutical interventions and their impact on GERD Impact Scale Scores (pre, post, post-pre) in patients visiting Spanish community pharmacies, stratified by symptomatology (epigastric, retrosternal, and overlapping), during June–October 2022.

Interventions	N (%)	<i>p</i> value ¹	GERD impact scale (pre) (mean, SD)	GERD impact scale (post) (mean, SD)	GERD impact scale (post-pre) (mean, SD)	<i>p</i> value ²
Medical referral		< 0.001				
Epigastric symptoms	12/171 (7.0)		28.33 (3.96)	30.17 (4.86)	1.83 (4.53)	0.921
Retrosternal symptoms	39/390 (10.0)		27.41 (5.54)	27.85 (6.44)	0.44 (6.02)	0.075
Overlapping symptoms	129/660 (19.5)		20.47 (6.48)	24.33 (6.58)	3.87 (6.53)	0.064
Total	180/1221 (14.7)		22.49 (6.93)	25.48 (6.70)	2.99 (6.44)	0.115
Health habits education		0.309				
Epigastric symptoms	124/171 (72.5)		30.57 (3.24)	32.59 (3.55)	2.02 (3.89)	0.834
Retrosternal symptoms	269/390 (69.0)		30.67 (4.72)	31.81 (4.56)	1.14 (4.27)	< 0.001
Overlapping symptoms	484/660 (73.3)		24.16 (6.84)	27.55 (6.22)	3.39 (5.82)	< 0.001
Total	877/1221 (71.8)		27.06 (6.67)	29.57 (5.88)	2.5 (5.24)	< 0.001
Pharmacologic treatment indication		0.013				
Epigastric symptoms	137/171 (80.1)		30.79 (3.16)	32.61 (3.54)	1.82 (3.68)	0.939
Retrosternal symptoms	296/390 (75.9)		31.06 (4.64)	32.08 (4.38)	1.02 (4.14)	< 0.001
Overlapping symptoms	463/660 (70.2)		24.85 (6.61)	27.92 (6.17)	3.08 (6.04)	< 0.001
Total	896/1221 (73.4)		27.81 (6.37)	30.01 (5.71)	2.21 (5.24)	< 0.001
Non-pharmacologic prescription		0.007				
Epigastric symptoms	19/171 (11.1)		31 (2.54)	31.63 (4.06)	0.63 (3.65)	0.665
Retrosternal symptoms	56/390 (14.4)		30.27 (4.65)	31.57 (4.56)	1.3 (3.62)	0.049
Overlapping symptoms	131/660 (19.8)		23.82 (6.4)	27.15 (6.23)	3.33 (5.73)	0.026
Total	206/1221 (16.9)		26.24 (6.53)	28.77 (6.02)	2.53 (5.16)	0.056

p value¹: comparison of each intervention within each symptom group (epigastric, retrosternal, overlapping). *p*-value was calculated by the weighted χ^2 test.

p value²: comparison of GERD impact scale score pre and post of each intervention within each symptom group (epigastric, retrosternal, overlapping). *p*-value was calculated by t-Student.

3.3. Clinical impact of interventions on patients' symptoms and quality of life

Mean score in the GIS questionnaire before the intervention was 27.32 (SD 6.58) and after the intervention median was 29.65 (SD 5.92), with a statistically significant difference of 2.33 points (SD 5.32), $p < 0.001$ (Table 3).

Patients with epigastric symptoms did not show a difference in the GIS score after receiving the intervention. Patients with retrosternal symptoms and those with overlapping symptoms were found to have statistically significant difference before and after the intervention (median 1.09 (SD 4.28), $p < 0.001$ and median 3.18 (SD 6.01), $p < 0.001$, respectively)(Table 3).

Those patients who were referred to their general practitioner did not show a significant change in the GIS scale ($p = 0.115$) and there was no difference regardless of whether patients attended the medical appointment. Patients who received an intervention centered on health habit education were found to have an increase in the GIS score after the intervention (mean difference post-pre GIS 2.5 (SD 3.89), $p < 0.001$). This significant change was found only in patients with retrosternal symptoms (mean 1.14 (SD 4.27), $p < 0.001$) and in those with overlapping symptoms (mean 0.39 (SD 5.82), $p < 0.001$) (Table 2).

In relation to the intervention of pharmacologic treatment, patients with epigastric symptoms did not show a statistically significant change in the GIS score after the intervention ($p = 0.939$), in contrast with patients with retrosternal symptoms (mean difference post-pre GIS mean 1.02 (SD4.14) ($p < 0.001$) and those with overlapping symptoms (mean difference post-pre GIS 3.08 (SD 6.04)) ($p < 0.001$). Only patients with overlapping symptoms (mean difference post-pre GIS 3.33 (SD 5.73) ($p = 0.026$)) and retrosternal symptoms (mean difference post-pre GIS 1.3 (SD 3.62) ($p = 0.049$)) were found to have statistically changes in the GIS score after the non-pharmacologic prescription (Table 2).

Antacid in monotherapy was the most indicated treatment in the study sample (556, 45.5%). Treatment with alginates + antacids was more common indicated in patients with overlapping (163/660, 24.7%) and retrosternal symptoms (96, 24.6%) than in patients with epigastric symptoms (8, 4.7%) ($p < 0.001$). Antacid in monotherapy was more frequently indicated in patients with epigastric symptoms (122, 71.3%) than in patients with retrosternal symptoms (177, 45.4%) and in those with overlapping symptoms (257, 38.9%) ($p < 0.001$) (Table 4).

Patients with retrosternal symptoms, were found to have significant differences when they received a treatment with alginates-antiacids (mean difference post-pre GIS 1.22 (SD 4.40)) ($p = 0.001$) and with antiacids in monotherapy (mean difference post-pre GIS 0.79 (SD 3.94)) ($p < 0.001$). Similarly, patients with overlapping symptoms, were found to have significant differences when they received a treatment with alginates-antiacids (mean difference post-pre GIS 4.11 (SD 6.47)) ($p = 0.001$) and with antiacids in monotherapy (mean difference post-pre GIS 2.35 (SD 5.88)) ($p = 0.001$) (Table 4).

Table 3

Pre, post, and post-pre GERD Impact Scale Scores in patients attending Spanish community pharmacies, classified by symptom groups (epigastric, retrosternal, and overlapping), from June to October 2022.

Group of patients	GERD impact scale (pre) (mean, SD)	GERD impact scale (post) (mean, SD)	GERD impact scale (post-pre) (mean, SD)	p value
Epigastric symptoms	30.73 (3.24)	32.61 (3.49)	1.88(3.82)	0.852
Retrosternal symptoms	30.79 (4.75)	31.89 (4.59)	1.09 (4.28)	<0.001
Overlapping symptoms	24.39 (6.75)	27.57 (6.30)	3.18 (6.01)	<0.001
Total	27.32 (6.58)	29.65 (5.92)	2.33 (5.32)	<0.001

p-value was calculated by t-student.

3.4. Impact of interventions on patients' satisfaction with the pharmaceutical care received (PREMs)

Overall, patients' satisfaction with the pharmaceutical care received was unanimous (99.2%). In addition, patients with epigastric symptoms (91.8%) and those with retrosternal symptoms (90.0%) were more likely to perceive improvement in their symptoms than patients with overlapping symptoms (77.4%), ($p < 0.001$) (Table 1, Appendix C).

4. Discussion

This study evaluated the impact of an algorithm designed for implementation in the community pharmacy, to manage patients with upper-gastrointestinal symptoms. We found that the symptomatology and quality of life of patients with retrosternal symptoms and those with overlapping symptoms improved after the pharmaceutical intervention. In contrast, patients with epigastric symptoms, did not show a significant difference in the GIS scale score after the community pharmacy intervention, regardless of the implemented intervention. This could be explained by the relatively small number of patients with epigastric symptoms in the study and by the lower severity of their symptoms. In contrast, patients with epigastric symptoms and those with retrosternal symptoms were more likely to perceive improvement in their symptoms than patients with overlapping symptoms.

Previous algorithms have been developed to support pharmacists in the management of patients with mild upper-gastrointestinal symptoms (Boardman et al., 2015) or GERD (Holtmann et al., 2011; Tytgat et al., 2008). These algorithms are mainly based on treatment with OTC medication and on highlighting alarming characteristics that indicate which patients should be referred directly to their GP. One of these previous algorithms (Tytgat et al., 2008) described as at the self-care level, OTC medications (antacids, alginate-antacids or low-dose PPIs) played a relevant role for relieving GERD symptoms, and if patients have persistent symptoms, the pharmacist should refer them to the primary care level. Another algorithm was focused on the use of PPI for GERD (Holtmann et al., 2011). The third algorithm, which supported pharmacists in the management of uncomplicated FD and reflux (Boardman et al., 2015), concluded that antacids and alginates were more suitable for the treatment of mild or occasional symptoms, whereas PPIs were more useful for the treatment of more serious or frequent symptoms. However, they include no other interventions. In contrast, our algorithm includes not only interventions related to pharmacological and medical referral but also to patients' education regarding healthy habits and non-pharmacological prescriptions.

In our study, the intervention centered on the referral of patients to their GP did not show a significant difference in the patients' GIS scale score. This could be partially explained by the fact that only 35% of patients who were referred to their GP attended the medical appointment. However, there were no differences between those patients who attended the medical appointment and those who did not. Interventions related to education on healthy habits and prescription of pharmacological and non-pharmacological prescription resulted in a significant improvement in both patients' symptomatology and quality of life. Education on healthy habits (toxic habits, diet and physical exercise) should always be incorporated in the management of patients with upper-gastrointestinal symptoms (MacFarlane, 2018), as is recommended by the American Gastroenterological Association (Yadlapati et al., 2022). Moreover, according to a previous study, education on healthy habits led to an increase in patients' knowledge and a decrease in the severity of GERD (Finley et al., 2009).

We found that antiacids in monotherapy and alginates in combination with antiacids were associated to an improvement in the patients' GIS scale score. A previous systematic review and meta-analysis also suggested that alginates be considered as a first-line treatment could be the mild symptoms of GERD (Leiman et al., 2017). PPIs did not show a significant difference in their GIS scale score, regardless the patient's

Table 4

Description of various pharmacological treatments and their impact on GERD Impact Scale Scores (pre, post, post-pre) in patients visiting Spanish community pharmacies, classified by symptom groups (epigastric, retrosternal, and overlapping), June–October 2022.

Treatments	N (%)	<i>p</i> -value ¹	GERD impact scale (pre) (mean, SD)	GERD impact scale (post) (mean, SD)	GERD impact scale (post-pre) (mean, SD)	<i>p</i> -value ²
Alginates + antiacids						
		< 0.001				
Epigastric symptoms	8/171 (4.7)		30.50(3.02)	31.75(2.82)	1.25(2.82)	0.928
Retrosternal symptoms	96/390 (24.6)		30.14 (5.14)	31.35 (4.58)	1.22 (4.40)	0.001
Overlapping symptoms	163/660 (24.7)		23.60 (6.93)	27.71 (6.07)	4.11 (6.47)	0.001
Total	267/1221 (21.9)		26.16 (7.02)	29.14 (5.77)	2.99 (5.88)	0.002
Antiacids in monotherapy						
		< 0.001				
Epigastric symptoms	122/171(71.3)		31 (3.09)	32.70 (3.64)	1.70 (3.72)	0.420
Retrosternal symptoms	177/390 (45.4)		31.67(4.25)	32.46 (4.41)	0.79 (3.94)	< 0.001
Overlapping symptoms	257/660 (38.9)		25.63 (6.39)	27.98 (6.33)	2.35 (5.88)	0.001
Total	556/1221 (45.5)		28.73 (5.92)	30.44 (5.73)	1.71 (4.93)	< 0.001
PPIs						
		0.571				
Epigastric symptoms	7/171 (4.1)		27.43 (3.10)	32.14 (2.54)	4.71 (2.87)	0.061
Retrosternal symptoms	23/390 (5.9)		30.17 (4.66)	32.13 (2.83)	1.96 (4.53)	0.659
Overlapping symptoms	41/660 (6.2)		24.90 (5.96)	28.27 (5.67)	3.37 (4.63)	0.636
Total	71/1221 (5.8)		26.86 (5.82)	29.90 (5.02)	3.04 (4.49)	0.074

p value¹: comparison of the distribution of each pharmacological treatment within each symptom group (epigastric, retrosternal, overlapping). *p*-value was calculated by the weighted X² test.

p value²: comparison of GERD impact scale score pre and post of each pharmaceutical treatment within each symptom group (epigastric, retrosternal, overlapping). *p*-value was calculated by t-Student.

PPI, proton pump inhibitors.

symptoms. A meta-analysis described how patients with visceral hypersensitivity, or with unrelated acid exposure symptoms (as in patients with atypical symptoms such as dyspepsia) may have a lower response to treatment (Savarino et al., 2017).

To our knowledge, the impact of pharmaceutical interventions according to the patient's symptoms had not been evaluated to date. At baseline, patients with overlapping symptoms had a lower score in the GIS scale and presented alarming criteria more frequently than patients with epigastric or retrosternal symptoms, as in previous studies (Kaji et al., 2010; Lei et al., 2019). These patients showed a more pronounced improvement in their symptoms and quality of life after the interventions. The implementation of education on healthy habits and the indication of both pharmacological and non-pharmacological prescription may have contributed to this improvement. Patients with retrosternal symptoms showed a less marked improvement in their symptomatology and unlike patients with overlapping symptoms, the indication of non-pharmacological prescription did not contribute to this positive improvement. Non-pharmacological prescription, including nutraceutical treatment, plant based treatment or probiotics have shown benefits in some previous studies, but further evidence is needed to clarify the level of impact (Cheng and Ouwehand, 2020; Lacy et al., 2012; Wang et al., 2020). Given that the impact of the interventions varied according to the patient's main symptomatology, the use of the GIS scale as a tool to detect the different features of the patients with upper-gastrointestinal symptoms is an efficient way to personalize the strategies which need to be implemented in each patient.

We found that patients showed high levels of satisfaction with the attention received in the community pharmacy, higher than the range from 70 to 75% previously reported (Naser and Abu Sbeat, 2022; Pinto et al., 2014), and strengthened the role of the community pharmacy in the healthcare system. This percentage was lower with regard to the impact of the intervention on the patient's symptomatology, particularly among those with overlapping symptoms.

This study has several limitations. Due to the COVID-19 pandemic,

follow-up data collection after the 14-day intervention could not be face-to-face, but the study monitor evaluated the information received by the patients. Ten percent of the initially included patients were lost to follow-up. However, there were no differences in patient characteristics and similar percentages were lost in the three groups of patients regarding their symptoms. Another limitation could be that it does not consider other patient characteristics such as patient diseases and treatments that could affect the variables under study. However, patient use of gastrolesional medications and diagnosis of digestive disorders were recorded and examined to determine correlations and describe the population. We couldn't find any significant results.

5. Conclusion

In summary, the implementation of a pharmaceutical service based on an algorithm developed in consensus with general practitioners and gastroenterologists, showed a positive impact on the symptoms and quality of life of patients with upper-gastrointestinal symptoms. This improvement was significant in patients with retrosternal and overlapping symptoms, but not in patients with epigastric symptoms, probably due to the lower severity of their symptoms. Interventions based on health education as well as a pharmaceutical service prescription (alginates, antacids and other OTC prescriptions) contributed to these improvements. The inclusion in the study of PROMs and PREMs allowed the assessment of health outcomes such as patients' quality of life and symptomatology as well as patient satisfaction with the pharmaceutical care received.

Funding

This study was funded by Reckitt and supported by the Spanish Society of Family and Community Pharmacy (SEFAC). (Grant number: SEFAC 1.19). The funders were not involved in any aspect of the design of this study, management, analysis, and interpretation of data; writing

of the report or decision to submit it for publication.

Patient consent statement

Informed consent was obtained from all subjects involved in the study.

CRediT authorship contribution statement

María Puig-Moltó: Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Software, Investigation, Formal analysis, Data curation. **Blanca Lumbreras:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Software, Project administration, Methodology, Investigation, Formal analysis, Data curation, Conceptualization. **Juan Manuel Mendive:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization. **Elsa López-Pintor:** Writing – review & editing, Writing – original draft, Visualization, Validation, Supervision, Resources, Project administration, Methodology, Investigation, Funding acquisition, Data curation, Conceptualization.

Declaration of competing interest

Elsa López-Pintor is a member of the SEFAC Scientific Committee. ELP and JMM has previously worked as an external advisor for Reckitt. However, this has not influenced any aspect of this research or the work presented.

All the authors have completed the ICMJE uniform disclosure form at www.icmje.org/coi_disclosure.pdf and declare: no support from any organisation for the submitted work; no financial relationships with any organizations that might have had an interest in the submitted work in the previous three years; no other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.

Data availability

Data will be made available on request.

Acknowledgments

We would like to thank Reckitt) and the Spanish Society of Family and Community Pharmacy (SEFAC) for funding and supporting this study and for the trust placed in our research team to design and carry it out. To Havas Medea Madrid for facilitating this research. To Professor Roger Jones, author of the GIS questionnaire, for his kindness and facilities in using the GIS questionnaire in this study. To Jessica Gorlin for language editing.

The authors would like to thank the following community pharmacist researchers for their excellent collaboration in the fieldwork of the project:

Adsuar Meseguer, Gonzalo Miguel; Alonso Pérez, Eva María; Amigó Avellán, María; Andraca Iturbe, Leire; Andrés Ferrándiz, Juan Miguel; Arenas Jové, Silvana; Argüello Uña, Sofía; Arrizabalaga Seminario, Ana; Aura Terol, Emilio; Azorín Brotons, Mar; Azorin Sanchez, María Dolores; Barbera Sabater, Elena; Barrio Vega, Noelia; Berengena Manchado, Manuel; Bernabéu Cerda, Julia; Bernabéu, Carla; Bertomeu Mullor, Marta; Brocal Pérez, Paula; Brú Hernández, Francisco; Buforn Guardiola, María; Cabrera Argudo, Isabel; Cabrera Flores, Andrés; Calero Vazquez, Javier; Calleja Bonifacio, Lorena; Campos Davó, Alicia; Cano Hernandez, Juan Antonio; Cantos Azorín, María Cristina; Casillas González, María; Centella Villatoro, María del Rosario; Centelles Forner, Santiago; Cerdà Blázquez, Veronica; Climent Benitez, Ignacio; Conejero Silvé, Ester; Corrales Lozano, Rocio; Cortés Fernández, María Esther; Costa Ballester, María José; de la Cuesta Barrutia, Jon; De la Fuente Cid, Ricardo; De la Ossa Rubio, Virgilio; De Moya Sagredo, Ana; Díaz Jiménez, Cristina; Díaz-Heredero Lozano, Elena; Doce Marcos, Patricia;

Dolz Martinez, Julia; Doménech Martí, Joan; Domingo Simón, Cristina; Eddaoui, Bahija; Egío Morales, Andrea; Farrero Gonzalez, Daniel; Fernández Gómez, Ignacio; Fernández Otero, María Dolores; Fernandez Paredes, Patricia; Ferrández Candela, Adelaida; Fontecha González, Gonzalo; Gago Casanova, Leticia; Galán Vázquez, María Pilar; Galindo Moreno, Alicia; Gallar Martínez, Víctor; García Albert, Carlos; García García, Pablo; García Gómez, Marina; García Martin, Diana; García Nicolas, Paloma; García Sevillano, Luis; García Urbano, Sonia; García-Moreno García-Pardo, Ana Irene; Gil Lázaro, Manuel Miguel; Gil Reina, Imelda; Gil Rodríguez, Juan; Giménez, Alejandra; Gómez Martínez, Jesús Carlos; Gómez Ramos, Aitana; González Barrios, Fernando; González Cantero, Raquel; González Carballo, Alba; González De La Portilla, Mónica; González Orts, Irene; González Pérez, Inmaculada; Granero Guijarro, Sandra; Griñán Pozo, José Javier; Guerrero García, Verónica; Guijarro Folgueral, Vicente; Haro Limiñana, Néstor; Hernández Gómez, Alejandro; Hernández Sánchez, Miguel; Herrero Rovira, Celia; Hidalgo Luna, Cristina; Hortelano Muñoz, Lali; Ibáñez, Andrea; Iborra Bou, José; Jaraiz Magariños, Irene; Jardim Espí, Idenia Marilín; Jimenez Moreno, Inmaculada; Jimenez Sabater, Angel; Jordá Sempere, Luis; Lahosa Tortajada, Gema; Lloret Pajares, David; Llusá Bayés, Ferrán; Lomo Casanueva, Julia; López Muñoz, Brígida; López Villodre, Pilar; López-Anguas Sánchez, Cristina; Lucas Suero, María Emma; Maestre Aguilar, Juan; Maiz Gregores, Helena; Malo Berrozpe, Ruth; Mancebo González, Ana Belén; Marín Ciria, Eva; Marín González, Patricia; Márquez de Prado Mena, Emilio; Martín Navarro, Esther; Martínez García, Olga María; Martínez García, Rosa María; Martínez Pardo, Pablo; Martínez Sánchez, Sara; Martínez Vicente, María Pilar; Martínez-Canales Calzadilla, Antonio Jesús; Mateos Sánchez, Mercedes; Megias Ruano, Marina; Mejido Ares, Yaiza María; Merelo de Barbera Sanroma, Alicia; Merino Lecea, Andrea; Migon Gonzaga, Laura; Miñarro Ortín, Jorge; Mira Sogorb, María; Miralles López, Francisca; Molina Laborda, Santiago; Monllor Corcoles, Blanca; Morcillo Cobo, José María; Moreno Ramos, Cristina María; Mugueta Jusué, María; Mulet Chorro, Cristina; Muñoz Cascajero, Adrián; Muñoz García, Cristina; Muñoz Monllor, Rocio; Mut Cholbi, Victor; Navarro Ribera, Patricia; Navarro Toral, Carmen; Nicolás Martínez, María José; Oliver Cazorla, Encar; Ortega Melero, Sagrario; Ortiz López, Oscar; Otero Coves, Adolfo; Palma López, Silvia; Páramo García, Rocio; Pardo Dávila, Sara María; Perea Tortosa, Carmen María; Pereira Gonzalez, Yanira; Pérez Alcaraz, Lorena; Pérez Belda, Elena; Pérez Martínez, Laura; Pérez Miguel, Alicia; Pérez Rabasco, Ana Isabel; Perseguer Torregrosa, Zeneida; Polanco Abad, María Luisa; Porta Barbero, Blanca; Puerta Beteta, María Cristina; Puerta Martínez, Rosa María; Puig Sapena, Ana María; Queiro Candal, Nerea; Ramón Oliver, Rosa María; Reolid Gisbert, Francisco; Rico Parreño, Carlos; Ripoll Tornel, José; Rodríguez Sampedro, Ana; Rodriguez Sánchez-Camacho, Miriam; Rojo Arribas, Itziar; Román Molina, Alvaro; Rubio Rubio, Francisco Ignacio; Ruiz López, Eva María; Ruiz Lozano, Francisca; Ruiz Román, Andrea; Salar Pomares, Jose Luis; Salha Pla, Daniel; Sampelayo Condado, Rodrigo; Sánchez Aguilar, Mar; Sánchez de la Cruz, María Teresa; Sánchez Gutiérrez, Eva; Sánchez Martínez, Rafael; Sánchez Riquelme, Marina; Sanz Sahagun, Blanca; Seva Compañy, Estrella; Sohm, Amanda; Sohoreanu, Alexandra; Soler Miret, María Victòria; Soler Vicente, Cristina; Soriano Balcázar, Antonio; Taverner Caselles, Elisa; Valero García, Noelia; Vañó Belda, María José; Verdú Pérez, Lorena; Verdú Sala, María Cristina; Vidal de la Peña Solis, Gabriela; Zarco Llorens, Claudia.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.yjmed.2024.107885>.

References

- Boardman, H.F., Delaney, B.C., Haag, S., 2015. Partnership in optimizing management of reflux symptoms: a treatment algorithm for over-the-counter proton-pump

- inhibitors. *Curr. Med. Res. Opin.* 31, 1309–1318. <https://doi.org/10.1185/03007995.2015.1047745>.
- Bosman, M., Smeets, F., Elsenbruch, S., Tack, J., Simrén, M., Talley, N., Winkens, B., Masclee, A., Keszhelyi, D., 2023. Placebo response in pharmacological trials in patients with functional dyspepsia—a systematic review and meta-analysis. *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 35, e14474 <https://doi.org/10.1111/nmo.14474>.
- Cheng, J., Ouwehand, A.C., 2020. Gastroesophageal reflux disease and probiotics: a systematic review. *Nutrients* 12, 132. <https://doi.org/10.3390/nu12010132>.
- Choung, R.S., Locke, G.R., Schleck, C.D., Zinsmeister, A.R., Talley, N.J., 2012. Overlap of dyspepsia and gastroesophageal reflux in the general population: one disease or distinct entities? *Neurogastroenterol. Motil. Off. J. Eur. Gastrointest. Motil. Soc.* 24 (229–234), e106 <https://doi.org/10.1111/j.1365-2982.2011.01845.x>.
- de Bortoli, N., Tolone, S., Frazzoni, M., Martinucci, I., Sgherri, G., Albano, E., Ceccarelli, L., Stasi, C., Bellini, M., Savarino, V., Savarino, E.V., Marchi, S., 2018. Gastroesophageal reflux disease, functional dyspepsia and irritable bowel syndrome: common overlapping gastrointestinal disorders. *Ann. Gastroenterol.* 31, 639–648. <https://doi.org/10.20524/aog.2018.0314>.
- Eusebi, L.H., Ratnakumaran, R., Bazzoli, F., Ford, A.C., 2018a. Prevalence of dyspepsia in individuals with gastroesophageal reflux-type symptoms in the community: a systematic review and meta-analysis. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 16, 39–48.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2017.07.041>.
- Eusebi, L.H., Ratnakumaran, R., Yuan, Y., Solaymani-Dodaran, M., Bazzoli, F., Ford, A.C., 2018b. Global prevalence of, and risk factors for, gastro-oesophageal reflux symptoms: a meta-analysis. *Gut* 67, 430–440.
- Finley, K., Giannamore, M., Bennett, M., Hall, L., 2009. Assessing the impact of lifestyle modification education on knowledge and behavior changes in gastroesophageal reflux disease patients on proton pump inhibitors. *J. Am. Pharm. Assoc. JAPhA* 49, 544–548. <https://doi.org/10.1331/JAPhA.2009.08004>.
- Ford, A.C., Marwaha, A., Sood, R., Moayyedi, P., 2015. Global prevalence of, and risk factors for, uninvestigated dyspepsia: a meta-analysis. *Gut* 64, 1049–1057. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307843>.
- Geeraerts, A., Van Houtte, B., Clevers, E., Geysen, H., Vanuytsel, T., Tack, J., Pauwels, A., 2020. Gastroesophageal reflux disease-functional dyspepsia overlap: do birds of a feather flock together? *Am. J. Gastroenterol.* 115, 1167–1182. <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000619>.
- Goh, K.-L., Lee, Y.-Y., Leelakusolvong, S., Makmun, D., Maneerattanaporn, M., Quach, D. T., Raja Ali, R.A., Sollano, J.D., Tran, V.H., Wong, R.K.-M., 2021. Consensus statements and recommendations on the management of mild-to-moderate gastroesophageal reflux disease in the southeast Asian region. *JGH open open access. J. Gastroenterol. Hepatol.* 5, 855–863. <https://doi.org/10.1002/jgh3.12602>.
- Holtmann, G., Bigard, M.-A., Malfertheiner, P., Pounder, R., 2011. Guidance on the use of over-the-counter proton pump inhibitors for the treatment of GERD. *Int. J. Clin. Pharmacol. Ther.* 33, 493–500. <https://doi.org/10.1007/s11096-011-9489-y>.
- Kaji, M., Fujiwara, Y., Shiba, M., Kohata, Y., Yamagami, H., Tanigawa, T., Watanabe, K., Watanabe, T., Tominaga, K., Arakawa, T., 2010. Prevalence of overlaps between GERD, FD and IBS and impact on health-related quality of life. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 25, 1151–1156. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06249.x>.
- Lacy, B.E., Talley, N.J., Locke, G.R., Bouras, E.P., DiBaise, J.K., El-Serag, H.B., Abraham, B.P., Howden, C.W., Moayyedi, P., Prather, C., 2012. Review article: current treatment options and management of functional dyspepsia. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 36, 3–15. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2012.05128.x>.
- Lei, W.-Y., Chang, W.-C., Wen, S.-H., Wong, M.-W., Hung, J.-S., Yi, C.-H., Liu, T.-T., Hsu, C.-S., Orr, W.C., Vaezi, M.F., Pace, F., Hsieh, T.-C., Chen, C.-L., 2019. Impact of concomitant dyspepsia and irritable bowel syndrome on symptom burden in patients with gastroesophageal reflux disease. *J. Formos. Med. Assoc.* 118, 797–806. <https://doi.org/10.1016/j.jfma.2018.12.002>.
- Leiman, D.A., Riff, B.P., Morgan, S., Metz, D.C., Falk, G.W., French, B., Umscheid, C.A., Lewis, J.D., 2017. Alginate therapy is effective treatment for GERD symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Dis. Esophagus* 30, 1–9. <https://doi.org/10.1093/dote/dow020>.
- López-Pintor, E., Puig-Moltó, M., Lumbreras, B., 2022. EsReflux protocol: epidemiological study of heartburn and reflux-like symptoms in Spanish community pharmacies. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 19, 9807. <https://doi.org/10.3390/ijerph19169807>.
- MacFarlane, B., 2018. Management of gastroesophageal reflux disease in adults: a pharmacist's perspective. *Integr. Pharm. Res. Pract.* 7, 41–52. <https://doi.org/10.2147/IPRP.S142932>.
- Naser, A.Y., Abu Sbeat, B.S., 2022. Satisfaction with community pharmacies services in Jordan: a cross-sectional study. *Saudi Pharm. J. SPJ* 30, 1646–1651. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2022.09.007>.
- Pinto, A.R., Machado, A., Gonçalves, E., Salsas, L., Vicente, T., Ribeiro, M.I.B., Pinto, I.C. J.F., 2014. Users satisfaction regarding the service provided in community pharmacies. *Adv. Pharmacol. Pharm.* 2, 18–29. <https://doi.org/10.13189/app.2014.020202>.
- Puig-Moltó, M., Lumbreras, B., López-Pintor, E., 2023. Prevalence and risk factors of upper gastrointestinal symptoms in community pharmacies in Spain: a cross-sectional study. *Front. Pharmacol.* 14.
- Rey, E., Elola-Olaso, C.M., Rodríguez-Artalejo, F., Locke, G.R., Díaz-Rubio, M., 2006. Prevalence of atypical symptoms and their association with typical symptoms of gastroesophageal reflux in Spain. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.* 18, 969–975. <https://doi.org/10.1097/01.meg.0000230081.53298.03>.
- Rome IV Criteria, 2016. Rome Found. URL. <https://theromefoundation.org/rome-iv/rome-iv-criteria/>.
- Savarino, E., Zentilin, P., Marabotto, E., Bodini, G., Della Coletta, M., Frazzoni, M., de Bortoli, N., Martinucci, I., Tolone, S., Pellegatta, G., Savarino, V., 2017. A review of pharmacotherapy for treating gastroesophageal reflux disease (GERD). *Expert. Opin. Pharmacother.* 18, 1333–1343. <https://doi.org/10.1080/14656566.2017.1361407>.
- Tytgat, G.N., Mccoll, K., Tack, J., Holtmann, G., Hunt, R.H., Malfertheiner, P., Hungin, A. P.S., Batchelor, H.K., 2008. New algorithm for the treatment of gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 27, 249–256. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03565.x>.
- Wang, Y.-P., Herndon, C.C., Lu, C.-L., 2020. Non-pharmacological approach in the Management of Functional Dyspepsia. *J. Neurogastroenterol. Motil.* 26, 6–15. <https://doi.org/10.5056/jnm19005>.
- Yadlapati, R., Gyawali, C.P., Pandolfino, J.E., 2022. AGA clinical practice update on the personalized approach to the evaluation and management of GERD: expert review. *Clin. Gastroenterol. Hepatol. Off. Clin. Pract. J. Am. Gastroenterol. Assoc.* 20, 984–994.e1. <https://doi.org/10.1016/j.cgh.2022.01.025>.